

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 16 日現在

機関番号：32653

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2015

課題番号：26560254

研究課題名(和文) ロボティック外套管による体内深部腫瘍THz波照射治療デバイスの開発

研究課題名(英文) THz Laser treatment device for the tumor deep inside the body with robotic outer-sheath endoscopic device

研究代表者

正宗 賢 (MASAMUNE, Ken)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号：00280933

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、従来にない新しい治療法の提案として、体内深部の患部に対して低侵襲的なアプローチを行い、治療有効性が示されつつあるTHz(テラヘルツ)波やPDTレーザーの精密照射による治療法創出を目指した治療機器の基礎要素研究を行う。

具体的にはTHz波を伝送するファイバの選定、柔剛可変外套管先端部に首振り機構を取り付けたレーザー照射デバイス試作および、内視鏡画像と同軸でレーザー照射するデバイス開発を実施し、それぞれの評価を行い臨床適応可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：As a proposal of novel less-invasive therapeutic approach, we conduct the principle study on robotic THz LASER therapy and PDT LASER therapy devices that are expected to use for local tumor target deep inside the patient body.

Concretely, we selected the optical fiber for THz LASER delivery and developed the prototype of orientation positioning device for LASER with rigid-flexible changeable outer-sheath. We also developed the flexible endoscopic device which is capable of observing the target tumor and introducing the PDT Laser simultaneously.

As a results, it was confirmed that the developed devices has applicability toward clinical use.

研究分野：医用工学

キーワード：手術支援 テラヘルツ 単孔手術 柔剛可変 ジャイロトロン 同軸レーザー照射 低侵襲治療

1. 研究開始当初の背景

癌治療において、癌組織だけに選択的にエネルギーを与えることで癌細胞を死滅させる低侵襲的な治療法の研究が行なわれてきている。エネルギーの種類およびデリバリー手法は様々なものがあるが、最終的には局所患部のみが組織破壊を起こす作用により細胞を死滅させることを主な目的としている。特に近年では薬剤と医療機器の組み合わせとして、腫瘍組織や新生血管に対して集積性を有する光感受性薬剤を患者に投与し、その物質が集積された組織(腫瘍)にレーザー光を照射する PDT (Photo Dynamic Therapy) や、集束超音波を照射する SDT (Sono Dynamic Therapy) といった治療が注目されている。これはレーザーや超音波によって薬剤の光感受性物質が光化学反応を引き起こし活性酸素を発生させることでがん細胞を変性・壊死させる低侵襲治療法であり今後の発展が大いに期待できる。その一方で、電磁波における最後の未踏領域とされており近年の技術発達により使用可能となってきたテラヘルツ帯の電磁波である THz 波も、その治療応用が検討され始めている。例えば石山らは癌組織をインプラントした動物に特殊なファイバで伝送した THz 波を照射して温熱療法を行う実験を行っている[1]。この研究により、THz 波で患部のみを照射することが可能となったものの、従来技術では THz 波を組織深部の患部に照射することはできないため、光ファイバを深部に刺入するデバイスが必要となっている。

一方、近年の低侵襲治療法として単孔式腹腔鏡下手術と呼ばれる臍部に開けた一箇所の孔から術具を挿入し手技を行うという術式が注目されてきている。これは従来の腹腔鏡下手術よりさらに低侵襲であるという利点があるが、多くの術具は長く直線形状をしているため、体内深部へのアプローチが困難である。そこで我々は体内深部へ安全に治療器具を導入するための柔状態及び剛状態を容易に変えることが可能な柔剛可変外套管の開発を行ってきた[2]。これにより、体内深部に安定した足場を構築し、その先で深部臓器を対象とした治療を行うことが可能となる。

そこで本研究では、従来にない新しい治療法の提案として、体内深部にある患部に対して低侵襲的にアプローチし、治療に有効なレーザーの精密照射による治療法創出を目指す。柔剛可変外套管をベースとして用い、体内深部の癌組織に対して THz 波や PDT 用のレーザーを照射するロボティックデバイスを開発し、基礎評価を行う。研究システムの全体構想図を Fig. 1 に示す。

当初の具体的な計画では、THz 温熱照射可能なロボティック柔剛可変外套管デバイスの開発を行い、動物実験を行う予定であったが、臨床的意義を鑑み動物実験は見送り、より実際の臨床意義が高い腫瘍治療用 PDT レ

