

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25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 東 健

平成26(2014)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	神戸大学医学部附属病院	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	助教
	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

・ 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

東 健 ----- 1

・ 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

粟津 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 ----- 31

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 ----- 39

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 ----- 42

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 ----- 50

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 ----- 52

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 55

IV. 研究成果の刊行物・別刷

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、より安全な消化管内視鏡治療のための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。ま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た。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効率を向上することができ、ESD の操作に必要なパワーが十分得られた。ESD における出血を避けるための可視ガイド光は、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、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、より安全な消化管内視鏡治療が実現された。今年度、2 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

神戸大学医学部附属病院 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

大阪大学工学研究科 環境・エネルギー工学
専攻 助教

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

兵庫県立かんセンター 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。導光ファイバーは全て内径 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。(株)モリタ製作所が試作品を作製し、in vitro 及び in vivo で評価した。

3) ガイド光反射強度モニタ装置の開発：大阪大学が中心となり、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。

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

1) レーザー装置開発

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）。

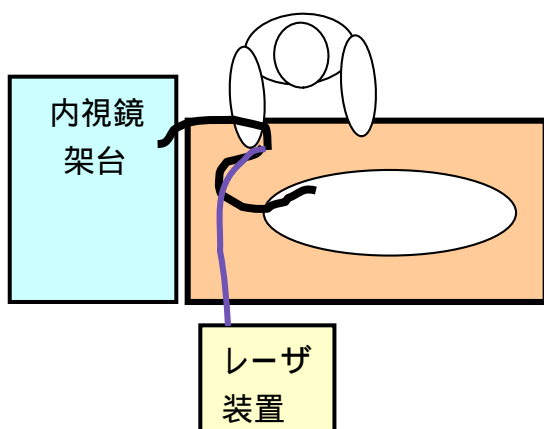


図 1：ESD 施術レイアウトとレーザー装置

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 530 μ 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。

2) 導光ファイバー開発

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（図 2、3）。

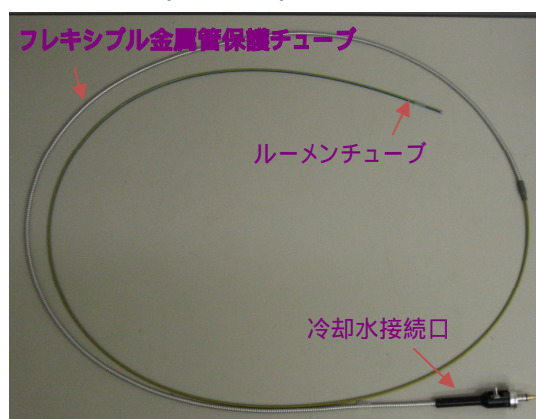


図 2：導光ファイバー

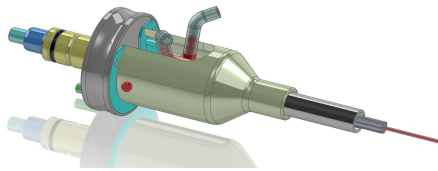


図 3：導光ファイバーの処置具接続部

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、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 4)。

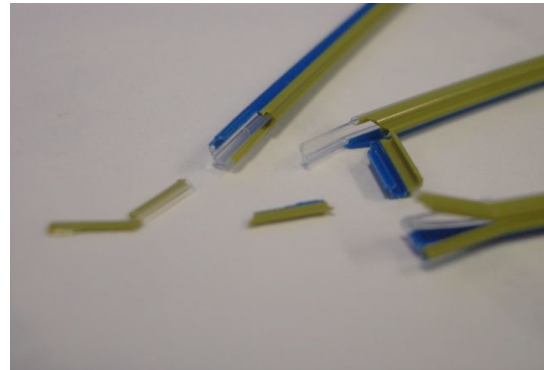


図 4：線照射滅菌による外装チューブの脆性劣化

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

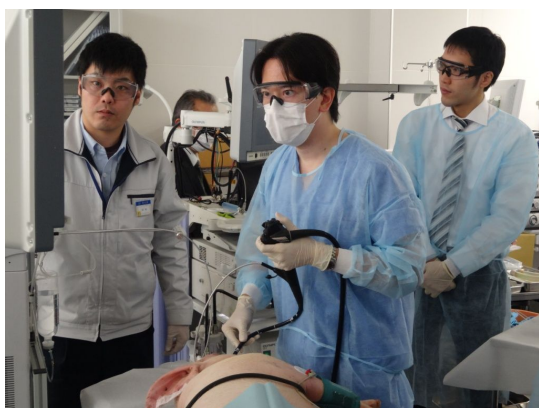
平成 25 年 11 月 30 日に班会議を開催すると同時に、改良試作品も用いて、ブタ切除胃及び生体ブタで検証試験を実施した(図 5、6)。班員からは、ガイド光がやや弱いことが指摘されたが、十分なレーザーのパワーも有し、操作上に何ら支障が認めら

れなかった。

図 5:班会議



図 6:班会議における生体ブタ検証試験



さらに、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。

ある。

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。

来年度には、PMDA 対面相談を受け、臨床試験の実施が出来ると考えている。

E . 結論

内径 530 μm 、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。

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。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 530 μm 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

特になし。

G . 研究発表

1. 論文発表

【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.

2. 学会発表

【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
- 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
- early GI tumors Medical Excellence Japan Seminar、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
- 20) **森田 圭紀**、吉崎 哲也、石井 克典、間 久直、栗津 邦男、**東 健**、CO2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.
- 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
- 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 21th Annual Meeting & Exhibition, Salt Lake City, 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.
- 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
- 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.
- 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
- 19) **Yoshinori Morita**、Up to date in endoscopic diagnosis and treatment of

- 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.

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

本研究に係わる特許は、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、今年度 1 件特許登録が完了した。

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).

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).

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).

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).

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

本研究に関連する第 3 者が保有する特許
状況を調査した結果、現時点において本開
発案件の実施を妨げる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
(*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 栗津邦男、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, **岡久直**, 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, **岡久直**, **粟津邦男**: “CO₂ 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。

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530 μ m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、線照射滅菌とEOG滅菌を行い、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530μm、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、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530μm、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。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 promotor 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 (JDACS). *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 Pharmacoepidem 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)

【 齋藤 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. **齋藤豊**、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. **齋藤豊**、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. **齋藤豊**：第 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、**齋藤豊** 大腸 E S D、南江堂、2013.2.10 : 23-26.
 2. **齋藤豊**：第 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、**齋藤豊** 大腸 E S D、南江堂、2013.2.10 : 49-52.
 3. 中島健、**齋藤豊**：第 章 大腸 ESD の実際 6 . 周辺機器・材料 f 止血デバイス、編集 山本博徳、**齋藤豊** 大腸 E S D、南江堂、2013.2.10 : 143-144.
 4. **齋藤豊**：第 章 大腸 ESD の実際 6 . 周辺機器・材料 g CO2 送気、編集 山本博徳、**齋藤豊** 大腸 E S D、南江堂、2013.2.10 : 145.
 5. 坂本琢、**齋藤豊**：第 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、**齋藤豊** 大腸 E S D、

南江堂、2013.2.10 : 160-163.

Cardiff, Cardiff, UK.

6. **齋藤 豊** : .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.

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.**

<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**

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: Sinker, 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. **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.

10. Saito Y. 1) Live Endoscopy. 2) Screening strategies in the East. 3) Endoscopic treatment of dysplasia in IBD. 1) 3 Live Demonstrations at the UEG Week Live Demo experts. 2) Lecture at the Symposium, "East meets West: Colorectal cancer screening". 3) Lecture as expert at the Lunch Session. 1) Live demonstrations, transmission from the Sana Klinikum. 2)&3) Oral presentations. **UEGW 2013**, 15th-16th Oct, **2013**, ICC Berlin, Berlin, Germany.
11. Saito Y. 1) Introduction of training program in Japan. 2) Colorectal ESD: Oncologically safe? 3) Moderator at the Oral Presentation Session 1_Lower GI. 1) Lecture at the Session IV "Colorectal ESD: Learning from Masters". 2) Lecture at the Debate Session II "Beyond Absolute Criteria of Endoscopic resection". 3) Moderator at the Oral Presentation Session 1_Lower GI. 1) & 2) Oral presentations. 3) Moderator. **The 7th Meeting of the Society of Gastrointestinal Intervention (SGI) 2013**, 25th-26th Oct, **2013**, Sheraton Grande Walkerhill Seoul, Seoul, Korea.
12. 1) Saito Y. and Abe S. as assistant for ESD Live demos. 2) Saito Y. 1) Endoscopy Live. 2) What is the gold standard for the mucosa and submucosa? 1) Live demos. 2) Lecture at Endo Arena: High-endo endoscopy or histology. Oral presentation. **ENDO CLUB NORD**. 1st-2nd Nov, **2013**, Congress Center Hamburg, Hamburg, Germany.
13. 1) Saito Y. and Yamada M. as assistant for ESD Live demos. 2) Saito Y. 1) Colonic ESD and Therapeutic endoscopy. 2) Colonic ESD. 1) Live demos. 2) Lecture at State-of-the Art Lecture Oral presentation. **17th Digestive Endoscopy Course**. 8th Nov, **2013**, Minimal Access Surgery Training Centre, Hong Kong, China.
14. Saito Y. 1) Japan experiences with colonoscopy screening. 2) Discussion with Asian neighbors. 1) Lecture at the Session II: For the Better CRC Screening Program in Asia. 2) Panelist at the Session III: Revision of Korean CRC Screening Guideline; Issues and Evidences. 1) Oral presentation. 2) Panelist. **Colorectal Tumor Research Group Workshop**. 4th-5th Jan, **2014**, Alpensia Resort, Pyeongchang, Korea.
15. Saito Y. 1) EAES Consensus Conference on Early Rectal Cancer. 2) ESD: Endoscopic Submucosal

Dissection; Indications, Technique and Results. 1) Panelist as one of the selected expert. 2) Lecture and Live demo. 1) Oral Presentation and discussion. 2) Oral Presentation and Live demo. **European Association for Endoscopic Surgery (EAES) Consensus Conference on Early Rectal Cancer.** 3rd - 4th Mar, 2014, University of Torino, Torino, Italy.

16. 1) & 2) Saito Y. 3) Saito Y. & Otake Y. as assistant for ESD Live demos. 1) Working in the famous National Cancer Centre, Tokyo! 2) EMR vs ESD for colonic polyps, when and how? Japanese perspective. 3) Live demonstrations. 1) Lecture at Workshop Dinner, Special Dinner Lectures: 2) Lecture. 3) Live demos. 1) 2) Oral Presentation. 2) Live demos. **ENDOSCOPY 2014**, 29th -30th Mar, 2014, University of Malaya Medical Centre, Kuala Lumpur, Malaysia.

<学会発表(国内)>

17. 齋藤豊: 大腸癌診断-色素・NBI拡大内視鏡診断とESDに焦点を絞って-、教育講演、**第9回日本消化管学会総会学術集会**、2013/1/26 京王プラザホテル本館5F「コンコードボールルームB」、東京都
18. 齋藤豊: Technical tips for success in

advanced therapeutic colonoscopy-Current ESD indications and latest technical advances-. 講演(英語)、**大腸肛門病セミナー「7th Colorectal Disease Symposium in Tokyo」**、2013/6/29 時事通信ホール、東京都

19. 齋藤豊: 大腸腫瘍の診断と治療 EMR/ESDの選択、講演、**第26回日本消化器内視鏡学会関東セミナー**、2013/7/21 都市センターホテル、東京都.
20. 齋藤豊: がんの早期発見・早期治療-大腸・食道・胃がん-、基調講演1、**市民公開講座 がんを予防して幸せに生きる!がんがあっても前向きに生きる!** 2013/8/17 北本市文化センター、埼玉県北本市.
21. 齋藤豊: 大腸、教育講演、JDDW2013、2013/10/12 グランドプリンスホテル新高輪 国際館パミール 第1会場「北辰」、東京都.
22. 齋藤豊: 早期大腸がん-内視鏡診断と治療の最前線-、教育講演3、**第39回日本消化器内視鏡学会埼玉部会学術講演会**、2013/11/9 大宮ソニックシティ 4階 国際会議場、さいたま市
- 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 貝瀬 満 虎の門病院 消化器内科

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、より安全な消化管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. Hoteya S, Matsui A, Iizuka T, Kikuchi D, Yamada A, Yamashita S, Furuhashi T, Domon K, Nakamura M, Mitani T, Ogawa O, Kaise M: Comparison of the Clinicopathological Characteristics and Results of Endoscopic Submucosal Dissection for Esophagogastric Junction and Non-Junctional Cancers. *Digestion*, 87(1):29-33, 2013.1. Epub Jan 21, 2013.
2. Kikuchi D, Iizuka T, Hoteya S, Yamada A, Furuhashi T, Yamashita S, Domon K, Nakamura M, Matsui A, Mitani T, Ogawa O, Kaise M. Prospective Study about the Utility of Endoscopic Ultrasound for Predicting the Safety of Endoscopic Submucosal Dissection in Early Gastric Cancer (T-HOPE 0801). *Gastroenterol Res Pract*. Doi: 10.1155/2013/329385, Epub Mar 28, 2013.

