

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 20 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500517

研究課題名(和文)赤外レーザーによる乳頭温存結石治療の開発研究

研究課題名(英文)A novel technique of lithotripsy using mid-infrared tunable pulsed laser

研究代表者

早雲 孝信 (HAYAKUMO, Takanobu)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・客員教授

研究者番号：50595915

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：赤外波長可変極短パルスレーザー(Difference Frequency Generation：DFG レーザー)を用いて、結石特有の吸収波長を測定し結石のみをターゲットとした波長で胆管結石や膀胱石を微粉砕し、十二指腸乳頭を温存したまま結石の消失を目指すレーザー装置の開発研究を行った。胆嚢結石の中赤外領域での波長吸収パターンは大きく4種類に分類され、本システムが胆石破碎に有効であることは理論上証明されたが、導光ファイバーの易折損とレーザーの質力不足が課題であった。

研究成果の概要(英文)：A novel technique of lithotripsy was investigated with a mid-infrared tunable pulsed laser using difference-frequency generation (DFG). It was found that the principal components of the gallstones were different for the different patients and that the gallstone samples used in this research could be classified into four groups. This is suggested that the gallstones could be efficiently ablated by tuning the wavelength of the laser to the strong absorption peak of the gallstones. However, the loss of laser power and weakness of fiber probe were problems.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：医用光 熱工学

1. 研究開始当初の背景

胆管結石や膵石に対する内視鏡的治療は低侵襲性治療として普及してきたが、術後の急性膵炎の危険性の問題や、乳頭括約筋を切開あるいは拡張して結石を排出するため術後の乳頭機能の廃絶に伴う逆行感染や長期予後の問題が払拭できない。

本研究は、赤外波長可変極短パルスレーザー(Difference Frequency Generation: DFG レーザー)を用いて、結石特有の吸収波長を測定し結石のみをターゲットとした波長で胆管結石や膵石を微粉砕し、乳頭を温存したまま結石の消失を目指すものである。

2. 研究の目的

(1) 研究の背景

胆石症は、高齢化社会や食生活の欧米化を背景に毎年増加し、国内では患者数が年間200万人弱にもなる疾患である。また膵石に関しても、アルコールの消費量の増加とともに増加傾向にある。それらの治療法として体外衝撃破や内視鏡下切石術は安全で低侵襲な治療法として認められ、近年普及しつつある。しかし、これらの切石法は、結石を排出するために十二指腸乳頭括約筋のバルーン拡張(Endoscopic Papilla Balloon Dilatation: EPBD)や十二指腸乳頭括約筋切開術(Endoscopic Sphincterotomy: EST)を必要とし、治療に伴う急性膵炎の合併や治療後の乳頭機能の廃絶による逆行感染や長期予後が問題視されている。また、巨大結石や充満結石例では結石の破碎や除去に難渋したり破碎装置や破碎片による胆道損傷や膵管損傷の発生も憂慮される。

我々は、平成18-19年度兵庫県イノベーションセンターインキュベーション事業として、赤外波長可変極短パルスレーザー(Difference Frequency Generation: DFG レーザー)による胆石微粉砕装置の実用化検討を行なった。この赤外波長 DFG レーザー実用化検討では、結石成分中のエステル結合固有の伸縮運動由来波長(赤外: $5.75 \mu\text{m}$)で極短パルスレーザー光を照射することにより、エステル結合が外れ結石は粉塵化するように微粉砕することを研究協力者である大阪大学大学院工学研究科環境・エネルギー工学専攻量子工学エネルギー講座の栗津邦男教授らと共に見出した。本結石微粉砕法は、熱効果で破碎していた従来のレーザー法とは原理的に異なり、胆管や膵管の損傷を起こさずに結石のみを完全消失させる方法となり得ると考えられた。平成18-19年度兵庫県イノベーションセンターインキュベーション事業での調査・検討結果の概要を以下に示す。

本提案のレーザー治療法は、安全(胆管を傷つけない)で施術が容易(視認下治療が不要)であり、低侵襲な胆石除去治療法として、早期に実用化することが望ましい。とくに従来の治療法では問題の多い膵石破碎用として大きな治療効果が期待できる。

