

について出願予定である。

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・導光ファイバーの開発)

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装置の実用化を目指している。レーザー装置およびそれに接続される伝送処置具の光学特性や操作性の向上を図るとともに、視認識および施術に必要なガイド光と炭酸ガスレーザー光の出力要求値を生体ブタによる動物実験により把握し、開発装置はこれらの目標を達成できる見通しを得た。

A. 研究目的

従来の高周波電気メスと比較して、安全性、操作性に優れたレーザーESDを実現するため、ESDの要求に合わせたレーザー装置および導光ファイバーを開発する。特に前年度においては性能不十分であったφ530μm径中空ファイバーのガイド光出力を向上させる。改良を加えたレーザー装置および伝送処置具を用いて、施術の部位あるいは粘膜切開や粘膜下層剥離等の各施術工程に適したレーザー出力を、生体ブタ動物実験により把握し、レーザーESDの要求目標値が十分達成できるかの判断を行なう。

さらに内視鏡スコープに挿入される処置具においては、滅菌処理方法について検討し、その有効性を評価する。

B. 研究方法

前年度の研究により、レーザー光の取り出し光路を水平方向に変更し、操作性や光学

特性において改善が認められたレーザー装置を使用した。さらに個々の光学素子を見直し、特にガイド光の取り出し効率を向上した。レーザー装置の性能評価および生体ブタによるESD施術実験では、導光ファイバーは全て内径φ530μm、長さ2.6mの細径中空ファイバーを採用した。これを挿入する処置具の外装構造も中空ファイバー自体にストレスが付与されないような構造に改造した。

動物実験は、生体ブタの胃内において幾つかの施術部位を設定し、内視鏡先端の曲げ状況が異なる状況において、レーザー出力目標値が妥当かどうか検証した。

処置具の滅菌処理方法については、γ線照射滅菌とEOG滅菌を行い、滅菌の有効性ととともに、導光ファイバーの光学的特性や処置具を構成する部材の機械的特性について評価した。

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われた。

C. 研究結果

レーザー装置本体と導光ファイバーの改善により、視認識および施術に必要なガイド光と炭酸ガスレーザー光の出力要求値を生体ブタ動物実験により把握した。具体的には、視認識に必要なガイド光出力値は0.2mW以上、また施術に必要な炭酸ガスレーザー光出力値は、施術部位や施術工程により異なるが、施術範囲を特定するマーキングでは5W、粘膜切開および粘膜下層剥離では4~13W、止血処理には5~8W程度が適当であった。上記レーザー光の出力要求値は、内径φ530μm、長さ2.6mの中空ファイバーによって伝送可能であることを確認した。

一方、処置具構造においては、実装組立時および発熱時に、中空ファイバーと外装チューブ間において応力が蓄積し、中空ファイバーの機械強度が低下するという問題が発生した。この対策として中空ファイバーと外装チューブ間に摺動機構を設け、中空ファイバーへの印加応力を緩和する改良を行なった。

伝送処置具の滅菌処理は、γ線照射滅菌およびEOG滅菌を実施し、滅菌処理前後において導光ファイバーの光学特性を評価し、共に顕著な劣化は見られなかった。しかしながらγ線照射滅菌においては、導光ファイバーを挿入するPTFE製外装チューブに顕著な脆性劣化が見られ、本処置具の滅菌処理方法としては不適と判断した。

D. 考察

本研究により開発したレーザー装置および導光ファイバーは、ESD施術に必要なレーザー出力の要求値を達成できると考える。但し製品化を実現するには、導光ファイバーの透過率のさらなるばらつきを低減し、ファイバー発熱の冷却効率最適化や使用時における導光ファイバーの破断確率の見極めの検討が今後必要である。また止血能力については、高周波電気メスよりも大きな優位性が認められないため、止血専用の処置具先端構造の検討も必要と考える。

E. 結論

内径φ530μm、長さ2.6mの中空導光ファイバーを用いて、レーザーESD施術におけるガイド光およびCO₂レーザー光の出力要求値を達成できる見通しを得た。また処置具の滅菌処理はEOG滅菌が有効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
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。このうち 1 件は日本特許として登録され、また 2 件を外国特許出願中である。さらに現在導光ファイバーの健全性のモニタリング方法に関連して、特許出願を準備中である。

2. 実用新案登録

特になし。

3. その他

関連特許の状況を調査した結果、現時点においては、本開発の実施を妨げる第三者保有の障害特許は見当たらない。

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)
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

研究分担者 川上 浩司、田中 司朗 京都大学大学院医学研究科

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を用いたレーザーESD装置開発のための、前臨床試験及び臨床研究の計画支援を行った。開発機器システムの構成の評価、in vitro、in vivo 実験による安全性、有効性の検証方法の計画支援を行い、今年度は、2度目のPMDA薬事戦略事前相談に持ち込むことが出来た。

A. 研究目的

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を用いたレーザーESD装置開発のための、前臨床試験及び臨床研究計画を支援することを目的とした。

