

- 9) 尾野 亘、井上 太郎、豊永 高史、植田 智恵、中野 利宏、柳原 恵梨、長谷川 晶子、古賀 風太、永田 充、馬場 慎一、中村 彰宏、中道 太郎、滝原 浩守、松浦 幸、Flash Knife-BT を用いた確実なプレ凝固の方法-遅発穿孔を防ぐために、第 85 回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013
- 10) 吉崎 哲也、森田 圭紀、河原 史明、坂井 文、田中 心和、石田 司、池原 伸直、豊永 高史、東 健、食道静脈瘤を合併した表在型食道癌に対する ESD の検討、第 85 回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013
- 11) 石田 司、森田 圭紀、豊永 高史、潰瘍 (UL) 症例に対する当院での胃 ESD の治療成績と戦略、JDDW2013、東京、2013
- 12) 河原 史明、田中 心和、吉崎 哲也、小原 佳子、渡邊 大輔、石田 司、池原 伸直、森田 圭紀、豊永 高史、東 健、内視鏡的に切除した胃型粘液形質を発現する十二指腸高分化型管状腺癌の 1 例、JDDW2013、東京、2013
- 13) 森田 圭紀 「Swan Blade」を用いた大腸 ESD、第 85 回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013
- 14) 池田 篤紀、奥野 達哉、森田 圭紀、当院での食道 T1a-MM、T1b 癌に対する内視鏡治療及び追加治療の戦略、第 85 回日本消化器内視鏡学会総会、京都、2013
- 15) 松岡 雄一郎、高橋 明大、熊本 悦子、竹中 完、森田 圭紀、久津見 弘、東 健、黒田 輝、MR 内視鏡システムにおける腔内 RF コイルのリモートチューニング・マッチング、第 41 回日本磁気共鳴医学会大会、徳島、2013
- 16) 高橋 明大、熊本 悦子、松岡 雄一郎、森田 圭紀、久津見 弘、東 健、黒田 輝、MR 内視鏡ナビゲーションにおけるワイヤレスコントローラの利用可能性の検討、第 41 回日本磁気共鳴医学会大会、徳島、2013
- 17) 森田 圭紀、胃癌の内視鏡治療 第 23 回日本消化器内視鏡学会中国支部セミナー、2013.
- 18) 森田 圭紀 全周性表在型食道癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術 (ESD) 術後狭窄予防としてのポリグリコール酸 (PGA) シートの有用性についての基礎的研究、平成 25 年度内視鏡医学研究振興財団研究助成報告会、2013.
- 19) Yoshinori Morita, Up to date in endoscopic diagnosis and treatment of early GI tumors Medical Excellence Japan Seminar、2013.
- 20) 森田 圭紀、吉崎 哲也、石井 克典、間 久直、栗津 邦男、東 健、CO<sub>2</sub> レーザーによる新しい ESD 技術の開発、第 10 回日本消化管学会総会学術集会、

