

201408005A

厚生労働科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 東 健

〒100-8535 東京都千代田区千代田 1-3-3 国立病院機構 消化管センター

平成27(2015)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

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	神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野	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	大阪大学大学院工学研究科 環境・エネルギー工学専攻	教授
	間 久直	大阪大学大学院工学研究科 環境・エネルギー工学専攻	講師
	石井 克典	大阪大学大学院工学研究科 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	上席開発員
	本郷 晃史	株式会社モリタ製作所 第二研究開発部	上席開発員
	日吉 勝海	株式会社モリタ製作所 第二研究開発部	係長
	村上 晴彦	株式会社モリタ製作所 第二研究開発部	主任
	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
	田中 司朗	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	講師
	斎藤 豊	独立行政法人国立がん研究センター 中央病院 内視鏡科	科長 内視鏡センター長
	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 部長	
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

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、
およびレーザー伝送システムの開発

栗津 邦男、間 久直、石井 克典 ----- 13

2.レーザー装置・導光ファイバーの開発

岡上 吉秀、本郷 晃史、日吉 勝海、村上 晴彦 ----- 17

3. レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

川上 浩司、田中 司朗 ----- 20

4. レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

斎藤 豊 ----- 35

5. レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

貝瀬 満 ----- 43

6. レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

上堂 文也 ----- 45

7. レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

井口 秀人 ----- 51

8. レーザー消化管内視鏡治療装置の開発に関する研究

横井 英人 ----- 53

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 56

I. 総括研究報告

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

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、5) 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を水平方向、高さを 120cm とし、炭酸ガスレーザー装置の改造を行なった。ESD 施術に必要な安定したレーザーパワーを確保するため、システムの光学特性として、レーザー伝送路の曲げ損失、出射ビーム拡がり角、偏光依存性を評価した。伝送系については、マルチルーメンチューブの固定を冷却水接続口の 1 か所とし、ストレスフリー構造とし、導光ファイバーの機械的強度を定量的に把握するため IEC60793-1-33 に準拠した光ファイバー 2 点曲げ破断試験を実施した。ESD における出血を避けるための可視ガイド光は、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。反射強度をモニタリングすることによる血管の検出のために、ガイド光の波長は 530nm 帯が最適であった。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、3 度目の 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

神戸大学大学院医学研究科内科学講座消化器内科学分野 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

栗津 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 大学院工学研究科
環境・エネルギー工学専攻 講師

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 上席開発員

本郷 晃史
株式会社モリタ製作所 上席開発員

日吉 勝海
株式会社モリタ製作所 係長

村上 晴彦
株式会社モリタ製作所 主任

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
田中 司朗
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 講師

斎藤 豊
独立行政法人国立がん研究センター中央病
院 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

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、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ー装置を開発する。

B. 研究方法

1) レーザー装置開発：(株)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。特に、レーザー光の取り出し光路の変更、操作性や光学特性において改善する。

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る。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、(株)モリタ製作所において開発する。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・製作を行う。導光ファイバーは内径 ϕ 530 μ m、長さ 2.6m の細径中空ファイバーを採用した。これを挿入する水冷機構を備えた伝送系外装処置具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。また導光ファイバーの機械的強度を定量的に

把握するため IEC60793-1-33 に準拠した光ファイバー 2 点曲げ破断試験を実施した。

3) ガイド光反射強度モニター装置の開発：

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、平成 25 年度に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。平成 26 年度には血液中の酸素飽和度の測定を行い、動脈血、および静脈血を模擬した場合に、酸素飽和度をそれぞれ 98%、75%に維持して測定を行った。

4) ブタの摘出胃による 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。

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)において行う。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する。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う。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、田中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を水平方向、高さを120cmとした(図1)。さらに、試作機を改良し、小型化した(図2)。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。

