

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10781

研究課題名(和文) 低侵襲レーザー内視鏡治療器を用いた定位的光線力学療法の確立

研究課題名(英文) Stereotactic photodynamic therapy using minimally invasive laser irradiating device

研究代表者

阿久津 博義 (Akutsu, Hiroyoshi)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：20547955

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：「低侵襲レーザー内視鏡治療器」を用いた悪性脳腫瘍に対する定位的光線力学療法を可能にするため、動物実験を含めた治療機器の性能評価、照射レーザーの最適化等を含めた機器開発を行った。また、広範囲均質照射を可能にする同心円状照射用のファイバーの開発は途上ではあるが、従来よりも照射範囲の広いファイバースコープを開発し、その性能評価も行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果を生かし、今後ファイバの先端形状加工を含めた改良がなされ、本低侵襲レーザー内視鏡治療器を用いた脳腫瘍に対する定位的光線力学療法が可能になれば、特に深部に位置する悪性脳腫瘍に対する有効な治療法の一助になるものと考えている。

研究成果の概要(英文)：We developed and evaluated the “minimally invasive laser irradiating device” for stereotactic photodynamic therapy for malignant brain tumors. The development of a noble fiberscope enabling wide spread homogenous irradiation is still currently in progress, however, we developed a new fiberscope enabling wider range irradiation than conventional one, and evaluated the basic performance of the fiberscope.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：光線力学療法 レーザー照射治療

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

光線力学療法(photodynamic therapy:以下 PDT)はレーザー光と腫瘍親和性のある光感受性物質(talaporfin sodium、商品名レザフィリン)の作用を用いた悪性腫瘍に対する選択的治療法で、近年他臓器に加え悪性脳腫瘍に対しても有効性が証明され国内保険承認された。しかし、現行の脳腫瘍の PDT は開頭腫瘍摘出術中に顕微鏡観察下に行うため、顕微鏡光軸から外れた部分はレーザー照射が困難であり、また生検術が適応とされた症例や脳深部病変には適応できない。また、レーザー照射領域は主観的に設定され、放射線治療のような照射治療計画がなく、照射分布が不均一・不正確という根本的な問題がある。また、低出力長時間のレーザー照射により正常組織の障害を軽減しつつ効果を増強する報告もあるが、現実的には開頭術中の長時間照射は不可能であり、埋め込み型照射デバイスなどの登場が待たれていた。

我々は先行研究において、1本の極細径光ファイバー(外径1mm)で観察画像とレーザーを同軸伝送できる、世界初の「複合型光ファイバースコープ」を開発し、成果を発表した。また、このファイバーを利用した多機能レーザー内視鏡治療機器(レーザー:イッテルビウム、波長1075nm)は、鏡視下に対象物のサイズ・距離・血流測定が可能であり、精度0.1mm単位の正確な非接触レーザー止血が可能なる事を物実験で証明した

2. 研究の目的

我々はこれまでに本治療機器を改良し、2種類の波長のレーザーを使い分けることで、一つの治療器で内視鏡下の止血のみならず、悪性腫瘍に対する PDT も可能な新型「低侵襲レーザー内視鏡治療器」(半導体レーザー:PDT用波長664nm、止血・焼灼用波長980nm)を開発し(図1)、末梢性肺癌や肝内胆管がん等への PDT を試みている。本治療器ではソフトウェアにより、レーザー照射領域のエネルギー分布のシミュレーションなども可能である。この新型機を脳腫瘍治療にも応用し、現行の脳腫瘍に対する PDT を、現行の不正確なものから、放射線治療のような正確な照射治療計画のある客観的な治療に発展させる。また、顕微鏡の死角領域の照射や、生検症例・深部病変への定位的 PDT も可能になる。また、ファイバー先端の改良により広範囲均質照射や腫瘍内部からの腫瘍内照射も技術的には可能にし、レーザー照射の効率化も図る。