インキュベーション事業の一環として、患者様

から摘出した胆石に照射し、顕微鏡付ビデオ装置で破碎の様子を観察した。本提案の胆石微粉砕は、これまで赤外自由電子レーザーでしか実験が行なわれていなかったが、今回のインキュベーション事業で初めて、テーブルトップ型固体レーザーで胆石が微粉砕できることを確認でき、実用化へ一歩前進できた。

結石の表面と内部で微粉砕に最適な波長が異なる、レーザー照射直後はよく微粉砕するがその後粉碎速度が低下する。

結石に対して吸光度の高い波長を選択することにより、従来用いられてきたレーザーより低出力で高い破碎効果が得られることが確認できた。

生体ブタを全身麻酔管理下にヒトと同様の方法で内視鏡を用いた試用実験を行い、実際の臨床上也胆管内に経鼻カテーテルを留置しておくことで胆管へのレーザープローブの挿入の可能性やレーザー治療の反復可能性の見通しが得られた。

生体ブタを全身麻酔管理下で、胆嚢・胆管内で DFG レーザー照射を行い、生体損傷のないことを確認した。

以上のことを踏まえ、本研究では赤外波長 DFG レーザーの臨床への実用化を目指し、これまでに未解決の各種結石の吸収波長を解析し、結石の微粉砕の方法を確立し、EST や EPBD 等の乳頭開大を必要としない新しい胆石・膵石治療法の確立を目的とする。

(2) 研究期間内に以下の項目について明らかにする。

結石には成分の異なる数種類があり、また一個の結石中でも場所によって成分が異なることから、微粉砕したい箇所の光物性を計測して最適な照射条件を選択して照射する方法の基礎技術を確立する。最終的には吸収波長を検出しながら、real time に同波長を照射するシステムを確立する。

課題1で得られた各種波長の DFG レーザーの生体への影響に関し、動物を用いて実験し安全性を明らかにする。

臨床応用を想定し、内視鏡下に胆管結石や膵石に DFG レーザーを照射する安全で安定した照射方法を確立する。

(3) 当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

胆石破碎法としては機械的破碎法が中心であるが、その適用が困難な場合は電気水圧破碎法や体外衝撃波法が適用される。本提案の赤外波長 DFG レーザー微粉砕法は、胆石のみが吸収する特定波長の赤外レーザー光を照射する方法である。例えば、ビリルビンカルシウム結石に対してそのエステル結合固有の伸縮運動由来の波長(赤外: $5.75 \mu\text{m}$)の極短パルスレーザー光を照射することにより結石のみを選択的に微粉砕する。他の種類の結石や、結石の他の成分に関してもその成分の有する特徴的な吸収波長を感知し、その波長を照射し結石を微粉砕し完全消失させるという革新性を持っている。

従来のレーザー治療は熱効果を利用して結石を破碎する方法であるが、本方法は上記に示したように熱効果によるのではなく分子結合の共鳴振動を利用して微粉碎するという点で原理的に異なる。その効果も、熱的な破碎による破砕片は鋭利な形状になり、胆道損傷や再発の可能性が高くなるのに対して、本方法では、破砕片は極微粒子（泥状）となり除去可能である。また、結石周囲の生体にレーザーが照射されても、生体を損傷することがない。

現在、膵石に対する低侵襲治療として体外衝撃破と内視鏡治療があるが、結石の部位や大きさによっては膵実質や膵管損傷の危険が高く、外科的治療を必要とする症例も数多く存在する。本方法では膵管を損傷することなく結石除去が可能であり、膵石に対する低侵襲治療として貢献が期待できる。

乳頭に対し EST や EPBD 等の乳頭拡張をすることなく結石の除去が可能となり、治療後の腸液の逆流による胆管や膵管に対する影響がない。

3. 研究の方法

外科手術や内視鏡治療を行った患者さんから得られた胆石や膵石を用いて、結石の表面から中心部までの吸収波長を測定し、結石による微粉碎可能な波長パターンを解析する。また、臨床応用に向け、生体ブタを使って内視鏡下にレーザープローベを胆管内や膵管内に挿入し前述の解析結果で得られた波長を胆管や膵管内で照射を行い生体への影響を評価する。

4. 研究成果

ヒト胆石破碎実験：照射効果の波長依存性をより詳細に調べるために胆石の光吸収の強さ（吸光度）が異なる4つの波長で照射効果の比較を行った。他の中赤外レーザーと比べた DFG レーザーの有用性を評価するために、Er:YAG レーザーを用いて胆石破碎効果の比較を行った。特に、破砕片が残留すると胆石再発の要因となりやすいことから、照射時に発生する飛散物の状態についても比較を行った。