図1：炭酸ガスレーザー装置試作機

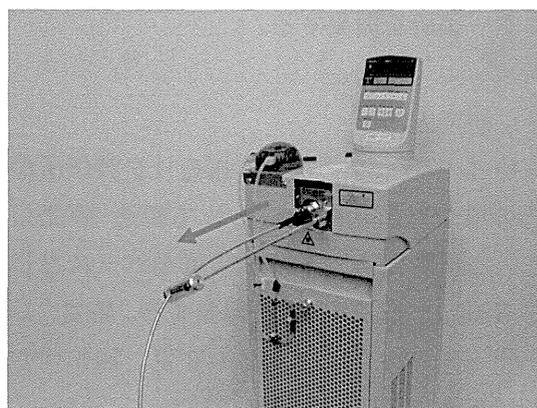
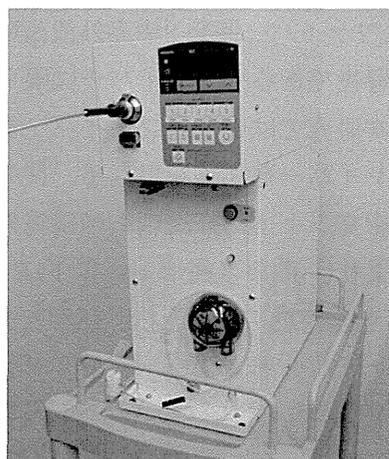


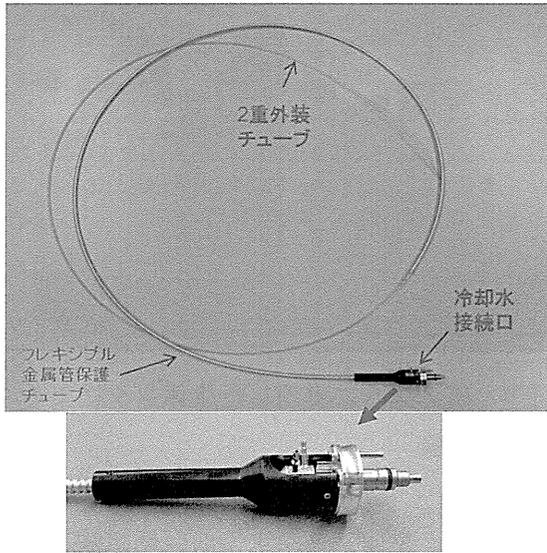
図2：小型化した炭酸ガスレーザー装置



2) 導光ファイバー開発

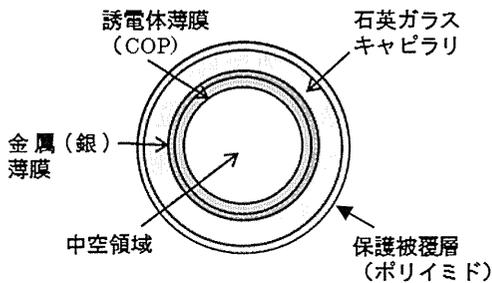
導光ファイバーにおいて、中空ファイバーと外装チューブ間において応力が蓄積し、中空ファイバーの機械強度が低下するという問題が発生した。この対策として中空ファイバーと外装チューブ間に摺動機構を設け、中空ファイバーへの印加応力を緩和する改良を行なった(図3、4)。

図 3：導光ファイバー



処置具入射側

図 4：中空ファイバー断面構造（我が国独自技術）



中空ファイバーのレーザー光とガイド光の透過率を検討したところ、ガイド光のバラツキが認められたが視認するために必要な5%を上回っており、視認には支障が出なかった。

また、レーザー伝送路の耐久性に関しては、2点曲げ法による破断評価試験を実施した（図5）。導光ファイバーを形成する石英材料の本質的な物性値と曲げ応力によって決定される破断モード以外に、中空ファイバー内壁における界面の欠陥成長に起因する破断モードが存在することがわかった。

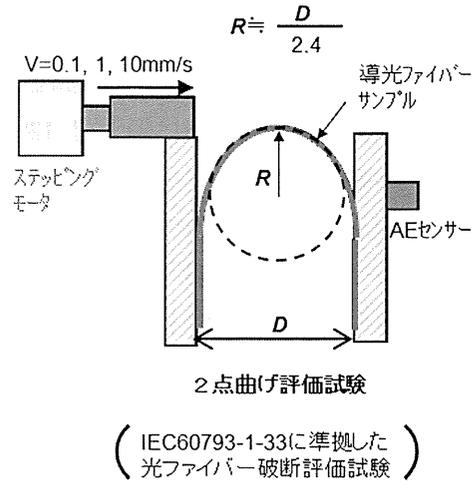


図 5：2点曲げ法による破断評価試験

後者の破断モードは、製造プロセスに依存し破断する曲げ応力にばらつきをもたらすため、界面欠陥を抑制する製造プロセスの改良とともに曲げスクリーニングによる排除が必要であることがわかった。

