

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 18 日現在

機関番号：32657

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2010～2014

課題番号：22240061

研究課題名(和文) 胎児・小児の超早期治療のための最先端治療デバイスの研究

研究課題名(英文) Development of leading-edge device for the ultra-early treatment of the fetus or child

研究代表者

土肥 健純 (DOHI, TAKEYOSHI)

東京電機大学・工学部・教授

研究者番号：40130299

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 37,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、“胎児・小児の超早期治療のための最先端デバイスの開発”をテーマとして、胎児期疾患及び小児がん治療において、患児のQOLを保障できる低侵襲で安全な治療を実現する機器開発としてIntegral Videographyによる手術ナビゲーションに適した三次元立体画像表示システムの開発、細径屈曲マニピュレータデバイスの開発、可変立体視野及びレーザー同軸内視鏡の開発、小児卵巣摘出保存支援システムの開発を行った。

研究成果の概要(英文)：The objective of this study is “Development of leading-edge device for the ultra-early treatment of the fetus or child”. In this study, we developed a three-dimensional image display system suitable for surgical navigation using Integral Videography, a miniature bending manipulator, a multi-view three-dimensional endoscope, a coaxial near-infrared laser ablation endoscope and a storing support system for the ovaries of children as the devices to achieve a safe and minimally invasive treatment that can improve the QOL of the affected infants.

研究分野：Medical Engineering

キーワード：Computer-Aided Surgery

## 1. 研究開始当初の背景

少子高齢社会の現在、増大する高齢者に対する介護や生活支援、ならびにその支援機器の開発には特段注意が払われてきた。これまで、日本社会を牽引してきた高齢者に対する支援は重要であるが、一方、21世紀の日本の発展を考えると、未来を担う若者が元気に働くためには彼らの健康管理や疾病治療も重要である。現時点でもたゆまない努力により、臨床医療は発展し続けているが、障害を抱えた多くの乳幼児においては、命はあるものの彼らの QOL は甚だ低いといわざるを得ない。すなわち、先天的疾患児、あるいは乳幼児期の疾患による後遺症などは、その後の長い人生において大きなハンディキャップとなり、個人や家族のみならず社会的にも大きな負担となっている。19世紀の医療では、異常妊娠の場合、多くは流産であり、たとえ出産しても早死にしていた。それに対して20世紀では、医療技術の発展により胎児に異常が判明しても流産することなく出生させることが可能になり、また、疾患を有していても長生きできるようになった。しかし、21世紀では、胎児に異常が見つかった場合、母親の子宮内で治療を施し、出生時には正常な子として誕生させるべきである。

本研究のターゲットを胎児・小児治療に絞ったのは、少子化時代であればこそ健全な子供をより多く育て、長い人生を健康に生活できるようにするためである。この2点を実現することの意義は極めて大きく、本人や家族の人生において高い QOL を保障するものであり、かつ社会的負担の軽減にもつながる。一方、治療の面からは、胎児や小児を治療する理由として、通常治療が早ければ早いほど治療成績は向上する点が挙げられる。先天性疾患を体が出来上がった成人段階で治療しても、その治療には限度がある。しかし、胎児は各種臓器や組織の形成・発達段階にあるため、比較的単純な形態的異常の時点で治療を施せば、正常な発育状態に戻せる可能性はきわめて高い。そこに、胎児・小児疾患治療の意義がある。当然のことながら、その技術の多くは成人に対しても利用可能であり、その意義も見過ごすことは出来ない。そして、工学技術が進歩した今日、21世紀を支える医療の発展には医工連携による医療機器の開発、特に我国が得意とする高品質の「ものづくり」が不可欠である。

また、現在の胎児外科治療は米国で積極的に進められているが、そこで用いられている手術器具は、従来の(小児や成人用の)手術で用いているものが多い。胎児期の手術対象となる妊娠 20~26 週前後の胎児は未だ身体が形成される途中であり、皮膚はゼラチンのように脆い。非常にデリケートな手技が求められるため、より繊細で緻密な手技を可能とする新たな処置用デバイスが要求されている。また、子宮内外科治療の多くは難易度が高いため、我が国では一部の施設でしか行わ