3. Kaise M, Miwa J, Fujimoto A, Tashiro J, Tagami D, Sano H, Ohmoto Y. Influence of *Helicobacter pylori* status and eradication on the serum levels of trefoil factors and pepsinogen test: serum trefoil factor 3 is a stable biomarker. *Gastric Cancer*. 16(3):329-337, 2013.

4. Hoteya S, Haruta S, Shinohara H, Yamada A, Furuhashi T, Yamashita S, Kikuchi D, Mitani T, Ogawa O, Matsui A, Iizuka T, Udagawa H, Kaise M: Feasibility and safety of laparoscopic and endoscopic cooperative surgery for gastric submucosal tumors, including esophagogastric junction tumors. *Dig. Endoc.* Nov.2013. (DOI: 10.1111/den.12215)

5. Hoteya S, Iizuka T, Kikuchi D, Mitani T, Matsui A, Ogawa O, Furuhashi T, Yamashita S, Yamada A, Kaise M, Yahagi N : Secondary endoscopic submucosal dissection for residual or recurrent tumors after gastric endoscopic submucosal dissection. *Gastric cancer*, Dec.6.2013.(DOI 10.1007/s10120-013-032

2. 学会発表

なし。

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 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

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. **Noriya Uedo**. Screening patients for gastric cancer: art and science are better together. *Ann Gastroenterol*. 2014;27:1-2 (Editorial)
2. Sugimoto N, Fujitani K, Imamura H, **Uedo N**, Iijima S, Imano M, Shimokawa T, Kurokawa Y, Furukawa H, Goto M. Randomized Phase II Trial of S-1 plus Irinotecan Versus S-1 plus Paclitaxel as First-line Treatment for Advanced Gastric Cancer (OGSG0402). *Anticancer Res*. 2014;34:851-7.
3. Singh R, Lee SY, Vijay N, Sharma P, **Uedo N**. Update on narrow band imaging in disorders of the upper gastrointestinal tract. *Dig Endosc*. 2014; 26(2):144-153.
4. **Noriya Uedo**, Hyung Hun Kim, Rapat Pittayanon, Ryu Ishihara. NEW OPTICAL TECHNIQUES HELPING IN DIAGNOSES *Helicobacter pylori*: Detection Methods, Diseases and Health Implications, Eds. Manfredi M and Angelis GL, Nova Science Publisher, 2013. pp 83-98
5. **Noriya Uedo**. Advanced Imaging in the Diagnosis of Gastric Intestinal Neoplasia. *Video Journal and Encyclopedia of GI Endoscopy*. 2013;1:112-114
6. Takuya Inoue, **Noriya Uedo**, Takeshi Yamashina, Sachiko Yamamoto, Noboru Hanaoka, Yoji Takeuchi, Koji Higashino, Ryu Ishihara, Hiroyasu Iishi, Masaharu Tatsuta, Hidenori Takahashi, Hidetoshi Eguchi, and Hiroaki Ohigashi. Delayed perforation: a hazardous complication of endoscopic resection for non-ampullary duodenal neoplasm. *Dig Endosc*. 2014; 26(2):220-227
7. Hyung Hun Kim, **Noriya Uedo**. What Have We Accomplished in Endoscopic Image Analysis for Atrophic Gastritis? *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2013;13:6-19
8. **Noriya Uedo**, Kenshi Yao, Ryu Ishihara. Screening and treating intermediate lesions to prevent gastric cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42:317-35.
9. Takeshi Yamashina, **Noriya Uedo**, Fumi Matsui, Ryu Ishihara, Yasuhiko Tomita.

Usefulness of chromoendoscopy and magnifying narrow band imaging endoscopy for diagnosis of demarcation of adenocarcinoma in the Barrett's esophagus: a case report. *Digestive Endoscopy* 2013 May;25 Suppl 2:173-6.

10. Takeshi Yamashina, **Noriya Uedo**, Mototsugu Fujii, Ryu Ishihara, Manabu Mikamori, Masaaki Motoori, Masahiko Yano, Hiroyasu Iishi. Delayed perforation after intralesional triamcinolone injection for esophageal stricture after endoscopic submucosal dissection. *Endoscopy*. 2013 Mar;45 Suppl 2:E92.
11. Tsujii Y, **Uedo N**, Nagata S. Solitary Peutz-Jeghers polyp mimicking invasive cancer. *Dig Endosc*. 2013;25:86-7
12. Takeuchi Y, Shimokawa T, Ishihara R, Iishi H, Hanaoka N, Higashino K, **Uedo N**. An electrosurgical endoknife with a water-jet function (flushknife) proves its merits in colorectal endoscopic submucosal dissection especially for the cases which should be removed en bloc. *Gastroenterol Res Pract*. 2013; 2013: 530123.
13. 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*. 2014; 28(2):427-438
14. Lee TC, Lin YH, **Uedo N**, Wang HP. Computer-aided diagnosis in endoscopy: A novel application toward automatic detection of abnormal lesions on magnifying narrow-band imaging endoscopy in the stomach. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2013 Jul;2013:4430-3. doi: 10.1109/EMBC.2013.6610529.
15. Shiotani A, Murao T, Kimura Y, Matsumoto H, Kamada T, Kusunoki H, Inoue K, **Uedo N**, Iishi H, Haruma K. Identification of serum miRNAs as novel non-invasive biomarkers for detection of high risk for early gastric cancer. *Br J Cancer*. 2013 Oct 8. doi: 10.1038/bjc.2013.596. [Epub ahead of print]
16. Jimmy So, Andrea Rajnakova, Yiong-Huak Chan, Amy Tay, Nilesh Shah, Manuel Salto-Tellez, Ming Teh, **Noriya Uedo**. Endoscopic Tri-Modal Imaging Improves Detection of Gastric Intestinal Metaplasia Among a High-Risk Patient Population in Singapore *Dig Dis Sci* DOI 10.1007/s10620-013-2843-2

17. Ishihara R, Kanzaki H, Iishi H, Nagai K, Matsui F, Yamashina T, Matsuura N, Ito T, Fujii M, Yamamoto S, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, **Uedo N**, Tatsuta M, Tomita Y, Ishiguro S. Pink-color sign in esophageal squamous neoplasia, and speculation regarding the underlying mechanism. *World J Gastroenterol.* 2013;19:4300-8. doi: 10.3748/wjg.v19.i27.4300.
18. Yamada S, Doyama H, Yao K, **Uedo N**, Ezoe Y, Oda I, Kaneko K, Kawahara Y, Yokoi C, Sugiura Y, Ishikawa H, Takeuchi Y, Saito Y, Muto M. An efficient diagnostic strategy for small, depressed early gastric cancer with magnifying narrow-band imaging: a post-hoc analysis of a prospective randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc.* 2013 Aug 7. doi:pii: S0016-5107 (13)02124-X. 10.1016/j.gie.2013.07.008
19. Fujishiro M, Kaminishi M, Hiki N, Oda I, Fujisaki J, **Uedo N**, Kaise M, Tanabe S, Iguchi M, Matsuhashi N, Nomura S, Tajiri H, Yahagi N, Suzuki H. Efficacy of spraying l-menthol solution during endoscopic treatment of early gastric cancer: a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Gastroenterol.* 2013 Jun 26. [Epub ahead of print]
20. Henrik Thorlacius, **Norvia Uedo**, and Ervin Toth. Implementation of Endoscopic Submucosal Dissection for Early Colorectal Neoplasms in Sweden. *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2013 (2013), Article ID 758202, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/758202>
21. Singh R, Jayanna M, Navadgi S, Ruszkiewicz A, Saito Y, **Uedo N**. Narrow-band imaging with dual focus magnification in differentiating colorectal neoplasia. *Dig Endosc.* 2013 May;25 Suppl 2:16-20.
22. Goda K, Singh R, Oda I, Omae M, Takahashi A, Koike T, **Uedo N**, Hirasawa D, Fujishiro M, Hirasawa K, Morita Y, Ho LK, Ajioka Y. Current status of endoscopic diagnosis and treatment of superficial Barrett's adenocarcinoma in Asia-Pacific region. *Dig Endosc.* 2013 May;25 Suppl 2:146-50.
23. Singh R, Shahzad MA, Tam W, Goda K, Yu LH, Fujishiro M, **Uedo N**, Ruszkiewicz A. Preliminary feasibility study using a novel narrow-band imaging system with dual focus magnification capability in Barrett's esophagus: Is the time ripe to abandon random biopsies? *Dig Endosc.* 2013 May;25 Suppl 2:151-6.
24. Yamashina T, Ishihara R, Nagai K, Matsuura N, Matsui F, Ito T, Fujii M,

- Yamamoto S, Hanaoka N, Takeuchi Y, Higashino K, **Uedo N**, Iishi H. Long-Term Outcome and Metastatic Risk After Endoscopic Resection of Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2013, 108(4):544-551
25. Kato M, Terao S, Adachi K, Nakajima S, Ando T, Yoshida N, **Uedo N**, Murakami K, Ohara S, Ito M, Uemura N, Shimbo T, Watanabe H, Kato T, Ida K; Study Group for Establishing Endoscopic Diagnosis of Chronic Gastritis. Changes in Endoscopic Findings of Gastritis after Cure of H. pylori Infection: Multicenter Prospective Trial. *Dig Endosc*. 2013 May;25(3):264-73.
26. Fukuta N, Ida K, Kato T, **Uedo N**, Ando T, Watanabe H, Shimbo T; Study Group for Investigating Endoscopic Diagnosis of Gastric Intestinal Metaplasia. Endoscopic diagnosis of gastric intestinal metaplasia: A prospective multicenter study. *Dig Endosc*. 2013 Jan 29. doi: 10.1111/den.12032. [Epub ahead of print]
27. Kanzaki H, Ishihara R, Ishiguro S, Nagai K, Matsui F, Yamashina T, Ohta T, Yamamoto S, Hanaoka N, Hanafusa M, Takeuchi Y, Higashino K, **Uedo N**, Iishi H, Tomita Y. Histologic features responsible for brownish epithelium in squamous neoplasia of the esophagus by narrow-band imaging. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013;28:274-8.
28. Hanaoka N, Ishihara R, Takeuchi Y, Suzuki M, Uemura H, Fujii T, Yoshino K, **Uedo N**, Higashino K, Ohta T, Kanzaki H, Hanafusa M, Nagai K, Matsui F, Iishi H, Tatsuta M, Tomita Y. Clinical outcomes of endoscopic mucosal resection and endoscopic submucosal dissection as a transoral treatment for superficial pharyngeal cancer. *Head Neck*. 2013;35:1248-54.
2. 学会発表
1. **Noriya Uedo**, Endoscopic findings of normal gastric mucosa and preneoplastic condition, IX Curso Internacional de Advances en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, 2013.
2. **Noriya Uedo**, Indication and technical recommendations of EMR and ESD, IX Curso Internacional de Advances en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, 2013.
3. **Noriya Uedo**, Where are we in Latin America in diagnosis and treatment of EGC. IX Curso Internacional de Advances en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, 2013
4. **Noriya Uedo**, Terminology and

- classification of early neoplastic lesions: unifying criteria, IX Curso Internacional de Advances en Gastroenterología y Endoscopia Digestiva, 2013.
5. **Noriya Uedo**, How to use NBI for diagnosis of upper GI cancer, 2013 Chongqing international Endoscopy Forum, 2013.
 6. **Noriya Uedo**, Endoscopic treatment for early gastric cancer, 2013 Chongqing international Endoscopy Forum, 2013
 7. **Noriya Uedo**, Role of NBI on diagnosis of early gastric cancer, 2013 Chongqing international Endoscopy Forum, 2013.
 8. **上堂文也**, 慢性萎縮性胃炎の内視鏡診断---古くて新しい胃炎の解釈, 山口消化器内視鏡セミナー, 2013
 9. **上堂文也**, 大腸 ESD 症例検討, Kobe ESD seminar, 2013
 10. **Noriya Uedo**, Management of complications: perforation, 10th International Gastric Cancer Congress, 2013
 11. **Noriya Uedo**, NBI, FICE, I-SCAN, 10th International Gastric Cancer Congress, 2013.
 12. **Noriya Uedo**, Usefulness of magnifying NBI for superficial esophageal cancer, VI CURSO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGÍA, 2013.
 13. **Noriya Uedo**, Ryu Ishihara, Effectiveness of mucosectomy for endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasia, VI CURSO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGÍA, 2013.
 14. **Noriya Uedo**, Knowing the normal stomach with 2013 endoscopic technology, VI CURSO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGÍA, 2013.
 15. **Noriya Uedo**, Management of complication of ESD, VI CURSO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGÍA, 2013.
 16. **Noriya Uedo**, Grand video session of professors, A case of gastric ESD, VI CURSO INTERNACIONAL DE GASTROENTEROLOGÍA, 2013.
 17. **上堂文也**, 胃背景粘膜の拡大観察, 第10回九州胃拡大研究会, 2013.
 18. **上堂文也**, 早期胃癌の内視鏡診断, 南大阪 ESD ハンズオンセミナー, 2013.

