

201408005B

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

平成24年度～26年度 総合研究報告書

研究代表者 東 健

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. 総合研究報告

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

粟津 邦男、間 久直、石井 克典 24

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 29

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 34

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 61

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 84

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 88

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 104

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 106

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 111

IV. 研究成果の刊行物・別刷

I. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金(医療機器開発推進研究事業)

総合研究報告書

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。本事業の 3 年度で、3 度の PMDA 薬事戦略事前相談を受け、対面相談の準備が完了した。

【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、安全なESDの実用化、および普及のため、歯科・耳鼻咽喉科用炭酸ガスレーザー装置を改良し、レーザー消化管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、を検討する。

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。従来装置からの主な変更点は高出力化(15 W以上)、出力の安定化、短パルス化である。(担当：(株)モリタ製作所)

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開発する。(担当：(株)モリタ製作所)

3) ガイド光反射強度モニター装置の開発：

レーザー照射位置を確認するための可視波長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ーすることで、血管の存在や誤照射の可能性を感知する、より安全なESD手技を実現する。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する。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する。(担当：大阪大学と(株)モリタ製作所)

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する。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、粘膜の切開を行う。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する。(担当：大阪大学)

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る。

(担当：主に神戸大学と大阪大学が行うとともに、国立がんセンター、虎の門病院、大阪成人病センター、兵庫県がんセンターが評価する)

前臨床試験のデータの解析・評価は川上、横井が行う。

(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

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 に適した装置として改良した。

平成 24 年度には高出力化(15 W 以上)、出力の安定化、短パルス化を図った。当初、レーザーのパワーアップを検討したが、レーザー装置における伝送系の取出し構造に

ついて、施術者による操作性を考慮し、伝送路取り出しの方向を従来の上方から水平方向に変えたところ、従来のパワーで先端まで 15W を確保することが可能であった(図 1)。

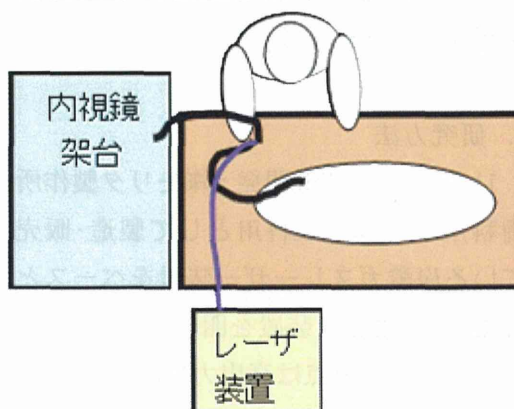


図 1：ESD 施術レイアウトとレーザー装置

平成 25 年度には、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 $\phi 530 \mu\text{m}$ 、

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。

平成 26 年度には、試作機を改良し、小型化を図った(図 2)。



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：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。

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ン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 530 μ m 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 3、4)。

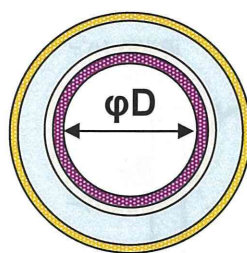
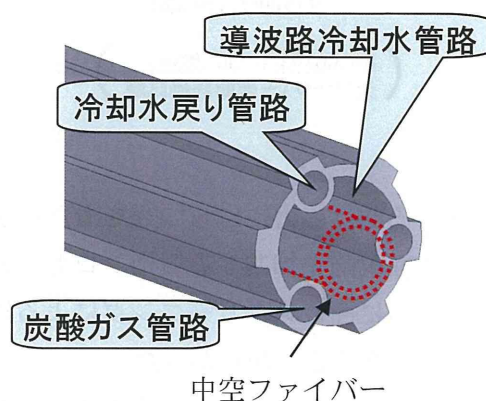


図 3：内径 530 μ m 中空ファイバー(我が国独自技術)

図 4：外装チューブ構造



中空ファイバーの内径を 530 μ m にしたことで、スコープ先端での屈曲が可能になった(図 5)。

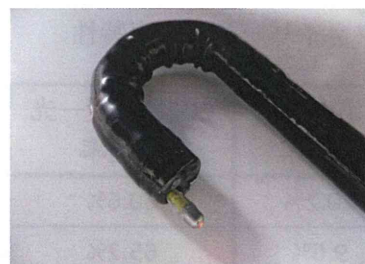
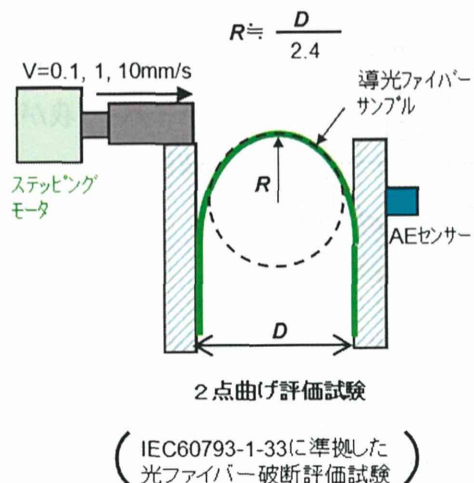