れていないものの、我々の優れた手術ロボットの技術は、米国の胎児外科のグループからも大いに期待されている。本研究では、特に子宮内での低侵襲胎児外科治療を可能にするデバイスやナビゲーションシステムの開発を主体とするが、その効果は工学的・医学的のみならず、医療経済や胎児・小児を取り巻く社会倫理的な様々な問題の解決に大いに寄与するものと期待できる。

## 2. 研究の目的

本研究では、“胎児・小児の超早期治療のための最先端デバイスの開発”をテーマとして、現時点で実際に治療が行われているものの不十分な成果しか認められていない胎児期疾患及び小児がん治療において、高度な治療技術により患児の将来的な QOL も保障できる低侵襲で安全な治療を実現する機器開発を行った。具体的には (1) Integral Videography による手術ナビゲーションに適した三次元立体画像表示システムの開発、(2) 細径屈曲マニピュレータデバイスの開発、(3) 可変立体視野及びレーザ同軸内視鏡の開発、(4) 小児卵巣摘出保存支援システムの開発を行った。

## 3. 研究の方法

### (1) Integral Videography による手術ナビゲーションに適した三次元立体画像表示システムの開発

胎児外科治療において、胎児や母体に侵襲を与えずに体内の画像化が可能な超音波診断装置が利用される。超音波診断装置は、人体に侵襲を与えない反面、ノイズが多く画像が不鮮明であるという問題がある。この問題に対し、Integral Videography (IV) という三次元立体画像表示方法を適用することで、胎児や治療器具の位置情報の把握を行いやすくすることを目指す。IV は液晶ディスプレイとレンズアレイから構成される簡易な表示装置である。裸眼で立体像を視覚化でき、二次元空間上の位置・姿勢を正確に表現することができるなど多くの長を有し、手術ナビゲーションに適した表示方法といえる。超音波診断装置により胎児や手術器具を三次元立体画像表示するにあたり、超音波データに含まれる多量のノイズを取り除く必要がある。この手法として、胎児や手術器具の形状がほとんど決まった形状であり、連続体であることに着目してモデル化を行い、モデルに合致しない領域をノイズとして取り除くことで必要な部分のみを抽出した。また、IV レンダリングには、膨大な計算量が必要となるため、CPU による演算の代わりに、GPU を用いた手法を開発した。

### (2) 細径屈曲マニピュレータデバイスの開発

エンドエフェクタ機能を手技に応じて、交換可能で、先端部に屈曲・回転・開閉自由度、そして全体の回転自由度の合計 4 自由度を

片手で直感的に操作可能な多自由度屈曲マニピュレータの試作を行った。特にインターフェース部分の設計・試作と医師による評価を行った。

### (3) 可変立体視野及びレーザ同軸内視鏡の開発

#### 可変立体視野内視鏡

すでに開発した可変立体視野内視鏡の細径化に向け、通常2つのカメラにより2視点画像を取得するのに対し、1つのカメラを振動させることで、複数の視野画像を取得する内視鏡の試作を行った。

#### レーザ同軸内視鏡

羊水中の浮遊物等の影響を受けず、ターゲットとなる血管を追跡可能なレーザ同軸内視鏡の開発を行った。特に血管の追跡のための特徴点抽出手法として、視野領域の広い範囲でできるだけ多くの特徴点を抽出し、追跡時には、特徴点のオプティカルフローを利用し、移動ベクトルの検出を可能とした。そして大域的なオプティカルフローにより頑健性を確保しつつ、局所のオプティカルフローを用いることで目標点の推定を行った。このとき、浮遊物と胎盤との差異として、移動量、輝度、形状という特徴から浮遊物や鏡面反射の影響を低減した。

