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
（*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、内視鏡曲げ角度と粘膜切開深さの関係を明らかにした。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 530 nm 帯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。これまでの *ex vivo*、*in vivo* での実験で内視鏡曲げ角度による切開能力の変化が見られていたため、内視鏡先端部の曲げ角度の違いによる中空光ファイバー透過率の変化を測定し，内視鏡曲げ角度の変化が切開能力に与える影響を明らかにした。

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、1.0 mm/s で移動させながらレーザーを照射し、粘膜の切開を行った。内視鏡先端を曲げていない状態でのレーザー出力を 1.8、2.9、4.7 W とし、粘膜表面へ垂直に照射した。内視鏡先端部の曲げ角度を 0°から 30、60、90°と変化させた際のレーザー出力、および粘膜切開深さの変化を測定した。

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、切片の表面から深さ 2 mm の位置に動脈を設置した。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。平

成 24 年度の測定では動脈内に血液を封入して測定していたが、測定中に血液中の酸素飽和度が変化してしまうことがわかったため、酸素飽和度を一定に保ちながら血液を循環させるように実験系を変更した。

C．研究結果

1. *in vitro* での安全性･有効性の評価

内視鏡先端部の曲げ角度の増加に伴ってレーザー出力が低下する傾向が見られたが、曲げ角度 90°での出力低下は最大で 12%であった。粘膜切開深さも内視鏡先端部の曲げ角度の増加に伴って減少する傾向が見られたが、レーザー出力の低下が 12%であるにもかかわらず、切開深さは最大で 53%減少した。

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大きくなったのは波長 400–430 nm、および 530–580 nm の範囲であった。

D．考察

1. *in vitro* での安全性･有効性の評価

レーザー出力の低下量と比べて粘膜切開深さの減少が大きかった原因として、中空光ファイバーの曲げに伴うレーザービーム径の拡大が考えられた。そこで、各曲げ角度でのレーザービーム径を測定し、レーザーエネルギー密度と粘膜切開深さの関係を調べた結果、両者の間に線形の相関が見られた。すなわち、粘膜切開深さを正確に制御するためにはレーザー出力だけではなく単位面積あたりに照射されるレーザーエネルギーを制御することが重要であることがわかった。

2. ガイド光反射強度モニタ装置の開発

ガイド光の反射光強度の変化が大きくなる波長は 400–430 nm、および 530–580 nm のヘモグロビンの吸収が強い範囲であった。内視鏡下での視認性や光源の入手のしやすさを考慮すると、波長 530 nm 帯の緑色の光がガイド光として適していると考えられる。

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、内視鏡先端部の曲げ角度による粘膜切開能力の変化を明らかにした。切開能力を正確に制御するためにはレーザー出力のみではなく、レーザービーム径の変化を考慮に入れる必要があることがわかった。また、ガイド光を波長 530 nm 付近の緑色光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

1) D. Obata, Y. Morita, R. Kawaguchi, **K. Ishii**, **H. Hazama**, **K. Awazu**, H. Kutsumi, and T. Azuma: “Endoscopic submucosal dissection using a carbon dioxide laser with submucosally injected laser absorber

solution (porcine model)," *Surg. Endosc.* **27**(11), 4241–4249 (2013).

2) D. Kusakari, **H. Hazama**, R. Kawaguchi, **K. Ishii**, and **K. Awazu**: "Evaluation of the bending loss of the hollow optical fiber for application of the carbon dioxide laser to endoscopic therapy," *Opt. Photon. J.* **3**(4A), 14–19 (2013).

3) R. Kawaguchi, **H. Hazama**, and **K. Awazu**: "Investigation of optical detection method of blood vessels in endoscopic submucosal dissection using carbon dioxide laser," *Proc. Conf. Laser Surg. Med. 2013*, 74–76 (2013).

2. 学会発表

1) R. Kawaguchi, **H. Hazama**, and **K. Awazu**: "Investigation of optical detection method of blood vessels in endoscopic submucosal dissection using carbon dioxide laser," Conference on Laser Surgery and Medicine 2013 (CLSM 2013), Pacifico Yokohama, Kanagawa, Japan (25 Apr. 2013).

2) **H. Hazama**, R. Kawaguchi, **K. Ishii**, D. Obata, Y. Morita, H. Kutsumi, T. Azuma, and **K. Awazu**: "Safe treatment of early gastrointestinal cancers with endoscopic submucosal dissection using carbon dioxide laser," European Conferences in Biomedical Optics (ECBO), Munich, Germany (12–16 May 2013).

3) 草苅大輔, **間久直**, 川口倫奈, **粟津邦男**: "炭酸ガスレーザーを用いた内視鏡的粘膜下層剥離術における中空光ファイバーの曲げの影響評価," 第 26 回日本レーザー医学会関西支部会, 大阪大学中之島センター, 大阪府大阪市 (2013 年 7 月 27 日).

4) 川口倫奈, **間久直**, **粟津邦男**: "CO_2 レーザーによる内視鏡下早期消化器がん治療の安全性向上に資する血管検出法の開発," 電気学会 光・量子デバイス研究会, 東北大学 東京分室, 東京都千代田区 (2013 年 9 月 27 日).

5) D. Kusakari, **H. Hazama**, R. Kawaguchi, and **K. Awazu**: "Evaluation of the bending loss of the hollow optical fiber for application of the carbon dioxide laser to endoscopic submucosal dissection," Winter Symposium on Photonics and Optoelectronics (W-SOPO 2013), International Asia-Pacific Convention Center Sanya, Sanya, China (2 Dec. 2013).

6) **H. Hazama**, H. Kutsumi, and **K. Awazu**: "Laser lithotripsy with a mid-infrared tunable pulsed laser using difference-frequency generation," Winter Symposium on Photonics and Optoelectronics (W-SOPO 2013), International Asia-Pacific Convention Center Sanya, Sanya, China (2 Dec. 2013).

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

本研究に関する特許をこれまでに 4 件出願している。今後もレーザー出力制御方法等

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。