

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26861046

研究課題名(和文) 腹腔鏡手術時における腫瘍部位特定のための蛍光クリップの開発

研究課題名(英文) Development of a novel endoscopic fluorescent clip visible with near-infrared imaging during laparoscopic surgery

研究代表者

松浦 雄祐 (Matsuura, Yusuke)

大阪大学・医学部附属病院・医員

研究者番号：50724259

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)：今回我々が開発した蛍光色素(インドシアニングリーン(ICG)および同波長域の励起光及び蛍光を有するCF790)と牛の血清アルブミンを塗布したclipは、ブタの腹腔鏡modelにおいてオリンパス社製のNIR laparoscopic systemを用いて観察を行ったところ、クリップの位置を確認することが可能であった。さらに切除ヒト大腸組織(厚さ約8mm)においても同様の検討を行なったところ同様の結果が得られた。

研究成果の概要(英文)：Bovine serum albumin was conjugated to indocyanine green or the succinimidyl ester CF790 to form a pasty mixture, which was used to coat the front ends of endoscopic clips. The fluorescence-coated clips were endoscopically placed on the mucosal surface of a porcine colon. Using an Olympus near-infrared laparoscopy system, we attempted to identify the fluorescent clips from the outer, serosal side of the porcine colon during laparoscopic surgery in vivo. The clips were also evaluated using ex vivo human colon tissues (About 8mm thick). After placing two clips on the inner, mucosal surface of the porcine colon, we used near-infrared laparoscopy to view them from the outer, serosal surface of the colon in real time during in vivo laparoscopic surgery. We also identified the fluorescence-coated clips through human colon tissues in an ex vivo study.

研究分野：消化器外科

キーワード：大腸がん 腹腔鏡手術 マーキング クリップ

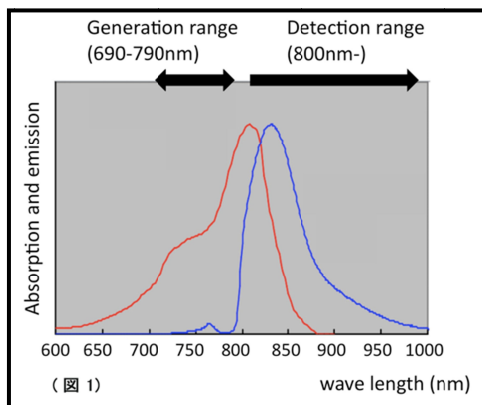
様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

腹腔鏡下大腸切除術において腫瘍の位置を早くに認識する事は、手術時間の短縮や出血量の減少につながる

(Arteaga-Gonzalez I et al. World J Surg 2006)。しかし、直接腸管に触れて腫瘍の位置が確認出来ないため、腫瘍が漿膜側に露出していない場合は視認出来る工夫が必要である。方法としては術前画像からの推測、術中に大腸内視鏡で確認、腫瘍近傍の粘膜下層に墨汁を注入しマークとする墨汁法などがある。画像からの診断は正確さに欠ける事、内視鏡を行うのは手間と人手が必要な事から、最も汎用されているのが墨汁法である。しかし、墨汁法においても、上手く墨汁が粘膜下層に入らない場合や、漿膜を貫いて腹腔内に墨が散布される等の問題点がある (Singh S et al. Dig Surg 2006)。この様な事から、より安全で確実なマーキング法が望まれる。

最近、近赤外線 (NIR) スペクトル (700 ~ 1000 nm) を用いた蛍光イメージングでは、その強力な組織透過特性が注目を集めている。また、蛍光色素の1つであるインドシアニンググリーン (ICG) や CFTM 790 は、709 ~ 805 nm に吸収域があり、およびその発光ピークが 835 nm のため (図1)、これらの試薬の発



する蛍光は、生体組織を通して可視化することができる。そのためセンチネルリンパ節の同定等に応用されてきて

いる。そこで我々は内視鏡治療で止血や縫縮目的で使用されているクリップに ICG や CFTM 790 などを使用する事で可視化し、大腸腹腔鏡手術時のマーキングに用いる事が出来るのでは考えた。そこで我々は基礎的検討に着手した。

NIR 光学機器

今回、オリンパス社の協力のもと、腹腔鏡用カメラとして NIR laparoscopic system (図2)

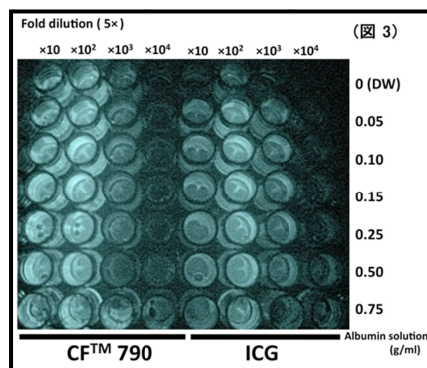
を用いた。

この機器は、ボタンひとつで通常光による観察と近赤外線による観察が瞬時に変更出来るプロトタイプのカメラである。



ICG と CFTM 790 の至適濃度について

まずは用いる蛍光色素として ICG と CFTM 790 の指摘濃度について予備的に検討した。Bovine serum albumin (BSA) を 0.05 ~ 0.75 g/ml の濃度に振り分け、これら BSA 溶液および distilled water (DW) を用いて ICG と CFTM 790 を 50 から 50000 倍にて