B. 研究方法

開発機器システムの構成の評価を行った。また、ブタ切除胃を用いた in vitro、及び生体ブタを用いた in vivo 実験による安全性、有効性の検証方法を検討した。

PMDAの2度目の薬事戦略事前相談に向けて、システム構成、ハードウェアの評価状況、in vitro、in vivo 実験による安全性、有効性を整理した。

(倫理面への配慮)

本課題で行う、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。

C. 研究結果

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。今年度、PMDAの2度目の薬事戦略事前相談を受け、対面相談に向けての安全性・有効性について、以下の事項が明らかになった。

- ・ファイバーと曲げ強度、柔軟性がどの程度保証できるのか、内視鏡側で屈曲制限を加えて使うとかの形にすることもありえる。
- ・動物での評価で基本的に十分と考えているようだが、その根拠となる説明が必要。人での試験については、治験とはいかなくとも臨床試験は必要である。
- ・電気メスの経験があってもレーザのト

レーニングは必要と思う。どのようなトレーニングが必要かは、説明する必要がある。

D. 考察

これまでの結果で、開発品のスペックがほぼ決定した。来年度は、in vitro、in vivo 安全性を検証した上で、PMDA の対面相談を受け、臨床試験の規模を決定し、臨床試験計画を作成する。

E. 結論

来年度は、最終システム構成を決定し、in vitro、in vivo 安全性を検証した上で、PMDA 薬事対面相談を受け、臨床試験計画を作成する。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

【川上 浩司】

(英文原著)

1. Ueyama H, Hinotsu S, Tanaka S, Urushihara H, Nakamura M, Nakamura Y, Kawakami K. A survey of non-small cell lung cancer patients with meningeal carcinomatosis in Japan: incidence and medical resource consumption. *Advances in Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 37(4):259-268, 2014..
2. Hamada S, Shibata A, Urushihara

H, Sengoku S, Suematsu C, and Kawakami K. Transaction cost analysis of new drug application affairs in Japan: a case study of a multinational pharmaceutical company. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, in press, 2014.

3. Yamauchi Y, Kawashima Y, Urushihara H, Kita F, Kobayashi Y, Hinotsu S, Nakagawa M, and Kawakami K. Survey to physician toward their understanding of regulatory environment of clinical trials in Japan. *General Medicine*, in press, 2014.
4. Onishi Y, Hinotsu S, Furukawa TA, and Kawakami K. Psychotropic prescription patterns among patients diagnosed with depressive disorder based on claims database in Japan. *Clinical Drug Investigation* 33(8):597-605, 2013.
5. Takabayashi N, Urushihara H, and Kawakami K. Biased safety reporting in blinded randomized clinical trials: meta-analysis of angiotensin receptor blocker trials. *PLoS ONE* 8(9):e75027, 2013.
6. Honjo Y, Horibe T, Ayaki T, Mori H, Komiya T, Takahashi R, and Kawakami K. Protein disulfide isomerase P5-immunopositive

- inclusions in patients with Alzheimer disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 38(3):601-609, 2013.
7. Ohara K, Kohno M, and Kawakami K. Localization of the anti-cancer peptide EGFR-lytic hybrid peptide in human pancreatic cancer BxPC-3 cells by immunohistochemistry. *Journal of Peptide Science* 19(8):511-515, 2013.
 8. Ohara K, Kohno M, Hamada T, and Kawakami K. Entry of a cationic lytic-type peptide into the cytoplasm via endocytosis-dependent and -independent pathways in human glioma U251 cells. *Peptides*, 50: 28-35, 2013.
 9. Furukawa TA, Onishi Y, Hinotsu S, Tajika A, Takeshima N, Shinohara K, Ogawa Y, Hayasaka Y, and Kawakami K. Prescription patterns following first-line SSRI/SNRIs for depression in Japan: a naturalistic cohort study based on a large claims database. *Journal of Affective Disorders* 150(3): 916-922, 2013.
 10. Hamada S, Hinotsu S, Ishiguro H, Toi M, and Kawakami K. Cross-national comparison of medical costs shared by payers and patients: a case of postmenopausal women with early-stage breast cancer based on assumption case scenarios and reimbursement fees. *Breast Care* 8(4):282-288, 2013..
 11. Onishi Y, Hinotsu S, Nakao YM, Urushihara H, and Kawakami K. Economic evaluation of pravastatin for primary prevention of coronary artery disease based on risk prediction from JALS-ECC in Japan. *Value in Health Regional Issues*, 2: 5-12, 2013.
 12. Seto K, Shoda J, Horibe T, Warabi E, Ishige K, Yamagata K, Kohno M, Yanagawa T, Bukawa H, and Kawakami K. Interleukin-4 receptor alpha-based hybrid peptide effectively induces antitumor activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncology Reports*, 29: 2147-2153, 2013.
 13. Tokumasu H, Hinotsu S, Kita F, and Kawakami K. Predictive value of clinical chorioamnionitis in extremely premature infants. *Pediatrics International*, 55: 35-38, 2013.
 14. Horibe T, Torisawa A, Akiyoshi R, Hatta-Ohashi Y, Suzuki H, and Kawakami K. Transfection efficacy of normal and cancer cell lines and monitoring of promoter activity by