### (4) 小児卵巣摘出保存支援システムの開発

磁場周波数・磁束密度を変化させた磁場下においてブタ卵巣を過冷却凍結し、過冷度を計測した。ブタ卵巣は5mm角に切断した後2本のK熱電対で挟み、ミシン糸で固定した。その後、試験管内で1mlの生理食塩水に浸漬させた。試料はスターリング冷却機上の凍結槽に設置した。試料の温度計測はブタ卵巣切片上部、ブタ卵巣切片下部、生理食塩水の3ヶ所においてK熱電対で行った。冷却速度は1/minに設定し、測温抵抗体で計測した温度をフィードバックして制御した。凍結槽下部から上部にかけて冷媒温度差を解消するため、ポンプによって底面から吸い上げた冷媒を上部から放出し、80ml/minで還流した。また、外気温の影響を抑えるために凍結槽には断熱材を巻いた。磁場印加は、凍結槽に巻きつけたコイルに電流を流して行った。磁場条件は、磁場周波数がDC、20Hz、200Hz、2kHz、10kHzの5種類、磁束密度が0.5mT、1.0mT、1.5mT、2.0mTの4種類、および磁場なしの計21種類で設定した。条件ごとに20個の試料を凍結し、過冷度を計測した。過冷度は、ブタ卵巣切片上部、下部の2か所における、過冷却解消直前の温度と過冷却解消直後の温度の差の平均値として算出した。また、各磁場間において、過冷度の有意差検定を行った。有意差検定には有意水準5%のウェルチ検定を用いた。

## 4. 研究成果

### (1) Integral Videograph による手術ナビゲーション

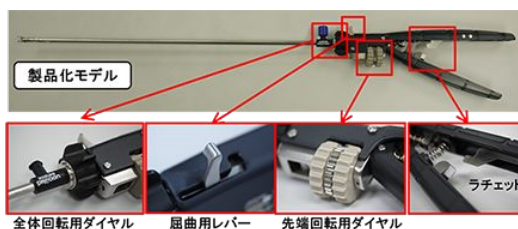


図1 多自由度屈曲鉗子の操作インターフェース

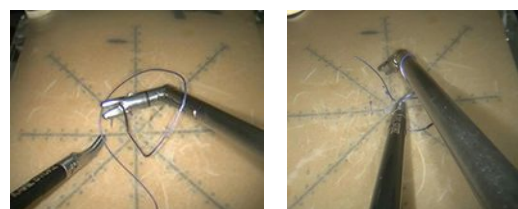
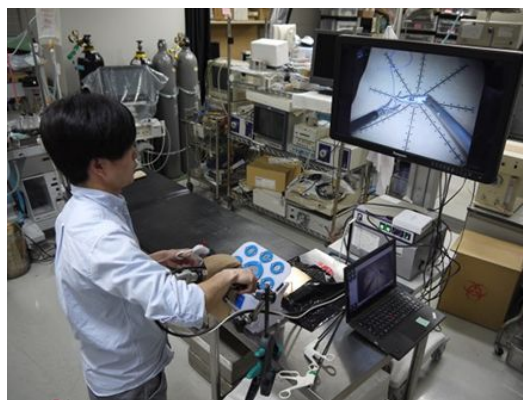


図2 外科医による多自由度鉗子の腹腔鏡下操作性評価

### ョンに適した三次元立体画像表示システムの開発

提案手法により超音波画像中の治療機器のトラッキングを実現した。また、同時に、IV高速作成技術を用い、リアルタイムに観察方向を変えられる超音波画像立体表示システムを実現した。ファントムを用いた実験の結果により、大画面高解像度液晶モニタ(22インチ、3840×2400ピクセル)に3fps (frame per second) の表示の更新速度が得られた。

### (2) 細径屈曲マニピュレータデバイスの開発

先端部に屈曲・回転・開閉自由度、そして全体の回転自由度の合計4自由度を片手で直感的に操作可能なインターフェースを設計・試作を繰り返し行なった。最初に多くの把持鉗子に見られるピストル型を試作したが、重さやサイズに係わらず、シャフト部分とグリップに角度がついていると特に回転自由度を直感的に操作することが困難だった。そのため、持針器によく見られるストレート型のグリップを3Dプリンタを用いていくつか試作した後に、最終的に従来の内視鏡手術器具(持針器)と同様に保持し、屈曲及び回転自由度も片手で操作可能なストレート型のグリップ形状が完成した(図1)。先端部の回転用ダイヤルはシャフトと並行に配置し、屈曲用レバーはグリップの側面に配置