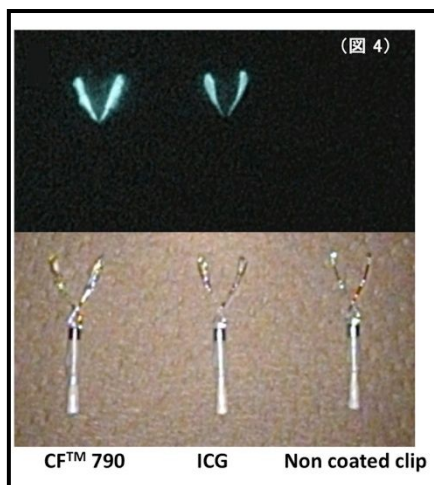


希釈した。

ICG と CF™ 790 のいずれも BSA の濃度に
関係なく、500 倍希釈で最も明るいという
結果であった（図 3）。

クリップへの応用を検討

そこで、まずは現在市販されているオリ
ンパス社製の Endoscopic clips (model
No. HX-610-090L) の歯の部分に BSA を
1.0g/ml とし ICG と CF™ 790 を 500 倍希
釈した溶液を塗布し、NIR laparoscopic
system でみたところ、クリップが赤外線
にて視認できる事を確認した（図 4）。



2. 研究の目的

大腸腫瘍の治療において、近年腹腔鏡
手術が普及して来ている。腹腔鏡手術
の利点は傷が小さく低侵襲な事である。
しかし、触覚を伴わない手術のため、
腫瘍が漿膜側に露出していない場合、
視認出来ず、術中に場所の特定が出来
ない場合がある。そのため、現在は腫
瘍近傍の粘膜下層に墨汁でマークをす
る方法がスタンダードであるが、上手
く墨汁が粘膜下層に入らない場合や、
漿膜を貫いて腹腔内に墨汁が散布され
る等の問題点がある。本研究ではより
安全かつ簡便で確実なマーキング方法
として漿膜側より認識可能なクリップ
の開発を行う。

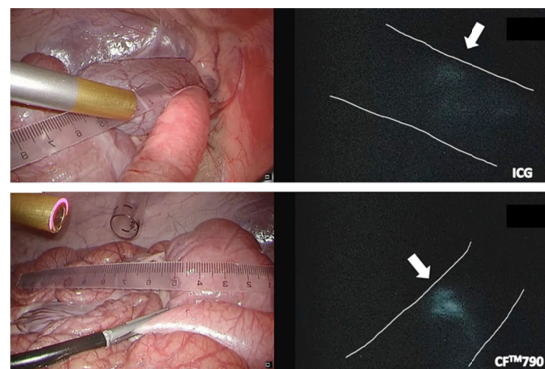
3. 研究の方法

- (1) 実際に内視鏡下で腸管を通して視認
が出来るかを実験動物を用いて確認。

- (2) 人の腸管壁でも同様に視認出来るか
を、まずは手術検体を用いて確認。
- (3) 時間経過による蛍光強度の変化を確
認。
- (4) 人体への安全面の検討。
- (5) 実臨床で使用可能な蛍光クリップ開
発製造、およびカメラ側の機器性能
向上をめざすためにはメーカーとの
産学連携が必須であり、進めていく。

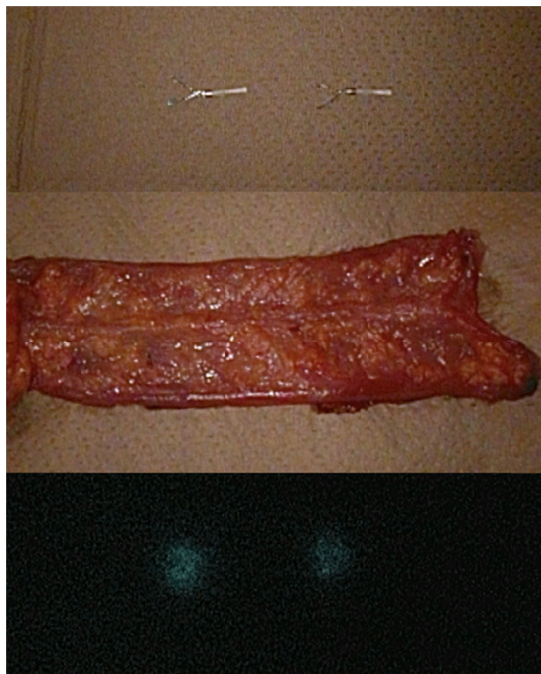
4. 研究成果

- (1) 豚の大腸粘膜(厚さ:約 3mm)に蛍光色素
(ICG or CF™790)コーティングクリップ
をかけ、腹腔鏡での漿膜側からの観察
が可能か検討した。下記の写真に示す
ようにクリップの位置を同定するこ
とが可能であった。



(2) 豚の大腸は人よりも薄いので人の大腸でも可能かを検討

実際の腹腔鏡下での検討は倫理上難しいことから手術で摘出した標本を用いて行ったところ、人の大腸でも蛍光を確認することができた。



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)

1. A novel endoscopic fluorescent clip visible with near-infrared imaging during laparoscopic surgery in a porcine model.
Takeyama H Surgical endoscopy 28 : 1984-1990 2014

〔学会発表〕(計1件)

1. 腹腔鏡大腸切除術における marking clip の開発 三宅祐一郎 日本消化器外科学会 2014年7月18日 郡山市

〔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0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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松浦雄祐 (Matsuura Yusuke)

大阪大学医学部附属病院・医員

研究者番号：50724259

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：