本研究では新型治療機を用いて、定位的な PDT の安全性・有効性・治療計画の正確性を評価する。その為に、ラット脳腫瘍モデルを用いて定位的 PDT を行い、腫瘍の縮小効果・効果の深達度判定に加え、正常脳組織の障害の評価を組織学的検討を含めて行う。また、治療計画と組織学的所見を比較し、治療計画の正確性を評価する。同時進行でファイバー先端の改良により、広範囲均質照射を可能にしてレーザー照射の効率化を図る。

図1



先端部

ファイバースコープ

全体外径: $\phi 1.02\text{mm}$

レーザー導光径: $\phi 0.4\text{mm}$

3. 研究の方法

・半導体レーザー(波長980nm)を用いた焼灼・止血の最適化実験

ラット大腿動静脈・腸間膜動脈を用いたレーザー照射止血の最適化実験を行う。我々はこれまでにイッテルビウムレーザーを用いた止血実験は行ってきたが、半導体レーザーを用いた実験は未施行なので、至適なレーザー出力、照射時間、照射距離等の最適化実験を行う。また、客観的な止血の評価のために止血前後の血流計測を行っているが、その際の血流計測結果の信頼性向上のための基礎実験も合わせて行う。

・ラット脳腫瘍モデルを用いた定位的な PDT の実験(波長664nm)

全身麻酔下に定位的頭部固定器にてラット頭部を固定し、右前頭葉に C6 グリオーマ細胞を接種する。腫瘍接種2週間後、レザフィリン 5mg/kg 静脈内投与6時間後に全身麻酔下に定位的頭部固定器でラット頭部固定後、脳腫瘍部にファイバーを留置する。次いで、鏡視下に蛍光観察下にレーザー照射を行う。照射後1, 3, 6時間で脳を取り出し、組織学的評価を行い、抗腫瘍効果の範囲・深達度を調べる。また、正常脳組織に対する影響として、照射部位の熱変性、温度変化を観察する。また、正常血管内皮細胞への影響を調べる。

レーザー出力や照射時間を変化させそれぞれ組織学的な検討を行う。

治療計画ソフトウェアの正確性の評価のため、事前に行った治療計画と、組織学的な抗腫瘍効果・正常脳組織への影響を比較検討する。

・ 広範囲均質照射ファイバーの作成（工学系研究費）

現行のファイバーでは直線的なレーザー照射になるため、腫瘍に照射する際の照射効率が悪い。よって、ファイバー先端を加工し、レーザーを散乱させることで、広範囲均質照射ファイバーを作成する。これによりファイバー先端から同心円状にレーザー照射が可能となり、摘出腔・腫瘍全体に均等な照射ができる。本ファイバーの作成を動物実験と同時進行で作成する。

・ 広範囲均質照射ファイバーを用いたラット脳腫瘍モデルにおける PDT（阿久津、山本、岡）作成した広範囲均質照射ファイバーを使用した PDT について、ラット脳腫瘍モデルを用いた動物実験を行う。実験手順は同様である。

4. 研究成果

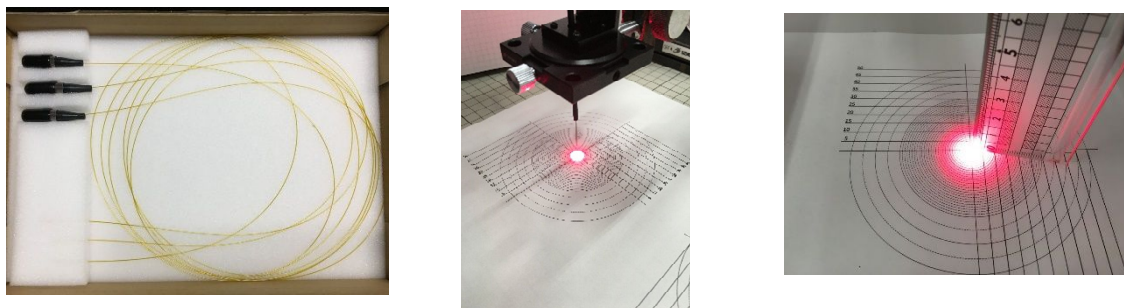
動物実験系において新型「低侵襲レーザー治療器」を用いた照射実験を行った。全身麻酔下にラット大腿動静脈・腸間膜動脈を露出し、本実験で新たに使用している半導体レーザー（波長：980nm）照射止血実験を行い、空気中および水中での至適レーザー出力、照射時間、照射距離の最適化を行った。レーザーの照射条件の最適化に関しては照射条件設定の変更を行い、同様の実験を行い、照射条件最適化のデータを集積した。