レーザー伝送路の光学特性としては、曲げにより伝送効率が低下するが、現有のレーザー光源の出力調整の範囲内で十分カバーすることができる。但しガイド光に関しては、視認に十分な光量 (>0.2 mW) を伝送できるものの、施術用の炭酸ガスレーザー光の伝送効率に比べて、導光ファイバーの個体間ばらつきが大きく、なお一層の製造プロセスの改善が必要である。

3) 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。

4) ブタの摘出胃による *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。

5) 生体ブタによる前臨床試験

今年度、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において 4 回行った。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。また、止血においても、レーザーパワーを 5W に落として照射することにより、止血が十分可能であった。試作機はほぼ最終のものと判断できた。特に、平成 26 年 11 月 9 日に班会議を開催時に、改良試作品も用いて、ブタ切除胃及び生体ブタで検証試験を実施し、班員から改良機器において ESD を十分施行出来ると好評価を得た(図 6,7)。



図 6：平成 26 年度班会議

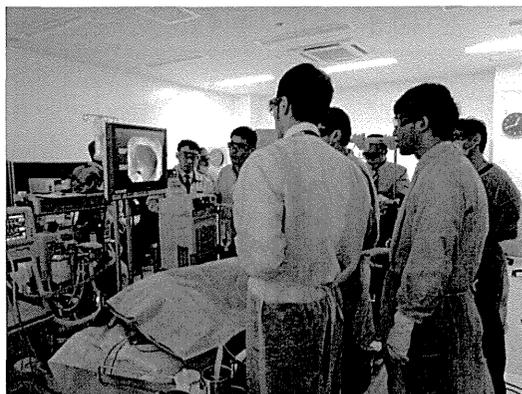


図 7：班会議時に実施した生体ブタによる前臨床試験

今年度、生体ブタによる前臨床試験で使用する生体ブタ数は 7 頭、施術部位数 26 箇所である。これらの実験中に破断した処置具は無かった。しかしながら当初、複数の部位の連続使用により処置具先端部から冷却水が漏れる不具合が度々発生した。これを解消するため、処置具構造の見直しを行なった。その結果、施術部位数 10 箇所の連続使用においても長時間の使用に耐える耐久性が確認された。

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。

今後は、最終システム構成を決定し、in vitro、in vivo 安全性の検証試験を実施し、データを整理した上で、PMDA の対面相談を受け、臨床試験を実施する必要がある。

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炭酸ガス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。

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530nm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。

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

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

【東 健】【豊永 高史】【森田 圭紀】

1. Tanaka S, Toyonaga T, Ohara Y, Yoshizaki T, Kawara F, Ishida T,

Hoshi N, Morita Y, Azuma T, Esophageal diverticulum exposed during endoscopic submucosal dissection of superficial cancer, World J Gastroenterol21(10):3121-3126, 2015

2. Tanaka S, Kashida H, Saito Y, Yahagi N, Yamano H, Saito S, Hisabe T, Yao T, Watanabe M, Yoshida M, Kudo SE, Tsuruta O, Sugihara KI, Watanabe T, Saitoh Y, Igarashi M, Toyonaga T, Ajioka Y, Ichinose M, Matsui T, Sugita A, Sugano K, Fujimoto K, Tajiri H, JGES guidelines for colorectal endoscopic submucosal dissection/endoscopic mucosal resection, Dig Endosc 27:417-434, 2015
3. Rahmi G, Tanaka S, Ohara Y, Ishida T, Yoshizaki T, Morita Y, Toyonaga T, Azuma T, Efficacy of endoscopic submucosal dissection for residual or recurrent superficial colorectal tumors after endoscopic mucosal resection, J Dig Dis16(1):14-21,2015
4. Ishida T, Morita Y, Hoshi N, Yoshizaki T, Ohara Y, Kawara F, Tanaka S, Yamamoto Y, Matsuo H, Iwata K, Toyonaga T, Azuma T, Disseminated nocardiosis during