- 福島、2013.
- 21) 森田 圭紀 早期胃癌に対する内視鏡的治療 第 86 回日本胃癌学会総会, 横浜、2013.
- 22) Yuichiro Matsuoka, Yoshinori Morita, Hiromu Kutsumi, Takeshi Azuma, Kagayaki Kuroda, Remote tuning and matching adjustment of intra-cavitary RF coil for integrated MR-endoscope system, International Society for Magnetic Resonance in Medicine 21 t h Annual Meeting & Exhibition, Salt Lake City, 2013
- 23) Yoshinori Morita, Recent Advances in the Endoscopic Diagnosis and treatment of early stage Esophageal Cancer , Auditorio del ITESM, Campus Ciudad de Mexico、 Mexico City, 2013
- 24) Yoshinori Morita, Recent Advances in the Endoscopic Diagnosis and treatment of early stage Stomach and Colon Cancer, Auditorio del ITESM, Campus Ciudad de Mexico、 Mexico City, 2013
- 25) Yoshinori Morita, Clinical application of Image-Enhanced endoscopy and Magnifying endoscopy for GI tract、Gastrominas 2013 IX Congresso, Belo Horizonte、2013.
- 26) Yoshinori Morita, ESD for Rectum and colon, Indications and techniques, Gastrominas 2013 IX Congresso, Belo Horizonte、2013
- 27) Yoshinori Morita, ESD for Stomach and Esophagus, Indications and techniques , Gastrominas 2013 IX Congresso, Belo Horizonte、2013.
- 28) Yoshinori Morita, New Challenges for safer ESD、Gastrominas 2013 IX Congresso, Belo Horizonte、2013.
- 29) Yoshinori Morita, The Clinical application of Image-Enhanced endoscopy and Magnifying endoscopy for Colorectal lesion, VI CURSO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGIA, Bogota,2013
- 30) Yoshinori Morita, ESD for Rectum and colon, Indications and techniques, VI CURSO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGIA, Bogota,2013.
- 31) Yoshinori Morita, ESD for Early gastric cancer, Indications and techniques , VI CURSO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGIA、Bogota、2013.
- 32) Yoshinori Morita、Circumferential

- endoscopic submucosal dissection for the management of Barrett's esophagus, VI CURSO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGIA, Bogota, 2013.
- 33) Yoshinori Morita, GRAN SESION DE VIDEOS DEL PROFESORES, VI CURSO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGIA, Bogota, 2013
- 34) Etsuko Kumamoto, Akihiro Takahashi, Yuichiro Matsuoka, Yoshinori Morita, Hiromu Kutsumi, Takeshi Azuma, Kagayaki Kuroda, Navigation technique for MR-endoscope system using a wireless accelerometer-based remote control device, 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society in conjunction with 52nd Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering, Osaka, 2013.
- 35) Yuichiro Matsuoka, Akihiro Takahashi, Etsuko Kumamoto, Yoshinori Morita, Hiromu Kutsumi, Takeshi Azuma, Kagayaki Kuroda, High-resolution MR imaging of gastrointestinal tissue by intracavitary RF coil with remote tuning and matching technique for integrated MR-endoscope system, 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society in conjunction with 52nd Annual Conference of Japanese Society for Medical and Biological Engineering, Osaka, 2013
- 36) Yoshinori Morita, Daisuke Obata, Katsunori Ishii, Hisanao Hazama, Kunio Awazu, Takeshi Azuma, Development of New Technique for Endoscopic Submucosal Dissection using Carbon Dioxide Laser, UEGW 2013, Berlin, 2013.
- 37) Yoshinori Morita, Esophageal and Gastric neoplasia, Diagnosis and ESD Indications, INTERNATIONAL ESD LIVE MADRID 2013 Clinical & Hands-on Course, Madrid, 2013.
- (H26)
- 【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 training, Advanced Course in Interventional GI Endoscopy, 広島,2015
5. Takashi Toyonaga, ESD Live demonstration and hands-on training, 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
- International Symposium of Coloproctology, Belgrade,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
  25. Takeshi Toyonaga, Endoscopic Submucosal Dissection in the colorectum - Indication, technique and results, 9<sup>th</sup> Biannual International Symposium of Coloproctology, Belgrade,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
  26. Takashi Toyonaga, Ken Yoshimura, Live model tutoring ESD, International ESD Live Madrid 2014, Madrid,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
  27. Takashi Toyonaga, Ken Yoshimura, ESD Live demonstration, International ESD Live Madrid 2014
  21. Takashi Toyonaga, Ken Yoshimura, ESD/ Endoscopy Live demonstration, Amsterdam Live Endoscopy 2014, Amsterdam,2014
  28. Takashi Toyonaga, Principles of quality controlled ESD, International ESD Live Madrid 2014, Madrid,2014
  22. Takashi Toyonaga, Detection and characterization of early colorectal cancer, Mexico Digestive Disease Week 2014, Cancun,2014
  29. Takashi Toyonaga, ESD: Texhniques and pitfalls, COLONO 2014, Sao Paulo, 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
  30. Takashi Toyonaga, ESD:Principles, training and results, COLONO 2014, Sao Paulo,2014
  24. Takashi Toyonaga, The frontiers of Endoscopic management for colorectal tumors, 9<sup>th</sup> Biannual
  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 2014, Istanbul, 2014
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
- G. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
- 平成 26 年度に、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、このうち平成 25 年度に 1 件、平成 26 年度に 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ー治療システム, 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、レーザー伝送路、レーザー治療器具, 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ー出力制御方法, 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ー出力制御方法, 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ー治療装置, 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ー治療システム, 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ー光導光システム、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。