図 5：スコープ先端

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 6)。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。後者の破断モードは、製造プロセスに依存

図 6：2点曲げ法による破断評価試験



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。

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(表1)。

表1：中空ファイバーの透過率特性

ファイバ-No.	ガイド光透過率	CO2レーザー光透過率
1	10.2%	60.6%
2	9.6%	65.2%
3	15.7%	65.7%
4	6.9%	62.1%
5	6.9%	62.0%
6	6.5%	65.2%
7	5.7%	61.2%
8	14.6%	62.6%
9	8.9%	66.2%
10	5.7%	62.0%

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 線照射滅菌では、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(図7)。

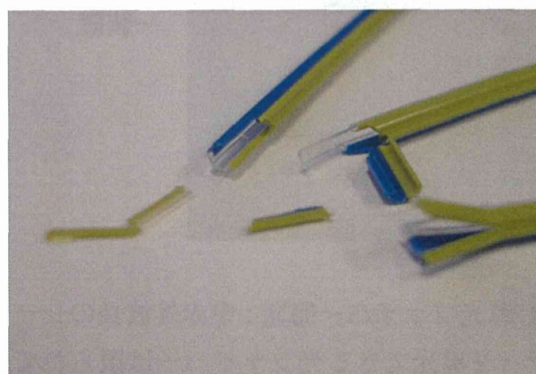


図 7： γ 線照射滅菌による外装チューブの脆性劣化

3) ガイド光反射強度モニター装置の開発：

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) プタの摘出胃による 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比較したところ、炭酸ガスレーザーによる切削の熱損傷領域が電気メスによるものより、小さいことが証明された。また、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：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。(株)モリタ製作所、大阪大学、神戸大学において、試作機の性能を検討した上で、班会議において、国立がんセンター、虎の門病院、大阪成人病センター、兵庫県がんセンターの分担者が、ブタ切除胃及び生体ブタで試作機の検証試験を実施した。

平成 24 年度は、9 月 8 日に班会議を開催すると同時に、試作機を用いて、ブタ切除胃及び生体ブタで検証試験を実施した(図 8)。



図 8:ブタ切除胃及び生体ブタ検証試験(平成 24 年 9 月 8 日)

検証試験では、内視鏡スコープ屈曲時にレーザーのパワーが落ち、粘膜切開に時間を要したが、班員の評価は高く、ESD への使用に大いに期待された。

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こと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。

平成 25 年度は、11 月 30 日に班会議を開催すると同時に、改良試作品も用いて、生体ブタで検証試験を実施した(図 9)。班員からは、ガイド光がやや弱いことが指摘されたが、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。

平成 26 年 3 月 17 日に 2 度目の PMDA 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

らかになり、論点整理が出来た。

- ・ 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ー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。

図 9：班会議及び生体ブタ検証試験(平成 25 年 11 月 30 日)



26年度は、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 10)。

図 10：班会議及び生体ブタ検証試験(平成 26 年 11 月 9 日)



これまで、生体ブタによる前臨床試験で使用した生体ブタ数は7頭、施術部位数26箇所であった。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。

これまでの研究結果をもとに、平成27年3月2日に3度目のPMDA薬事戦略事前相談を受けたところ、対面相談に向けて、以下の点を整理することが求められた。

- ・ 処置具、ファイバの光学特性、強度・耐久特性、出力特性の評価結果、それに基づ

いた本ファイバ（処置具）の使用制限等のリスクマネジメント方策について。

- ・動物実験結果のまとめ、その結果から人への外挿性についての考え方。
- ・電気メスと比較した穿孔リスクや施術容易性についての客観的な説明（従来法との比較）。
- ・トレーニング作成・提供の予定。
- ・電気メスと比較した有効性、非劣性の検証の方策。
- ・止血、保持用アタッチメントの考え方。

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* 安全性の検証実験を実施し、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. 研究発表

1. 論文発表 (H24)

【東 健】

- 1) Toyonaga T, Man-IM, 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*; Supp; 2:201-205, 2013
 - 3) V Arantes, E Forero, K Yoshimura, T Toyonaga. Advances 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. 16:56-66, 2012.
- 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. 16:56-66, 2012.
 - 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, Morita Y, 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, 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., 44:153-154., 2012
 - 9) 森田圭紀、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.
- (H25)
- 【東 健】【豊永 高史】【森田 圭紀】
1. Toyonaga T, Man-i M, Morita Y, Azuma T. Endoscopic submucosal dissection (ESD) versus Simplified / Hybrid ESD. Gastrointest Endoscopy Clin N Am; 24(4): 191-199, 2014.