- single-cell bioluminescence imaging. Journal of Biological Chemical Luminescence, DOI 10.1002/bio.2508, 2013.
15. Ogawa A, Hinotsu S, and Kawakami K. Does late morning waking-up affect sleep during the following night in patients with primary insomnia? Biological Ryhthm Research, 44: 938-948, 2013.
 16. Kawamoto M, Horibe T, Kohno M, and Kawakami K. HER2- targeted hybrid peptide that blocks HER2 tyrosine kinase, disintegrates cancer cell membrane and inhibits tumor growth in vivo. Molecular Cancer Therapeutics, 12: 384-393, 2013.
 17. Kawamoto M, Kohno M, Horibe T, Kawakami K. Immunogenicity and toxicity of transferrin receptor-targeted hybrid peptide as a potent anticancer agent. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 71: 799-807, 2013.
 18. Hiroi S, Sugiura K, Matsuno K, Hirayama M, Kuriyama K, Kaku K, and Kawakami K. A multicentre, phase III evaluation of the efficacy and safety of a new fixed-dose pioglitazone/glimepiride combination tablet in Japanese patients with type 2 diabetes. Diabetes Technology and Therapeutics, DOI10.1089/dia.2012.0246, 2013.
 19. Ohara K, Kohno M, Horibe T, and Kawakami K. Local drug delivery to a human pancreatic tumor via a newly designed multiple injectable needle. Molecular and Clinical Oncology, 1: 231-234, 2013.
- (著書および総説)
1. 川上 浩司. 「薬事申請を成功させるポイント：FDA 編」欧米中の薬事申請と関連書類事例. 技術情報協会, pp260-266, 2013.
 2. 川上 浩司. 「薬事から見た再生医療周辺技術とバイオマテリアル」幹細胞医療の実用化技術と産業展望 (江上美芽・水谷 学監修). シーエムシー出版, pp11-15, 2013.
 3. 川上 浩司. (朝倉正紀企画：循環器病学における臨床研究-いかに確実に臨床に還元するか-) . 医学のあゆみ, 244 (13) : 1093-1097, 2013.
 4. 川上 浩司. 医療イノベーションにおける創薬の出口戦略. 医薬ジャーナル増刊号「新薬展望 2013」. 49 (s-1) 25-29, 2013.
- 【田中 司朗】

- 1) Honyashiki M, Noma H, Tanaka S, Chen P, Ichikawa K, Ono M, Churchill R, Hunot V, Caldwell D, Furukawa TA. Specificity of CBT for depression: a contribution from multiple treatments meta-analyses. *Cogn Ther Res* 2014, in press.
- 2) Iguchi K, Hatano E, Yamanaka K, Tanaka S, Taura K, Uemoto S. The impact of posthepatectomy liver failure on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2014 Jan;38(1):150-8.
- 3) Katada H, Yukawa N, Urushihara H, Tanaka S, Mimori T, Kawakami K. Prescription patterns and trends in anti-rheumatic drug use based on a large-scale claims database in Japan. *Clinical Rheumatology* 2014, published online.
- 4) Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Yoshizawa S, Yachi Y, Tanaka S, Ohara N, Matsunaga S, Yamada T, Hanyu O, Sone H. Quantitative relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2014 Mar;15(3):202-14.
- 5) Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Yoshizawa S, Yachi Y, Tanaka S, Ohara N, Matsunaga S, Yamada T, Hanyu O, Sone H. Meta-analysis of the quantitative relation between pulse pressure and mean arterial pressure and cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2014 Mar 15;113(6):1058-65.
- 6) Marui A, Kimura T, Shiomi H, Tanaka S, Nishiwaki N, Hanyu M, Komiya T, Kita T, Sakata R, The CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2. Three-year outcome after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in patients with heart failure: From the CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014, published online.
- 7) Minakata K, Tanaka S, Ohkawa Y, Shimamoto M, Kaneko T, Takahara Y, Yaku H, Yamanaka K, Usui A, Tamura N, Sakata R. Long-term Outcomes of the Carpentier-Edwards Pericardial Valve in the Aortic Position in Japanese Patients. *Circ J* 2014, in press.
- 8) Ohnaka M, Marui A, Yamahara K, Minakata K, Yamazaki K, Kumagai M, Masumoto H, Tanaka S, Ikeda T, Sakata R. Effect of microRNA-145 to prevent vein graft disease in rabbits by regulation of smooth muscle cell phenotype. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014, published online.