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上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. 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*, pp. 74–76 (2013).
- 4) D. Kusakari, **H. Hazama**, and K. Awazu: “Correction method of bending loss in the hollow optical fiber for endoscopic submucosal dissection using carbon dioxide laser,” *Proc. SPIE* **9317**, 931712, pp. 1–7 (2015).
2. 学会発表
- 1) **H. Hazama**, K. Yamada, **K. Ishii**, D. Obata, Y. Morita, H. Kutsumi, T. Azuma, and **K. Awazu**: “Safe treatment of early digestive cancers using endoscopic submucosal dissection with carbon dioxide laser,” Conference on Laser Surgery and Medicine 2012 (CLSM 2012), Pacifico Yokohama, 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<sub>2</sub> 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, 大阪府吹田市, 2012 年 11 月 10 日.
- 3) 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, Yokohama, Kanagawa, Japan (25 Apr. 2013).
- 4) **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 (15 May 2013).
- 5) 草苺大輔, **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).

- 6) 川口倫奈, 間久直, 粟津邦男: “CO<sub>2</sub> 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).
- 7) 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).
- 8) 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).
- 9) 森田圭紀, 吉崎哲也, 東健, 石井克典, 間久直, 粟津邦男, 岡上吉秀: “CO<sub>2</sub> 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, 京王プラザホテル, 東京都新宿区 (2014 年 11 月 29 日).
- 10) 草苺大輔, 間久直, 粟津邦男: “炭酸ガスレーザーを用いた内視鏡下早期消化器がん治療の安全性向上に向けた光学的血管検出法の検討,” 第 35 回日本レーザー医学会総会, 京王プラザホテル, 東京都新宿区 (2014 年 11 月 29 日).
- 11) D. Kusakari, H. Hazama, and K. Awazu: “Correction method of bending loss in the hollow optical fiber for endoscopic submucosal dissection using carbon dioxide laser,” SPIE Photonics West 2015, BiOS, The Moscone Center, San Francisco, CA, USA (8 Feb. 2015).
- G. 知的所有権の取得状況
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)

(総合) 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新しいレーザー消化管内視鏡治療の実現に向けて、レーザー装置および導光ファイバーの開発を行なった。レーザー装置に関しては、既存の耳鼻咽喉科用レーザー治療器をベースに ESD に適した装置改良を進め、また導光ファイバーについては、独自開発の中空ファイバーを採用して、細径化による柔軟性向上と高い伝送効率の実現を目標に開発した。生体ブタを用いた動物実験により、視認識および施術に必要なガイド光および炭酸ガスレーザー光の出力要求値を明らかにし、開発装置はこれらの目標を達成することができた。

A. 研究目的

早期消化管がん治療に有効な ESD 施術において、従来の高周波電気メスを用いた施術よりも穿孔のリスクを低減し、安全性、操作性に優れたレーザー消化管内視鏡治療を提供する。これを実現するため ESD 施術に要求される仕様を明らかにし、これを満足する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、施術位置を特定するための視認識に十分なガイド光出力、および施術の各工程（マーキング、粘膜層切開、粘膜下層剥離、止血）に必要な炭酸ガスレーザー光出力の要求値を満足し、さらに操作性を考慮した構造を実現する。導光ファイバーにおいては、内視鏡鉗子口に挿入し、曲げた状態においても十分な光学特性と機械的強度が確保できる性能を実現する。