ラット脳腫瘍モデルの確立により、的確に脳腫瘍をラット脳に播種させることが可能になった。レザフィリン静脈内投与により脳腫瘍内への光感受性物質の移行も確認できた。

工学系部門においては、半導体レーザー照射装置の最適化をさらに進めた。また、もともと開発済みであった、光線力学療法を可能にする医療用モニタ・イメージプロセッサ・観察装置・照明装置を兼ね備えたレーザー照射装置に加えて、光線力学療法専用の複合型光ファイバー（全体外径 1.02mm、レーザー導光径 0.4 mm、全長 2 m）と、光線力学療法専用のレーザー照射装置（波長 664nm）が完成し、低侵襲光線力学療法を行う器機は整備された。治療装置の薬事承認も取れている。今後はファイバースコープの薬事承認を取得する予定である。

広範囲均質照射を可能にする、同心円状照射用のファイバー先端形状加工を施したファイバーに関しては、随時ミーティングを重ねながら最適なファイバーについて設計段階ではあるが、細径かつ同心円状照射をできるようにファイバーを作成する事が技術的および経済的にかかなり困難であり、実際のファイバー作成には至っていない。しかしながら、従来石英素材のものに比べて照射範囲の広いファイバースコープを制作し、PDT用レーザーの伝送実験を含めた性能評価を行った（図2）。

図 2



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計51件（うち招待講演 30件 / うち国際学会 10件）

