

平成23年度課題解決型医療機器の開発・改良に向けた
病院・企業間の連携支援事業

「術中観察を可能にするファイバー型三次元画像診断装置の開発」

研究成果報告書(要約版)

平成24年 2月

委託者 経済産業省

委託先 株式会社ニデック

目次

第1章 研究開発の概要

1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

1-2 研究体制

1-3 成果概要

1-4 当該研究開発の連絡窓口

第2章 研究成果

第3章 総括

第1章 研究開発の概要

1-1 研究開発の背景・研究目的及び概要

1) 研究の目的

従来型の眼科外来用 OCT は、患者と撮影者が装置を挟み対面し、患者は装置に被検眼が対面する姿勢で、装置顎台に顔を乗せ、検者は、患者の被検眼に瞳孔を通して撮影光が適切に入射するように装置をアライメントし撮影を行っている。

この場合の問題は、患者の網膜内の異常や疾病を発見し手術に及んだ場合、術者は、手術前に撮影した網膜断層画像を頼りに、手術顕微鏡下で網膜剥離などの手術を行うしか無く、このような装置を手術中に使用し、術中にリアルタイムで網膜断層構造がどのようになっているか把握する手段は提供されていなかった。

また、手術中に患者は視点を動かす事は出来ず、仮に外来型の OCT を工夫して術中に利用出来たとしても、眼内の任意位置の網膜状態を捉える事は出来なかった。

現在は目視で行われている網膜病変の確認を可能とするファイバー型 OCT を開発し、より効果と安全性の高い手術手段を提供する。同種の課題が、内耳手術中にも有り本開発を成功させる事で、眼科と耳鼻咽喉科の課題解決に繋げる。

2) 研究の概要

平成 23 年度には、眼内等に挿入可能なプローブ(1mm 以内)と OCT 本体を統合した術中診断用 OCT の一次試作機の開発を実施する。また、倫理委員会による承認を得、これを用いた臨床評価を実施する。

① 眼科における課題

成人の失明の主な原因には、糖尿病網膜症や網膜剥離など眼底の疾患が挙げられる。従来、これら眼底疾患の診断は、熟練した医師が瞳孔を通して眼内に光を入れて観察することにより診断されてきた。近年急速な科学技術の進歩により、この観察が光干渉断層計で患者にも異常が分かる形で記録されるようになった。

光干渉断層計は、光の波長の違いから異なる細胞の層を描出できる断層撮影装置である。眼科領域では眼外から数秒で記録できる簡便さであり、急速に普及していった理由でもある。近年、眼科以外にも心臓の冠状動脈の検査や皮膚科、歯科等でも用いられている。放置すれば失明に至る眼底疾患は、眼内での手術操作により整復され(硝子体手術)、うまくいけば一度の手術で治癒に至るが、しばしば、整復できずに再手術も余儀なくされる。

また、白内障や眼内の混濁、出血などがある場合は、手術前に眼底が正確に観察出来ず、手術前或いは手術中での正確詳細な診断は困難である。また、手術により、疾病部位が完全に整復できているのかは、術後の経過観察に委ねられているのが現状である。

これに対し、我々(名古屋大学眼科)はしばしば、従来型 OCT を患者の上に被せて記録する事を試みてきたが、鮮明な画像を得ることは困難であった。さらに、眼底中央部しか記録することができず、眼底の所見とすり合わせることは不可能であった。さきに述べた硝子体手術では、1mm 程度の器具を入れる創を3個作成し、ここから手術を行う。従って、手術中、手術直後にこの創からファイバーOCTを挿入し、眼底の詳細な観察を行うことで、新たな侵襲性と思うリスク

は発生せず、本装置は安全に利用可能であると言える。

糖尿病網膜症の患者数は年々増加しており、その原因である糖尿病患者は境界型を含めると日本国内だけで 2000 万人を超えるとされている。また、超高齢化社会の到来もあり、硝子体手術を必要とする他の眼底疾患も増加しているため、QOL を脅かすこれら視覚障害の治療には、良質で低侵襲の手術が期待される。この様に手術中に治療結果が三次元断層像にて観察可能となる中で、手術結果の手術中及び直後確認、新たな病変存在確認、またその原因確認など、本技術開発は、良質な医療を求める現代の自然な要求であると思われる。