図3 可変立体視野内視鏡

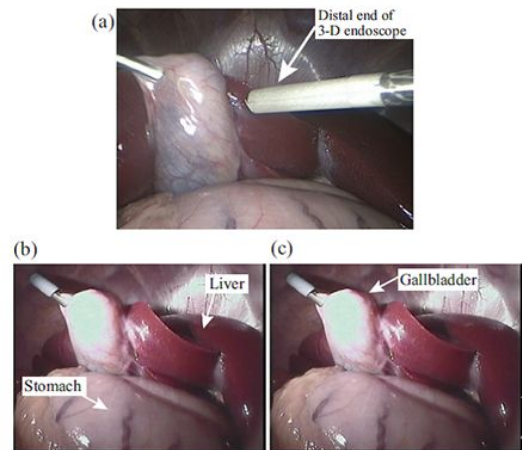
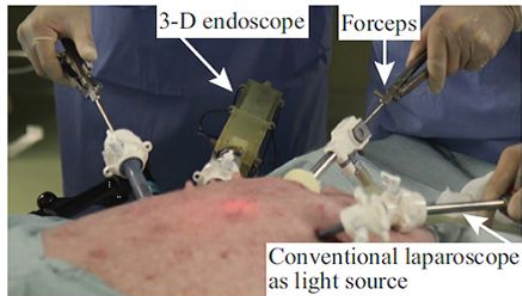


図4 医師による可変立体視野内視鏡の評価

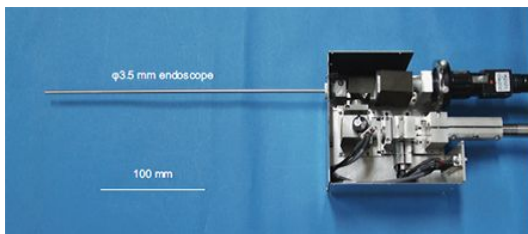
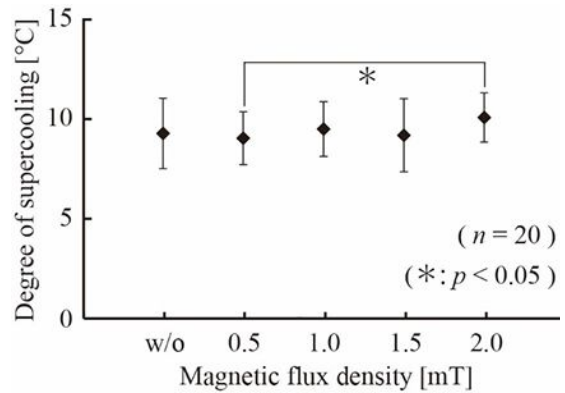


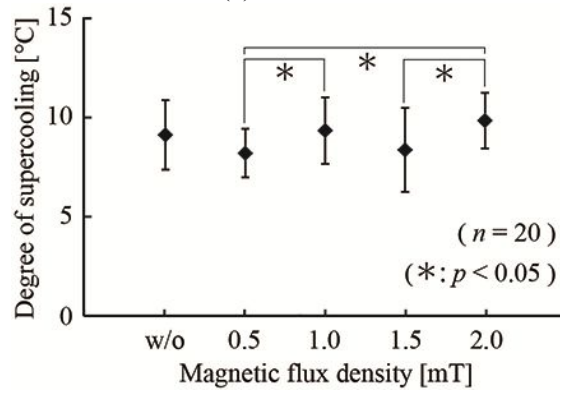
図5 レーザ同軸内視鏡

した。シャフト全体の回転用ダイヤルは内視鏡用の鉗子類の多くに見られるよう、シャフトと同軸で根本側に配置した。把持の開閉についてはグリップ部にロック・解放が可能なラチェットを搭載し、従来の持針器の操作感を再現しながら、複数の自由度も操作可能とした。また、腹腔鏡トレーニングボックスを用いて、外科医による操作性評価を行った(図2上)。従来の腹腔鏡手術のトレーニングで使用するゴムシートに対して、右手には開発品を、左手には通常の長鉗子を持ち、針かけや結紮、縫合タスクを行った。通常のマルチポートの配置(図2下左)と、単孔式手術の配置(図2下右)の両方を試み、いずれも屈曲動作と回転動作を使用しながら、針や糸の受け渡し及び結紮、縫合における運針をスムーズに行うことができた。