19. **上堂文也**, 胃における NBI 観察の新たな進歩, 長野県消化器内視鏡懇談会 2013, 2013.
20. **上堂文也**, 早期胃がんの内視鏡診断--- 最近の知見, 兵庫県がん診療連絡協議会 研修・教育部会 胃がんセミナー, 2013.
21. **上堂文也**, 腸上皮化生の内視鏡診断, 松江市消化器勉強会, 2013.
22. **上堂文也**, 胃背景粘膜の拡大内視鏡所見をどう読むか, 第 6 回三重 ESD 研究会, 2013.
23. **Noriya Uedo**, Japanese guidelines for screening in gastric cancer, V CONGRESO NACIONAL DE ONCOLOGÍA, 2013.
24. **Noriya Uedo**, Management of early gastric cancers, V CONGRESO NACIONAL DE ONCOLOGÍA, 2013.
25. **Noriya Uedo**, Superficial colorectal neoplasms: Diagnosis and management, V CONGRESO NACIONAL DE ONCOLOGÍA, 2013.
26. **Noriya Uedo**, Image enhanced endoscopy of esophagus, Changi General Hospital - Eastern Health Alliance Scientific Meeting 2013, 2013.
27. **Noriya Uedo**, Image enhanced endoscopy of stomach, Changi General Hospital - Eastern Health Alliance Scientific Meeting 2013, 2013.
28. **Noriya Uedo**, Exercise in Upper GI image enhanced endoscopy, Changi General Hospital - Eastern Health Alliance Scientific Meeting 2013, 2013.
29. **Noriya Uedo**, Image enhanced endoscopy or Upper GI, Changi General Hospital - Eastern Health Alliance Scientific Meeting 2013, 2013.
30. **上堂文也**, 当院における早期胃癌 ESD への取り組み---臨床研究のすすめ, 第 11 回鴨川消化器研究会, 2013.
31. **上堂文也**, 胃背景粘膜の拡大内視鏡所見---胃癌発生のリスクを考える, 消化器病臨床病理懇話会, 2013.
32. **上堂文也**, 胃癌診療~検診から内視鏡切除まで: 診断, Next Symposium 2013, 2013.
33. **Noriya Uedo**, Treatment of Early Luminal Cancers EMR & ESD, The State of the Art "10 International Advanced Therapeutic Endoscopy Workshop & Live Symposium with Hands on Training", 2014.

34. **Noriya Uedo**, Technique of EMR & ESD "10 International Advanced Therapeutic Endoscopy Workshop & Live Symposium with Hands on Training", 2014.
35. **Noriya Uedo**, Upper Gastrointestinal Chromoendoscopy, The 9th Advanced Training Course in Detection of Early Gastrointestinal Cancer and Related Digestive Tumor, 2014.
36. **Noriya Uedo**, Management of Early GI Cancers, EMR & ESD, Hands on Workshop on EUS, ERCP & EMR/ESD, 2014.
37. **Noriya Uedo**, NBI in the esophagus, stomach and colorectum, Hands on Workshop on EUS, ERCP & EMR/ESD, 2014.
38. **上堂文也**, 胃の腸上皮化生の内視鏡診断, 大阪胃研ミニレクチャー, 2014.
39. **上堂文也**, 胃腸上皮化生の内視鏡診断, Advanced Endoscopic Forum in Fukuoka, 2014.
40. **上堂文也**, 早期胃癌の内視鏡治療---胃を切らずに胃癌を治す, 健康フォーラム, 2014.
- 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 井口 秀人 兵庫県立がんセンター 消化器内科

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、より安全な消化管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

内視鏡の粘膜下層剥離術(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

なし。

2. 学会発表

なし。

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 横井 英人 香川大学医学部附属病院 医療情報部

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とある。
- ・ 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

1. 大崎 美穂, 宮崎 淳文, 谷口 恵梨, 片桐 滋, **横井 英人**, 高林 克日己, C 型慢性肝炎の肝線維化ステージ推定を目指した検査値時系列の動的特徴量の提案, 医療情報学, 33(2), 79-98, 2013
2. 藤本 さとし, 藤井 あゆみ, 竹内 千夏, 西澤 広明, **横井 英人**, 大学病院における退院支援機能の開発, 医療情報学, 33(Suppl.), 510-1, 2013
3. 竹内 千夏, 藤井 あゆみ, 藤本 さ

とし, 西澤 広明, **横井 英人**, 退院支援機能を活用した在宅支援, 医療情報学, 33(Suppl.), 512-3, 2013

4. 藤井 あゆみ, 竹内 千夏, 藤本 さとし, 西澤 広明, **横井 英人**, 医療ソーシャルワーカー業務における退院支援機能の開発過程, 医療情報学, 33(Suppl.), 514-5, 2013
 5. 赤堀 澄子, **横井 英人**, 上村 幸司, 西山 成, 村尾 孝児, 循環型地域連携糖尿病クリティカルパスシステムの開発 - ミニマムデータセットを用いた疾病管理機能の実装 -, 医療情報学, 33(Suppl.), 1118-9, 2013
 6. 長井 美和, 上村 幸司, **横井 英人**, 筒井 邦彦, 峠 哲男, 看護支援システムのマスタ運用に関わる看護情報担当看護師の現状調査, 医療情報学, 33(Suppl.), 1166-9, 2013
 7. 鈴木 隆弘, 土井 俊祐, 本多 正幸, 嶋田 元, 高崎 光浩, 津本 周作, 畠山 豊, 松村 泰志, **横井 英人**, 高林 克日己, テキストマイニングによる退院サマリーの多施設間クロスマッチ比較, 医療情報学, 33(Suppl.), 940-3, 2013
- ##### 2. 学会発表
1. **Hideto Yokoi**, Overview of Endoscopy and Laparoscopy, 2013 Medical Imaging - Colour Summit, 2013
 2. **横井 英人**, 電子カルテと EDC の連携

- の試み, CDISC SDTM チーム会合, 2013
3. **横井 英人**, 施設横断的な予防医学を展開しようとするとき、何が起きるか?, 第 62 回日本医学検査学会, 2013
4. **Hideto Yokoi**, Overview of Japanese Electronic Medical Records, Japan-US HBD East 2013 Think Tank Meeting, 2013
5. **横井 英人**, 「糖尿病地域連携クリティカルパス」サーバへの 医用波形標準化記述規約: MFER(Medical waveForm Encoding Rules) ファイルの装着機能開発, H C I F 第 16 回事例研究部会, 2013
6. **横井 英人**, 治験にかかわる電子化の現状, 第 4 回四国地区治験推進連絡協議会, 2013
横井 英人, 治験・臨床研究における I C T の活用の現状と課題, 臨床研究中核病院キックオフシンポジウム, 2013
7. **横井 英人**, 厚生労働科学研究「医療機器安全情報の電子化推進に関する研究」の進捗と課題, 第 13 回安全性情報管理講習会, 2013
8. 松村 泰志, **横井 英人**, 豊田 建, 古野 和城, 溝淵 真名武, 真鍋 史朗, 千葉 吉輝, 電子カルテからの電子症例報告書作成の可能性, 第 33 回医療情報学連合大会, 2013
9. 石田 博, 小笠原 克彦, 西本 尚樹, **横井 英人**, 古川 裕之, 医療技術のライフサイクルにおける評価への医療情報学の役割を考える, 第 33 回医療情報学連合大会, 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。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
D. Obata, Y. Morita, R. Kawaguchi, <u>K. Ishii,</u> <u>H. Hazama,</u> <u>K. Awazu,</u> 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
D. Kusakari, <u>H. Hazama,</u> R. Kawaguchi, <u>K. Ishii,</u> and <u>K. Awazu</u>	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

Endoscopic submucosal dissection using a carbon dioxide laser with submucosally injected laser absorber solution (porcine model)

Daisuke Obata · Yoshinori Morita · Rinna Kawaguchi · Katsunori Ishii · Hisanao Hazama · Kunio Awazu · Hiromu Kutsumi · Takeshi Azuma

Received: 28 December 2012 / Accepted: 10 May 2013 / Published online: 21 June 2013
© Springer Science+Business Media New York 2013

Abstract

Background Recently, endoscopic submucosal dissection (ESD) has been performed to treat early gastric cancer. The en bloc resection rate of ESD has been reported to be higher than that of conventional endoscopic mucosal resection (EMR), and ESD can resect larger lesions than EMR. However, ESD displays a higher complication rate than conventional EMR. Therefore, the development of devices that would increase the safety of ESD is desired. Lasers have been extensively studied as a possible alternative to electrosurgical tools. However, laser by itself easily resulted in perforation upon irradiation of the gastrointestinal tract. We hypothesized that performing ESD using a CO₂ laser with a submucosal laser absorber could be a safe and simple treatment for early gastric cancer. To provide proof of concept regarding the feasibility of ESD using a CO₂ laser with submucosally injected laser absorber solution, an experimental study in *ex vivo* and *in vivo* porcine models was performed.

Methods Five endoscopic experimental procedures using a carbon dioxide (CO₂) laser were performed in a resected porcine stomach. In addition, three endoscopic experimental procedures using a CO₂ laser were performed in living pigs.

Results In the *ex vivo* study, en bloc resections were all achieved without perforation and muscular damage. In addition, histological evaluations could be performed in all of the resected specimens. In the *in vivo* study, en bloc resections were achieved without perforation and muscular damage, and uncontrollable hemorrhage did not occur during the procedures.

Conclusions Endoscopic submucosal dissection using a CO₂ laser with a submucosal laser absorber is a feasible and safe method for the treatment of early gastric cancer.

Keywords Endoscopic resection · Therapeutic upper gastrointestinal endoscopy · Laser · Laser absorbent

Gastric cancer is one of the most common cancers in the world. The development of endoscopic diagnostic techniques led to an increased number of early stage gastric cancers being detected. Subsequently, endoscopic mucosal resection (EMR) was established as a minimally invasive local treatment and is now performed for the treatment of early gastric cancer without lymph node metastasis [1]. The main advantages of the EMR method are that it does not involve laparotomy, the whole stomach is preserved, and it has a less negative impact on the patient's quality of life than laparotomy. Although the possibility of expanding the indications for EMR to resect larger lesions has recently been proposed, conventional EMR cannot be used to resect lesions larger than 20 mm en bloc because of technical limitations [2, 3]. Piecemeal resection does not enable sufficient histological evaluation of the tumor and displays a significantly higher local recurrence rate than en bloc resection [4–6]. Therefore, endoscopic submucosal dissection (ESD), a new EMR technique, was introduced by Hirao et al. [7] and has become widely accepted as a

D. Obata · Y. Morita · H. Kutsumi · T. Azuma (✉)
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,
Graduate School of Medicine, Kobe University, 7-5-2,
Kusnoki-cho, Chuo-ku, Kobe, Hyogo, Japan
e-mail: azumat@med.kobe-u.ac.jp

D. Obata
e-mail: dojata@med.kobe-u.ac.jp

R. Kawaguchi · K. Ishii · H. Hazama · K. Awazu
Division of Sustainable Energy and Environmental Engineering,
Graduate School of Engineering, Osaka University,
Suita, Osaka, Japan

standard procedure for early gastric cancer treatment. ESD allows larger lesions to be resected en-bloc. However, in comparison with EMR, ESD requires special skills and involves a long procedure. In addition, ESD carries a high risk of perforation and bleeding. Various devices, such as the insulated-tip knife (IT knife) [4], Flush knife [8], and hook knife [9] have been developed to reduce the complications rate of ESD. When dissection is performed using these devices, which cut using an electrosurgical current, the knife is in direct contact with the tissue. Submucosal dissection using an electrosurgical current requires a high level of skill and carries a risk of perforation because of unexpected incision of the muscularis propria. It was reported that the perforation rate of ESD for early gastric cancer using the IT knife was 5 % [4].