2. 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.
 3. Obata D, Morita Y, Kawaguchi R, Ishii K, Hazama H, Awazu K, Kutsumi H, Azuma T. Endoscopic submucosal dissection using a carbon dioxide laser with submucosally injected laser absorber solution (porcine model). *Surg Endosc* 27(11):4241-4249. 2013.
 4. Toyonaga T, Azuma T. How to prevent complications at ESD of colorectal lesions. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*; 1(2): 365-6-366, 2013.
 5. Morita Y, Tanaka S, Toyonaga T, Azuma T. Barrett's adenocarcinoma in long-segment Barrett's esophagus successfully detected by narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Dig Endosc*; 25(Suppl.2): 201-205, 2013.
 6. Tanaka S, Morita Y, Toyonaga T. Endoscopic vessel sealing: A novel endoscopic precoagulation technique for blood vessels during endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc*; 25(3): 341-2, 2013.
- (H26)
- 【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 Gastroenterol* 21(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(4):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 Dis* 16(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 [Epub ahead of print]
 6. Toyonaga T, Man-I M, Morita Y, Azuma T, Endoscopic submucosal dissection (ESD) versus simplified/hybrid ESD, *GASTROINTEST ENDOSCOPY 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 ENDOSCOPY 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*,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ック ESDにおける出血とマネージメント, *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ージメント 出血の予防と出血時のマネージメント, *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

(H24)

【豊永 高史】

- 1) 豊永高史, 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) 豊永高史, 第 12 回 EMR/ESD 研究会 (当番会長), 第 12 回 EMR/ESD 研究会, 2012
- 3) 豊永高史, 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) 豊永高史, 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) 豊永高史, 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) 豊永高史, 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) 森田圭紀, 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) 森田圭紀, 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) 森田圭紀, 豊永高史, 東健. 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) 森田圭紀, 河原史明, 東健. 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) 森田圭紀, 小畑大輔, 東健, 間久直, 栗津邦男. 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. CO₂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.

(H25)

【東 健】【豊永 高史】【森田 圭紀】

- 1) 坂東 正貴、渡邊 大輔、田中 心和、小原 佳子、吉崎 哲也、大井 充、吉江 智郎、石田 司、池原 伸直、森田圭紀、豊永 高史、東 健、胃潰瘍穿孔との鑑別が困難であった腸管気腫症の1例、第91回日本消化器内視鏡学会近畿地方会、大阪、2014
- 2) 田中 心和、小原 佳子、吉崎 哲也、河原 史明、石田 司、森田 圭紀、豊永 高史、東 健、術前に憩室の合併が診断できなかった表在型食道癌の2例、第10回日本消化管学会総会学術集会、福島、2014
- 3) 小原 佳子、田中 心和、吉崎 哲也、河原 史明、石田 司、森田 圭紀、豊永 高史、東 健、電解質異常を伴った巨大直腸腫瘍の1例、第10回日本消化管学会総会学術集会、福島、2014

- 4) 森田 圭紀、豊永 高史、東 健 当院での食道ESDにおける偶発症とその対策、第85回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013
- 5) 奥野 達哉、池原 伸直、吉崎 哲也、河原 史明、池田 篤紀、坂井 文、藤島 佳未、田中 心和、石田 司、鎮西 亮、三木 章、矢野 嘉彦、森田 圭紀、瀬尾 靖、原 重雄、豊永 高史、横崎 宏、東 健、内視鏡切除後遠隔転移を来したLST-NG(偽陥凹型)の一例、第85回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013
- 6) 石田 司、森田 圭紀、豊永 高史、吉崎 哲也、河原 史明、坂井 文、田中 心和、東 健、中村 哲、掛地 吉弘、膜性腎症合併早期胃がんに対するESD後、狭窄を来し、外科的バイパス術を要した1例、第85回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013
- 7) 田中 心和、豊永 高史、森田 圭紀、大腸ESDにおける血管の太さに応じた血管処理の工夫、第85回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013
- 8) 尾野 亘、井上 太郎、滝原 浩守、植田 智恵、中野 利宏、古賀 風太、長谷川 晶子、永田 充、馬場 慎一、中村 彰宏、中道 太郎、松浦 幸、豊永 高史、ESDで切除し得た多発食道顆粒細胞腫の一例、第85回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013