- 9) Sumi E, Yamazaki T, Tanaka S, Yamamoto K, Nakayama T, Bessho K, Yokode M. The increase in prescriptions of bisphosphonates and the incidence proportion of osteonecrosis of the jaw after risk communication activities in Japan: a hospital-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2014, published online.
- 10) Tanaka S, Kuroda T, Sugimoto T, Nakamura T, Shiraki M. Changes in bone mineral density, bone turnover markers, and vertebral fracture risk reduction with once weekly teriparatide. *Curr Med Res Opin.* 2014, published online.
- 11) Tanaka S, Fukinbara S, Tsuchiya S, Suganami H, Ito YM. Current practice for the prevention and treatment of missing data in confirmatory clinical trials: A survey of Japan-based and foreign-based pharmaceutical manufacturers in Japan. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2014, in press.
- 12) Tanaka M, Ushijima K, Sung W, Kawakita M, Tanaka S, Mukai Y, Tamura K, Maruyama S. Association between social group participation and perceived health among elderly inhabitants of a previously methylmercury-polluted area. *Environ Health Prev Med* 2014, published online.
- 13) Ueyama H, Hinotsu S, Tanaka S, Urushihara H, Nakamura M, Nakamura Y, Kawakami K. Application of a self-controlled case series study to a database study in children. *Drug Safety*, published online.
- 14) Heianza Y, Arase Y, Saito K, Hsieh SD, Tsuji H, Kodama S, Tanaka S, Ohashi Y, Shimano H, Yamada N, Hara S, Sone H. Development of a screening score for undiagnosed diabetes and its application in estimating absolute risk of future type 2 diabetes in Japan: Toranomon Hospital Health Management Center Study 10 (TOPICS 10). *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):1051-60.
- 15) Honda K, Sone M, Tamura N, Sonoyama T, Taura D, Kojima K, Fukuda Y, Tanaka S, Yasuno S, Fujii T, Kinoshita H, Ariyasu H, Kanamoto N, Miura M, Yasoda A, Arai H, Ueshima K, Nakao K. Adrenal reserve function after unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *J Hypertens.* 2013 Oct;31(10):2010-7
- 16) Horikawa C, Kodama S, Tanaka S, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y,

- Shimano H, Yamada N, Saito K, Sone H. Diabetes and risk of hearing impairment in adults: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Jan;98(1):51-8.
- 17) Horikawa C, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Tanaka S, Takahashi A, Hanyu O, Araki A, Ito H, Tanaka A, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H. Dietary intake in Japanese patients with type 2 diabetes: Analysis from Japan Diabetes Complication Study. *J Diabete Invest* 2013, in press.
- 18) Kanematsu A, Tanaka S, Johnin K, Kawai S, Nakamura S, Imamura M, Yoshimura K, Higuchi Y, Yamamoto S, Okada Y, Nakai H, Ogawa O. A multi-center study of pediatric uroflowmetry data using patterning software. *J Pediatr Urol.* 2013 Feb;9(1):57-61.
- 19) Iguchi K, Hatano E, Yamanaka K, Tanaka S, Taura K, Uemoto S. The impact of posthepatectomy liver failure on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *World J Surg* 2013, published online.
- 20) Ito-Ihara T, Hong J, Kim O, Sumi E, Kim S, Tanaka S, Narita K, Hatta T, Choi E, Choi K, Miyagawa T, Minami M, Murayama T, Yokode M. An international survey of physicians regarding clinical trials: A comparison between Kyoto University Hospital and Seoul National University Hospital. *BMC Med Res Methodol* 13:130, 2013.
- 21) Kasai Y, Hatano E, Iguchi K, Seo S, Taura K, Yasuchika K, Mori A, Kaido T, Tanaka S, Shibata T, Shibata T, Uemoto S. Prediction of remnant liver hypertrophy after preoperative portal vein embolization. *European Surgical Research* 51(3-4):129-137, 2013.
- 22) Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S, Abe S, Sone H, Yokote K, Ishibashi S, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H; Japan Diabetes Complications Study Group. Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: the Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology.* 2013 Mar;120(3):574-82.
- 23) Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Hirasawa R, Yachi Y, Yoshizawa S, Tanaka S, Sone Y, Shimano H, Iida KT, Saito K, Sone H. Use of high-normal levels of hemoglobin A1C and fasting plasma glucose for diabetes screening and prediction - A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2013, published online.
- 24) Kodama S, Horikawa C, Fujihara K,

