

## <全176> 極狭部の癌に適応可能な低侵襲レーザー治療器の開発

(委託先) 独立行政法人日本原子力研究開発機構

(再委託先) ファイバーテック株式会社、エーテック株式会社、東京医科大学、奈良県立医科大学

プロジェクトリーダー 日本原子力研究開発機構・研究主幹・岡潔

サブ・プロジェクトリーダー エーテック株式会社・専務取締役・枝谷昌博

(連絡先: 日本原子力研究開発機構・岡潔・TEL029-284-3580・FAX029-284-3886・oka.kiyoshi@jaea.go.jp)

### 1. 研究開発の背景と目的

近年、癌治療において PDT 治療や焼灼療法等の低侵襲なレーザー治療が注目を集めている。しかし、従来のレーザー治療器は、内視鏡装置との組み合わせで使用することが多く、内視鏡の径の制約により肺末梢部や子宮腔内等の極狭部に存在する癌に対して施術を行うことが困難である。加えて、ファイバースコープによる観察であるが故の画質の悪さ、単眼観察であるが故の視野の狭さ、観察画像における距離感の欠如といった欠点があり、また、従来のレーザー治療器は、内視鏡の鉗子口からレーザー導光用の光ファイバを挿入し患部にレーザーを照射する形態をとることが多いため、ビデオスコープによる観察方向と光ファイバからのレーザー照射方向が必ずしも一致せず、患部に的確にレーザーを照射するには熟練の技術を要する。そこで、本事業では、患部観察とレーザー照射を同軸上で行える「複合型光ファイバ技術」<sup>1)</sup>を基に、①外径 1mm 程度の極細径の複合型光ファイバを開発し、②観察画質の向上、患部までの距離及びサイズ計測の機能向上を行い、③動物による生体実験を含む非臨床試験によりブラッシュアップを行うことで、④極狭部の癌に適応可能な低侵襲レーザー治療器のプロトタイプを開発することを目的とした。

### 2. 研究開発の体制

本事業において、(独)日本原子力研究開発機構の岡がプロジェクトリーダーとして全体を統括した。サブプロジェクトリーダーとして、エーテック株式会社の枝谷が担当した。また、複合型光ファイバースコープ及びカップリング装置等のハードウェアの設計/製作等についてはファイバーテック株式会社が担当した。システム構築におけるソフトウェア及び距離計測装置等の設計/製作についてはエーテック株式会社が担当した。東京医科大学は肺末梢癌に対応した機器開発のための監修及び非臨床試験を担当した。奈良県立医科大学は子宮体癌に対応した機器開発のための監修及び非臨床試験を担当した。

### 3. 研究開発の実施内容

#### 3-1 研究開発の全体像

本事業では、レーザー治療に特化したハードウェアの設計・開発を行うと共に、画像処理技術・レーザー計測技術といった技術と複合型光ファイバ技術とを組み合わせることでこれらの欠点を解決し、複合型光ファイバ技術を医療機器に利用可能な技術へと昇華させ、定量的な指標に基づいてレーザー制御を行えるレーザー治療器を開発した。以下に研究開発内容をまとめる(図 1)。

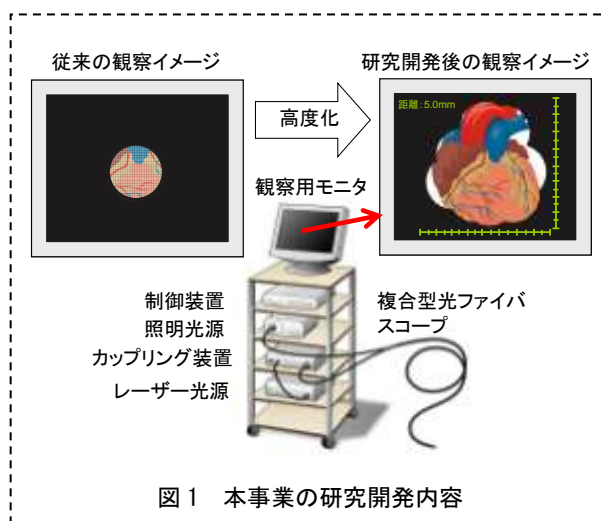


図1 本事業の研究開発内容

#### ① 極細複合型光ファイバースコープの開発

レーザーを使用した癌治療には、PDT 治療と焼灼治療の2通りの治療法が考えられる。そこで、本事業では、これら2通りの治療法に対応し、極狭部にアクセス可能な、外径 1mm 程度の極細径の複合型光ファイバースコープを開発した。