Lasers have been extensively studied as a possible alternative to electrosurgical tools. Various types of laser have been used as surgical tools to incise or excise tissues and achieve hemostasis. For example, potassium titanyl phosphate (KTP), neodymium-doped yttrium aluminium garnet (Nd:YAG), and diode lasers have all been used in endoscopic procedures for treating gastrointestinal tract cancer or precancerous lesions. These laser irradiation therapies vaporize the lesion and coagulate any hemorrhaging blood vessels. The main disadvantage of these therapies is that the lesion is vaporized; thus, pathological evaluations cannot be performed after the procedure. It is important to collect tissue samples from dissected lesions as it allows a precise pathological evaluation and aid decisions regarding additional treatment.

Lasers have various effects on living tissue. Recently, lasers have been widely used in clinical practice for making incisions, inducing coagulation and hemostasis, and vaporizing lesions. The laser energy absorbed by the target tissue is converted into other forms of energy, such as heat or shockwaves, or is used to induce chemical reactions. Lasers of different wavelengths have different scattering, penetration, and absorption profiles, and hence, have different effects on the target lesion depending on the amounts of energy absorbed by elements within tissue [10]. In the mid-infrared range, light scattering is negligible within soft tissue. The surgical performance of mid-infrared lasers generally depends on the light absorption characteristics of water and protein, the main components of soft tissue, at the laser's oscillating wavelength. The CO₂ laser is a gas laser that was originally developed in 1964 and has a wavelength of 10.6 μm [11]. It has been widely used in various surgical treatments in the otorhinolaryngology, dermatology, and oral surgery fields [12–14]. It is a mid-infrared laser, and its energy is strongly absorbed by water and protein, but hardly penetrates deeper tissues [15]. CO₂ lasers can cut tissue precisely whilst causing limited damage to the surrounding tissue [12–14]. Surgical procedures performed with CO₂

lasers are mostly bloodless because the heat produced by the laser seals small vessels [16]. The reduced heat damage inflicted on the resected lesion allows precise pathological evaluations to be performed, and the low level of hemorrhaging increases visibility during the procedure, therefore making it safer. These features of the CO₂ laser are thought to be advantageous for ESD.

In clinical ESD procedures, a solution (usually saline or sodium hyaluronate) is injected into the submucosa to lift the target region of the mucosa, isolate the lesion, and protect the muscularis propria from thermal and mechanical injury, thereby decreasing the risk of perforation. Compared with most other lasers, a large amount of the energy produced by CO₂ lasers is absorbed by water [17]. Therefore, if there is enough water within the submucosa, it is hypothesized that the energy of the CO₂ laser will be absorbed by the water and will not be able to reach the muscularis propria. Thus, performing ESD using a CO₂ laser with saline as a submucosal laser absorbent could be a safe and simple treatment for early gastric cancer. There have been no previous reports of ESD of the stomach performed using a CO₂ laser because usual optical fibers cannot be used to deliver CO₂ laser due to very high internal absorption of the optical fibers. However, the hollow optical fiber that has recently been developed has enabled us flexible delivery of CO₂ laser. We examine whether performing gastric ESD with a CO₂ laser is feasible.

Materials and methods

Measurement of infrared absorption spectra

The infrared absorption spectra of the porcine stomach wall, saline, and 0.4 % sodium hyaluronate (MucoUp; Johnson and Johnson K.K., Tokyo, Japan) were measured using a Fourier transform infrared spectrometer (MB3000, ABB Ltd., Zurich, Switzerland) coupled with an infrared microscope (bi-μMAX, PIKE Technologies, WI, USA). When the absorption spectrum of the porcine stomach was measured, the absorption spectra of each layer; i.e., the mucosa, sub mucosa, and muscularis propria, were assessed.

CO₂ laser

A CO₂ laser oscillation device (J. Morita Mfg. Corp., Kyoto, Japan) that had been remodeled to increase its output power was used for these experiments. The laser was used in continuous wave mode. The output power of the laser was measured using a laser power meter (30A, Ophir Optronics Solutions Ltd, Israel) and was set at predetermined values.

Hollow optical fiber

A hollow optical fiber (J. Morita Mfg. Corp., Kyoto, Japan) optimized for the wavelength of the CO₂ laser was used in this study [18]. The inner diameter of the fiber was 700 μm, and it measured 2.65 m in length. The fiber was connected to a CO₂ laser oscillation device.

Preliminary study

The speed of porcine gastric mucosal incisions made with electrosurgical knives was measured (data not shown), and it was found that the mean mucosal incision speed was about 1.0 mm/s. Porcine gastric wall samples were placed on an automatic moving table, and the speed of the table's movement was set at 0.5, 1, or 2 mm/s. In the absence of saline injection into the submucosa, the CO₂ laser irradiation was performed at output powers of 6, 8, and 10 W at a distance 2 mm from the mucosal surface. In the presence of saline injection into the submucosa, which was performed to increase the thickness of the submucosa to 5 mm, laser irradiation was performed at output powers of 6, 8, 10, and 12 W. The depth of incision was measured during each procedure.

Ex vivo porcine stomach study

Porcine organs (the esophagus, stomach, and duodenum) were irrigated with water and Pronase MS 400 U/ml (Kaken Pharma, Tokyo, Japan). An overtube (MD-48518 Sumitomo Bakelite, Tokyo, Japan) was fixed onto a plastic box (Pentax Corporation, Tokyo, Japan). The esophagus of the resected specimen was then passed over the overtube, which formed a solid connection with the oral end of the esophagus. Then, the end of the duodenum was tightly attached to the plastic box using a plastic band (Fig. 1).

An upper gastrointestinal endoscope (GIF-Q260J, Olympus, Tokyo, Japan) was inserted into the stomach. To identify the margins of the hypothetical lesions, marking dots were made on the exterior of the target mucosa using a Flush knife (DK2618JN25, Fujifilm) and an electrical generator (vio200S; ERBE, Germany). The marking dots were placed so that the hypothetical lesions had diameters of 2 cm. Saline was injected into the submucosa under the hypothetical lesion with an endoscopic injection needle (01841; Top Corporation, Tokyo, Japan). A hollow optical fiber was passed through the scope channel, and circumferential mucosal cutting was performed using the continuous wave mode of the CO₂ laser at a power setting of 10.0 W. After an additional submucosal injection of saline, the submucosa below the hypothetical lesion was directly dissected using the same CO₂ laser mode. After cauterization, all of resected specimens and ESD sites were



Fig. 1 A porcine stomach was subjected to CO₂ laser ESD using an endoscopy training system. A resected porcine stomach was subjected to CO₂ laser ESD using a training system for endoscopic procedures

collected and fixed in 4 % formalin, and then the diameter of the cauterized area was evaluated histologically.

Living porcine study

LWD pigs weighing 18.5 kg were used in the study. This study was approved by ethical committee of the animal experimentation facility. The pigs were deprived of food for 24 h before the procedure. The pigs were placed under general anesthesia via the intramuscular injection of 10 mg/kg ketamine plus 2 mg/kg xylazine and endotracheal intubation. Anesthesia was maintained with isoflurane (2.0–3.0 %) and oxygen (2.0–3.0 L/min).

An upper gastrointestinal endoscope (GIF-Q260J, Olympus, Tokyo, Japan) was passed into the stomach with the assistance of an overtube (MD-48518 Sumitomo Bakelite, Tokyo, Japan). Marking dots were made around the exterior of a hypothetical lesion using a FlushKnife (DK2618JN25, Fujifilm) and an electrical generator (vio200S; ERBE, Germany) to identify its margins. Saline was then injected into the submucosa under the hypothetical lesion with an endoscopic injection needle (01841; Top Corporation, Tokyo, Japan). A hollow optical fiber was passed through the scope channel, and circumferential mucosal cutting was performed using the continuous wave mode of the CO₂ laser at a power setting of 10 W. After an additional submucosal injection of saline, the submucosa below the hypothetical lesion was directly dissected using the same CO₂ laser mode. After cauterization, necropsy was *immediately* performed, and all of the resected specimens and ESD sites were collected. The collected samples were fixed in 4 % formalin, and the diameter of the cauterized area was evaluated histologically.

Results

Infrared absorption spectra

The absorption spectra of the mucosa, submucosa, and muscularis propria were almost identical (Fig. 2). The absorption spectra of saline and 0.4 % sodium hyaluronate displayed similar curves in the mid-infrared range and exhibited absorption values of $\sim 850 \text{ cm}^{-1}$ at a wavelength of $10.6 \mu\text{m}$ (Fig. 3). The absorption coefficients of these solutions were markedly higher than that of the lamina propria at a wavelength of $10.6 \mu\text{m}$, suggesting that laser absorbers, such as saline and sodium hyaluronate, absorb enough of the energy produced by CO_2 lasers to protect the muscularis propria from damage caused by laser irradiation.

Preliminary study

To investigate whether the submucosal injection of saline prevents the muscularis propria from being injured and to determine the optimal CO_2 laser output power for ESD, a preliminary study was performed. In the absence of saline injection, at cutting speeds of 0.5 and 1.0 mm/s performing the CO_2 laser irradiation at 6 W damaged the muscularis propria, and performing it at 10 W damaged the muscularis propria at all speeds (Fig. 4A, C). On the other hand, in the presence of saline, irradiation did not damage the muscularis propria at any speed or output power (Fig. 4B, D). Thus, the injection of saline prevented the laser's energy from passing through the submucosa, and hence, protected the muscularis propria from injury.

When sodium hyaluronate was injected into the submucosa, performing the CO_2 laser irradiation at 12 W and 0.5 mm/s, which were the conditions that were found to be

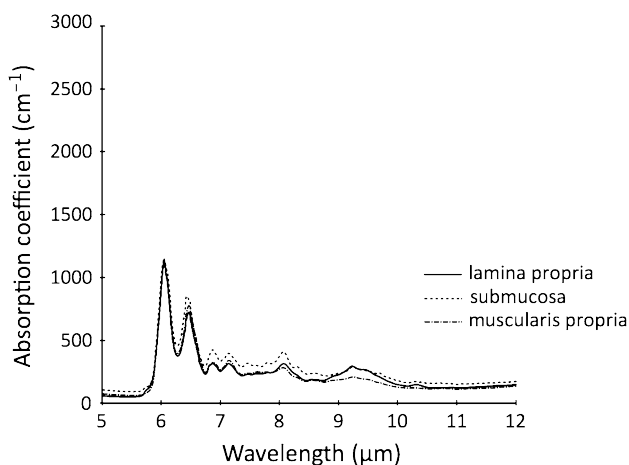


Fig. 2 Absorption spectra of the porcine stomach. The infrared absorption spectra of the lamina propria, submucosa, and muscularis propria are shown. These spectra were similar in the infrared region

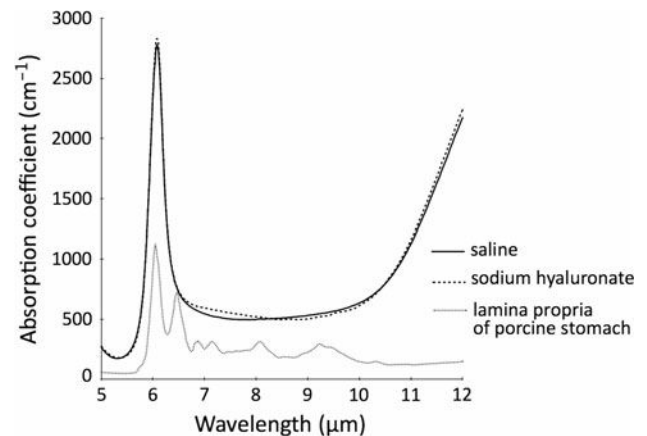


Fig. 3 Absorption spectra of saline and sodium hyaluronate. The infrared absorption spectra of saline, sodium hyaluronate, and the mucosa of the porcine stomach are shown. The spectra of saline and sodium hyaluronate were similar. The absorption coefficients of these solutions were higher than that of the lamina propria at a wavelength of $10.6 \mu\text{m}$

most likely to induce injury in the saline experiment, laser irradiation did not damage the muscularis propria (data not shown).