- Yoshizawa S, Yachi Y, Tanaka S, Ohara N, Matsunaga S, Yamada T, Hanyu O, Sone H. Quantitative relationship between body weight gain in adulthood and incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Obes Rev.* 2013, published online.
- 25) Kodama S, Tanaka S, Heianza Y, Fujihara K, Horikawa C, Shimano H, Saito K, Yamada N, Ohashi Y, Sone H. Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2013 Feb;36(2):471-9.
- 26) Kodama S, Horikawa C, Yoshizawa S, Fujihara K, Yachi Y, Tanaka S, Suzuki A, Hanyu O, Yagyu H, Sone H. Body weight change and type 2 diabetes. *Epidemiology.* 2013 Sep;24(5):778-779.
- 27) Kuroda T, Tanaka S, Saito M, Shiraki Y, Shiraki M. Plasma level of homocysteine associated with severe vertebral fracture in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 2013 Sep;93(3):269-75.
- 28) Marui A, Okabayashi H, Komiya T, Tanaka S, Furukawa Y, Kita T, Kimura T, Sakata R; CREDO-Kyoto Investigators. Impact of occult renal impairment on early and late outcomes following coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 Oct;17(4):638-43.
- 29) Moriya T, Tanaka S, Kawasaki R, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H, Yamashita H, Katayama S; for the Japan Diabetes Complications Study Group. Diabetic retinopathy and microalbuminuria can predict macroalbuminuria and renal function decline in Japanese type 2 diabetic patients: Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetes Care.* 2013 Sep;36(9):2803-9.
- 30) Nose M, Kodama C, Ikejima C, Mizukami K, Matsuzaki A, Tanaka S, Yoshimura A, Yasuno F, Asada T. ApoE4 is not associated with depression when mild cognitive impairment is considered. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013 Feb;28(2):155-63.
- 31) Ohno S, Hinotsu S, Murata K, Tanaka S, Kawakami K. A survey of non-small cell lung cancer patients with meningeal carcinomatosis in Japan: Incidence and medical resource consumption. *Adv Pharmacoeconom Drug Safety* 2013;2:133.
- 32) Sone H, Tanaka S, Tanaka S, Suzuki S, Seino H, Hanyu O, Sato A, Toyonaga T, Okita K, Ishibashi S, Kodama S, Akanuma Y, Yamada N; on behalf of

- the Japan Diabetes Complications Study Group. Leisure-time physical activity is a significant predictor of stroke and total mortality in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis from the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia*. 2013, published online.
- 33) Tanaka S, Kuroda T, Saito M, Shiraki M. Overweight/obesity and underweight are both risk factors for osteoporotic fractures at different sites in Japanese postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2013 Jan;24(1):69-76.
- 34) Tanaka S, Kuroda T, Yamazaki Y, Shiraki Y, Yoshimura N, Shiraki M. Serum 25-hydroxyvitamin D below 25 ng/mL is a risk factor for long bone fracture comparable to bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Metab* 2013, published online.
- 35) Tanaka S, Miyazaki T, Uemura Y, Kuroda T, Miyakawa N, Nakamura T, Fukunaga M, Ohashi Y, Ohta H, Mori S, Hagino H, Hosoi T, Sugimoto T, Itoi E, Orimo H, Shiraki M. Design of a randomized clinical trial of concurrent treatment with vitamin K2 and risedronate compared to risedronate alone in osteoporotic patients: Japanese Osteoporosis Intervention Trial-03 (JOINT-03). *J Bone Miner Metab*, published online.
- 36) Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Akanuma Y, Yamada N, Araki A, Ito H, Sone H, Ohashi Y; for the Japan Diabetes Complications Study Group; the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial Group. Predicting macro- and microvascular complications in type 2 diabetes: The Japan Diabetes Complications Study/the Japanese Elderly Diabetes Intervention Trial risk engine. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1193-9.
- 37) Tanaka S, Tanaka S, Iimuro S, Yamashita H, Katayama S, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Araki A, Sone H; on behalf of the Japan Diabetes Complications Study Group. Cohort Profiles: The Japan Diabetes Complications Study: a long-term follow-up of a randomised lifestyle intervention trial of type 2 diabetes. *Int J Epidemiol* 2013, published online.
- 38) Tanaka S, Uenishi K, Yamazaki Y, Kuroda T, Shiraki M. Low calcium intake is associated with high plasma homocysteine level in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab* 2013, published online.
- 39) Tanaka S, Yoshimura Y, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, Okumura R,

- Ito H, Ohashi Y, Akanuma Y, Yamada N, Sone H; for the Japan Diabetes Complications Study Group. Intakes of dietary fiber, vegetables, and fruits and incidence of cardiovascular disease in Japanese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3916-22.
- 40) Tanaka S, Yoshimura Y, Kawasaki R, Kamada C, Tanaka S, Horikawa C, Ohashi Y, Araki A, Ito H, Akanuma Y, Yamada N, Yamashita H, Sone H; for the Japan Diabetes Complications Study Group. Fruit intake and incident diabetic retinopathy with type 2 diabetes. *Epidemiology*. 2013 Mar;24(2):204-11.
- 41) Togo Y, Tanaka S, Kanematsu A, Ogawa O, Miyazato M, Saito H, Arai Y, Hoshi A, Terachi T, Fukui K, Kinoshita H, Matsuda T, Yamashita M, Kakehi Y, Tsuchihashi K, Sasaki M, Ishitoya S, Onishi H, Takahashi A, Ogura K, Mishina M, Okuno H, Oida T, Horii Y, Hamada A, Okasyo K, Okumura K, Iwamura H, Nishimura K, Manabe Y, Hashimura T, Horikoshi M, Mishima T, Okada T, Sumiyoshi T, Kawakita M, Kanamaru S, Ito N, Aoki D, Kawaguchi R, Yamada Y, Kokura K, Nagai J, Kondoh N, Kajio K, Yoshimoto T, Yamamoto S. Antimicrobial prophylaxis to prevent perioperative infection in urological surgery: a multicenter study. *J Infect Chemother* 2013, published online.
- 42) Yamanaka K, Hatano E, Kanai M, Tanaka S, Yamamoto K, Narita M, Nagata H, Ishii T, Machimoto T, Taura K, Uemoto S. A single-center analysis of the survival benefits of adjuvant gemcitabine chemotherapy for biliary tract cancer. *Int J Clin Oncol* 2013, published online.
- 43) Yamazaki T, Yamori M, Tanaka S, Yamamoto K, Sumi E, Nishimoto-Sano M, Asai K, Takahashi K, Nakayama T, Bessho K. Risk factors and indices of osteomyelitis of the jaw in osteoporosis patients: results from a hospital-based cohort study in Japan. *PLoS One*. 2013 Nov 1;8(11):e79376.
2. 学会発表
1. Arong Gaowa, Tomohisa Horibe, Masayuki Kohno, Keisuke Sato, Hiroshi Harada, Masahiro Hiraoka, Yasuhiko Tabata, and Koji Kawakami. Enhancement of anti-tumor activity of hybrid peptide by complexation with biodegradable gelatin hydrogel. 12th US-Japan Symposium on Drug Delivery System. Hawaii, USA, December 16-20, 2013.