#### ② カップリング装置の開発

上述した極細径の複合型光ファイバースコープの接続が可能で、映像情報となる可視光領域の光と、焼灼用レーザー及び計測用レーザーを分離し、映像情報を CCD カメラにて取得し、並行して、計測用レーザー光を本事業で開発を行う距離・形状計測装置や血流計測装置等の計測装置にそれぞれ導光するカップリング装置を開発した。

### ③ 画質改善に向けた画像鮮明化技術の研究開発

複合型光ファイバを含むファイバスコープ全般の課題としてファイバスコープを構成する極細光ファイバのクラッドが写りこみ、観察画像上に蜂の巣状の縞が乗り、全体的に画質が劣化するという課題がある。そこで、ファイバスコープの劣化した観察画像をビデオスコープで観察した際と同等の画質まで鮮明化する画像処理技術を開発した。また、医療用途で使用するため、映像のリアルタイム性が求められることから、これらの処理を高速に行うための処理を組み込み化した専用ハードウェアを開発した。

### ④ 視野拡張に向けた画像拡張技術の研究開発

上述の観察画像を鮮明化する技術に関する研究の後、観察画像の視野を拡大するために、鮮明化された観察画像をつなぎ合わせるモザイク技術についての研究開発を行った。なお、画像鮮明化技術と同様に映像にリアルタイム性を求められることから、本技術も組み込み化による専用ハードウェアを開発した。

### ⑤ 距離・形状計測技術の研究開発

複合型光ファイバスコープによる観察においては、単眼観察のため観察画像中の距離感が欠如している。このような距離感の問題に対して、レーザー光を用いてファイバ先端から観察対象物までの距離を計測し、その距離に応じて観察画像上に観察対象物のサイズ計測の指標となるグリッドを表示する技術を開発した。本研究開発では、観察対象物まで 5cm の距離を 0.1mm 程度の精度で計測可能とした。

### ⑥ レーザー治療器のプロトタイプ開発

上述した個々の開発が終了した後、これらの技術を統合したレーザー治療器のプロトタイプを開発した。各研究実施機関で開発された個々の技術を組み合わせレーザー治療機器のプロトタイプとして結実させるとともに、各開発技術が他の技術と統合した状態で必要なスペックを満たしているかの試験を行い、その結果を各研究実施機関にフィードバックすると共に、さらに必要となる追加研究の内容を検討した。

### ⑦ PDT 治療器に関する監修及び非臨床試験

本事業で開発するレーザー治療器（プロトタイプ）は PDT 治療と焼灼治療の 2 つの治療法に適応可能である。そのため、それぞれの治療法に適応した非臨床試験を行う必要がある。

PDT 治療に関する非臨床試験としては、全癌の中で最も死亡者数が多い肺癌の一種である末梢型肺癌をメインターゲットに据えて動物実験等の非臨床試験を行った。また、非臨床試験の結果を随時各研究実施機関にフィードバックすることで、レーザー治療器のブラッシュアップを検討した。

### ⑧ 焼灼治療器に関する監修及び非臨床試験

焼灼治療に関する非臨床試験として、現状では子宮全摘出のケースがほとんどである子宮体癌をメイン

ターゲットに据えて非臨床試験を行った。また、非臨床試験の結果を随時各研究実施機関にフィードバックすることで、レーザー治療器のブラッシュアップを検討した。

## 3-2 <極細複合型光ファイバスコープの開発>

ファイバテック株式会社が、レーザー光と画像を同軸上に伝送することが可能で、レーザー焼灼機能と観察機能を併せ持つ極細径複合型光ファイバスコープを製作した。外径 1mm、全長 3m、レーザー光を導光可能な中心ファイバはφ0.1mm、画素数は 9,000 以上とした。また、画像観察用レンズの周辺部には照明光用のファイバ(360 本程度)を配置し、さらに、40 本程度を血流計測可能なレーザー光を伝送するためのファイバとして配置した(図 2)。併せて、PDT 用として、PD レーザー光をそのまま伝送可能な光ファイバを画像伝送部と並行して別置きして一体化した 8 の字型ファイバを製作した(図 3)。これらは医療用途で使用するため、ファイバスコープの外装には防水・滅菌加工を施している。また、EOG 滅菌可能とした。



図 2 開発した複合型光ファイバスコープ(左)と焼灼用ファイバの先端部(右)



図 3 PDT 用 8 の字型光ファイバスコープと先端部

## 3-3 <カップリング装置の開発>

ファイバテック株式会社が、映像情報となる可視光領域の光と、焼灼用レーザーや計測用レーザーとを分離し、映像情報を CCD カメラに、計測用レーザーを本事業で別途開発を行う距離・形状計測装置や血流計測装置等にそれぞれレーザー光を導光するカップリング装置を開発した(図 4)。



