

令和 4 年 5 月 9 日現在

機関番号：13601

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K14836

研究課題名（和文）革新的脳生検術「ボーリングバイオブシー法」の開発

研究課題名（英文）"Boring biopsy method": A newly-developed technique of biopsy for brain lesions

研究代表者

荻原 利浩 (Ogiwara, Toshihiro)

信州大学・学術研究院医学系・准教授

研究者番号：40419354

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000 円

研究成果の概要（和文）：脳腫瘍の確定診断には必要不可欠である生検術において、低侵襲性と診断能力の両立を可能とする全く新しい革新的な手術方法、すなわちボーリングバイオブシーを開発し、その有効性を証明するとともに、ボーリングバイオブシーの普及を目指した。独自にボーリングバイオブシーツールを作成し、臨床研究を進め、症例数の蓄積と評価を行った結果、ボーリングバイオブシーの概念は、従来の生検術と比較し、非劣性が証明された。さらに、本法が脳腫瘍臨床において普及するため、医療機器としてのボーリングバイオブシーニードルの開発に成功し、ボーリングバイオブシーの安全性と有効性をヒトを対象とした臨床試験で証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の脳生検術の問題点に関しては、我々の意見と同様の報告がされているが、それは医学が進歩した現代においても解決していない。従来の手術法では「点」でしか採取できなかった生検術を、ボーリングバイオブシーは「線」として脳腫瘍組織の採取を可能とするため、今後脳腫瘍治療の核となるテーラーメイド治療に直結するため、臨床的にも意義のある術式開発研究である。ボーリングバイオブシーは、低侵襲性と確実情報性という従来では相反する課題を一挙に解決する画期的な技術であり、従来の固定観念を打ち破り、革新的な脳生検術を確立した本研究成果は、低侵襲治療が推奨される現代の医療界においてインパクトあるものと確信する。

研究成果の概要（英文）：There are several methods to biopsy intraparenchymal brain lesions, all of which have advantages and disadvantages. We propose a novel biopsy method for intraparenchymal brain lesions, called boring biopsy, which aims to overcome the drawbacks of each conventional method. The boring biopsy is minimally invasive and allows continuous column specimens of sufficient volume to be obtained, which enable histopathological diagnosis to be based on cellular changes and differentiation from normal tissues to the core of the lesion. We developed boring biopsy needle for intraparenchymal lesion in clinical research, and columnar continuous specimens were successfully obtained from patients. This novel technique may improve diagnostic accuracy and reduce invasiveness associated with brain biopsy. This study presents preliminary evidence that this approach is safe, feasible, and may become the next standard in the field by supporting histopathological evaluation in the era of molecular medicine.

研究分野：脳神経外科

キーワード：脳腫瘍 グリオーマ ボーリングバイオブシー

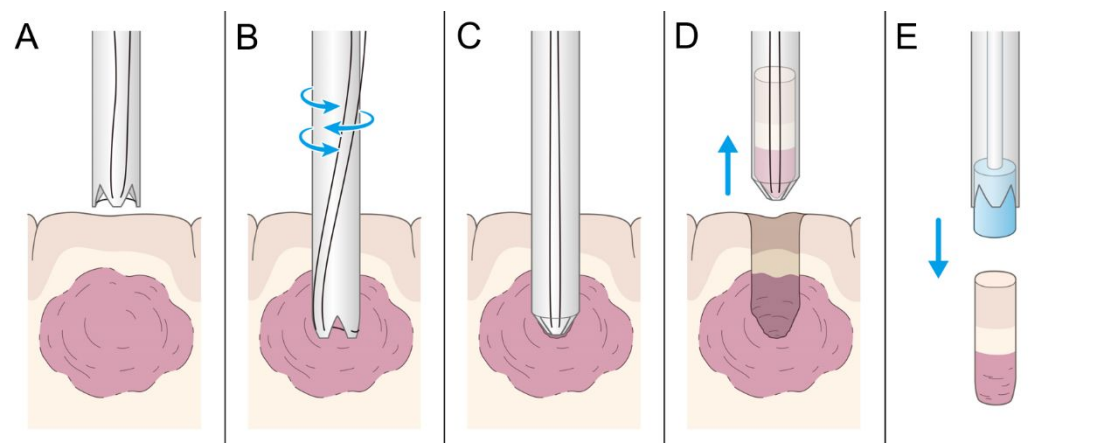
1．研究開始当初の背景

(1) 1980年代に疾患治療による治癒率や生存率など、従来の客観的な指標よりも、患者の生活の質(QOL)が重視されるようになって以来、医療界全体が低侵襲治療の方向に向かっている。脳神経外科領域でも例外でなく、放射線治療の進歩や新規薬剤の開発、手術手技の進歩により、ここ20年間に脳腫瘍治療も大きく様変わりした。従来の全摘出にこだわる脳腫瘍治療から、より低侵襲な放射線治療や薬物治療などを取り入れた組織診断に基づくテーラーメイド治療が推奨されるようになった。そのような、時代の流れの中で、脳腫瘍の組織検体を病理学および分子生物学的に評価し、遺伝子を解析することが重要となり、ますます脳生検術の重要性が増していた。