また生物学的安全性を考慮し、内視鏡に挿入する処置具の生体適合性、滅菌処理方法について検討する。

ESD 施術の適用範囲は、上部消化管（食道、胃）だけでなく、大腸に対しても対応できる装置開発を目指す。

B. 研究方法

レーザー装置本体は、耳鼻咽喉科用として既に製品化されているレーザー治療器をベースに、ESD 施術に適した装置構造の見直しを行なった。まずレーザー伝送路の曲りによる負担を低減し、伝送路出射光の出力低下を抑制するために、レーザー装置本体からの光路取出し方向を垂直から水平方向へ変更した。また伝送路取出し高さを、施術者による操作性を考慮し、およそ 120cm の高さに設定した。さらに装置内に

使用されているレンズやウインドウ等の光学素子の仕様を見直し、ガイド光の出力をアップした。入射系におけるレーザー光の集光点の位置は、波長 642nm のガイド光と波長 10.6 $\mu$ m の炭酸ガスレーザー光とは異なるが、炭酸ガスレーザー光透過効率を重視し、視認識に十分なガイド光出力が得られる範囲内で、入射光学系を最適化した。また、レーザー装置の小型化を目的に、専用の本体筐体を新たに設計、試作した。本装置に使用された光源の最大出力は、炭酸ガスレーザーが 30W、ガイド光レーザーが 80mW である。

導光ファイバーに関しては、単回使用を前提として、光学特性、機械特性、耐熱性、滅菌処理耐久性、生体適合性を要求項目と定め、各項目について検討した。開発の初期の段階で検討した導光ファイバーは内／外径 $\phi$  700/850 $\mu$ m であったが、その後内視鏡下での極小曲げに対応できる柔軟性を確保するため、内／外径 $\phi$  530/660 $\mu$ m の細径ファイバーに変更した。これと同時に、水冷機構を備えた外装チューブに挿入する構成を採用した。さらに長期保管や使用時の曲げ応力、あるいはレーザー光伝送時における熱応力によりファイバー自体に機械的なストレスが付与されないような応力フリー構造の処置具構造を考案した。

導光ファイバーの機械的特性については、動物実験による耐久性評価の他に、IEC 規格に基づいた専用の 2 点曲げ破断試験機を試作し、これによって機械的強度の定量的評価を行ない、破断のメカニズムについて考察した。

処置具の滅菌処理については、 $\gamma$  線照射滅菌と EOG 滅菌の二つの滅菌方法につい

て検討し、滅菌の有効性ととも、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への影響について評価した。

レーザー装置および導光ファイバーの課題・改善点の抽出および評価は、主に摘出胃および生体ブタを用いた臨床医による ESD 施術の動物実験を通して実施した。動物実験の施術者による意見および PMDA との事前相談をもとに装置開発の方向性を決定した。

(倫理面への配慮)

レーザー装置および導光ファイバー評価のために実施した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利用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実施した。

### C. 研究結果

上記したレーザー装置および導光ファイバーの改良とその評価試験によって、以下の結果を得た。

既存のレーザー治療器の伝送路光路取り出し方向を垂直方向から水平方向に変更することにより、伝送路の曲げ負担を低減し、出力低下を抑制することができた。さらに光学素子の仕様見直し、入射光学系の最適化により ESD 施術において要求されるレーザー出力を確保することができた。具体的には、視認識に必要なガイド光出力値は 0.2mW 以上、また胃部の施術に必要な炭酸ガスレーザー光の出力値は、施術部位や施術の工程によって異なるが、施術範囲を定めるマーキング照射では 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。なお大腸