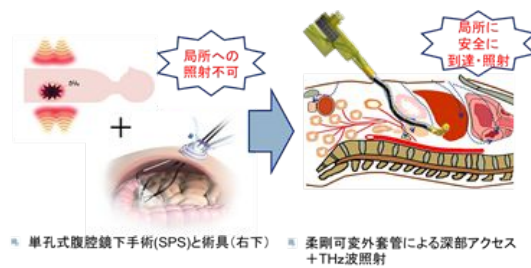


Fig.1 デバイスシステムの全体構想

ーザ照射内視鏡デバイスの開発を並行して行った。

2. 研究の目的

萌芽研究として、先端部で微小機構を持つロボティック柔剛可変外套管の開発および、その中を通る光ファイバによる THz 波伝送およびレーザー精密照射技術の開発および基礎評価を研究期間内の目的としており具体的には以下を行う。

- (1) THz 照射装置及び伝送ファイバの選定
- (2) ファイバを導入し先端を制御可能なロボティック柔剛可変外套管デバイス試作
- (3) PDT 用レーザーを光ファイバ束を介して先端から方向制御するデバイス試作

3. 研究の方法

(1) THz 照射装置及び伝送ファイバの選定

本研究ではテラヘルツ発生源として共同研究者である出原らによるジャイロトロンを用いることを前提とする。これは、ビーム効率 30~50%を超える高効率動作、2) 高エネルギー大電流電子ビームの注入による高出力動作、3) 波長可変性、を特徴とし、テラヘルツ領域で高出力に安定して動作する光源であり、高度医療応用が期待されている。連携研究者である石山らにより、癌組織をインプラントした動物に対して THz 波を照射した温熱療法を行い、効果を得た発表がなされている[1]。ただし、治療の機序については未だ解明できていない点が多く、臨床展開する上では対象の腫瘍細胞を適温で焦がすことなく加熱可能であるか等の別観点での予備研究が必要であることが明らかとなった。よって、本研究ではその点については研究実施しないこととし、ジャイロトロンから発する THz 電磁波を深部まで伝えるための伝送経路の選定し基礎実験を行う。

(2) ファイバを導入し先端を制御可能なロボティック柔剛可変外套管デバイス試作

設定として、臓器の表面から深さ 35mm の点を中心として半径 15mm の球状の癌組織が存在する仕様とし、ファイバの首振り角度を変えながら繰り返しファイバを臓器に刺して、この癌組織全体に対して THz 波を照射できるように先端機構を設計する(Fig. 2)。具体的には外套管に内視鏡用ポート及びファイバ用ポートをそれぞれ設ける。ファイバ用ポートには 25° までの首振り 2 自由度の機構を組み込む。ファイバの向きを操作する部分

は、外套管の屈曲を操作する部分と同様に外套管の手に設ける。開発にあたっては、まずファイバチャンネルを組み込んだ手動式の柔剛可変外套管デバイスの試作を繰り返し行い、剛の状態での保持力の最適化を図る。

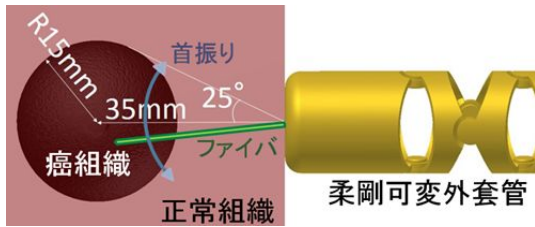


Fig. 2 柔剛可変外套管先端部の駆動範囲角度の設定値

ファイバの首振り機構では、ボールジョイントを2つ使い、ワイヤで上下左右に引くことでファイバの向きを変えられる機構を設計した。(Fig.3)これを3Dプリンタ等により製作し、首振り制御による位置決め評価を行う。

