

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 24 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K12117

研究課題名(和文) 非加熱光加工によるがん組織任意形状光蒸散治療の創出

研究課題名(英文) Study of Pulse Laser-Induced Plasma Ablation for Cancer Tissue by Non-Thermal Processing

研究代表者

竹村 裕 (Takemura, Hiroshi)

東京理科大学・理工学部機械工学科・教授

研究者番号：60408713

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、穿刺の問題点を“針を目的の所に到達”させることと、“焼灼範囲制御”の2点に切り分け、後者の問題点に絞り解決するために、超短パルスレーザー光を集光して光ファイバーに導光することにより、超短パルスファイバーレーザーを構築し、生体組織への光蒸散により非加熱加工の実現することを目的とした。開発した超短パルスファイバーレーザーを用いて液中での焼灼実験を行い、液体潤滑時の焼灼範囲・状況を確認した。さらに、焼灼範囲を任意形状で制御するために、導管を組み合わせたパルスレーザー導入用アームの設計・開発を行い、光を利用して生体組織への非加熱加工が実現できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでの穿刺治療では主に熱により焼灼を行っていたために、正確に範囲を制御することができなかった。本研究成果により、腫瘍近傍に重要な温存すべき血管などがある部位や解剖学的制約によりラジオ波焼灼ができなかった部位の腫瘍にも治療を実施することが可能となり、将来的には既存の外科的摘出手術を低侵襲で安全な穿刺治療に代替することが可能となり、多くのがん患者にとって大きな福音となることが期待される。

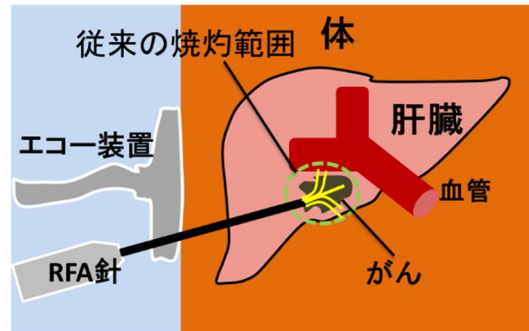
研究成果の概要(英文)：A puncture treatment is a treatment without laparotomy and resection by using a needle. While Radio-Frequency Ablation (RFA) is a radical cure treatment with low invasiveness, the treatment score of RFA is equivalent to that of partial hepatectomy. However, RFA has problems to operate near the blood vessel because RFA affected by a cooling effect of the blood flow. The laser-induced plasma ablation using pulsed lasers that have higher power densities solve the problem since vaporization by plasma is not due to heat. In this study, the pulse laser-induced plasma ablation for cancer tissue by non-thermal processing are proposed and the seven degree of freedom arm for introducing a pulsed laser was developed in order to control the ablation area in an arbitrary shape. The experimental results demonstrated the developed device ablates for cancer tissue by non-thermal processing.

研究分野：生体機械学

キーワード：非加熱焼灼 穿刺治療 低侵襲治療システム

## 1. 研究開始当初の背景

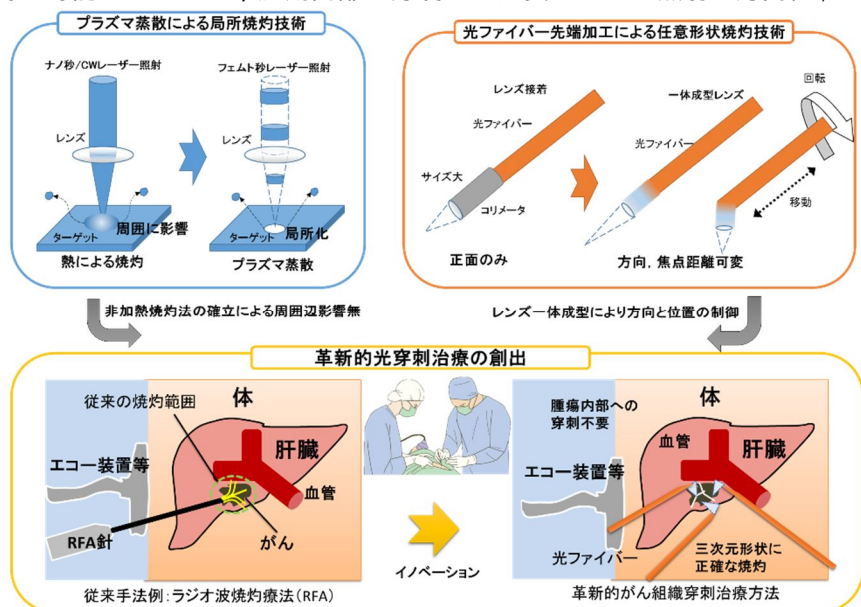
近年、針を刺し診断や治療を行う穿刺は急速に普及している。肝臓がんに対する穿刺による局所治療としては経皮的ラジオ波焼灼療法(RFA)が一般的である。このRFAは比較的小さな腫瘍(直径30mm程度)に対しては外科的治療との成績の差がないうえに、低侵襲かつ根治的治療として外科的摘出手術に匹敵する治療と期待されている。しかしRFAは治療として球状に焼灼範囲が広がり(右図)、様々な形状をした腫瘍においては均一な焼灼効果が得られないため、実臨床では問題となることがある。また解剖学的制約によって、近傍に焼灼を回避すべき血管等が存在する場合は一様に焼灼することができない上に、超音波診断では観測しにくい骨の間、深部、腫瘍の奥には適応できない。さらに、RFAの穿刺の際には焼灼の仕様上、腫瘍内部に穿刺する必要がある(右図)。そのために穿刺時の腫瘍細胞散布が危惧されている。がん組織に対する穿刺による局所治療は低侵襲であるにもかかわらず実際に行われている治療の適応範囲は非常に限られたものとなっている。