These results showed that both saline and sodium hyaluronate stopped the energy of the CO_2 laser from passing through the submucosa and prevented the muscularis propria from being injured.

Ex vivo porcine study

To investigate whether performing ESD using a CO_2 laser with laser absorber is a safe and feasible method, an *ex vivo* study, in which a porcine gastric model was subjected to the procedure, was performed.

The procedure time was measured from the first submucosal injection to the end of the complete resection of the lesion. Grossly, all specimens included all of the markings caused by electrocautery, which formed the equivalent of a tumor-free resection margin. Hypothetical lesions were produced in the antrum, lower body, central body, and upper body. En bloc resections were achieved in all cases. The mean diameter of the resected specimen was 31.6 mm, and the mean procedure time was 26.2 min (Table 1).

The gastric wall resection sites were examined. However, no gastric wall perforation was encountered, and no muscular injuries were detected during histological examinations.

The resected specimens also were collected and histologically evaluated. The mucosae of the resected specimens were not damaged by the submucosal dissection, and histological evaluations could be performed in all of the resected specimens (Fig. 5A). The resection margins were very clear, and almost no burn effects were seen. In

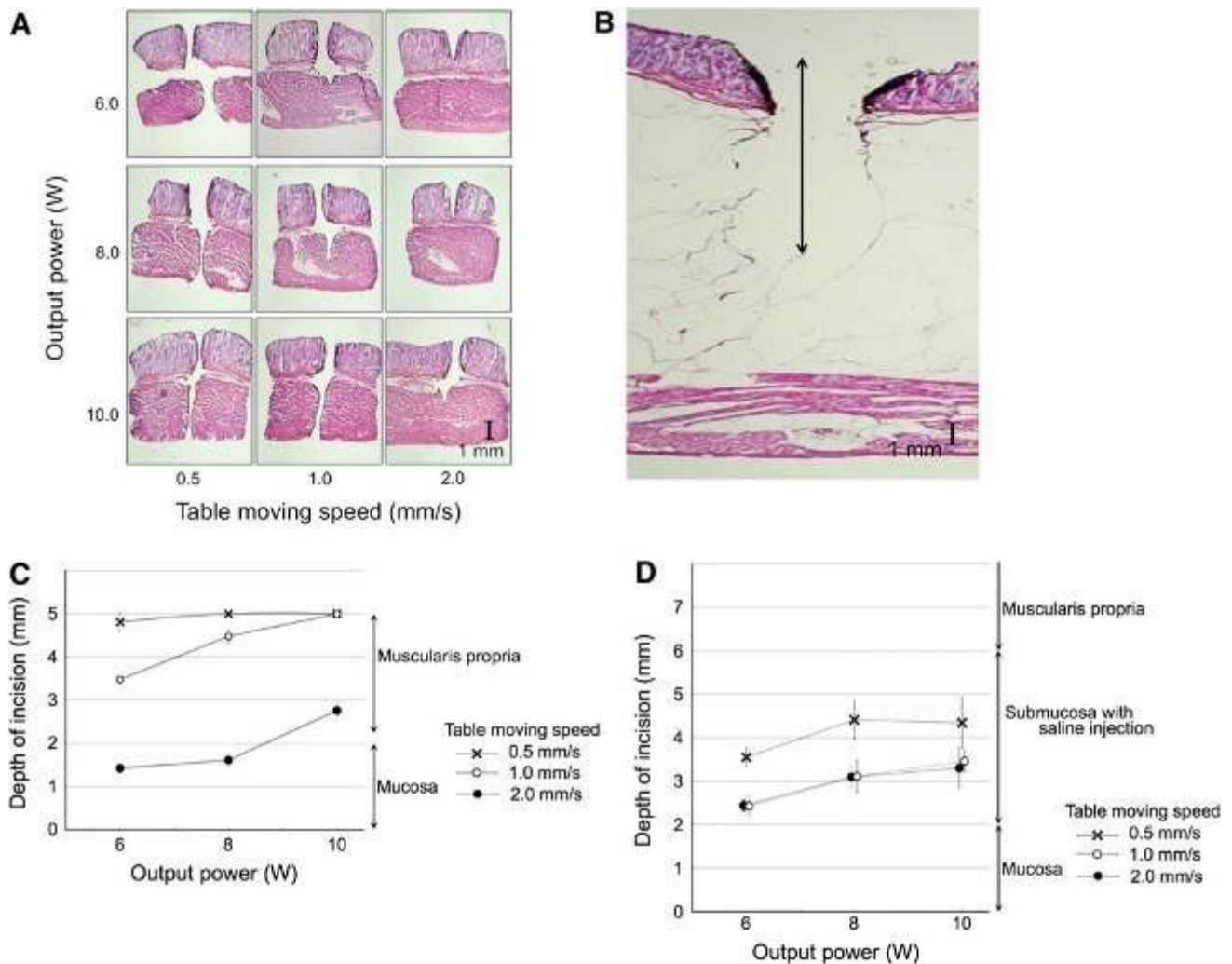


Fig. 4 Incision depth in various conditions. In the absence of saline injection, performing the CO₂ laser irradiation using an output power of 6 W damaged the muscular layer at incision speeds of 0.5 and 1.0 mm/s. Performing the CO₂ laser irradiation at an output power of 10 W damaged the muscular layer at all speeds (A). When the CO₂ laser incision was performed at an output power of 12 W and a speed

of 0.5 mm/s, it did not reach the muscular layer (B). These conditions were considered to produce the deepest incisions according to the findings obtained without saline injection. C Depth of the incisions produced in the absence of saline injections. D Depth of the incisions produced in the presence of saline injections

Table 1 Results of CO₂ laser ESD in a resected porcine stomach

Case	Procedure time (min)	Major axis (mm)	Minor axis (mm)	Perforation
1	22.3	32.6	26.7	None
2	26.6	31.1	26.3	None
3	24.1	30.2	25.8	None
4	22.7	33.6	21.8	None
5	35.5	30.3	29.7	None
Mean	26.2	31.6	26.1	0
SD	5.5	1.5	2.8	0

ESD was performed using a CO₂ laser for five hypothetical lesions. The mean size of the resected specimens was 31.5 mm, and the mean procedure time was 26.2 min. No perforation occurred during the procedures.

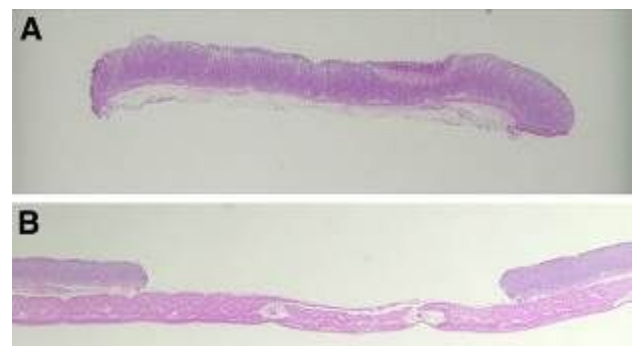


Fig. 5 Histological findings of the resected lesion and resected site. A Histological findings of the resected lesion after laser ESD. Enough of the submucosa remained to allow submucosal invasion and lymphovascular invasion to be evaluated. B Histological findings of the laser ESD site. No muscular damage was seen



Fig. 6 Endoscopic view of ESD using a CO₂ laser. A Circumferential mucosal incision. B, C Submucosal dissection. D Artificial ulcer produced by laser ESD

addition, no muscular damage was detected (Fig. 5B). These results suggest that ESD using a CO₂ laser is feasible.

Living porcine study

The *ex vivo* study suggested that ESD using a CO₂ laser is a feasible method. To verify the feasibility and safety of this method *in vivo*, a living porcine model study was performed (Fig. 6A–D). The median procedure time from the circumferential mucosal dissection to the end of the submucosal dissection was 22.3 min. Little hemorrhaging occurred during the circumferential mucosal dissection or submucosal dissection, and the hemorrhaging that did occur was arrested immediately with CO₂ laser irradiation. The procedures were accomplished without any complications, such as perforations or serious bleeding. During the circumferential mucosal dissection, smoke and fragment splattering temporarily reduced the endoscopist's visibility. However, the smoke and fragments were successfully

suctioned using an accessory channel, and the lens of the endoscope was cleaned, thereby recovering visibility. The incision edge was sharp and clear on the endoscopic view. During the submucosal dissection, no smoke or fragment splattering occurred. Specimens of the resected mucosa were collected, and the surface and edge of the ulcers produced by ESD were smooth. The heat damage caused by the incision and dissection was not extensive so it was possible to histologically evaluate the resected mucosa (Fig. 7A, B). The muscularis propria was not damaged by the laser irradiation (Fig. 7C, D). These findings indicate that ESD using a CO₂ laser is a feasible and safe method.

Discussion

Endoscopic submucosal dissection has been widely performed, not only for early gastric cancer, but also for superficial cancers in other parts of the gastrointestinal tract, such as esophageal cancer and colorectal cancer.

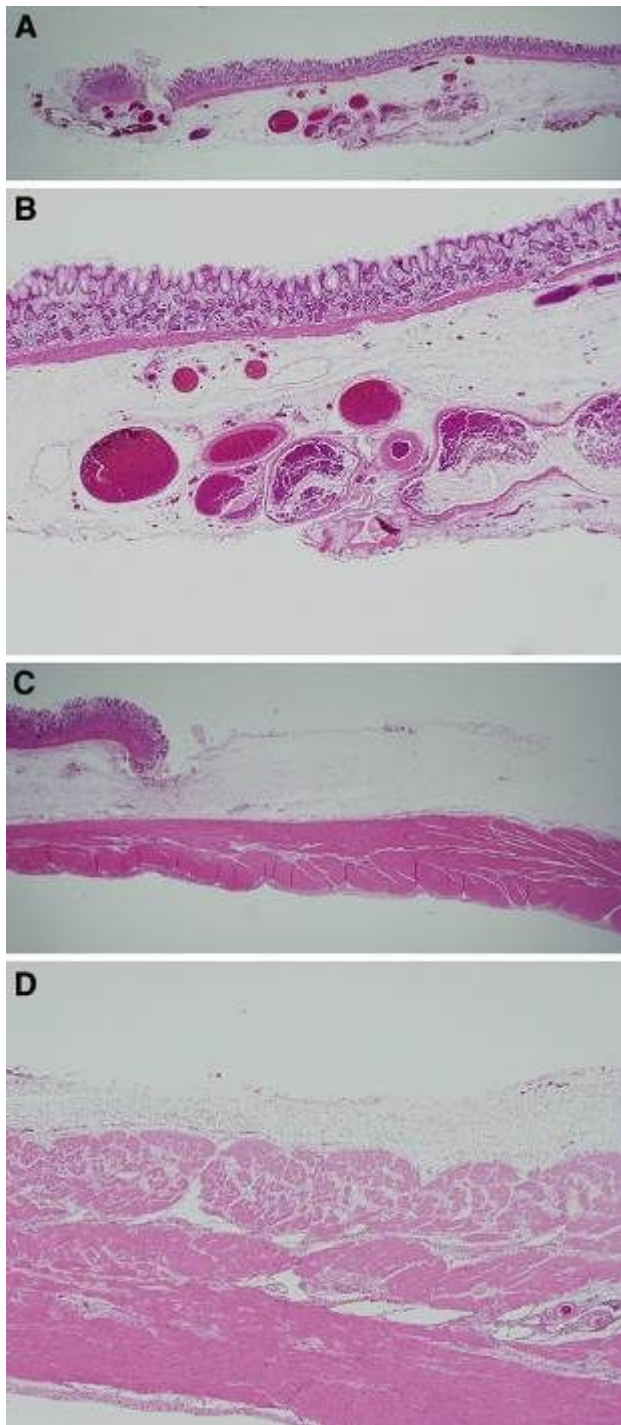


Fig. 7 A, B Histological findings of the resected lesion and ESD resected site. C, D Histological findings of the laser ESD site. Enough of the submucosa remained free of heat damage to allow submucosal invasion and lymphovascular invasion to be evaluated (A, B). No muscular damage was detected at the ESD resection site (C, D)

However, ESD requires a great deal of endoscopic skill, and the procedure takes a long time. In addition, ESD carries a high risk of perforation and bleeding [4]. ESD is usually performed with an electro-surgical knife. It is

difficult to make incisions with electro-surgical knives without appropriate traction; therefore, skill is required to move the knife in the appropriate direction. Thus, to broaden ESD it is necessary to develop simple methods for mucosal incision and submucosal dissection. We hypothesized that laser irradiation might be a suitable alternative to using electro-surgical knives in ESD, because it can be used to make incisions and induce coagulation regardless of the skill of the operator. If the target can be directly viewed, then only the laser beam has to be in contact with the target, rather than the device itself, which is required for procedures performed with electro-surgical knives.