- systemic steroid therapy for the prevention of esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection, *Dig Endosc*, 27(3):388-391, 2015
5. Tanaka S, Toyonaga T, Morita Y, Hoshi N, Ishida T, Ohara Y, Yoshizaki T, Kawara F, Azuma T, Feasibility and Safety of Endoscopic Submucosal Dissection for Large Colorectal Tumors, *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 2015 Mar 3 [Epub ahead of print]
 6. Toyonaga T, Man-I M, Morita Y, Azuma T, Endoscopic submucosal dissection (ESD) versus simplified/hybrid ESD, *Gastrointest Endosc Clin N Am* 24(2):191-199, 2014
 7. East JE, Toyonaga T, Suzuki N, Endoscopic management of nonpolypoid colorectal lesions in colonic IBD, *Gastrointest Endosc Clin N Am* 24(3):435-445, 2014
 8. Vitor Arantes, T. Toyonaga, Elias Alfonso Forero Pineros, Polyethylene glycol submucosal irrigation: a novel approach to improve visibility during endoscopic submucosal dissection, *Endoscopy international open*2, 2014
 9. Tanaka S, Toyonaga T, Morita Y, Fujita T, Yoshizaki T, Kawara F, Wakahara C, Obata D, Sakai A, Ishida T, Ikehara N, Azuma T, Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer in anastomosis site after distal gastrectomy, *Gastric Cancer*17(2):371-376, 2014
 10. Morita Y, Electrocautery for ESD: settings of the electrical surgical unit VIO300D, *Gastrointest Endosc Clin N Am*24(2):183-189, 2014
 11. 田中 心和, 豊永 高史, 内視鏡手技の解説 臨床のコツとテクニク ESD における出血とマネジメント, *胃がん perspective*7(3):185-191,2014
 12. 豊永 高史, 森田 圭記, 梅垣 英次, 東健, 【スキルアップ ESD】 ESD 処置具をマスターする フラッシュナイフの特徴と効果的な使い方, *消化器内視鏡* 26(9):1359-1366, 2014
 13. 森田 圭紀, 豊永 高史, 梅垣 英次, 東健, 【スキルアップ ESD】 知っておきたい偶発症とそのマネジメント 出血の予防と出血時のマネジメント, *消化器内視鏡*,26(9):1470-1474, 2014
 14. 田中 心和, 豊永 高史, 【大腸腫瘍"内視鏡的治療の最前線" 大腸 ESD 困難例に対する対応 遺残・再発病変", *臨床消化器内科* 29(2):177-182, 2014
 15. 石田 司, 豊永 高史, 吉崎 哲也, 小原

- 佳子, 河原 史明, 田中 心和, 森田 圭紀, 横崎 宏, 東 健, 【大腸側方発育型腫瘍(LST)-新たな時代へ】LST に対する ESD 治療の基本とピットフォール ESD の基本手技, Intestine18(1):79-88, 2014
2. 学会発表
 - 【東 健】【豊永 高史】【森田 圭紀】
 - 1. 森田 圭紀, 次世代の ESD を目指して, 第 87 回日本胃癌学会総会, 広島, 2015
 - 2. 森田 圭紀, 胃癌の内視鏡診断と治療の実際, 日本消化器内視鏡学会第 37 回卒後重点教育セミナー, 東京, 2015
 - 3. 豊永高史, 早期胃癌 ESD における私のこだわりの手技, 第 87 回日本胃癌学会総会, 広島, 2015
 - 4. Takashi Toyonaga, ESD Live demonstration and hands-on toutring, Advanced Course in Interventional GI Endoscopy, 広島, 2015
 - 5. Takashi Toyonaga, ESD Live demonstration and hands-on toutring, Advanced Course in Interventional GI Endoscopy, Barretos, 2015
 - 6. Takashi Toyonaga, Successful treatment of pos- ESD perforation, Advanced Course in Interventional GI Endoscopy, Barretos, 2015
 - 7. Takashi Toyonaga, Successful treatment of pos- ESD perforation, Advanced Course in Interventional GI Endoscopy, Barretos, 2015
 - 8. Takashi Toyonaga, New developments and trends in resection techniques, Advanced Course in Interventional GI Endoscopy, Barretos, 2015
 - 9. 森田 圭紀, 吉崎 哲也, 東 健, 石井 克典, 間 久直, 栗津 邦男, 岡上 吉秀, CO2 レーザーによる新しい ESD 技術の開発, 第 35 回日本レーザー医学会総会, 東京, 2014
 - 10. 森田 圭紀, Mucosectomy in the colon with endoscopic submucosal dissection, APDW 2014, Bali, 2014
 - 11. 森田 圭紀, Live demonstration, APDW 2014, Jakarta, 2014
 - 12. 森田 圭紀, Detection and characterization of early esophageal cancer, MEXICO DDW 2014, Cancun, 2014
 - 13. 森田 圭紀, 「SwanBlade」を用いた ESD "For safe and precise ESD", 第 88 回日本消化器内視鏡学会総会, 神戸, 2014
 - 14. 森田 圭紀, 早期消化管癌に対する内視鏡的治療の実際と将来展望, 日本消