中空光ファイバーの伝送効率評価実験：中赤外領域内でどの波長を用いても、またファイバーが歪曲されても安定した伝送効率を得られることが導光系としての必要条件であり、中赤外領域で波長を変化させた際の伝送効率の変化および様々な形状にファイバーを曲げた際の伝送効率の変化を測定し、試作ファイバーが実用可能であるかについて検証した。

胆石分光診断装置の性能評価実験：胆石の種類を非侵襲に識別するため、赤外分光法と呼ばれる分析法を採用し、そのための分析装置として赤外分光用ダイヤモンド製プリズムを設計・製作した。製作したプリズムの分光性能を評価するため、いくつかの試料に対して分光実験を行い、市販の赤外分光装置と分光結果を比較することにより有用性に

いて検証した。本プリズムを用いて胆石診断を行うためにはプリズム内に赤外光を入射させ、さらに得られた反射光を検出器に導光するための伝送路が必要となるため、2本の中空光ファイバーを取り付けた分光用プローブを製作し、その伝送効率を評価した。

その結果胆石治療用ファイバー部品の設計・試作：ダイヤモンドレンズと赤外レーザー光伝送用中空ファイバー及びダイヤモンドプリズムと赤外レーザー光伝送用中空ファイバーの2種について組み込みを行った。ダイヤモンドレンズは小型化するため外径を1.5mmから1.28mmにした。ダイヤモンドプリズムはファイバーを設置できる最小幅になるように設計し、その結果、幅2mmから0.85mmに小さくすることができた。

伝送用中空ファイバーについては柔軟性のある高分子製を検討したが、曲げる事に関しては優れているが折損しやすいことが判明し、折損がおこるとレーザーがほとんど通らないためガラス製ファイバーを使用せざるをえなかった。ダイヤモンドレンズ及びプリズムをそれぞれ専用のケースに組み込み、各々を中空ファイバー先端部に接着し、かなりの小型化に成功した。

生体ブタによる実験：生体ブタを全身麻酔管理下に開腹し胆管内および胆嚢内で実際に結石に対するレーザー照射実験を行った。通常の状態であれば胆管壁や胆嚢壁への損傷は見られず、安全性が確認できた。ただし水分や粘液を除去した状態で照射した場合には損傷が見られた。

また、胆石の成分を解析してレーザー照射条件の最適値を導出するためのシステムである胆石分光診断装置の性能評価のため、神戸大学附属病院で胆のう結石症のため摘出された胆石24種の中赤外領域での波長吸収パターンを測定した。その結果、ヒト胆石は大きく4種類に分類され、それぞれが中赤外波長の範囲内に強いピークを持つことが判明した。このことは、本システムが胆石破碎に有効であることを裏付ける結果であった。

中赤外レーザーによるヒト胆石破碎実験、胆管内に挿入できる柔軟性の高い導光系である中空光ファイバー開発のためその伝送効率評価実験、内視鏡チャンネル通過可能な細径導光用中空ファイバーを用いての胆石照射実験では、結石に小孔ができるのみであり、破碎パワーが不足していることが判明し、より大出力の発射できるシステムへの改良が必要であると考えられた。実臨床では内視鏡的逆行性胆管造影(ERCP)の手技下に行く。その際、内視鏡から130度近く屈曲して胆管内へ導光ファイバーを誘導する必要がある。この屈曲の使用に対する、中赤外導光用中空ファイバーの耐用性を検討した結果、胆管内への挿入は可能であったが、ファイバーが石英で構成されているため、使用中の折損リスクは高いと考えられた。

以上、今後出力アップと導光ファイバーの

折損リスク軽減のために、更なる改良が必要
であると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に
は下線)

〔雑誌論文〕(計 件)

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.med.kobe-u.ac.jp/gi/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

早雲 孝信 (HAYAKUMO, Takanobu)

神戸大学・医学研究科・客員教授

研究者番号：5 0 5 9 5 9 1 5

(2)研究分担者

藤田 剛 (FUJITA, Tuyoshi)

神戸大学・医学研究科・医学研究員

研究者番号：7 0 5 4 6 4 9 9

(3)連携研究者

()

研究者番号：