## 2. 研究の目的

本研究開発の目的は、穿刺治療で現在一般的に行われている熱による焼灼ではなくて、超短パルスレーザーによる局所プラズマ現象を利用した非加熱焼灼による臓器内がん組織の任意三次元形状光蒸散システム(下記図)の基礎的開発である。また、従来低侵襲かつ根治的治療として外科的摘出手術に匹敵する治療と期待されている穿刺治療の根本的な問題点である適応範囲が狭すぎる、腫瘍内部に穿刺する必要があるという大きな課題を解決することが本研究のねらいである。従来のCWレーザーメス、ラジオ波やマイクロ波による焼灼では、輻射熱、放電熱、誘電加熱などの熱により対象部位を焼灼あるいは凝固していた。そのため、照射対象部位以外の被照射部も熱伝導により熱が伝わり加熱されるために、焼灼範囲の正確かつ高精度な制御が不可能であった。しかし、本研究開発では、プラズマ蒸散現象を応用することにより、照射部周辺にほとんど熱影響を与えることなく、対象部位だけを光蒸散することが可能となる。医療用レーザー焼灼で用いられている波長は、水やヘモグロビンに吸収特性がある波長が主であり、数 $\mu\text{m}$ の焼灼を目的としている。しかし本研究では、数十mmの蒸散範囲を実現するために生体透過性の高い近赤外領域の波長を利用することも他の研究とは異なる。さらに本研究では、光ファイバー先端のレンズを一体成型することにより、光ファイバーの先端のレンズの焦点位置をファイバーに対して長手方向だけでなく、ファイバーの垂直方向にも集光が可能になる。レンズ加工により焦点距離だけでなく、焦点方向をも可変になり、照射方向を自在に変更することができる。これにより、ファイバー先端を回転や平行移動させることにより、三次元的任意形状の焼灼が実現可能になり、横方向の焼灼が可能であるため、腫瘍内部に穿刺する必要はない。照射の方向性、パワーを正確に制御できるよ

うになれば腫瘍近傍に重要な温存すべき血管があっても治療可能となり、その治療適応範囲は広がる。これまで解剖学的制約によりラジオ波焼灼ができなかった部位の腫瘍にも治療を実施することが可能となり、既存の外科的摘出手術を低侵襲で安全な穿刺治療に代替することが可能となり、多くのがん患者にとって大きな福音となることが期待される。



### 3. 研究の方法

本研究では、穿刺の問題点を“針を目的の所に到達”させることと、“焼灼範囲制御”の2点に切り分け、後者の問題点に絞り解決に取り組んだ。超短パルスレーザー光を用いたプラズマを使用することにより、生体組織の光蒸散現象を誘発し、周りの生体組織に影響を与えない非熱加工の実現性を明らかにする。光蒸散により焼灼が可能となれば、周囲組織への影響は抑えることができ、レーザーの出力とレンズにより焼灼範囲の制御も容易になる。さらに、ファイバー先端レンズ一体成型技術を応用し、光ファイバー先端を加工し任意方向への集光を実現する。そして、医師の協力のもと動物実験により本手法の有用性を明らかにする。