2. Yoshie Ohnishi, Toshi A. Furukawa, Shiro Hinotsu, and **Koji Kawakami**. Treatment disparity among patients diagnosed with depressive disorder in working population based on claims database in Japan. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) 16th Annual European Congress, Dublin, Ireland, November 2-6, 2013. Symposium, Bristol, United Kingdom, January 11, 2013.
3. **Koji Kawakami**. Involvement of medicine based on the database development and pharmacoepidemiology. KDRA-Otsuka CMC Academy 2013, Seoul, Korea, October 10, 2013.
4. **Koji Kawakami**. Clinical/pharmaco epidemiology and the drug development. Educational course, International Chemical Biology Society 2nd annual conference. Kyoto, Japan, October 7, 2013.
5. Yukie Yamauchi, Shiro Hinotsu, Shiro Tanaka, Jun Morikawa, Yasunori Ichiba, and **Koji Kawakami**. Why are the myelosuppression as adverse reactions of linezolid often reported in Japan? 29th International Conference on Pharmacoepidemiology and Therapeutic Risk Management. Montreal, Canada, August 25-28, 2013.
6. **Koji Kawakami**. Regulatory environment of clinical trial in Japan. 1st Bristol-Kyoto Symposium, Bristol, United Kingdom, January 11, 2013.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし。
 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

研究分担者 齊藤 豊 独立行政法人国立がん研究センター 中央病院 消化管内科

研究要旨

(株)モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた試作品に対し、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。試作品は ESD の操作に必要なパワーが十分得られた。本炭酸ガスレーザーシステムは 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。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検討し、さらに装置の改良を進めた。

A. 研究目的

内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) のハイボリュームセンターにおける経験を下に、生体ブタを用いた前臨床試験により、試作品を評価する。

B. 研究方法

(株)モリタ製作所、大阪大学、神戸大学で開発してきた試作品に対し、生体ブタを用いた前臨床試験を MEDDEC において行った。レーザーシステムの効果を次の点で評価した。

- ・炭酸ガスレーザー装置の効能
- ・導光ファイバーの効能
- ・ガイド光の効能

(倫理面への配慮)

本課題で行う、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。

C. 研究結果

レーザー装置は、スコープの最大屈曲時にガイド光がやや弱いことが認められたが、十分なレーザーのパワーも有し、操作上に何ら支障が認められなかった。

D. 考察

本研究により開発したレーザー装置および導光ファイバーは、ESD 施術に必要なレーザー出力の要求値を達成できると考える。但し製品化を実現するには、導光ファイバーの透過率のさらなるばらつきを低減し、ファイバー発熱の冷却効率最適化や使用時における導光ファイバーの破断確率の見極めの検討が今後必要である。

E. 結論

炭酸ガスレーザーによる ESD は、十分な安全性、操作性が得られた。導光ファイバー先端におけるガイド光のパワーの減衰を軽減する改良が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 論文発表 (雑誌)