② 耳鼻科における課題

突発性難聴は原因不明とされている。また、先天性難聴の唯一の治療法は人工内耳の挿入である。その背景としては有毛細胞、らせん神経節、血管条などの各部位ごとの障害が想定され、それにより治療法も変わってくるはずであるが、これを診断する方法、死後に側頭骨標本を作製して行う以外に無く、内耳疾患の治療が困難である理由となっている。

先天性の高度難聴は、1000 出生に 1 人という高頻度でみられ、これに対して現在行うことの出来る治療は、人工内耳以外にない。人工内耳は蝸牛の中に電極を留置しこれを発火させることで聴神経を直接刺激して音を認知させるもので、聴神経の終末が蝸牛内に到達していることが必要条件である。

現在、蝸牛の形態異常を診断する手段として、CT が用いられており、蝸牛欠損のような大きな形態異常を検出することが出来るが、解像度の制限があるため、蝸牛の内部構造についての情報はほとんど得ることが出来ない。そのため、先天性高度難聴の児で蝸牛の形態がある程度以上保たれている場合は、それ以上の蝸牛内部の診断を得ることなく人工内耳が挿入されており、聴覚が得られるかどうかは予測できていない。

最近では蝸牛に相当な奇形があっても人工内耳による聴覚獲得に挑戦するケースが増加しつつあるが、この場合も聴神経の終末が存在する場所に電極を当てることが出来るかどうか不確定で、成績が安定しない大きな要因になっている。従って、蝸牛の内部、特に聴神経の存在が断層画像で明らかになれば、手術適応の診断と術中診断を可能として、術後の聴覚成績向上に寄与すると考えられ、術中観察を可能にするファイバー型三次元画像診断装置の開発は、これら医療の課題を解決する有効な装置となると考えられる。

③ 課題解決の手段

これらの課題を共に解決する手段として、既存の創から挿入可能な、ファイバー型の光干渉断層計システム(OCT)を開発する。眼内手術、人工内耳手術とも既存の創から挿入可能であり、本装置により新たな侵襲性やリスクを伴う事の無い安全で確実な術中観察を可能にする。硝子体手術等眼内手術においては、術中にファイバーを眼内に導入し眼内組織を三次元的に断層像として観察し詳細な診断施術による組織の整復や変化を確認することが可能になる。

人工内耳手術においても同様に課題を解決出来る。本開発における、共同開発チームでのこれまでの、協議および予備実験の結果から、名古屋大学工学部および NU システム(株)のレーザ応用技術と(株)ニデックが既に販売する OCT の実用技術を改良・統合することで、実用化の実現可能性が高いことを確認した。今後、眼科、耳鼻科の臨床試験により妥当性を確認しつつ、実用化と製品化に向け、工学と医学メンバーを融合して本開発を高い実現性を持って進めていく。

申請者の一人である寺崎の属する名古屋大学病院は、年間800例以上の網膜硝子体手術を

【資料6】

行っている日本でも有数の網膜治療施設の一つである。良質な治療をモットーとし、たとえば網膜剥離手術では初回治癒率は95%で、日本でも屈指の良好な手術成績である。一方で、光干渉断層計を用いた研究では、国際的に主要な英文雑誌に、過去33本が採用されている。手術室には最新の手術設備とスタッフが整っており、完成した新しい機器が倫理委員会を経て安全に患者検査に用いられる体制は整っている。

④ 特許本事業及び終了後の量産技術開発

PL 西澤の保有特許および(株)ニデックの特許を有効に活用する。また、先行特許への抵触可能性の調査を実施中であるが、回避またはライセンス等による実用化が可能である。【使用が想定される特許】PL 西澤による発明1.「特許 3390755 波長可変超短パルス光発生装置及び方法」2.「US 6813423 広帯域光スペクトル生成装置」ニデックによる発明3.「特願 2010-065671 眼科観察プログラム及び眼科観察装置」4.「特願 2009-240879 眼底画像処理装置、及び眼底画像処理方法」5.「特願 2009-070797 眼科観察プログラム及び眼科観察装置」