(直腸)における施術は、腸管壁の厚さが薄く、胃部位の場合と比較すると各施術工程において1/2~1/3程度のレーザー光出力で十分であった。

導光ファイバーについては、当初使用していた内/外径 $\phi$ 700/850 $\mu$ mの中空ファイバーは、ガイド光、炭酸ガスレーザー光ともに、その伝送効率は十分要求値を満足するものであったが、内視鏡下での極小曲げに対して破断の確率が高く、採用困難と判断した。これに対し、内/外径 $\phi$ 530/660 $\mu$ mの細径ファイバーに変更した後は、可撓性が向上し、内視鏡下での極小曲げに対しても破断を防止することができた。但しレーザー光の損失による発熱は破断確率を上昇させる。また実装組立て、曲げ状態での長期保管、導光ファイバーと外装チューブとの熱膨張差によつての印加応力も破断の確率を上昇させることがわかった。このため、ファイバーの細径化とともに、外装チューブに冷却機構を施し、さらにファイバー素線と外装チューブ間に摺動機構を設け、ストレスフリー構造とした。ファイバーの細径化とともに、このような処置具構造の改良は、導光ファイバーの破断確率を大幅に低減できることがわかった。

導光ファイバーの細径化と外装構造の改良によつて機械的特性は向上したが、レーザー光の透過特性は、当初の内径 $\phi$ 700 $\mu$ mのファイバーよりも、特に照射点におけるガイド光が視認できないほど低下した。これに対処するため、伝送装置光路取出し方向の変更、光学素子仕様の見直し、入射光学系の最適化、中空ファイバー製造条件の改善等により、内径 $\phi$ 530 $\mu$ m、長さ2.6mの細径ファイバーを用いても、上記した

ESD 施術に必要なレーザー光の出力要求値を満足することができた。

レーザー装置を改良し、内径 $\phi$ 530 $\mu$ mの細径ファイバーに変更した後(平成25年3月~平成27年3月)に実施したESD 施術の動物実験は、摘出胃によるex-vivo 実験が、使用した摘出胃数7体、施術部位数32箇所であり、生体ブタによるin-vivo 実験が、生体ブタ数9頭、施術部位数が34箇所である。これらの動物実験において26本の処置具を使用した。このうち応力フリー構造改良以前の初期の実験において、1本の導光ファイバーが実験中に破損した。しかし処置具改良後は、施術部位10箇所(総施術時間111分間)の連続使用においても処置具の不具合は見られず、長時間の使用に耐えうる耐久性が認められた。

導光ファイバーの耐久性に関しては、上記の動物実験による評価とは別に、2点曲げ法による破断評価試験を実施した。これによつて導光ファイバーの破断には、中空ファイバーの母材である石英材料の本質的な物性値と曲げ応力によつて決定される破断モード以外に、中空ファイバー内壁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、中空ファイバーの製造プロセスにおいて、石英ガラス内壁に反射層を形成する際に生成される界面欠陥によるものである。製造プロセスに起因する破断モードは、導光ファイバーの機械強度のばらつきをもたらすため、ガラス界面の欠陥発生を抑制する製造プロセスの改良とともに、使用前の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。

伝送処置具の滅菌処理に関しては、 $\gamma$ 線照

射滅菌と EOG 滅菌を実施し、滅菌処理の前後において導光ファイバーの光学特性を評価し、共に顕著なレーザー光透過率の低下は見られなかった。しかしながら $\gamma$ 線照射滅菌においては、導光ファイバーを挿入する PTFE 製の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であり、滅菌処理の方法は EOG 滅菌を採用することと判断した。

#### D. 考察

本研究によって開発したレーザー装置および導光ファイバーは、消化管 ESD 施術に必要な十分なエネルギーを供給できると考える。また適用範囲も食道、胃、大腸の各消化管部位において、処置具構造を特に変更することなく適用でき、本装置により、穿孔リスクの少ないレーザー消化管内視鏡治療が実現されるものと期待する。特に大腸がんは今後罹患率が増加すると予測されており、従来の電気メス ESD と比較した有効性を実証することは重要と考える。