図 4 カップリング装置(正面)及び内部

### 3-4 <画質改善に向けた画像鮮明化技術の研究開発>

エーテック株式会社が、極細複合型光ファイバスコープの観察画像上に現れる蜂の巣状の縞模様の除去を行うため、画像に対して周波数成分分析および空間フィルタを適用する画像鮮明化処理技術の開発を行った(図 5)。さらにこれら処理の高速化を図るために専用の画像処理装置の設計および製作を行った。これにより、極細光ファイバの画像鮮明化処理技術および画像処理装置が完成し、当初目標の鮮明な画像がリアルタイムで得られるようになった。



処理前 鮮明化処理後  
図 5 画像鮮明化処理による画像比較結果

### 3-5 <視野拡張に向けた画像拡張技術の研究開発>

エーテック株式会社が、観察画像(ビデオ映像)に対して、現フレームと前フレーム間における特徴点の動きベクトル(オプティカルフロー)を計算してフレーム間の対応を求め、現フレーム画像に対して幾何学変換を施して前フレームと結合させ、複合型光ファイバスコープの観察視野外および中心部欠損領域に対してマスキングを施すことで、観察視野の拡張を行う技術を開発した(図 6)。



図 6 視野拡張処理の一例

### 3-6 <距離・形状計測技術の研究開発>

エーテック株式会社が複合型光ファイバスコープのコネクタから距離計測用レーザーを導光し、カップリング装置の反射光取り出しポートからの反射光強度を計測して観察対象物までの距離が計測可能なシステムを開発した。また、本システムに必要な光学パーツの選定および組立を実施し、観察対象物までの距離 5cm まで、レーザー光の反射強度が取得でき、距離計測が可能な装置が完成した(図 7)。

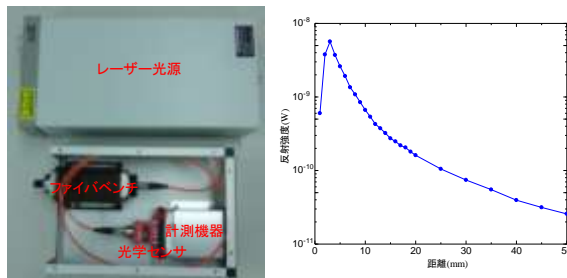


図 7 距離/形状計測デバイス及び距離校正曲線

### 3-7 <レーザー治療器のプロトタイプ開発>

日本原子力研究開発機構及びエーテック株式会社が、個々に開発した装置を搭載可能な筐体を検討すると共に、相互に接続可能な配線及び固定方法を検討した。また、低ノイズ及び無停電電源装置を搭載することで外部とのノイズの遮断及び突発的な停電等から機器全体の安全性を担保するシステムが完成した(図 8)。



図 8 レーザー治療器のプロトタイプ(焼灼・PDT)

### 3-8 <PDT 治療に関する監修及び非臨床試験>

東京医科大学が中心となって、PDT 用レーザー治療器の動物実験としてクラウン系ミニブタを用いたファイバスコープの挿入・観察・レーザー照射試験を行い、肺末梢部までファイバスコープを挿入し周辺組織の観察と局所・選択的なレーザー照射を一連の作業として行えることを確認した(図 9)。また、病理検査の結果、既存のファイバと同程度の壊死領域が得られることから、治療器として必要な基本性能を備えていることを実証した。さらに肺内部のレーザー光により、肺の外から切除する位置と切除範囲を特定することが可能となり、診断ツールとしての有用性も示した(図 10)。

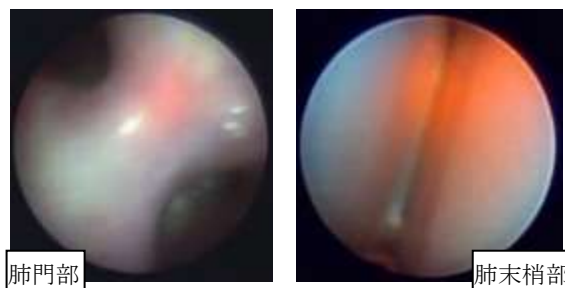


図 9 肺門部と肺末梢部の観察とレーザー照射

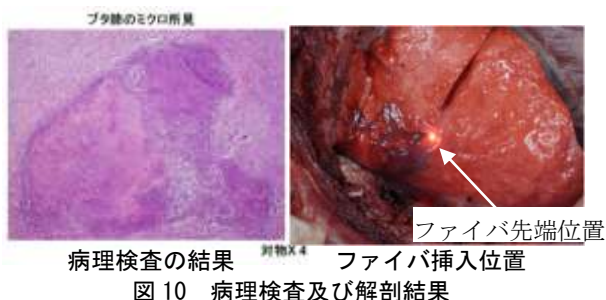


図 10 病理検査及び解剖結果

### 3-9 < 焼灼治療に関する監修及び非臨床試験 >

奈良県立医科大学が中心となって、焼灼治療器の非臨床試験として、ヒトから摘出された子宮に対する複合型光ファイバ scopes の挿入・観察・レーザー照射試験を行い、一連の作業が行えることを確認した。また、切り出した子宮組織に対するレーザー照射および焼灼量の定量的評価を実施することで、本治療器の焼灼性能を明確にすることができ、治療器の実用化に向けた仕様検討の指針を得られた(図 11)。