- 化器病学会近畿支部第 46 回教育講演会, 大阪, 2014
15. 森田 圭紀, ESD for Rectum and colon, Indications and techniques, The conference of Qingdao Digestive Disease in 2014, 青島, 2014
16. 森田 圭紀, New challenges for safer ESD, CHA 2nd International symposium on Gastroenterology, New trends of therapeutic endoscopy, Seoul, 2014
17. 森田 圭紀, 豊永 高史, 東 健, 当院における内視鏡トレーニングセンターの活動-ESD の安全かつ効率的な普及を目指して-, 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会, 福岡, 2014
18. 森田 圭紀, 「SwanBlade」を用いた大腸 ESD, 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会, 福岡, 2014
19. 池田 篤紀, 奥野 達哉, 森田 圭紀, 豊永 高史, 東 健, 食道 cT1b 表在癌の治療 -内視鏡治療先行の妥当性について-, 第 68 回日本食道学会学術集会, 東京, 2014
20. 豊永高史, 小原佳子, 吉村兼, ESD/ Endoscopy Live demonstration, 第 14 回国際消化器内視鏡セミナー, 横浜, 2014
21. Takashi Toyonaga, Ken Yoshimura, ESD/ Endoscopy Live demonstration, Amaterdam Live Endoscopy 2014, Amsterdam, 2014
22. Takashi Toyonaga, Detection and characterization of early colorectal cancer, Mexico Digestive Disease Week 2014, Cancun, 2014
23. 山本博徳, 豊永高史, ワークショップ 5 ESD Update : 手技とデバイスの進歩からみた新たな可能性は? -下部消化管, 第 22 回日本消化器関連学会週間 (JDDW2014), 神戸, 2014
24. Takashi Toyonaga, The frontiers of Endoscopic management for colorectal tumors, 9th Biannual International Symposium of Coloproctology, Belgrade, 2014
25. Takeshi Toyonaga, Endoscopic Submucosal Dissection in the colorectum - Indication, technique and results, 9th Biannual International Symposium of Coloproctology, Belgrade, 2014
26. Takashi Toyonag, Ken Yoshimura, Live model tutoring ESD, International ESD Live Madrid 2014, Madrid, 2014
27. Takashi Toyonaga, Ken Yoshimura, ESD Live demonstration, International ESD Live Madrid 2014

- 2014, Istanbul, 2014
28. Takashi Toyonaga, Principles of quality controlled ESD, International ESD Live Madrid 2014, Madrid, 2014
29. Takashi Toyonaga, ESD: Texhniques and pitfalls, COLONO 2014, Sao Paulo, 2014
30. Takashi Toyonaga, ESD:Principles, training and results, COLONO 2014, Sao Paulo, 2014
31. Takashi Toyonaga, How to treat colonic polyps: Private clinician and college doctor ' s view, 2014 The International Workshop of Global Digestive Disease Center of Konkuk University Medical Center, Seoul, 2014
32. Takashi Toyonaga, Satoru Sakanashi, EMR/ESD Live demonstration, 2014 Internatinal Hub in Advanced Encoscopy, Seoul, 2014
33. Takashi Toyonaga, Updated indications of endoscopic submucosal dissection (ESD) for gastric neoplasm, 2014 Internatinal Hub in Advanced Encoscopy, Seoul, 2014
34. Takashi Toyonaga, Principles of quality controlled ESD, Turkish, German and Japanese Workshop
35. Takashi Toyonaga, Indication, technique and results of endoscopic submucosal dissection in upper GI tumors, Turkish, German and Japanese Workshop 2014, Istanbul, 2014
36. Takashi Toyonaga, Ken Yoshimura, ESD Live demonstration, 6th Update on Encoscopic Skills 2014, Salzburg, 2014
37. Takashi Toyonaga, Basic Strategies for SM Dissection and Repair of Complications, 6th Update on Encoscopic Skills 2014, Salzburg, 2014
38. 豊永高史, 田中信治, シンポジウム4 大腸 ESD の適応と手技, 第 87 回日本消化器内視鏡学会総会, 福岡, 2014
39. Takashi Toyonaga, ESD Live demonstration, The 87th Congress of the Japan Gastroenterological Endoscopy Society, 福岡, 2014
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
本年度は、導光ファイバーの健全性モニタリング方法に関連して 1 件の特許を出願した。これにより本研究に係