【斎藤 豊】

1. Saito Y, Otake Y, Sakamoto T, Nakajima T, Yamada M, Haruyama S, So E, Abe S, Matsuda T. : Indications for and technical aspects of colorectal endoscopic submucosal dissection. Gut Liver. 7 (3) :263-9, 2013.
2. Sekiguchi M, Matsuda T, Sekine S, Sakamoto T, Nakajima T, Kushima R, Akasu T, Saito Y. : Repeatedly recurrent colon cancer involving the appendiceal orifice after endoscopic piecemeal mucosal resection: a case report. Korean J Gastroenterol. 61 (5) :286-9, 2013.
3. Ikematsu H, Yoda Y, Matsuda T, Yamaguchi Y, Hotta K, Kobayashi N, Fujii T, Oono Y, Sakamoto T, Nakajima T, Takao M, Shinohara T, Murakami Y, Fujimori T, Kaneko K, Saito Y. : Long-term outcomes after resection for submucosal invasive colorectal cancers. Gastroenterology. 144 (3) :551-9, 2013.
4. Nakajima T, Saito Y, Tanaka S, Iishi H, Kudo SE, Ikematsu H, Igarashi M, Saitoh Y, Inoue Y, Kobayashi K, Hisasbe T, Matsuda T, Ishikawa H, Sugihara K. : Current status of endoscopic resection strategy for large, early colorectal neoplasia in Japan. Surg Endosc. 27 (9) :3262-70, 2013.
5. Saito Y, Sakamoto T, Nakajima T, So E, Khomvilai S, Matsuda T. : Endoscopic Submucosal Dissection of Colorectal Neoplasias - Step-by-Step Explanation, Technical Aspects. Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy. 1 (2) :348-350, 2013.
6. Yoda Y, Ikematsu H, Matsuda T, Yamaguchi Y, Hotta K, Kobayashi N, Fujii T, Oono Y, Sakamoto T, Nakajima T, Takao M, Shinohara T, Fujimori T, Kaneko K, Saito Y. : A large-scale multicenter study of long-term outcomes after endoscopic resection for submucosal invasive colorectal cancer. Endoscopy. 45 (9) :718-24, 2013.
7. Saito Y, Yamada M, So E, Abe S, Sakamoto T, Nakajima T, Otake Y, Ono

- A, Matsuda T. : Colorectal endoscopic submucosal dissection: Technical advantages compared to endoscopic mucosal resection and minimally invasive surgery. Dig Endosc. 26 (Suppl. 1) : 52-61, 2014.
8. Arezzo A, Passera R, Saito Y, Sakamoto T, Kobayashi N, Sakamoto N, Yoshida N, Naito Y, Fujishiro M, Niimi K, Ohya T, Ohata K, Okamura S, Iizuka S, Takeuchi Y, Uedo N, Fusaroli P, Bonino MA, Verra M, Morino M. : Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for large noninvasive rectal lesions. Surg Endosc. 28 (2) :427-38. 2014.
9. Sakamoto T, Sato C, Makazu M, Sekiguchi M, Mori G, Yamada M, Kinjo Y, Turuki E, Abe S, Otake Y, Nakajima T, Matsuda T, Saito Y. : Short-term outcomes of colorectal endoscopic submucosal dissection performed by trainees. Digestion. 89 (1) :37-42, 2014.
10. Nonaka S, Oda I, Sato C, Abe S, Suzuki H, Yoshinaga S, Hokamura N, Igaki H, Tachimori Y, Taniguchi H, Kushima R, Saito Y. : Endoscopic submucosal dissection for gastric tube cancer after esophagectomy. Gastrointest Endosc. 79 (2) :260-70, 2014 .
11. 斎藤豊, 浦岡俊夫 : 安全な大腸 ESD への取り組み、Progress of Digestive Endoscopy 82 (1) :42-43, 2013.
12. 斎藤豊, 他 : LSTに対するESD治療の基本とピットフォール (1) EMR/ESDの選択基準、分割EMR許容の是非、生検の是非、INTESTINE. 18 (1) :69-78, 2014.
- <書籍>
1. 斎藤豊 : 第II章 大腸 ESD の適応 2. 術前内視鏡診断と治療選択、編集 山本博徳、斎藤豊 大腸ESD、南江堂、2013. 2. 10 : 23-26.
2. 斎藤豊 : 第III章 大腸 ESD の実際 3. 大腸 ESD デバイス選択の考え方、編集 山本博徳、斎藤豊 大腸ESD、南江堂、2013. 2. 10 : 49-52.
3. 中島健、斎藤豊 : 第III章 大腸 ESD の実際 6. 周辺機器・材料 ①止血デバイス、編集 山本博徳、斎藤豊 大腸ESD、南江堂、2013. 2. 10 : 143-144.
4. 斎藤豊 : 第III章 大腸 ESD の実際 6. 周辺機器・材料 ②CO2 送気、編集 山本博徳、斎藤豊 大腸ESD、南江堂、2013. 2. 10 : 145.
5. 坂本琢、斎藤豊 : 第III章 大腸 ESD の実際 8. 術前・術中・術後の患者管理、編集 山本博徳、斎藤豊 大腸ESD、

南江堂、2013. 2. 10 : 160-163.

6. 齋藤豊 : II. 治療 1. 消化管腫瘍に対する内視鏡治療・大腸EMR、編集 入澤篤志 消化器内視鏡プロフェッショナルの技-上級者へのステップアップのために-、日本メディカルセンター、2013. 2. 25 : 160-163.