⑤ 本事業期間の詳細な研究開発計画と目標

本事業期間の研究開発計画医療機器の安全性有効性を検証立証するために、3つの段階を設けて、各国(地域)の医療機器基準に確実に適合する販売可能な医療機器として開発を進める。

まず、試作機による動物実験と人臨床試験にて基本的な安全性と有効性の裏付けを得る。次に上記を踏まえ開発した量産試作機にて最終的な安全性と有効性を立証する。最後に国内および各国医療機器規制(薬事法、CE マーク、FDA)に対応する量産機を開発し薬事申請を行う。

臨床評価は、後網膜疾患を有す硝子体手術適用患者及び、人工内耳手術適用患者を対象として、本技術及び装置の安全性と有効性の実証に必要なデータを取得。これら評価は、名古屋大学病院(眼科)と京都大学病院(耳鼻咽喉科)にて、必要な手続き(倫理委員会)の従って実施する。これらにより、本装置の基礎的な安全性と有効性の実証を経て次年度からの量産機開発へ展開する。

3) 実施項目

① OCT ファイバー技術の開発、高分解能光源の開発、試作品の製作、物性評価

NU システムおよび名古屋大学工学部にて、細径ファイバー、光デリバリおよびスキヤニング技術を確立する。

② 技術指導、試作機の開発・基礎特性評価、動物実験、学術発表、知財戦略

NU システムおよび一部名古屋大学工学部にて、試作機の実臨床評価および、学術発表と知財の確保を行う。

③ OCT 本体開発

ニデックおよび一部 NU システムにて、ファイバーを介した高速光干渉像イメージング技術(機械、ソフトウェア)を確立する。

④ 眼科領域臨床評価

名古屋大学医学部眼科にて、眼科領域における性能、安全性評価に関する初期評価を実施する。

⑤ 耳鼻咽喉科領域臨床評価

京都大学医学部耳鼻咽喉科にて、耳鼻咽喉科領域における性能、安全性評価に関する

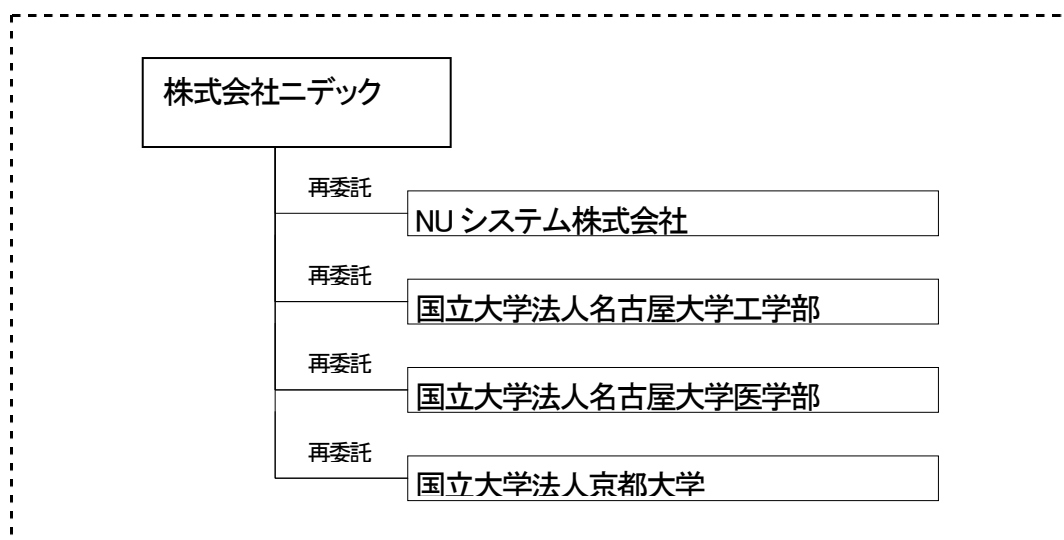
る初期評価を実施する。

⑥ プロジェクトの管理・運営(株式会社ニデック)