CO₂ lasers have been widely used in various surgical procedures in the otorhinolaryngology, dermatology, and oral surgery fields [12–14]. However, there have been few reports about CO₂ laser treatment involving the gastrointestinal tract, because the endoscopic use of CO₂ lasers in gastrointestinal procedures is limited by the lack of an efficient delivery system. Until recently, due to the wavelength characteristics of CO₂ lasers articulated arms with mirrors or lenses attached to them and optical fibers that were hard to pass through gastrointestinal endoscope channels were the only devices that could be used to perform CO₂ laser treatment in the gastrointestinal tract. However, flexible optical fibers that can be passed through gastrointestinal endoscope channels have since been developed for CO₂ lasers [18], so it has become possible to use CO₂ lasers for endoscopic procedures in the gastrointestinal tract. Anandasabapathy et al. [19] described the endoscopic ablation of the esophagus using a CO₂ laser in an *in vivo* porcine model. In this study, we have developed a safe ESD procedure involving the use of a CO₂ laser.

In standard ESD procedures, a solution is injected into the submucosa to lift it in order to ease its resection, to keep it a suitable distance from the muscularis propria, and to protect the muscularis propria from thermal and mechanical injury, thereby decreasing the risk of perforation. Compared with most other lasers, a large amount of the energy produced by CO₂ lasers is absorbed by water and soft tissue [17]. It was hypothesized that if a solution that could absorb the energy of CO₂ lasers could be injected into the submucosa, the energy of the CO₂ laser would be immediately absorbed, and hence, would not reach the muscularis propria. Previous studies have demonstrated that injecting a light absorbent solution into the submucosa and using a laser whose energy is specifically absorbed by the solution protects the muscularis propria from laser irradiation. In dogs that underwent laparotomy, Hayashi et al. [20] reported that when diode laser ablation was performed after the injection of indocyanine green (ICG) solution into the submucosa, the ablation did not extend beyond the proper muscularis propria of the gastric wall. In clinical practice, endoscopic laser treatment involving the injection of ICG

solution for early gastric cancer has been reported [21]. In these reports, an 805-nm laser and ICG solution were used. The energy of the 805-nm laser was strongly absorbed by the ICG solution, which has a specific absorption spectrum peak at a wavelength of 805 nm. CO₂ lasers are capable of precisely cutting tissue whilst causing limited injury to the surrounding tissue [12–14], because their energy is strongly absorbed by water and protein and hardly penetrates deeper tissues [15]; thus, CO₂ lasers are suitable for making sharp incisions. In this study, we used a CO₂ laser and saline, which is widely used in standard ESD procedures, as a CO₂ laser absorbent.

To provide proof of concept for CO₂ laser-based ESD, we performed an *ex vivo* study to investigate whether injecting a light absorbent solution into the submucosa would prevent the muscularis propria from being injured by laser irradiation. First, a preliminary study was performed to determine the optimal laser output power level for ESD. Then, to determine the appropriate incision speed, we measured the speed of the mucosal incisions produced during the resection of a porcine stomach with an electrosurgical knife. As a result, we found that the mean incision speed was ~ 1.0 mm/s (data not shown). Next, we performed a mucosal incision experiment in which a porcine stomach was resected using a CO₂ laser. Based on the abovementioned results, the mucosal incision speed was set to 0.5, 1.0, or 2.0 mm/s and the output power was set to 6.0, 8.0, or 10.1 W during this experiment. In the group in which no laser absorbent was injected into the submucosa, when an output power of 6.0 W was employed the ablation did not reach the submucosa at an incision speed of 2.0 mm/s (the fastest incision speed), but it did reach the muscularis propria when an incision speed of 1.0 mm/s was used, and the incision penetrated all of the layers at a speed of 0.5 mm/s (the slowest incision speed). On the other hand, in the group in which saline was injected into the submucosa, the ablation stopped in the submucosa when output powers of 6.0, 8.0, and 10.0 W were employed together with a 0.5 mm/s incision speed, and furthermore, the ablation did not reach the muscularis propria or injure the muscularis propria when an output level of 12 W was used. These results showed that the saline injected into the submucosa absorbed the energy of the laser and prevented the muscularis propria from being injured.

Next, to investigate whether CO₂ laser-based ESD is feasible, an *ex vivo* study was performed. A resected porcine stomach was subjected to five ESD procedures involving a CO₂ laser. Based on the results of the preliminary study, the output power of the laser was set at 10 W. All of the procedures were accomplished without perforation or damaging the muscularis propria, and visual evaluations of each resection site were performed after the procedure. The heat damage caused by the laser was

sufficiently minimal to allow the resected specimens to be histologically evaluated. These results suggest that ESD using a CO₂ laser is feasible. However, *ex vivo* studies are limited by the fact that no bleeding occurs. Bleeding is one of the most common complications of ESD and can distort the endoscopic view and make it difficult to perform the procedure safely and quickly.

Therefore, an *in vivo* porcine study was performed to further investigate whether ESD using a CO₂ laser is feasible. In this procedure, we were able to obtain mucosal tissue samples without damaging the muscularis propria under the resected area. There were no complications (including bleeding) during the procedure, and the heat damage caused by the incision and dissection was minimal. These results suggest that the submucosal injection of saline or sodium hyaluronate makes ESD performed with a CO₂ laser safe. Moreover, using a laser knife for ESD requires less skill than performing the procedure with an electrosurgical knife.

Endoscopic submucosal dissection using a CO₂ laser with a submucosally injected laser absorbent might be a feasible method for the treatment of early gastric cancer, and it might be easier and safer than the conventional method using an electrosurgical knife.

Acknowledgments The authors are grateful to Satoshi Watanabe and Keiichiro Yamada, Division of Sustainable Energy and Environmental Engineering, Graduate School of Engineering, Osaka University for their important contributions to the experiments. This work was supported, in part, by grants for the Global COE Program “Global Center of Excellence for Education and Research on Signal Transduction Medicine in the Coming Generation” from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan and grants from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan, the Foundation of Advancement of International Science, and the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan.

Disclosures Drs. Daisuke Obata, Yoshinori Morita, Rinna Kawaguchi, Katsunori Ishii, Hisanao Hazama, Kunio Awazu, Hiromu Kutsumi, and Takeshi Azuma have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

References

1. Soetikno R, Gotoda T, Nakanishi Y, Soehendra N (2003) Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 57:567
2. Korenaga D, Haraguchi M, Tsujitani S, Okamura T, Tamada R, Sugimachi K (1986) Clinicopathological features of mucosal carcinoma of the stomach with lymph node metastasis in eleven patients. *Br J Surg* 73:431–433
3. Tanabe S, Koizumi W, Mitomi H, Nakai H, Murakami S, Nagaba S, Kida M, Oida M, Saigenji K (2002) Clinical outcome of endoscopic aspiration mucosectomy for early stage gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 56:708–713
4. Ono H, Kondo H, Gotoda T, Shirao K, Yamaguchi H, Saito D, Hosokawa K, Shimoda T, Yoshida S (2001) Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer. *Gut* 48:225

5. Ohkuwa M, Hosokawa K, Boku N, Ohtu A, Tajiri H, Yoshida S (2001) New endoscopic treatment for intramucosal gastric tumors using an insulated-tip diathermic knife. *Endoscopy* 33:221–226
6. Fujishiro M (2006) Endoscopic submucosal dissection for stomach neoplasms. *World J Gastroenterol* 12:5108
7. Hirao M, Masuda K, Asanuma T, Naka H, Noda K, Matsuura K, Yamaguchi O, Ueda N (1988) Endoscopic resection of early gastric cancer and other tumors with local injection of hypertonic saline-epinephrine. *Gastrointest Endosc* 34:264–269
8. Toyonaga T, Nishino E, Hirooka T, Dozaiku T, Sugiyama T, Iwata Y, Ono W, Ueda C, Tomita M (2005) Use of short needle knife for esophageal endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc* 17:246–252
9. Oyama T, Kikuchi Y (2002) Aggressive endoscopic mucosal resection in the upper GI tract-hook knife EMR method. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 11:291–296
10. Strauss R, Fallon S (2004) Lasers in contemporary oral and maxillofacial surgery. *Dent Clin N Am* 48:861
11. Patel C (1964) Selective excitation through vibrational energy transfer and optical maser action in N_2-CO_2 . *Phys Rev Lett* 13:617–619
12. Strong M, Jako G (1972) Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continuous CO_2 laser. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 81:791
13. Anderson R, Parrish J (1983) Selective photothermolysis: precise microsurgery by selective absorption of pulsed radiation. *Science* 220:524
14. Brugmans M, Kemper J, Gijsbers G, van der Meulen F, van Gemert M (1991) Temperature response of biological materials to pulsed non-ablative CO_2 laser irradiation. *Lasers Surg Med* 11:587–594
15. Burke L, Rovin R, Cerullo L, Brown J (1985) Thermal effects of the Nd:YAG and carbon dioxide lasers on the central nervous system. *Lasers Surg Med* 5:67–71
16. Kotlow LA (2004) Lasers in pediatric dentistry. *Dent Clin N Am* 48:889–922
17. LeCarpentier G, Motamedi M, McMath L, Rastegar S, Welch A (1993) Continuous wave laser ablation of tissue: analysis of thermal and mechanical events. *IEEE Trans Biomed Eng* 40:188–200
18. Shi Y, Wang Y, Abe Y, Matsuura Y, Miyagi M, Sato S, Taniwaki M, Uyama H (1998) Cyclic olefin polymer-coated silver hollow glass waveguides for the infrared. *Appl Opt* 37:7758–7762
19. Anandasabapathy S, Maru D, Klumpp S, Uthamanthil R, Borne A, Bhutani M (2009) Novel endoscopic application of a new flexible-fiber CO_2 laser for esophageal mucosal ablation in a porcine model. *Endoscopy* 41:138–142
20. Hayashi T, Arai T, Tajiri H, Niwa H (1997) Enhanced diode laser ablation using submucosal injection of indocyanine green solution: part II; irradiation to resected porcine gastric wall and canine gastric walls under laparotomy. *Gastroenterol Endosc* 39:1753–1765
21. Kawaguchi A, Nagao S, Takebayashi K, Higashiyama M, Komoto S, Hokari R, Miura S (2008) Long-term outcome of endoscopic semiconductive diode laser irradiation therapy with injection of indocyanine green for early gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 23:1193–1199

Evaluation of the Bending Loss of the Hollow Optical Fiber for Application of the Carbon Dioxide Laser to Endoscopic Therapy

Daisuke Kusakari¹, Hisanao Hazama¹, Rinna Kawaguchi¹, Katsunori Ishii¹, Kunio Awazu^{1,2,3}

¹Graduate School of Engineering, Osaka University, Osaka, Japan

²Graduate School of Frontier Biosciences, Osaka University, Osaka, Japan

³The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University, Osaka, Japan

Email: awazu@see.eng.osaka-u.ac.jp

Received April 29, 2013; revised June 30, 2013; accepted August 3, 2013

Copyright © 2013 Daisuke Kusakari *et al.* This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT

Since carbon dioxide laser is excellent for incision, hemostasis, coagulation, and vaporization of soft tissues, it has been widely applied in clinical treatments as the laser knife. In these days, flexible thin hollow optical fibers transmitting mid-infrared light have been developed, and the application of carbon dioxide laser to endoscopic therapy has become possible. However, it is expected that the irradiation effect is influenced by the change in the laser power at the tip of the hollow optical fiber due to the change in the transmittance by the bending loss. The purpose of this research is to quantitatively evaluate the change in the output power and therapeutic effect by bending the hollow optical fiber in a gastrointestinal endoscope. The change in the transmittance of the hollow optical fiber due to the insertion of the fiber into the endoscope and bending of the head of the endoscope was measured. Then, the relationship between the irradiated laser power and the incision depth for a porcine stomach was investigated. As the results, the most significant decrease in the transmittance of the hollow optical fiber was caused by the insertion of the fiber into the instrument channel of the endoscope, and bending of the head of the endoscope with the angle of 90° decreased the output laser power and incision depth by 10% and 25%, respectively. Therefore, it was confirmed that the bending loss of the hollow optical fiber due to the bending of the head of the endoscope had no significant influence on the endoscopic therapy using the carbon dioxide laser.