<学会発表 (海外) >

1. 1) & 2) Saito Y., 3) Saito Y and Nakamura K as assistant for ESD live demos. 1) Endoscopic treatment of T1 carcinoma: criteria and methods. 2) Resection of colorectal neoplasia: cold-and hot snares, EMR, ESD. 3) Live Demonstrations. 1) Lecture at the Mini symposium: Challenges for endoscopic management of colorectal neoplasia. Oral presentation. 2) Debates at the Breakout sessions, "Snack with the Experts". Oral presentation. 3) Moderator and Live demos at the Mini-Symposium, Live-Demonstrations IV. 15th **Dusseldorf International Endoscopy Symposium**, 1st - 2nd Feb, 2013, Maritim Hotel Dusseldorf, Dusseldorf, Germany.
2. Saito Y. Decision making in Early Gastric cancer. Session 9 - Guest Lectures, Oral Presentation. **Endoscopy Update Course-Quality, Safety & the Team in Endoscopy**, 20th Mar, 2013, All Nations Centre Cardiff, Cardiff, UK.
3. Saito Y. 1) Colorectal ESD or Laparoscopic Surgery in the Proximal Colon. 2) Setting Standards in Therapeutic Endoscopy. 3) Large Rectal Polyps - ESD. 4) Complex/Difficult Lower GI Cases. 5) Hands on Stations, ESD. 1) Lecture at the Session 6 - Controversies in the Lower GI Tract. 2) Debates at the Session 8 - Panel Discussion & Audience Interaction. 3) Lecture at the Session 2 - Focused Video Tutorials & Technical Tips. 4) Chair at the Session 3 - Clinical Case Conference - MDT. 5) Live at the Session 4 - Post Lunch Breakout Sessions, Breakout Meet The Experts Sessions & Hands On Stations. 1), 2) & 3) Oral Presentations. 4) Chair. 5) Live demonstration. **Advanced Endoscopy Symposium**, 21st - 22nd Mar, 2013, All Nations Centre Cardiff, Cardiff, UK.
4. Saito Y. 1) Advanced Therapeutic Colonoscopy. 2) Perforations During Colonoscopy. 1) Demonstrations at the ASGE Hands-On Workshop Session. 2) Lecture at the ASGE Clinical Symposium, Perforations and Fistulae: How Should You Manage Them?, Oral presentation. **DDW 2013**, 18th -20th May, 2013, Orange County Convention Center, Orlando, FL, USA.

5. Saito Y. 1) How to become a Master in Colorectal Polyp Resection. 2) Principles of Colorectal Endoscopic Submucosal Dissection (ESD). 1) "Meet the Professor" with the GI Fellows, Oral presentations. 2) Master Endoscopist Grand Rounds, Oral presentations. UAB Distinguished Faculty Congress for UAB Basil Hirschowitz master Endoscopist Award, 23rd May, 2013, University of Alabama at Birmingham (UAB) Medical Center, Birmingham, AL, USA.
6. Saito Y. 1) Traction of effective dissection: adjunctive methods are required. 2) Moderator for GIF: ESD/EMR Forum II. 3) Moderator for LGS-IV: Urgent Issues in Colon: When Do We Need Urgent colonoscopy? 4) Adjunctive methods for easier colorectal ESD: Sinkers, specialized clip, and others. 1) Debates on Colorectal ESD at the Session, LGS-II. 2) Video Lecture. 3) Session. 4) Lecture at the Session, LGS V: Tips and tricks for Better Endoscopic Treatment of Colorectal Tumors. 1) & 4) Oral presentations. 2) & 3) Moderator. IDEN 2013 with the 12th KJSGE, 8th - 9th June, 2013, Grand Hilton Seoul, Seoul, Korea.
7. 1) & 3) 斎藤 豊 2) 斎藤 豊、森 源 喜 (ライブ助手) 1) 日本における大腸・直腸 ESD の現状－早期がん、大寸法がん、難部位がん、LST への対処法 国立がん研究センターにおける最近 10 年の治療実績 2) マスターコース (ライブ)、3) 大腸 ESD 時の合併症と誤謬の克服 1)&3) 口演発表、2) ライブデモ、イルクーツク州保健省 ロシア連邦保健省イルクーツク医師再教育アカデミー腫瘍学講座 露日セミナー「内視鏡学におけるイノベーションテクノロジー」、2013. 7. 29-30、州立がんセンター、イルクーツク市、ロシア (書類はロシア語から通訳者による和訳のみ。)
8. Saito Y. 1) How to perform submucosal resection and its potential. 2) How to improve detection and characterization of early colorectal neoplasms. 1)&2) Lectures at Module 1: Colon cancer: "The best treatment for complex polyps". 1)&2) Oral Presentations. II Latin American Symposium, ENDOSUR 2013, 20th Aug, 2013, Marriott Hotel, Santiago, Chile.
9. Saito Y. Image-Enhanced Endoscopy (IEE) in Japan. Lecture at WEO/A-PSDE/JGES, "Advanced Diagnosis Endoscopy Course (ADEC): Lower GI". Oral Presentation. GASTRO 2013 APDW/WCOG SHANGHAI, 23rd Sept, 2013, EXPO Convention Center, Shanghai, China.