

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：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24659366

研究課題名(和文)レーザー内視鏡治療システムの開発

研究課題名(英文)Development of endoscopic treatment system using laser

研究代表者

東 健 (Azuma, Takeshi)

神戸大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60221040

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、より安全な消化器内視鏡治療のためのCO2レーザー内視鏡治療システムを開発した。中空ファイバーを用いて、CO2レーザーを経内視鏡的に使用することが可能になった。CO2レーザーは、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、切除組織及び生体ブタにおいて、より安全な消化器内視鏡治療が実現された。

研究成果の概要(英文)：We developed CO2 laser system with flexible thin hollow optical fibers transmitting mid-infrared light. The energy of the CO2 laser was absorbed by the water and did not reach the muscularis propria of GI tract. In the ex vivo and in vivo study using pigs, en bloc resections were achieved without perforation and muscular damage. Endoscopic submucosal dissection using a CO2 laser with a submucosally injected laser absorbent might be a feasible method for the treatment of early GI tract cancer.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・消化器内科学

キーワード：消化器内視鏡 レーザー 内視鏡治療

1. 研究開始当初の背景

消化器内視鏡機器開発の進展により、早期消化管粘膜がんに対し低侵襲的内視鏡治療法として、ESD が我が国で開発され、粘膜がん病変を内視鏡的に一括切除することが可能になった。現在の ESD では粘膜下層に生理食塩水や粘性の高いヒアルロン酸ナトリウム溶液(ムコアップ)を局注し、粘膜層を隆起させ、高周波電気メス等で粘膜切開、粘膜下層剥離を行っている。しかし、その手技は高度で、出血や筋層への通電による穿孔等の合併症が約 10%に生じ、死亡例も認められ問題になっている。したがって、より安全で正確な内視鏡治療のために、新たな内視鏡機器開発が必要である。一方、電気メスに代わるものとしてレーザーメスが古くから用いられているが、中でも波長 5~15 μm の中赤外波長領域では、光吸収の強い波長が物質毎に顕著に異なるため、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、血管や筋層を傷付けずに粘膜および粘膜下層のみを選択的に切除する安全な治療が期待できる。すなわち ESD で使用する粘膜下層への注入材によるレーザー光の吸収が周囲の組織による吸収よりも大きければ、レーザー光によって粘膜層は切開されるが、粘膜層通過後のレーザー光は粘膜下層の注入材によって吸収され、背後の筋層まで通過できない。波長 10.6 μm の炭酸ガスレーザーを用いると、ESD で一般的に用いられている生理食塩水やムコアップはブタの切除胃粘膜に比べ光吸収特性は約 10 倍高かった。

粘膜下注入材と中赤外波長である炭酸ガスレーザーを用いた選択的で安全な切開による内視鏡治療の開発は他に例を見ない独創性及び先端性の高いものである。本研究結果により、より安全な消化器内視鏡治療法が実現され、本法の普及により、早期消化管がん患者の生活の質の向上が図られる。

2. 研究の目的

本研究では、電気メスで生じる出血・穿孔等の合併症を改善した、より安全な消化器内視鏡治療のためのレーザー内視鏡治療システム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) in vitro 及び in vivo 安全性・有効性評価、を行い、臨床導入に向けての前臨床試験までを期間内に実施する。炭酸ガスレーザーは、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る。

3. 研究の方法

レーザーを用いた安全な内視鏡的消化管がん治療装置を開発し、臨床導入に向けて以

下のことを検討する。

(1)レーザー装置開発：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に、高出力化、出力の安定化、短パルス化を図る。

(2)導光ファイバー開発：従来のガラス製中空ファイバーよりも高い柔軟性を備えつつ、従来のガラス製中空ファイバーと同等の伝送効率と耐久性を備えたファイバー導光路を開発する上で、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。

(3)ガイド光反射強度モニター装置開発：炭酸ガスレーザーの光は肉眼や内視鏡のカメラで見ることができない波長であり、レーザー照射位置を確認するために可視ガイドレーザーを用いる。このガイドレーザーをヘモグロビンの吸収が強い 532nm(緑色)とし、治療部位からのガイド光の反射強度をモニターすることで、血管の存在や誤照射の危険性を感知することが出来る。