レーザー照射による ESD 施術は、既存の高周波電気メスと異なり、処置具先端を組織内部に挿入することなく、施術部周辺の視野を確保し、施術部の位置や状況が目視により把握しやすい。またガイド光照準によって施術箇所を正確に特定できる。しかしながら反面、非接触施術であるために施術ターゲットと処置具先端との距離を一定に安定して保持することが難しい。既存の高周波電気メスと比較して、より一層の使い易さの向上と有効性を発揮させるためには、レーザー光の照射ポイントを安定に保持する専用のアタッチメントや、止血専用の先端チップの開発が必要と思われる。

導光ファイバーの信頼性を向上するため、本研究によって採用した 2 点曲げ法による破断確率の評価方法は、充実コアの通信用ファイバーの評価方法として提唱されたものであるが、本開発品である大口径の中空ファイバーに対しても有効であり、機械的強度の定量的評価だけでなく、破断メカニズムの解明と強度向上のための対策として極めて有益と考える。これらの評価試験によって一層の処置具の信頼性向上が期待される。

#### E. 結論

早期消化管がんを対象とした ESD 施術に適用するため、既存の炭酸ガスレーザー治療器をベースとして、レーザー装置および導光ファイバーを開発した。開発したレーザー装置は可視のガイド光レーザー光源と出力 30W の炭酸ガスレーザー光源を搭載しており、導光ファイバーは内径 $\phi$ 530  $\mu$ m、長さ 2.6m の中空ファイバーである。これらの開発品によって ESD 施術におけるガイド光および炭酸ガスレーザー光のエネルギー供給の要求値を共に達成できた。また処置具は、その構造や寸法を特に変更することなく、食道、胃、大腸の各部位の ESD 施術にも適用可能である。

処置具の滅菌については、滅菌処理によって光学特性および機械特性に影響を与えない EOG 滅菌が適用できる。

将来に向けた実用化と普及のためには、医療機器としてのより一層の信頼性、施術者の技量に依存しない使い勝手の向上、および販売価格を意識した量産化技術の確立が必要である。



## F. 研究発表

### 1. 論文発表

特になし。

### 2. 学会発表

特になし。

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

本研究に関わる特許は、レーザー治療装置、レーザー出力制御方法、処置具レーザー伝送路および外装構造などに関し、国内特許 8 件、海外特許 3 件（米国 1 件、独国 2 件）出願している。このうち以下の 4 件が国内特許として登録された。

・特許 5431270 号

・特許 5517828 号

・特許 5610916 号

・特許 5700398 号

### 2. 実用新案登録

特になし。

### 3. その他

本研究に関連する第三者が保有する特許を調査した結果、現時点では本開発案件の実施を妨げる障害特許は見当たらない。しかしながら中赤外レーザー伝送路に関しては、現時点でも新規構造の光ファイバーが提案されており、また内視鏡の海外市場での普及も加速しているため、海外特許状況の継続的な調査は必要である。

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、3度 PMDA 薬事戦略事前相談を受けることが出来た。

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 の対面相談に向けて、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 にレーザー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、臨床試験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。本研究において、平成 24~26 年度で PMDA の薬事戦略事前相談を 3 度受けることが出来、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。

- ・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まとめる。
- ・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を整理する。
- ・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に説明する（従来法との比較）。
- ・レーザーを用いた ESD のトレーニング方

法を作成すること。

- ・電気メスと比較した有効性、非劣性の検証の方策について説明する。
- ・止血、保持用アタッチメントの考え方について説明する。

#### D. 考察

これまでの薬事戦略事前相談において、対面相談に向けての安全性・有効性の必要事項が明らかになった。今後は、最終システム構成を決定し、in vitro、in vivo 安全性の検証資料を整理した上で、PMDA の対面相談を受け、臨床試験計画を作成する。

#### E. 結論

これまでの結果で、開発品の試作機が完成した。今後、in vitro、in vivo 安全性の検証資料を整理した上で、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。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

(H24)

(英文原著)

【川上 浩司】

- 1) Tomohisa Horibe, Aya Torisawa, Masayuki Kohno, and Koji Kawakami. Molecular mechanism of cytotoxicity induced by Hsp90-targeted Antp-TPR hybrid peptide in glioblastoma cells. *Molecular Cancer*, 11: 59, 2012.
- 2) Hironobu Tokumasu, Shiro Hinotsu, Fumiyo Kita, and Koji Kawakami.