1. 発表者名 阿久津博義
2. 発表標題 斜台部進展腫瘍に対する経鼻内視鏡手術
3. 学会等名 第39回日本脳神経外科コンgres（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿久津博義、木野弘善、原 拓真、田中秀峰、宮本秀高、井伊里恵子、高野晋吾、松村 明
2. 発表標題 頭蓋咽頭腫に対する視床下部下垂体機能温存を意図した経鼻内視鏡手術
3. 学会等名 第30回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 阿久津博義、原 拓真、木野弘善、田中秀峰、宮本秀高、井伊里恵子、松田真秀、高野晋吾、松村 明
2. 発表標題 困難な頭蓋底疾患に対する経鼻内視鏡手術：combined surgeryの必要性
3. 学会等名 第26回日本神経内視鏡学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿久津博義、原 拓真、木野弘善、田中秀峰、高野晋吾、宮本秀高、井伊里恵子、水本斉志、松田真秀、石川栄一、松村 明
2. 発表標題 頭蓋底脊索腫に対する経鼻内視鏡手術の適応および治療成績
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第78回学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿久津博義、原 拓真、木野弘善、田中秀峰、宮本秀高、井伊里恵子、松田真秀、石川栄一、高野晋吾、松村 明
2. 発表標題 巨大下垂体腺腫に対する手術治療戦略
3. 学会等名 第24回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿久津博義、木野弘善、原 拓真、田中秀峰、松田真秀、宮本秀高、井伊里恵子、高野晋吾、松村 明
2. 発表標題 鞍結節部・蝶形骨平面髄膜腫に対する経鼻内視鏡手術と開頭手術の術式選択
3. 学会等名 第31回日本頭蓋底外科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akutsu H, Tanaka S, Hara T, Kino H, Miyamoto H, Takano S, Sagawa R, Ishikawa E, Tsuboi K, Matsumura A
2. 発表標題 Endoscopic endonasal surgery for clival chordomas: surgical results and tumor control.
3. 学会等名 The 8th world congress for endoscopic surgery of the paranasal sinuses, skull base, brain and spine (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Akutsu H
2. 発表標題 “Clival chordomas: surgical strategy and treatment outcome” on pregress WFNS workshop, “Surgical technique for endoscopic endonasal skull base surgery” on the main program, Neuro-oncology
3. 学会等名 the 27th Society of Neurosurgeons of South Africa (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿久津 博義
2. 発表標題 間脳下垂体腫瘍に対する経鼻内視鏡手術
3. 学会等名 第7回横浜下垂体カンファレンス 特別講演(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿久津 博義
2. 発表標題 経鼻内視鏡手術：基本から応用まで
3. 学会等名 脳神経外科specialist meeting (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿久津 博義
2. 発表標題 経鼻内視鏡手術：手術解剖と適応・限界
3. 学会等名 第21回島根神経外科さんべセミナー 特別講演(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿久津 博義
2. 発表標題 経鼻内視鏡手術の現状と未来
3. 学会等名 第25回日本神経内視鏡学会 ランチョンセミナー(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿久津 博義
2. 発表標題 頭蓋底外科手術における超音波破碎装置の有用性：経頭蓋手術から経鼻内視鏡手術まで
3. 学会等名 第30回日本頭蓋底外科学会 ランチョンセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿久津 博義
2. 発表標題 内視鏡下経鼻頭蓋底手術：基本から応用まで
3. 学会等名 第13回北海道神経内視鏡研究会 学術講演会 特別講演（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿久津 博義
2. 発表標題 斜台部腫瘍に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術 ビデオ教育セミナー
3. 学会等名 第38回日本脳神経外科コンgres（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿久津博義、田中秀峰、原 拓真、木野弘善、宮本秀高、佐川理恵子、松田真秀、石川栄一、松村 明
2. 発表標題 経鼻内視鏡手術における頸静脈結節・後頭顆・錐体骨への到達のための臨床解剖
3. 学会等名 第30回日本頭蓋底外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿久津博義、原 拓真、木野弘善、高野晋吾、田中秀峰、宮本秀隆、松田真秀、石川栄一、松村 明
2. 発表標題 経鼻内視鏡手術を第一選択とした頭蓋咽頭腫の治療成績：開頭術との使い分けと治療成績の比較
3. 学会等名 第23回日本脳腫瘍の外科学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿久津博義、田中秀峰、木野弘善、原 拓真、宮本秀高、高野晋吾、松田真秀、石川栄一、松村 明
2. 発表標題 頭蓋咽頭腫に対する経鼻内視鏡手術
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第77回学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 阿久津博義、木野弘善、原 拓真、田中秀峰、宮本秀高、井伊里恵子、高野晋吾、松田真秀、石川栄一、安田宗義、松村 明
2. 発表標題 再発頭蓋咽頭腫に対する治療戦略
3. 学会等名 第29回日本間脳下垂体腫瘍学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 阿久津博義
2. 発表標題 経鼻内視鏡手術のラーニングカーブ
3. 学会等名 第26回脳神経外科手術と機器学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 阿久津博義
2. 発表標題 内視鏡下経鼻頭蓋底手術の最前線
3. 学会等名 第49回岩手脳神経外科談話会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akutsu H
2. 発表標題 1. Indication and limitation of endoscopic endonasal surgery for skull base tumors, 2. Selection of surgical approach for craniopharyngiomas: endoscopic endonasal or transcranial approach.
3. 学会等名 The 1st Japan-Cuba Educational Course, Neurocuba 2017 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 阿久津博義, 田中 秀峰, 木野弘善, 原 拓真, 宮本秀高, 高野晋吾, 松田真秀, 石川 栄一, 松村 明
2. 発表標題 安全確実な内視鏡下経鼻頭蓋底手術のための手術テクニック
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第76回学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 阿久津博義, 田中秀峰, 木野弘善, 原 拓真, 宮本秀高, 高野晋吾, 松田真秀, 石川栄一, 松村 明
2. 発表標題 頭蓋頸椎移行部病変に対する前方到達法における内視鏡手術の役割
3. 学会等名 第24回日本神経内視鏡学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Akutsu H, Yamamoto T, Tanaka S, Kino H, Hara T, Matsuda M, Miyamoto H, Takano S, Matsumura A
2. 発表標題 Endoscopic endonasal approach for midline anterior skull base meningioma: Surgical results and patient selection
3. 学会等名 The 75th annual meeting of the Japan Neurosurgical Society, Joint Meeting with the German Neurosurgical Society (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Akutsu H, Tanaka S, Yamamoto T, Hara T, Kino H, Miyamoto H, Takano S, Matsumura A
2. 発表標題 Endoscopic endonasal surgery for tumor in the cavernous sinus.
3. 学会等名 The 7th India-Japan Neurosurgical Conference (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Akutsu H, Tanaka S, Yamamoto T, Hara T, Kino H, Miyamoto H, Takano S, Matsuda M, Ishikawa E, Matsumura A
2. 発表標題 Endoscopic endonasal transmaxillary-pterygoid approach for non-vestibular schwannomas
3. 学会等名 World skull base 2016 (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Akutsu H
2. 発表標題 Indication and limitation of endoscopic endonasal skull base surgery
3. 学会等名 World skull base 2016 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 Akutsu H
2. 発表標題 The application of power system in endonasal endoscopic surgery
3. 学会等名 Academic Congress of Neuroendoscopic/ Micro-invasive / Skull base surgery of Chinese Medical Doctor Association (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 阿久津博義、田中秀峰、山本哲哉、原 拓真、木野弘善、宮本秀高、高野晋吾、松村 明
2. 発表標題 経鼻内視鏡手術における海綿静脈洞内腫瘍摘出
3. 学会等名 第23回日本神経内視鏡学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 阿久津博義、山本哲哉、田中秀峰、原拓真、木野弘善、宮本秀高、松田真秀、石川栄一、高野晋吾、松村 明
2. 発表標題 経鼻内視鏡的拡大蝶形骨洞法の治療成績と限界
3. 学会等名 日本脳神経外科学会第75回学術総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 岡 潔
2. 発表標題 "レーザーファイバー"による癌治療
3. 学会等名 第27回日本コンピュータ外科学会(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Oka K, Nishimura A
2. 発表標題 The composite-type optical fiberscope system and its industrial deployment
3. 学会等名 Laser Solutions for Space and the Earth (LSSE) 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 岡 潔
2. 発表標題 先進医療に貢献する複合型光ファイバースコープの応用と成果
3. 学会等名 一般社団法人日本分析機器工業会 (JAIMA) および一般社団法人日本科学機器協会主催「ライフサイエンス イノベーションセミナー」(招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計9件