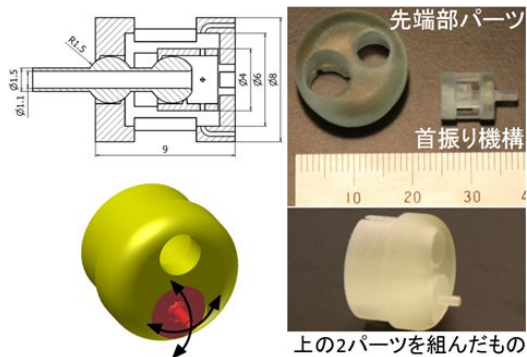


Fig. 3 先端部パーツ及び首振り機構

(3) PDT 用レーザをファイバ束を介して先端から方向制御するデバイス試作

前項の THz 波のレーザを体内の局所部位に伝送する手法とは別に、ここでは現在臨床で行われている PDT を体内局所にて観察しながら確実に照射するためのデバイス開発を行った。Fig.4 にデバイスシステムの概要を示す。PDT で照射するレーザの波長は 630nm であり必要とするエネルギーも小さいことから、軟性光ファイバ束による伝送を行う。レーザ射出部をマイクロ XY ステージに搭載し、ビームスプリッタ、フィルタおよびレンズ系を通してイメージファイバ端部に入射させる。入射したレーザ光はファイバを通過しファイバ先端部より射出するが、入射位置により射出位置が一意に決まるため射出方向を XY ステージにより制御することができる。一方、先端部の前方の映像は、先端部レンズ系により光ファイバ束に入射され、ビームスプリッタを経てカメラにて撮影する。レーザ照射とは逆方向に伝播するが、これにより、内視鏡による観察とレーザ照射を同軸で行うことが可能となる。

4. 研究成果

(1) ジャイロトロンから発する THz 電磁波を軟性内視鏡内を通じて深部まで伝えるために可撓性のある光ファイバを用いた。透過する電磁波の波長がテラヘルツ帯にあるため従来の可視光ファイバをそのまま使うことは出来ず、PMMA, PEEK, PET 等のファイバを候補とし比較検討を行った。石原らと相談しジャイロトロン運転条件と応答周波数の特性を比較し直径 3mm の PMMA ファイバを採用した。この材質物性を元に以後のデバイス開発を行った。

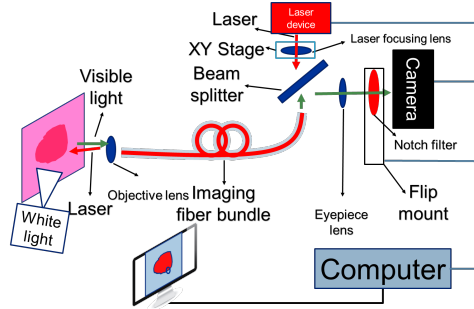


Fig.4 PDT 用レーザ照射内視鏡デバイス

(2) 試作した柔剛外套管プロトタイプの一つを Fig.5(a)に、先端にレーザ首振り機構を組み込んだ柔剛可変外套管デバイスを Fig.5(b)に示す。4本の鋸歯状リンクを組み込んだ直径 15mm のデバイスを試作した。先端から外套管の体内刺入位置までの長さは約 300mm であるが、原理上長さは自由に設定できる。柔剛可変外套管の保持力向上のため、内部構造のパラメータを検討し、従来よりも 10%程度剛モードで強い形状維持力を得ることができた。また、レーザ首振り機構の評価においては、駆動量に対するレーザの首振り角の測定を行い、上下 25 度の駆動域を確認し、またヒステリシスおよびオフセットがあることを確認した。Fig.6 に上下方向に動かした時のファイバ首振り角の測定結果を示す。ずれ量はワイヤの緩みが原因と考えられたが、駆動量は線形であり補正することで正確な位置決めが可能であることが示唆された。



Fig.5 試作した柔剛可変外套管デバイス(a)手動式プロトタイプ(レーザは単方向)(b)先端部レーザ首振り機構付きデバイスプロトタイプ

(3) 試作したレーザ照射同軸内視鏡デバイスプロトタイプを Fig.7 に示す。ファイバ束は 2 万画素で直径 1.8mm、カメラは CMOS で 130 万画素のものをを用いた。レーザの位置

決め実験では、先端部より 20,30,50mm 先での精度評価を行い、平均 0.67mm と高精度の位置決め結果が得られ十分な精度を有していた [5-4][5-7]。また、レーザパワー 788mW/cm²、照射効率 2.44% であり臨床適応可能であることが確認された。ただし、プロトタイプは先端部のレンズ設計が最適化されておらず径が大きいことで開発した柔剛可変外套管への組み込みは今後の課題とする。