Keywords: Hollow Optical Fiber; Carbon Dioxide Laser; Bending Loss; Endoscopic Therapy

1. Introduction

Since carbon dioxide laser with the wavelength of 10.6 μm is absorbed strongly by water, which is contained about 70% in biological soft tissues, it is excellent in incision, hemostasis, coagulation, and vaporization of the soft tissues [1,2]. In fact, carbon dioxide laser is widely efficient for medical field, e.g., plastic surgery, cosmetic surgery, otolaryngology, and dentistry. Even in the endoscopic surgery, carbon dioxide laser had various promising application, so that many researchers developed new techniques for clinical treatment [3,4]. At the same time, several kinds of optical fibers transmitting mid-infrared light have been developed. These optical fibers are classified broadly into three categories, *i.e.*, glasses composed of fluoride or oxide, special glasses such as chalcogenide, and polycrystalline materials such as metal halide [5]. However, these optical fibers have problems

in terms of the mechanical and chemical properties, toxicity, manufacturing cost, etc. Therefore, they could not be used for medical purposes. Recently, hollow optical fibers with a dielectric coating made of cyclic olefin polymer (COP) inside a cylindrical metal waveguide have been developed as shown in **Figure 1** [6]. Since the core of the hollow optical fibers is air or other gases with a high transmittance at the wavelength of the carbon dioxide laser, extremely low absorption loss could be obtained [7]. Because the reflection loss at the end surface of the fiber and related damage do not occur, the hollow optical fibers are suitable to transmit high-power lasers. In addition, the hollow optical fiber shown in **Figure 1** can simultaneously transmit carbon dioxide laser and visible aiming laser. Although it is possible to enhance the reflectance of the inner surface to nearly 100% by designing the COP layer thickness according to the wave-

length of the transmitting laser light, the leaking loss to the outside of the fiber can not be eliminated in principle. Therefore, by bending the hollow optical fiber, the transmittance decreases due to the increase in the number of reflection per unit length and decrease in the reflectance in the fiber. When the hollow optical fiber is used in a clinical treatment with an endoscope, it is inferred that output laser power and therapeutic effect are changed due to the change in the transmittance of the hollow optical fiber caused by the bending of the endoscope. The purpose of this research is to quantitatively evaluate the change in the output laser power and therapeutic effect caused by bending the hollow optical fiber in a gastrointestinal endoscope.

2. Materials and Methods

2.1. Transmittance of the Hollow Optical Fiber with Bending of the Endoscope

In this research, a carbon dioxide laser system modified from a commercial laser system for dental treatment and so on (COM-2, J. Morita Manufacturing Corp., Kyoto, Japan) was used. The laser was operated in the continuous wave mode, and the maximum output power of the laser oscillator was 30 W. Two types of the hollow optical fiber (J. Morita Manufacturing Corp.) listed in **Table 1** were used to deliver the carbon dioxide laser through a gastrointestinal endoscope (GIF-2T200, Olympus Corp., Tokyo, Japan) shown in **Figure 2**. A laser power meter (30-A-BB-18, Ophir Optronics, Israel) was used to measure the laser power.

The carbon dioxide laser, the visible aiming laser with a wavelength of 650 nm, and air were simultaneously transmitted through the hollow optical fiber. Input and output powers of the hollow optical fibers were measured under four different conditions as shown in **Figure 3**, and each condition was described as follows:

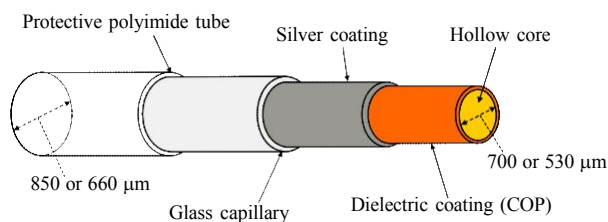


Figure 1. Schematic of the hollow optical fiber used in this research.

Table 1. Specifications of the hollow optical fibers.

	Outer diameter (μm)	Inner diameter (μm)	Length l (cm)
L-1	850	700	250
L-2	850	700	260
S-1	660	530	260

- I. The hollow optical fiber was kept straight without insertion to the endoscope.
- II. The hollow optical fiber was inserted into the endoscope, and endoscope was kept straight.
- III. In addition to the condition II, the middle part of the endoscope was gradually bent 90° with a radius $r_1 = 50$ cm.
- IV. In addition to the condition III, the head of the endoscope was steeply bent 90° with a radius $r_2 = 5$ cm.

2.2. Dependence of the Output Laser Power and Incision Depth on the Bending of the Head of the Endoscope

By assuming the case where the endoscope is used in transoral surgery, the middle part of the endoscope was bent 90° with a radius $r_1 = 50$ cm, and the tip of the hollow optical fiber L-1 was bent with various angles and radii r_2 as listed in **Table 2**. To avoid the accidental damage to the endoscope due to the break of the hollow optical fiber during laser irradiation, the fiber was ejected about 15 cm from the head of the endoscope, and only the fiber was bent by using in-house guide plates made of foamed polystyrene in order to simulate the bending conditions of the head of the endoscope.

A segment of a porcine stomach was set on a motorized linear stage (SGSP20-20, SIGMA KOKI Co., Ltd., Tokyo, Japan) and moved at a constant speed of 1.0 mm/s during laser irradiation for a time of 20 s. The car-

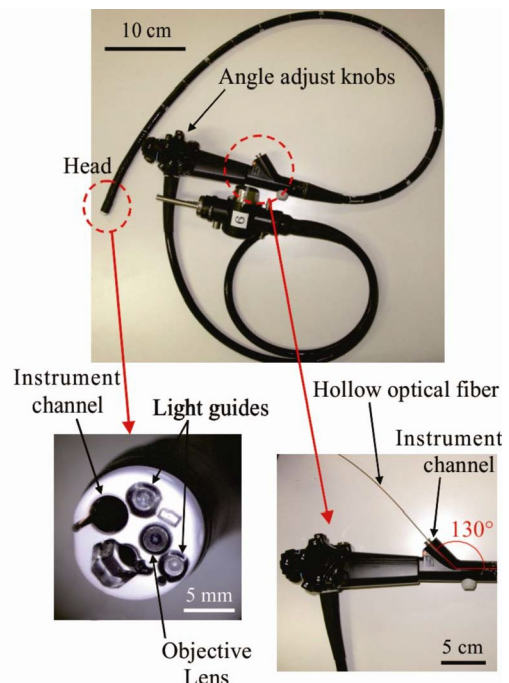


Figure 2. The photographs of the endoscope and its head and instrument channel. The hollow optical fiber is steeply bent 130° just after the insertion to the instrument channel.

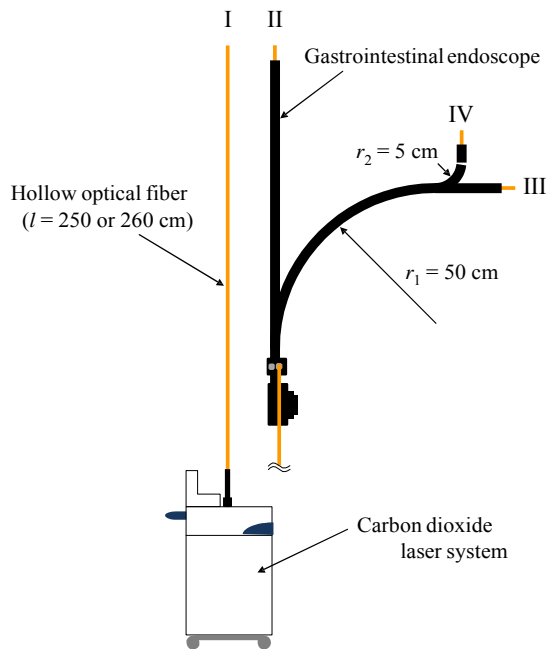


Figure 3. Schematics of the measurement of the transmittance of the hollow optical fibers for various bending conditions.

bon dioxide laser was irradiated vertically to the surface of the mucosa from a distance of 2 mm. The setting power of the carbon dioxide laser system was set at 3, 5, and 8 W, and laser power transmitted through the hollow optical fiber was measured under each condition. To simulate the *in vivo* environment, the sample surface was kept wet by pouring saline on the sample at a rate of 120 mL/h using a micro syringe pump (IC3100, AS ONE, Osaka, Japan). After laser irradiation, each sample was stored at -80°C and was sliced to a thickness of $10\ \mu\text{m}$ by using a cryostat microtome (CM1850, Leica Microsystems, Wetzlar, Germany) at a temperature of -20°C . Then, each sample section attached onto a glass slide was stained with hematoxylin and eosin (HE) staining and observed using a high-resolution slide scanner (Nano-Zoomer 2.0 RS, Hamamatsu Photonics K. K., Shizuoka, Japan).

3. Results and Discussion

3.1. Transmittance of the Hollow Optical Fiber with Bending of the Endoscope

Figure 4 shows the transmittance of the hollow optical fibers under each condition. When the hollow optical fiber was inserted into the instrument channel of the endoscope (from the condition I to II), the transmittance of the fiber L-1, L-2, and S-1 decreased by 29%, 28%, and 24%, respectively. On the other hand, the transmittance was not significantly decreased by the bending of the endo-

Table 2. Conditions for the measurement of the dependence of the output laser power and incision depth on the bending of the head of the endoscope.

Bending angle ($^{\circ}$)	0	30	60	90
Bending radius r_2 (cm)	-	11.0	7.0	5.0

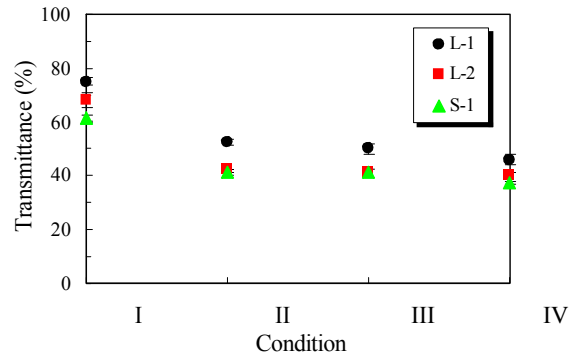


Figure 4. Transmittance of the hollow optical fibers under each condition.

scope. When the bending of the endoscope was changed from the condition II to IV, the transmittances of the fibers L-1, L-2, and S-1 decreased by 7, 3, and 4%, respectively. Therefore, it was found that the decrease in the transmittance of the hollow optical fiber due to the insertion into the instrument channel was the most dominant loss in the hollow optical fibers. It is suggested that these results are caused by the steep bending of 130° just after the insertion into the instrument channel as shown in **Figure 2**.

3.2. Dependence of the Output Laser Power and Incision Depth on the Bending of the Head of the Endoscope

Figure 5 shows the relationships between the bending angle of the tip of the hollow optical fiber and the output laser power. The output laser power gradually decreased with the increase in the bending angle of the tip of the hollow optical fiber, and the output laser power at 90° was about 10% lower than that for 0° .

Figure 6 shows the photomicrographs of the cross sections of the HE stained porcine stomach samples after laser irradiation with each condition. **Figure 7** shows the relationships between the bending angle of the tip of the hollow optical fiber and the incision depth measured from the photomicrographs of the sample shown in **Figure 6**. The incision depth under each condition decreased by up to 25% compared to that for 0° with an exception for the condition of 8 W at 90° . Therefore, it was confirmed that the bending loss of the hollow optical fiber due to the bending of the head of the endoscope had no significant influence on the endoscopic therapy using the carbon dioxide laser.

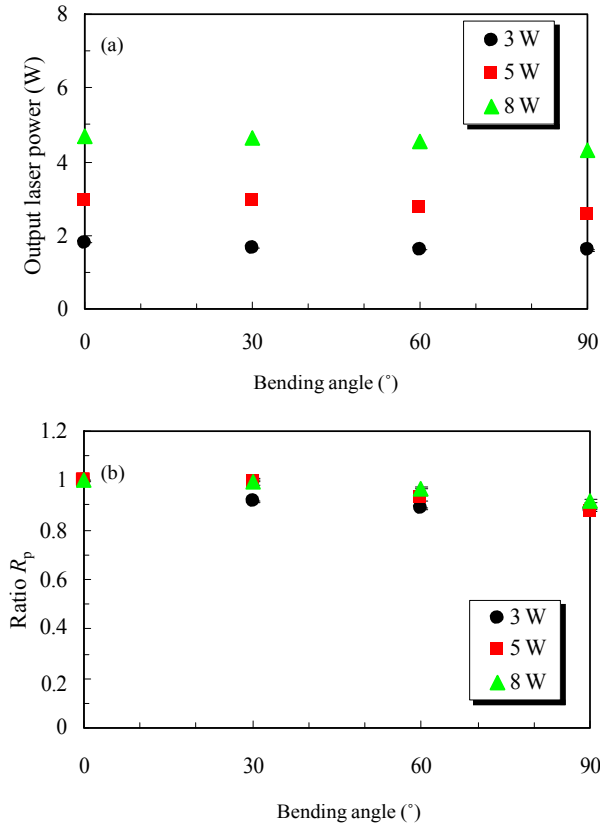


Figure 5. The relationships between (a) the bending angle of the head of the endoscope and the output laser power and (b) the bending angle and the ratio R_p of the output laser power to that for 0° .