1-2 研究体制(研究組織・管理体制、研究者氏名、協力者)

1) 研究組織及び管理体制

① 研究組織(全体)



総括研究代表者 (PL)
 所属：国立大学法人名古屋大学大学院工学研
 究科電子情報システム専攻
 役職：准教授
 氏名：西澤典彦

副総括研究代表者 (SL)
 所属：株式会社ニデック 医療事業統轄本
 部医療機器開発本部
 役職：副本部長
 氏名：小林正彦

② 事業管理機関

[株式会社ニデック]

1-3 成果概要

1) 一次試作システムの開発・製作

ファイバー型 OCT システムの一次試作品の製作を完了した。それらを用いたモックによる机上試験を行ない、卓上型(外来用として普及)のシステムと類似の OCT 画像を得た。


2) 一次試作システムの動物および臨床による評価

動物(豚眼)による撮像試験を行い、卓上型(外来用として普及)のシステムによる得られるもの

【資料6】

と類似の OCT 画像を得た。並行して名古屋大学医学部(眼用の評価施設)、京都大学医学部(耳用の評価施設)の倫理委員会への臨床評価実施申請を完了した。(平成 23 年 3 月末までに一次試作品を用いた臨床評価を行う見込みである。)

3)実施計画・結果対照表

<p>①OCTファイバー技術の開発、高分解能光源の開発、試作品の製作、物性評価</p> <ul style="list-style-type: none">-1 試作仕様の検討-2 OCTシステムの開発(高速データ取得表示アルゴリズム)-3 OCTシステムの開発(システム設計)-4 試作機の評価 <p>②技術指導、試作機の開発・基礎特性評価、動物実験、知財戦略</p> <ul style="list-style-type: none">-1 基礎性能評価(ビームプロファイラー)-2 動物実験 <p>③OCT本体開発</p> <ul style="list-style-type: none">-1 試作仕様の検討-2 OCT本体部品の製作及び調達 <p>④眼科領域臨床評価</p> <ul style="list-style-type: none">-1 学内倫理委員会決議-2 試作機臨床評価 <p>⑤耳鼻咽喉科領域臨床評価</p> <ul style="list-style-type: none">-1 学内倫理委員会決議-2 試作機臨床評価		<p>①</p> <ul style="list-style-type: none">-1 OCTファイバー一次試作品の仕様確定、試作品の製作を完了-2 装置開発を完了(リアルタイム性を確認)-3 OCTシステムの設計を完了-4 光学特性の評価完了、サンプルのイメージングを確認、安全性評価基準の一次案を策定 <p>②</p> <ul style="list-style-type: none">-1 空中、水中での空間的な光学特性評価を実施-2 豚眼モデルによるBスキャン画像の取得 <p>③</p> <ul style="list-style-type: none">-1 一次試作機の仕様確定-2 本体部品の調達完了し、試作機組上げを完了 <p>④</p> <ul style="list-style-type: none">-1 学内倫理委員会の申請-2 <p>⑤</p> <ul style="list-style-type: none">-1 学内倫理委員会への申請-2
--	--	--

1-4 当該研究開発の連絡窓口

所属 :株式会社ニデック 医療事業統轄本部 医療事業企画室
氏名 :浅沼厚子
電話 :0533-67-8953 FAX :0533-68-1320
E-mail :atsuko.asanuma@nidek.co.jp

第2章 研究成果

2-1 OCT システムの設計・開発(実施項目①に対応)