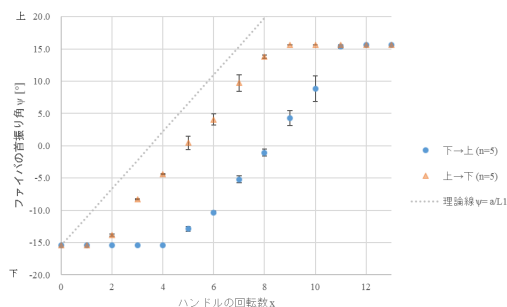


Fig.6 デバイス軸上にて上下方向へレーザを駆動した際のファイバ首振り角測定

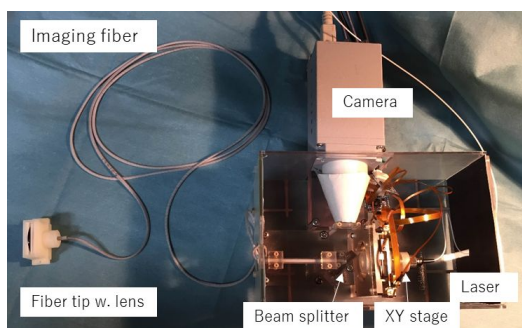


Fig.7 試作したレーザ照射同軸内視鏡デバイスプロトタイプ

以上、(1)~(3)の研究開発により、体内深部の局所領域に対して軟性内視鏡による深部アプローチを行い、確実に患部近くまで到達・位置固定をし、その先で対象患部に対して適切な位置に THz レーザ、PDT レーザ等の適したレーザを精密照射可能とする技術が得られた。

参考文献

- [1] 石山 新太郎, 他 : 量子ビーム融合化先進癌治療技術に関する研究, -テラヘルツビームによる癌治療研究-, 日本機械学会 [No.13-11] IIP2013 情報・知能・精密機器部門講演会講演論文集, pp.117-119, 2013.
- [2] Siyang Zuo, et al. : Nonmetallic Guide Sheath with Negative Pressure Shapelocking Mechanism for Minimally Invasive Image-Guided Surgery, ACCAS 2011, PICT 3, pp. 1-9, 2012.

5. 主な発表論文等

[学会発表](計 8 件)

1. 正宗賢, 「タブレット端末による手術支援の展開」, 第 4 回 Medical ICT 研究会, はこだて未来大学 (北海道・函館市), 2015 年 3 月
2. 正宗賢, 医理工融合による実践的高度先端治療機器開発, 秋田大学資源研究科産学連携推進協議会合同フォーラム, 秋田ビューホテル (秋田県・秋田市), 2015 年 2 月
3. 正宗賢, ロボティックデバイス・拡張現実感による低侵襲手術支援, 第 29 回日本医学会総会 2015 関西, 京都国際会議場 (京都市), 2015 年 4 月
4. Yan Hu, Ken Masamune, Flexible coaxial laser endoscope system for photodynamic therapy of cancer, IIP/ISPS Joint MIPE2015 Conference, Kobe (Japan), 2015
5. 正宗賢, 空圧アクチュエータを用いた治療支援機器開発, 日本機械学会 2015 年度年次大会, 北海道大学 (北海道・札幌市), 2015 年
6. 正宗賢, 村垣善浩, 低侵襲治療を支援する高度ナビゲーションデバイスの展開, 第 67 回日本気管食道科学会総会ならびに学術講演会, ホテルクレセント (福島県福島市), 2015 年
7. 胡衍, 正宗賢, 腫瘍の光線力学的治療法に目標選択できる軟性同軸レーザ内視鏡, 第 24 回日本コンピュータ外科学会大会, 東京大学 (東京都・文京区), 2015 年
8. K Masamune, Y Muragaki, J Okamoto, K Yoshimitsu, Y Horise, M Maeda, Y Konishi, S Ikuta, M Tamura, M Chernov, C Niki, T Maruyama, S Kishimoto, H Iseki, Advanced Mechatronics and Information systems for Minimally Invasive Surgery, ICMIT2015, Sokjo (Korea), 2015

[その他]

ホームページ等

<http://www.twmu.ac.jp/ABMES/FATS/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

正宗 賢 (MASAMUNE, Ken)

東京女子医科大学・医学部・教授

研究者番号: 00280933

(2) 研究分担者

出原 敏孝 (IDEHARA, Toshitaka)

福井大学・遠赤外線涼気開発研究センター・特任教授

研究者番号: 80020197

(3) 連携研究者

石山 新太郎 (ISHIYAMA, Shintaro)

独立行政法人日本原子力研究開発機構・量子ビーム応用研究部門・研究主幹

研究者番号: 60355021