(4)安全性・有効性評価： in vitro:安全性・有効性の評価基準については、出血や穿孔の有無が電気メスを用いた従来法と比べてどの程度であるかが重要な評価基準となる。また、軟組織の切開において電気メスを用いた場合、炭酸ガスレーザーによる切開よりも熱損傷領域が大きくなるという報告がある。本研究でも、ESD で用いられている電気メスと炭酸ガスレーザーでの切開による熱損傷領域の違いを組織学的に評価する。炭酸ガスレーザーで剥離する場合に、粘膜層が熱変性を生じないレーザー照射条件を特定する。粘膜下層注入材については、ヒアルロン酸溶液のリン酸濃度を変え、炭酸ガスレーザーの発振波長 10.6 μm の吸収係数を検討し、最も吸収係数の大きい注入材を検討する。ブタ切除胃及びヒトの手術摘出胃を用いて in vitro 安全性・有効性評価を実施した上で、生体ブタを用いた in vivo 安全性・有効性評価を行う。 in vivo:生体ブタを用いた前臨床試験は、ポートアイランドにある神戸医療機器開発センター(MEDDEC)において行い、その結果を基に装置の改良を進める。これまでに、in vivo 生体ブタでの実証試験で、胃と食道での ESD に成功しているが、レーザー照射のガイドや、誤照射を防止する安全策、導光中空光ファイバーの屈曲性改善等のデバイス開発が必要である。

4. 研究成果

波長 5~15 μm の中赤外波長領域では、光吸収の強い波長が物質毎に顕著に異なるた

め、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、血管や筋層を傷付けずに粘膜および粘膜下層のみを選択的に切除する安全な治療が期待できる。すなわち、ESD で使用する粘膜下層への注入材によるレーザー光の吸収が周囲の組織による吸収よりも大きければ、レーザー光によって粘膜層は切開されるが、粘膜層通過後のレーザー光は粘膜下層の注入材によって吸収され、背後の筋層まで通過できない。このように、光吸収材により、レーザー光を吸収し、内視鏡治療で最も危険な筋層の傷害を防止することに加え、患部からのガイド光の反射強度をモニターすることで、血管の存在や誤照射の危険性を感知するというアイデアは極めて斬新であり、他に例を見ないチャレンジ性に富むものである。

(1)レーザー装置開発：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。

(2)導光ファイバー開発：伝送系については、中空ファイバーを挿入する外装チューブ(マルチルーメンチューブ)の長さを最適化するとともに、レーザー装置と伝送系との着脱を容易にする構造とした。マルチルーメンチューブはチャンネル内を冷却水が還流しレーザー光伝送中における機械的強度の向上を確認した。中空ファイバー自体の検討では、先端部のみ高屈曲樹脂製材料による中空ファイバーを試作したが、内面粗さおよび耐熱性に関し不十分であった。これに対し、冷却機構を備えた内径 530μm の細径中空ファイバーによるレーザー光伝送の方が、機械的強度、光学特性の点で有利であると判断した。

(3)ガイド光反射強度モニター装置開発：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) in vitro 及び in vivo 安全性・有効性評価：本レーザーシステムで ESD を実施した生体ブタの胃組織を病理学的に検討したところ、筋層の熱変性無く、安全に切除されていることを確認した。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。

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 1 件)

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.

〔学会発表〕(計 3 件)

1. 小畑大輔、久津見弘、東 健、光吸収剤と CO2 レーザーを用いた新しい ESD 技術開発、日本消化器病学会近畿支部第 98 回例会、神戸、2013 年 2 月 16 日

2. 森田圭紀、小畑大輔、東 健、岡上吉秀、石井克典、間久直、粟津邦男、CO2 レーザーによる新しい消化器内視鏡治療技術の開発、第 33 回日本レーザー医学会総会、大阪、2012 年 11 月 10 日~11 日

3. 森田圭紀、小畑大輔、東 健、光吸収剤と CO2 レーザーによる新たな ESD 技術の開発、第 83 回日本消化器内視鏡学会総会、東京、2012 年 5 月 12 日~14 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 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 1 件)

名称：内視鏡先端カバーおよび内視鏡

発明者：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、西村巴貴則、中井照二

権利者：モリタ製作所

種類：特許

番号：第 5431270

取得年月日：2013 年 12 月 13 日

国内外の別：国内

〔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

東 健

(AZUMA, Takeshi)

神戸大学・医学研究科・教授
研究者番号：60221040

(2)研究分担者
豊永 高史 (TOYONAGA, Takashi)
神戸大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号：40464268

(3)研究分担者
森田 圭紀 (MORITA, Yoshinori)
神戸大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：60420460