1) 基本構造・原理

本装置は、波長操作型 OCT (SS-OCT)を基本原理として用いたものであり、レーザ光源の発振波長を連続的に走査できる Swept-Source 光源と干渉計、光を生体サンプルまでガイドするためのプローブによって構成される。断層構造のイメージングは、生体サンプルに近赤外光が照射されることにより、生体内部からはその内部構造の異なる深さ(光が照射される方向)から、光が元の方向(後方)に散乱され、この散乱光を干渉計と呼ばれる光学系を介して計測し、異なる深さにある内部構造物とその位置を光強度対干渉周波数の情報に置き換えることで生体サンプルの断層構造を画像化することを可能とする。

2) OCT システム設計開発仕様

本機器は図1に示すように 3 種類のユニットと制御ソフトにより構成され、3 種類の各ユニットは、電気ケーブルおよび光ファイバーで接続される。

① 本体ユニット

Swept-Source 光源と光学干渉計および、光学調整用のモータ、光源状態監視用のフォトダイオード、走査位置を確認するための Aiming 光ユニット、安全装置としての光学シャッタおよびこれらを制御するためのPCで構成される。また、ユニット内には、これら構成部品の他に光ファイバー、ファイバーカップラー等の光学部品、光源、モータ等を接続するための電気配線等が含まれる。

② ファイバープローブユニット

光ファイバーと微細加工されたプリズムおよびレンズ等の光学部品、計測光を走査するためのモータおよびトルクコイルにより構成される。プローブユニットにおいて、光ファイバーと微細加工されたプリズムおよびレンズからなるプローブ先端部分は生体内に挿入され、術者の操作によりプローブを計測対象位置に配置する。また、本体ユニット内の Swept-Source 光源から出射された近赤外光は、干渉計経路を経てプローブユニットへと送られ、プローブ先端から側方に近赤外光が照射される。また、近赤外光とともに、同光軸で OCT 本体内の Aiming 光ユニットより可視光が照射され、術者は、Aiming 光照射位置から断層像計測位置を推定する。さらに、照射される近赤外光及び Aiming 光は、プローブユニット付属のモータおよびトルクコイルにより、Roll 方向に一定の速度で回転し、計測光が生体サンプル上を走査することにより、走査ライン上の断層構造イメージを得る。

③ 表示・操作デバイス

ディスプレイ、キーボード、マウスを有し、ソフトウェアの操作および画像の表示を行なう。表示デバイスには、計測された断層像イメージの他、各調整機構の操作のための Graphical User Interface が表示され、術者以外の検者は、画面表示を基に各種設定やデータの保存操作等を行う。また、計測した画像は内蔵ハードディスクに保存される。

④ 制御ソフトウェア

制御ソフト担当役割は、断層画像の計測および各種デバイスの制御である。プローブ、干渉光学系を経て検出器で計測された干渉信号はオリジナルの制御ソフトウェア内で信号処理が行われ、断層画像としてモニタに表示される。

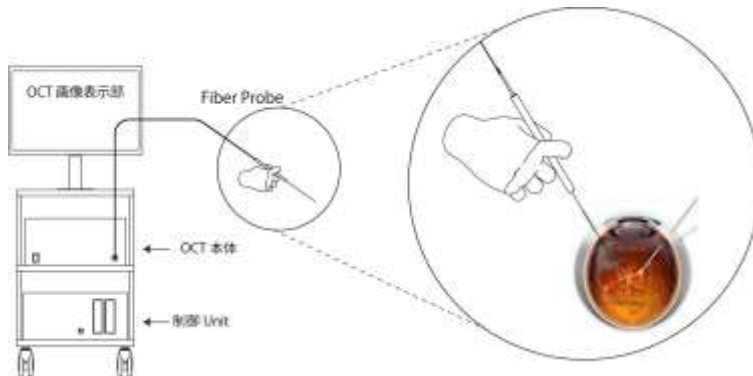


図1 ファイバー OCT 装置模式図

2-2 ファイバープローブの開発(実施項目①②に対応)

1)ファイバープローブの仕様検討

ファイバープローブの仕様検討は、まず眼科の硝子体手術用のものを中心に設計仕様の検討を行った。今回のファイバープローブの特徴として、硝子体手術の際にできる細穴からプローブを挿入する必要があるため、外径のサイズを 1mm 以下に細くする必要がある。また、ビームのスキヤン方法なども検討した。