Predictive value of clinical chorioamnionitis in extremely premature infants. *Pediatrics International*, 55 (1):35-38, 2012.

- 3) Shinzo Hiroi, Kumi Matsuno, Masashi Hirayama, Takaki Hayakawa, Norihito Yoshioka, and Koji Kawakami. Bioequivalence of a pioglitazone-glimepiride combination tablet versus single-dose coadministration of pioglitazone and glimepiride in healthy Japanese subjects. *Diabetes Manage*, 2 (5 Suppl. 1): 21-28, 2012.
- 4) Shinzo Hiroi, Kumi Matsuno, Masashi Hirayama, Takaki Hayakawa, Norihito Yoshioka, and Koji Kawakami. Bioequivalence evaluation of pioglitazone orally disintegrating tablet formulation. *Diabetes Manage*, 2 (5 Suppl. 1): 3-11, 2012.
- 5) Shinzo Hiroi, Kumi Matsuno, Masashi Hirayama, Takaki Hayakawa, Norihito Yoshioka, and Koji Kawakami. Evaluation of the bioequivalence of a fixed-dose combination tablet of pioglitazone-metformin versus commercial tablets in healthy Japanese male volunteers. *Diabetes Manage*, 2 (5 Suppl. 1): 13-20, 2012.
- 6) Hisashi Urushihara, Sayako Matsui, and Koji Kawakami. Emergency

- authorization of medicinal products: regulatory challenges from the 2009 H1N1 influenza pandemic in Japan. *Biosecurity and Bioterrorism*, 10: 372-382, 2012.
- 7) Yasuyuki Honjo, Hidefumi Ito, Tomohisa Horibe, Hiroyuki Shimada, Aki Nakanishi, Hiroshi Mori, Ryosuke Takahashi, and Koji Kawakami. Darlin-1 immunopositive inclusions in patients with Alzheimer disease. *NeuroReport*, 23: 611-615, 2012.
  - 8) Hisashi Urushihara, Yukiko Doi, Masaru Arai, Toshiyuki Matsunaga, Yosuke Fujii, Naoko Iino, Takashi Kawamura, and Koji Kawakami. Oseltamivir prescription and regulatory actions vis à vis abnormal behavior risk in Japan: Drug utilization study using a nationwide pharmacy database. *PLoS ONE*, 6(12): e28483, doi:10.1371/journal.pone.0028483, 2012.
  - 9) Tomohisa Horibe, Megumi Kawamoto, Masayuki Kohno, and Koji Kawakami. Cytotoxic activity to acute myeloid leukemia cells by Antp-TPR hybrid peptide targeting Hsp90. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 114: 96-103, 2012.
  - 10) Sayo Hashimoto, Hisashi Urushihara, Shiro Hinotsu, Shinji Kosugi, and Koji Kawakami. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in hypertensive patients treated with blood pressure-lowering agents: retrospective study using an anti-hypertensive drug database. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 16: 235-241, 2012.
  - 11) Yoko M. Nakao, Satoshi Teramukai, Sachiko Tanaka, Shinji Yasuno, Akira Fujimoto, Masato Kasahara, Kenji Ueshima, Kazuhiro Nakao, Shiro Hinotsu, Kazuwa Nakao, and Koji Kawakami. Effects of renin-angiotensin system blockades on cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 96: 68-75, 2012.
  - 12) Yasutoshi Kobayashi, Yasuaki Hayashino, Nobumasa Takagaki, Shiro Hinotsu, Jeffrey L. Jackson, and Koji Kawakami. Diagnostic performance of chromoendoscopy and narrow band imaging for colonic neoplasms: meta-analysis. *Colorectal Disease*, 14: 18-28, 2012.