### 4. 研究成果

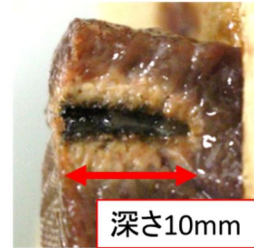
まず手始めに、所有の超短パルスレーザーを利用して光蒸散による生体組織での比熱加工が実現できるかを実証した（右図）。空气中・液中での焼灼実験を行い、焼灼範囲・焼灼状況を確認し、超短パルスレーザーを用いて周りの組織に影響されず、特定範囲だけを焼灼することが可能であることを実証した。その後、焼灼範囲を任意形状で制御するために、導管を組み合わせたパルスレーザー導入用アームの設計を行った（下図）。市販品を改良して利用する予定であったが業者との交渉が上手く行かず、急遽設計・開発を開始した。コロナ渦のため、部品等の納品に時間がかかったが最終的には導波管の7関節アームに超短パルスレーザーを導光することに成功し、手元操作が可能なレーザー焼灼装置を開発した。

本研究の成果として、光を利用して生体組織への非熱加工が実現できること、液中での焼灼が可能であること、導波管を利用したパルスレーザー導入用7関節アームで焼灼実験が可能としたことがあげられる。今後は、小動物を用いた焼灼実験プロトコルを計画し、実際に焼灼を行うことで焼灼範囲の検証、熱変性範囲の検証、血液の影響を検討していくことにより、有用性を実証する。

#### レーザーによるレバー蒸散

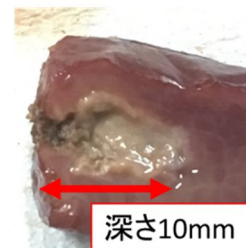
##### ①従来手法

炭化有り, 周りに熱の影響発生



##### ②提案手法

炭化無し, 綺麗な蒸散範囲



レーザー誘起プラズマアブレーション

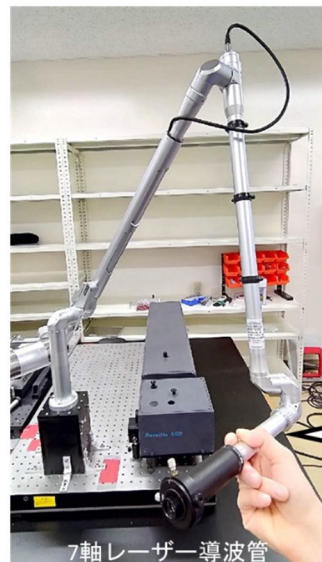
高出力レーザーを集光してプラズマを生成できる技術

どのような材質も高いエネルギーで蒸散(気化)させることができる

プラズマ蒸散された肝臓の顕微鏡像(HE染色)



超人医療プロジェクト



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>秋本康平, 竹村裕, 築地原里樹, 高松利寛, 曾我公平, 横田秀夫, 伊藤雅昭, 後藤田直人 |
| 2. 発表標題<br>高出力レーザーによるプラズマ蒸散を用いた穿刺がん治療法                     |
| 3. 学会等名<br>日本機械学会ロボティクス・メカトロニクス2019                        |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Kohei Akimoto, Hiroshi Takemura, Satoki Tsuichihara, Toshihiro Takamatsu, Kohei Soga, Hideo Yokota, Masaaki Ito, and Naoto Gotohda |
| 2. 発表標題<br>Evaluation of Laser-Induced Plasma Ablation Focusing on the Difference in Pulse Duration   |
| 3. 学会等名<br>41st Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (国際学会)                                |
| 4. 発表年<br>2019年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>秋本康平, 竹村裕, 築地原里樹, 高松利寛, 曾我公平, 横田秀夫, 伊藤雅昭, 後藤田直人 |
| 2. 発表標題<br>穿刺がん治療の発展に向けたレーザープラズマ励起を用いた組織蒸散の評価              |
| 3. 学会等名<br>第29回ライフサポート学会フロンティア講演会                          |
| 4. 発表年<br>2020年  |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|-------|---------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 曾我 公平<br><br>(Soga Kohe)  |                       |    |

6. 研究組織（つづき）

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)    | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|-------|------------------------------|-----------------------|----|
| 研究協力者 | 横田 秀夫<br><br>(Yokota Hideo)  |                       |    |
| 研究協力者 | 後藤田 直人<br><br>(Gotoda Naoto) |                       |    |
| 研究協力者 | 伊藤 雅昭<br><br>(Ito Masaaki)   |                       |    |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|         |         |