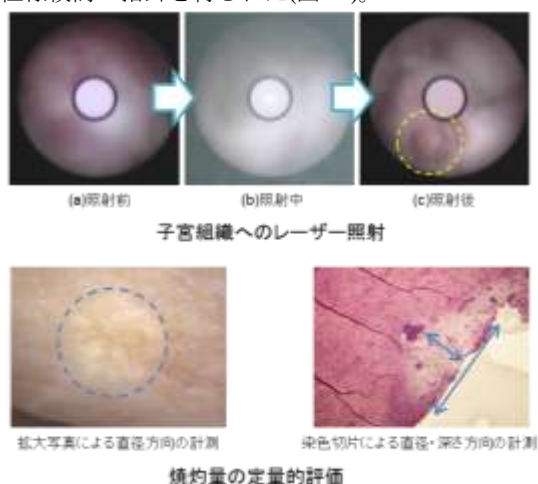


図 11 子宮体癌へのレーザー照射の結果

### 4. 得られた成果

本事業では、患部観察とレーザー照射を同軸上で行える「複合型光ファイバ技術」を基に、①外径 1mm 程度の極細径の複合型光ファイバを開発した。②観察画質の向上、患部までの距離及びサイズ計測のためのソフトウェアを開発した。本ソフトウェアを搭載した制御システム及び画像処理システムを開発し、これらを組み合わせたレーザー治療器を開発した。また、③豚及びヒトの摘出子宮を用いた非臨床試験を実施した。これにより、④極狭部の癌に適応可能な低侵襲レーザー治療器のプロトタイプが完成し、当初の目標は達成した。

### 5. 薬事対応の状況

レーザー治療器としてはクラスⅢの見込みであるが、前例として比較、対照する機器が無い事もあり、クラスⅣの該当になるか非該当になるか、現在、治験を含

めて調査中である。また、2012 年から 2013 年にかけて、臨床試験等で機器の評価も含めて、安全性等の試験を行い、クラス分類の確認等の調査後に薬事申請、市場の調査、販売店へのアプローチ等の営業活動を行いながら、2016 年の販売開始を目指す。

6. 開発過程で創出した知的財産、新規技術等の成果  
事業年度中の特許取得等の開発技術の知財化に関する取り組みは特になし。

### 7. 開発した製品の市場性

対象となる疾患及び患者数は、末梢肺癌は年間 20,000 人程度、初期の子宮体癌患者は 2,000 人程度と考える。末梢肺癌への PDT 治療器として、治療器：25 億円、スコープ：2.5 億円/年間を想定している。一方、子宮体癌治療として、PDT 治療器の 2 割程度とすると治療器：5 億円、スコープ：0.5 億円/年間程度を想定している。現在、市場に同類の製品がないため、規模としては、100%のシェアになると考えている。また、末梢肺癌に対する治療器は本装置しかない。さらに、初期の子宮体癌への治療方法の開発につながり、双方とも新たな市場が開拓される。

### 8. 今後の事業展開計画

2012 年～13 年は臨床試験を実施し、2014 年に薬事申請の予定。2016 年から販売開始予定。

### 9. まとめ

本事業において、当初の目標は全て達成した。一方、本装置の高度化のため、今後は、先端部の自由な操作を可能とする機構の検討、焼灼→PDD→PDT の円滑な治療を可能とするシステム構築、一度に焼灼可能な領域を拡大するための先端光学系の検討、量産化に向けた製作性向上の検討、中心部の画像欠陥の補完のための画像処理技術の確立、薬事承認に向けた取り組み、各性能・安全性試験等を実施する予定である。

### [引用文献]

- 岡潔『リアルタイム遠隔観測機能を有する YAG レーザー溶接用複合型光ファイバシステム』レーザー研究, Vol.31, No.9, pp.612-617, 2003

### [研究発表]

- Takeshi Seki, Tomohiro Akatsu, and Kiyoshi Oka, Development of minimally invasive laser system for cancer treatment, Conference on Laser Surgery and Medicine 2012 (投稿中)

### [特許申請]

特になし