(2) 手術により腫瘍組織を採取し顕微鏡で評価をする病理診断は最も確実に確定診断に導く方法である。脳生検術は既に確立された術式であり、診断には必須である。

脳生検術には定位脳生検術と開頭腫瘍摘出術（ブロック生検術）があるが、それぞれ一長一短がある。定位脳生検術は低侵襲であることが長所だが、反面、標本の採取量が少ないことや組織破砕などの問題が未解決である。部位により病変の組織学的な不均一性も課題であった。一方、開頭腫瘍摘出術は、その侵襲性に課題があった。

我々は、低侵襲性と確実性を兼ね備える全く新しい術式の開発こそが、今後の脳腫瘍診療の発展にとって極めて重要であるとの視点から、低侵襲で、かつ脳内病変に対し正常脳表面から腫瘍辺縁そして腫瘍中心部への連続した円柱状の組織検体を採取可能な術式「ボーリングバイオプシー」を考案し、その開発研究を行った(図)。



2．研究の目的

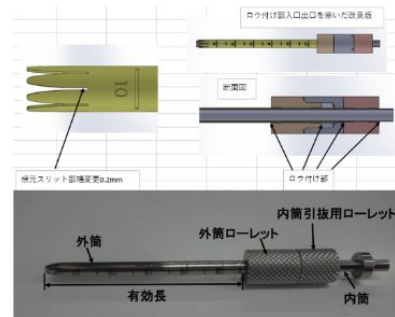
本研究の目的は、ボーリングバイオプシーを脳腫瘍治療の一般的な術式として確立させ、普及させることにあった。具体的には、以下を目指した。

1) 術者や施設の如何にかかわらず確実に施行可能となる汎用型ボーリングバイオプシーニードルを開発し、臨床研究によってその有効性と安全性を証明する。

2) 悪性脳腫瘍における組織診断のための生検術の第一選択的な術式として確立し、本法を世界標準術式とする。

3．研究の方法

(1) 医療機器としてのボーリングバイオブシーニードルの開発研究を行った。すなわち、本術式を汎用的にするためには、ツールの均一性や素材の性状、先端部形状などを検討する必要性があったため、我々は、ツールの開発こそが本法の確立、普及には必要不可欠であると考えた。そこで、信州大学学術研究・産学官連携推進機構、高島産業（株）（株）フジタ医科器械との医工連携体制のもと、動物実験や臨床実験を重ね、術式の安全性を担保しつつ、確実なボーリング作業を可能とする専用ツールである「ボーリングバイオブシーニードル」の開発に成功した(図)。さらに、ツールの構造等については特許出願中であり、医療機器の登録を済ませた。



(2) 信州大学医学部医倫理委員会承認の上、試作したボーリングバイオブシーニードルを用いた臨床研究を行った。その手術成績を解析し従来術式との比較検討の上、本法の優位性を評価した。対象は組織診断を要する脳実質内病変とした。富血管性病変、石灰化など硬い病変、近傍に大血管が存在する病変は合併症回避の観点から適応外とした。採取検体をもとに、診断能力と脳への侵襲の程度を組織学的に確認し、ツールの安全性評価を行った。さらに、症例を積み重ね、利点欠点を解析した上で術中画像誘導手術に応用した。具体的には、本手術に術中 MRI、ナビゲーション、神経内視鏡を併用した。

4．研究成果

2014 年 1 月～2021 年 6 月に病理診断を要する脳病変に対しボーリングバイオブシーニードルを施行した連続 30 例を対象とした。前期では血管内カテーテルイントロデューサーを独自に改良し円柱状のバイオブシーニードルを作成した(ツール A)。一方、後期は我々が医工連携体制で開発し、薬事承認を経て医療機器登録されたボーリングバイオブシーニードル(フジタ医科器械)(ツール B)を用いた。本法で採取した病理検体の組織像を評価するほか、その診断能や合併症、両ツールを比較検討した。その結果、全例で確定診断を得た。いずれのツールでも、皮質から病変の深部に至る円柱状の連続標本を得ることに成功した。本法に伴う重篤な合併症はなく、軽微な合併症を 2 例で認めた。ツール B の検体は先端部での組織挫滅が、ツール A より目立った。本研究結果より、ボーリングバイオブシーニードルの有用性は証明されたが、一方で医療機器として開発したツール B にも、その先端形状や操作性など課題が残り、本法が普遍的な術式として普及するためには、更なるツールの改良が必要であった。本研究結果により、従来の手術法では「点」でしか採取できなかった生検術を、本法は「線」として脳腫瘍組織の採取を可能とし、革新的な脳生検法としての可能性が示唆された。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1 . 著者名 Ogiwara Toshihiro, Nitta Junpei, Fujii Yu, Watanabe Gen, Kuwabara Haruki, Agata Masahiro, Kobayashi Hideki, Miyaoka Yoshinari, Kitamura Satoshi, Hanaoka Yoshiki, Goto Tetsuya, Iwaya Mai, Hongo Kazuhiro, Horiuchi Tetsuyoshi	4 . 巻 12
2 . 論文標題 A preliminary study of the diagnostic efficacy and safety of the novel boring biopsy for brain lesions	5 . 発行年 2022年
3 . 雑誌名 Scientific Reports	6 . 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-08366-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1 . 発表者名 荻原利浩、中村卓也、藤井雄、後藤哲哉、堀内哲吉、本郷一博
2 . 発表標題 革新的脳組織生検術 ポーリングバイオブシー法 の開発
3 . 学会等名 第 24 回日本脳腫瘍の外科学会
4 . 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 脳組織採取具	発明者 荻原 利浩	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2020-126276	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7 . 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------