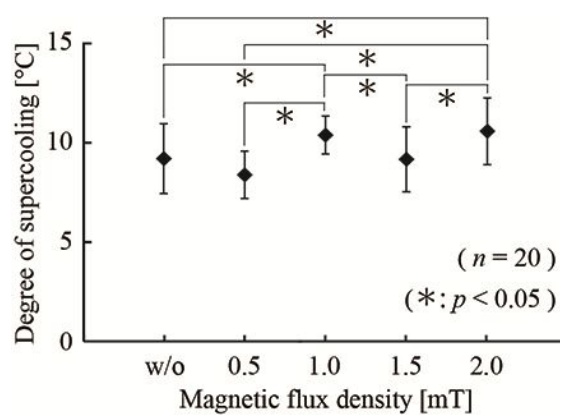
(3) 可変立体視野及びレーザー同軸内視鏡の開発



(a) DC時



(b) 200Hz



(c) 10 kHz

図6 磁束密度とブタ卵巣切片の過冷度

可変立体視野内視鏡

外径7 mm、有効長約200 mmの空圧振動機構および視野可変機構を搭載した単眼立体内視鏡を試作した(図3)。内視鏡画像のSNRは空圧振動機構起動前後において統計学的有意差は無いことが確認でき、空圧振動機構起動後に振動に同期して撮像した直視方向の内視鏡画像のSNRは $33.9 \pm 3.1$  dBであり、斜視方向の内視鏡画像のSNRは $27.5 \pm 4.1$  dBであった。また、視野角については直視および斜視方向合わせて観察可能な範囲は視野角約 $180^\circ$ 以内の範囲全体であり、死角がないことを確認した。一度に観察できる範囲は直視および斜視方向いずれの場合についても視野角約 $50^\circ$ 程度であることを視野角計測により確認した。また、In vivo

実験として、本試作機を腹腔鏡下手術経験のある医師3名に使用させ、ブタ腹腔内観察を行った(図4)。その結果、視野変更を円滑に行えることや立体感を得られることが確認できた。

#### レーザー同軸内視鏡

観察とレーザー照射を同一の内視鏡光学系を通して行い、内視鏡先端から照射されるレーザー光の方向を変更可能な内視鏡を実現した(図5)。胎児内視鏡下手術において使用可能な大きさとして、照明を除いて外径3.5mm、有効長250mm以上を実現した。

また、臨床において観察される子宮内環境と胎盤に対し、子宮内環境を臨床のTTTSの治療において撮影された内視鏡画像の動画を用いて目標点算出手法による追跡性能を比較評価したところ、300フレーム以上にかけて10pixel以下の誤差で追跡が可能であった。また、追跡時の平均処理速度はほぼ変わらず平均23.0msであり、内視鏡画像を取得する30fps(33ms)以上の速度であった。

#### (4) 小児卵巣摘出保存支援システムの開発

図6に磁束密度とブタ卵巣切片の過冷度の関係を示す。図6から、(a) DC、(b) 200 Hz、(c) 10 kHz 全ての磁場周波数において、1.0mT、2.0mT 時の過冷度は磁場なし時に比べて増加したことが確認できた。この傾向はグラフを示していない、20 Hz、2 kHz においても同様であった。一方、0.5mT、1.5mT 時には、磁場なし時に比べて過冷度が減少した。有意差検定の結果、1.0mT、10kHz 時の過冷度と、2.0mT、10kHz 時の過冷度は、磁場なし時の過冷度に比べて有意に増加したことを確認した。特に、2.0mT、10kHz において過冷度は最大値を取り、磁場なし時の  $9.1 \pm 1.7$  から  $10.5 \pm 1.7$  まで増加した。以上の結果により、磁場条件を適切に設定することで、ブタ卵巣の過冷度を増加できることが示された。

#### 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 9件)

Yan Hu, Noriaki Yamanaka, Ken Masamune, "Automatic tracking algorithm in coaxial near-infrared laser ablation endoscope for fetus surgery," International Journal of Optomechatronics, vol. 8, no. 3, pp. 159-178, 2014, 査読有。