わり出願した特許は、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 8 件になる。また、このうち本年度は 3 件の特許が登録され、これまでに 4 件の特許が登録された。また外国特許は 2 件を独国、1 件を米国に出願している。独国出願特許は現在審査請求中、米国出願特許は審査中である。

- 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)、特許第 5610916 号(2014 年 9 月 12 日).
- 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)、特許第 5700398 号(2015 年 2 月 27 日).
- 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)、特許第 5517828 号(2014 年 4 月 11 日).

- 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)、特許第 5431270 号(2013 年 12 月 13 日登録).
 - 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).
 - 8) 本郷晃史, 日吉勝海, 和田正人: レーザ光導光装置およびレーザ光導光システム、特願 2014-111887(2014 年出願)
2. 実用新案登録
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。

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、

およびレーザー伝送システムの開発)

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すると共に、内視鏡曲げ角度に応じてレーザー出力を補正し、切開能力の変動を抑制する手法を提案した。また、ESD 中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。さらに、中空光ファイバー先端から放出される空気による空気塞栓症のリスクを避けるため、中空光ファイバー先端に安価な塩化ナトリウム製の窓を取り付けたレーザー伝送システムの試作を行い、ブタ胃粘膜切開後も透過率に顕著な低下が見られないことが確認できた。

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すると

共に、内視鏡曲げ角度に応じてレーザー出力を補正し、切開能力の変動を抑制する手法を検討した。

また、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検出法の検討を行った。検出感度の波長による変化を測定することで血管の検出に最適なガイド光の波長を調べた。

さらに、中空光ファイバー先端から放出される空気による空気塞栓症のリスクを避けるため、中空光ファイバー先端に安価な塩化ナトリウム製の窓を取り付けたレーザー伝送システムの試作、および評価を行っ

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、平成25年度に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。平成26年度には血液中の酸素飽和度の測定を行い、動脈血、および静脈血を模擬した場合に、酸素飽和度をそれぞれ98%、75%に維持して測定を行った。

3. レーザー伝送システムの開発

中空光ファイバーの被覆として用いられているマルチチャンネルチューブのチャン

ネルの一つを通して中空光ファイバー先端に取り付けた塩化ナトリウム製窓の表面に二酸化炭素を流して水蒸気や飛散物が窓へ付着することを防ぐ構造を持ったレーザー伝送システムの設計・試作を行った。摘出したブタ胃切片の粘膜に対して臨床での使用状況を想定し、設定出力12 W、移動速度1.0 mm/s で10分間レーザー照射を行い、粘膜の切開を行った。本実験においては二酸化炭素の代わりに空気を0.9 L/min で塩化ナトリウム窓の表面に流した。粘膜切開の前後で塩化ナトリウム製窓の炭酸ガスレーザーに対する透過率を比較し、劣化の有無を調べた。

（倫理面への配慮）

本研究で使用したブタの摘出胃および血液は実験動物に対する動物愛護に十分配慮した上で神戸医療機器開発センターから入手したものである。

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。

3. レーザー伝送システムの開発

粘膜切開の前後で塩化ナトリウム製窓の炭酸ガスレーザーに対する透過率を測定した結果、それぞれ 93%、85%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。このような問題を解決するため、中空光ファイバー先端付近に取り付けた温度センサーによって、中空光ファイバーの温度変化の時間微分を測定することで内視鏡先端部の曲げ角度を推定できることがわかった。そして、内視鏡先端部の曲げ角度に応じてレーザー出力を補正することで、切開深さの変動を抑制できることがわかった。

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。

3. レーザー伝送システムの開発

安価な窓材として塩化ナトリウムを取り付けたレーザー伝送システムの試作・評価を行った結果、粘膜の切開によって発生する水蒸気や飛散物による透過率の低下は臨床許容できるレベルであることが確認された。

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、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。そして、内視鏡先端部の曲げ角度に応じてレーザー出力を補正することで、内視鏡先端部の曲げによる切開深さの変動を抑制できることがわかった。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。さらに、中空光ファイバー先端に塩化ナトリウム製の窓を取り付けたレーザー伝送システムによって空気塞栓症のリスクを避けられる可能性を示すことができた。

F. 健康危険情報

なし。