1. 著者名 森田 明夫	4. 発行年 2020年
2. 出版社 (株)メジカルビュー社	5. 総ページ数 211
3. 書名 専門医を目指す医師のための器具の使い方と基本手技	

1. 著者名 伊達 勲	4. 発行年 2019年
2. 出版社 (株)メジカルビュー社	5. 総ページ数 129
3. 書名 新NS NOW シリーズ No.19 Advanced 神経内視鏡手術	

1. 著者名 中川 隆之	4. 発行年 2019年
2. 出版社 (株)医学書院	5. 総ページ数 347
3. 書名 内視鏡下鼻副鼻腔・頭蓋底手術 CT読影と基本手技	

1. 著者名 伊達 勲	4. 発行年 2018年
2. 出版社 (株)メジカルビュー社	5. 総ページ数 183
3. 書名 神経内視鏡治療 スタート&スタンダード	

1. 著者名 井川 房夫、川原 信隆、後藤 剛夫、栗栖 薫	4. 発行年 2017年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 254
3. 書名 カダバーと動画で学ぶ頭蓋底アプローチ	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	岡 潔 (Oka Kiyoshi) (80354661)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・関西光科学研究 所 量子科学研究部・上席研究員(定常) (82502)	
研究分担者	山本 哲哉 (Yamamoto Tetsuya) (30375505)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	