Hiroki Kamiuchi, Ken Masamune, Kenta Kuwana, Takeyoshi Dohi, Keri Kim, Hiromasa Yamashita, Toshio Chiba, "A beam-splitter-type 3-D endoscope for front view and front-diagonal view images," International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, vol. 8, no. 1, pp. 111-120, 2012, 査読有。

Hiroki Kamiuchi, Kenta Kuwana, Tsuneo Fukuyo, Hiromasa Yamashita, Toshio Chiba, Takeyoshi Dohi, Ken Masamune, "3-D endoscope using a single CCD camera and pneumatic vibration mechanism," Surgical Endoscopy, vol. 27, no. 5, pp. 1642-1647, 2012, 査読有。

Noriaki Yamanaka, Hiromasa Yamashita, Ken Masamune, Toshio Chiba, Takeyoshi Dohi, "An endoscope with 2 DOFs steering of coaxial Nd : YAG laser beam for fetal surgery," IEEE/ASME Transactions on Mechatronics, vol. 15, no. 6, pp. 898-905, 2010, 査読有。

〔学会発表〕(計 59件)

須永 康太郎, 桑名 健太, 土肥 健純, "ブタ卵巣とブタ肝臓の磁場下過冷却凍結における過冷度の磁場周波数・磁束密度依存性の比較," 第41回日本臓器保存生物医学学会学術集会, p. 82, 大阪, Nov. 28-29, 2014。

Yan Hu, Noriaki Yamanaka, Ken Masamune, "Automatic tracking algorithm in coaxial near-infrared laser ablation endoscope for fetus surgery," 2013 International Symposium on Optomechatronic Technologies, Oct. 28-30, Ramada Plaza Jeju Hotel, Jeju Island, Korea, 2013.

Hiroki Kamiuchi, Tsuneo Fukuyo, Kenta Kuwana, Takeyoshi Dohi, Ken Masamune, "A thin and high-image-quality 3-D endoscope using a single CCD camera and a pneumatic vibration mechanism," The 26th International Congress and Exhibition, Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS2012), pp.229-230, Pisa, Italy, June 27-30, 2012.

山中紀明, 正宗賢, 桑名健太, 山下紘正, 千葉敏雄, 土肥健純: "照射点可変レーザー内視鏡による呼吸動を有する血管の内視鏡下レーザー凝固術" 第20回日本コンピュータ外科学会大会, Nov. 22, 神奈川, 2011。

鈴木裕之, 井手亜希子, 山下紘正, 正宗賢, 廖洪恩, 千葉敏雄, 土肥健純: "Development of patch and device for endoscopic coverage of myelomeningocele-Updating of fixed power by better sequence location and size of pins" 第49回日本生体医工学会大会, Sep. 25, 大阪, 2010。

チャン・フィー・ホワン, ヘルランバン・ニコラス, 山下紘正, 廖洪恩, 正宗賢, 千葉敏雄, 土肥健純: "胎児外科手術における超音波撮像データの3D画像立体表示システムの開発" 第8回日本胎児治療学会, Nov. 13, 埼玉, 2010。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

土肥 健純 (Takeyoshi Dohi)  
東京電機大学・工学部・教授  
研究者番号：40130299

### (2) 研究分担者

千葉 敏雄 (Toshio Chiba)  
(独) 国立成育医療研究センター・臨床研究開発センター・副センター長、医療機器開発部長 (併任)  
研究者番号：20171944

正宗 賢 (Ken Masamune)  
東京女子医科大学・医学部・教授  
研究者番号：00280933

桑名 健太 (Kenta Kuwana)  
東京電機大学・工学部・助教  
研究者番号：00593055

### (3) 連携研究者

廖 洪恩 (Hongen Liao)  
東京大学・大学院工学系研究科・准教授  
研究者番号：40396784

山下 紘正 (Hiromasa Yamashita)  
(独) 国立成育医療研究センター・医療機器開発部・研究員  
研究者番号：00470005

三原 誠 (Makoto Mihara)  
東京大学・医学部附属病院・助教  
研究者番号：90384833