The mechanism of the vaporization of the biological soft tissue by a laser knife is described as follows: When the biological soft tissue absorbs the laser, the temperature of the tissue quickly rises within a time of microseconds. Since the boiling point of water is 100°C , water in tissue is immediately vaporized and the volume is expanded by continuously making water in the tissue over 100°C . Then, cell membrane and organelle fragment are vaporized. In our experiment, laser was linearly scanned with a speed of 1.0 mm/s , incision was performed using the vaporization. In order to describe the relationship between the irradiated laser energy density and the incision depth, the steady-state model has been proposed [8,9]. This model was developed for continuous ablation process using a continuous wave or pulsed laser with microseconds or longer pulse width. In the steady-state model, the relational expression between the incision depth δ (mm) and the irradiated laser energy density Φ_0 (J/mm^2) is given by

$$\delta = \frac{\Phi_0 - \Phi_{th}}{\rho h_{abl}}, \quad (1)$$

where $\rho = 1.02 \times 10^{-3}\text{ g/mm}^3$ is the density of biological

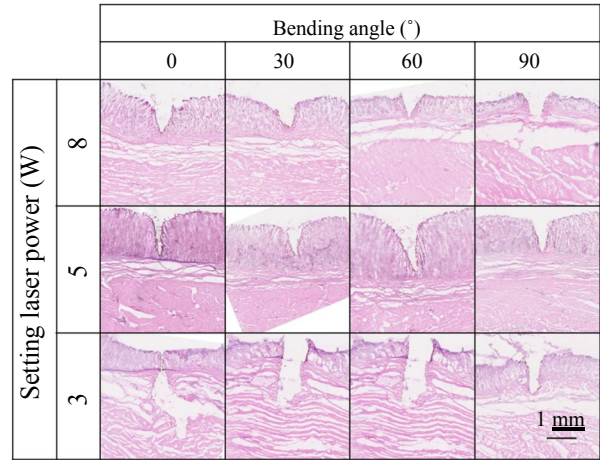


Figure 6. Photomicrographs of the HE stained samples after laser irradiation with each condition.

soft tissue composed of water of 70%, and the ablation enthalpy h_{abl} (J/g) and the ablation threshold energy density Φ_{th} (J/mm^2) are defined as follows:

$$h_{abl} = C\Delta T + L,$$

$$\Phi_{th} = \frac{\rho h}{\mu_a},$$

where $C = 3.45\text{ J/(g}\cdot\text{K)}$ is the heat capacity, $\Delta T = 63.0\text{ K}$ is the temperature rise to the boiling point of water, $L = 2.58 \times 10^3\text{ J/g}$ is the heat of vaporization, and $\mu_a = 6.15 \times 10^2\text{ mm}^{-1}$ is the absorption coefficient of the porcine mucosa at the wavelength of $10.6\text{ }\mu\text{m}$ [10-12]. In **Figure 8**, the dots show the relationship between the irradiated laser energy density and the incision depth obtained from the results in **Figures 5** and **7**, and the solid line represents the theoretical values estimated using Equation (1). The laser beam diameter at the surface of the porcine stomach mucosa was measured for the fiber L-1 by using knife-edge method and was about $710, 712, 772,$ and $740\text{ }\mu\text{m}$ at the bending angle of $0^\circ, 30^\circ, 60^\circ,$ and 90° , respectively. The laser beam diameter was increased with the increase in the bending angle, because the beam spread angle from the exit of the hollow optical fiber was increased with the increase in the bending angle due to the conversion of the propagation mode from the low-order modes to the high-order modes in the hollow optical fiber.

From the results in **Figure 8**, it was found that both the experimental and theoretical values have similar correlations between the irradiated laser energy density and the incision depth. However, the theoretical values were about 1.5 times higher than the experimental values. It is inferred that the principal factor for this difference is the uncertainty in the physical values used in the model calculations, e.g., the density of biological soft tissue, ablation enthalpy, and the heat capacity. Since these values

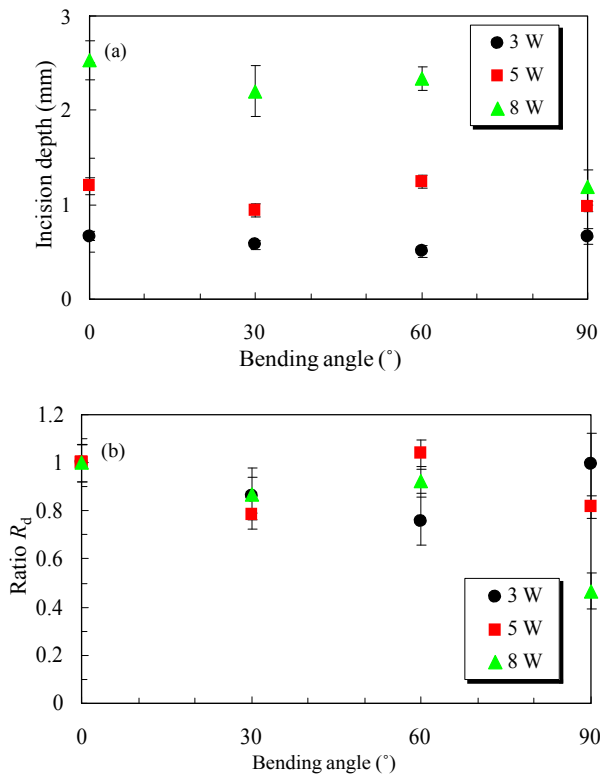


Figure 7. The relationships between (a) the bending angle of the tip of the hollow optical fiber and incision depth and (b) the bending angle and the ratio R_d of the incision depth to that for 0° .

were taken from the literatures, some values might not be suitable for the porcine stomach sample used in this research.

4. Conclusion

The change in the output power of the carbon dioxide laser and therapeutic effect by bending the hollow optical fiber inserted in a gastrointestinal endoscope was quantitatively evaluated. The change in the transmittance of the hollow optical fiber due to the insertion of the fiber to the endoscope and bending of the head of the endoscope was measured. Then, the relationship between the irradiated laser power and the incision depth of a porcine stomach was investigated. As the result, the greatest decrease of the transmittance of the hollow optical fiber was caused by insertion of the fiber into the instrument channel of the endoscope, and bending of the head of the endoscope with the angle of 90° decreased the output laser power and incision depth by no more than 10% and less than 25%, respectively. Therefore, it was confirmed that the bending loss of the hollow optical fiber due to the bending of the head of the endoscope had no significant influence on the endoscopic therapy using the carbon dioxide laser.

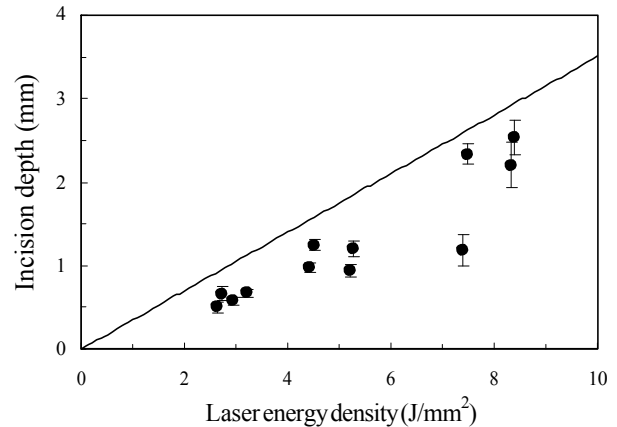


Figure 8. The relationships between the incision depth and irradiated laser energy density, where the solid line shows the theoretical values estimated with the steady-state model.

5. Acknowledgements

We thank Haruhiko Murakami, Katsumi Hiyoshi, Akihito Hongo, and Yoshihide Okagami of J. Morita Manufacturing Corp. for their technical supports. This work was supported by Health Labour Science Research Grant of the Ministry of Health Labour and Welfare of Japan.

REFERENCES

- [1] J. T. Walsh and T. F. Deutsch, "Er:YAG Laser Ablation of Tissue: Measurement of Ablation Rates," *Lasers in Surgery and Medicine*, Vol. 9, No. 4, 1989, pp. 327-337. [doi:10.1002/lsm.1900090404](https://doi.org/10.1002/lsm.1900090404)
- [2] J. T. Walsh, T. J. Flotte, R. R. Anderson and T. F. Deutsch, "Pulsed CO₂ Laser Tissue Ablation: Effect of Tissue Type and Pulse Duration on Thermal Damage," *Lasers in Surgery and Medicine*, Vol. 8, No. 2, 1988, pp. 108-118. [doi:10.1002/lsm.1900080204](https://doi.org/10.1002/lsm.1900080204)
- [3] K. Ishii, S. Watanabe, D. Obata, H. Hazama, Y. Morita, Y. Matsuoka, H. Kutsumi, T. Azuma and K. Awazu, "Selective Mucosal Ablation Using CO₂ Laser for the Development of Novel Endoscopic Submucosal Dissection: Comparison of Continuous Wave and Nanosecond Pulsed Wave," *Proceedings of SPIE*, Vol. 7562, 2010, Article ID: 75620Q. [doi:10.1117/12.842426](https://doi.org/10.1117/12.842426)
- [4] S. R. Browd, J. Zauberman, M. Karandikar, J. G. Ojemann, A. M. Avellino and R. G. Ellenbogen, "A New Fiber-Mediated Carbon Dioxide Laser Facilitates Pediatric Spinal Cord Detethering," *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, Vol. 4, No. 3, 2009, pp. 280-284. [doi:10.3171/2009.4.PEDS08349](https://doi.org/10.3171/2009.4.PEDS08349)
- [5] Y. Matsuura, "Basics of Optical Fibers for Medical Applications," *The Journal of Japan Society for Laser Surgery and Medicine*, Vol. 31, No. 4, 2011, pp. 407-412 (in Japanese).
- [6] Y. Abe, Y. W. Shi, Y. Matsuura and M. Miyagi, "Flexible Small-Bore Hollow Fibers with an Inner Polymer Coating," *Optics Letters*, Vol. 25, No. 3, 2000, pp. 150-152. [doi:10.1364/OL.25.000150](https://doi.org/10.1364/OL.25.000150)

- [7] Y. Matsuura, "Basics of Hollow Optical Fiber," *Medical Photonics*, No. 2, 2010, pp. 11-15 (in Japanese). [doi:10.1002/lsm.1128](https://doi.org/10.1002/lsm.1128)
- [8] A. Vogel and V. Venugopalan, "Mechanisms of Pulsed Laser Ablation of Biological Tissues," *Chemical Reviews*, Vol. 103, No. 2, 2003, pp. 577-644. [doi:10.1021/cr010379n](https://doi.org/10.1021/cr010379n)
- [9] M. H. Niemz, "Laser-Tissue Interactions: Fundamentals and Applications," Springer, Berlin, 1996, pp. 58-87. [doi:10.1007/978-3-662-03193-3](https://doi.org/10.1007/978-3-662-03193-3)
- [10] B. Choi and A. J. Welch, "Analysis of Thermal Relaxation during Laser Irradiation of Tissue," *Lasers in Surgery and Medicine*, Vol. 29, No. 4, 2001, pp. 351-359.
- [11] V. Venugopalan, N. S. Nishioka and B. B. Mikic, "Thermodynamic Response of Soft Biological Tissues to Pulsed Infrared-Laser Irradiation," *Biophysical Journal*, Vol. 70, No. 6, 1996, pp. 2981-2993. [doi:10.1016/S0006-3495\(96\)79868-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3495(96)79868-5)
- [12] 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)," *Surgical Endoscopy*, 2013, in Press. [doi:10.1007/s00464-013-3029-x](https://doi.org/10.1007/s00464-013-3029-x)