プローブは光ファイバーの先端にプリズム形状のレンズを接着して構成する。それを樹脂チューブで覆い、ファイバーと共に回転させる。このファイバー光学系を樹脂チューブで覆い、内部に水、またはオイルを充填する。樹脂の外径を 1mm 以下に抑え、細穴から眼内に挿入できる構成とした。また、樹脂の屈折率は、硝子体内の溶液と合わせ、1.3 のものを用いることとした。ファイバープローブから照射されるビームの出射角度は45度、計測位置は、プローブ射出端から 3~5mm の位置とした。また、プローブの回転速度は、1800 rpm (30 回転/秒)とした。

- 1. 回転速度
1800rpmでの回転を確認(30fps)
- 2. プローブ先端径
Φ0.9mm (Φ0.7mmを入手済み、検証中。)
- 3. 外形

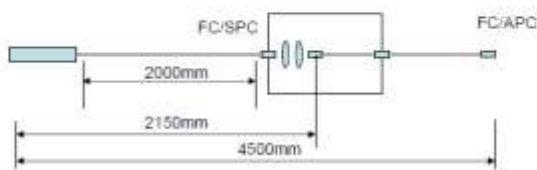


図2 ファイバープローブ設計仕様

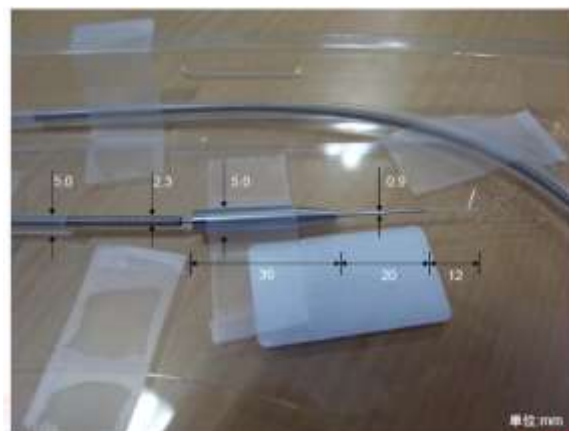


図3 硝子体手術用ファイバープローブ試作品

【資料6】

図3に、試作した硝子体手術用のファイバークローブの写真を示す。手で持つ部分は直径5.0mmで、その先のプローブの先端部の直径は0.9mmである。プローブの付け根までが回転することで、プローブの先端部を回転させる。プローブの先端部の長さは、眼内挿入を考慮し、約30mmとした。

2)ファイバークローブ評価方法の考案

眼科における硝子体手術では、眼内の硝子体を取り除き、水のような液体で眼内を満たして手術を行う。このような環境下にファイバークローブを挿入し、網膜の断層観察を行うため、ファイバークローブの光学特性は、水中で行う必要がある。しかし、一般に、水中における光学評価はあまり前例がなく、評価技術の手法から検討し、構築していく必要があった。

大きな障害は、水中に受光器や光学部品を設置することが困難なことであった。そこで、開発したファイバークローブからの射出光をシングルモードファイバーで受光し、シングルモードファイバーの細いコア径をピンホールのように活用することで、大気中、および水中での空間的なビームプロファイルの計測を実現した。



図4 水中におけるプローブからの射出光の評価の様子

図5に、ビームプロファイル評価の実験系の写真を示す。光源には、実際にOCTシステムで用いる波長1 μm 帯のレーザーダイオードを用いた。また、受光用の光ファイバーには、波長1 μm における単一モードファイバーを用いた。ピンホールとして機能するファイバーを縦・横方向にスキャンすることで、ビームプロファイルを計測することができた。屈折率差の影響で、大気中、水中とでビームプロファイルに大きく変化するのを確認できた。水中において、ファイバークローブから5mmの距離において、ほぼ真円に近い、直径50 μm のビーム形状になっていることが確認された。また、ファイバークローブに関する計算結果とも良い一致が見られ、この測定手法の信頼性が確認された。

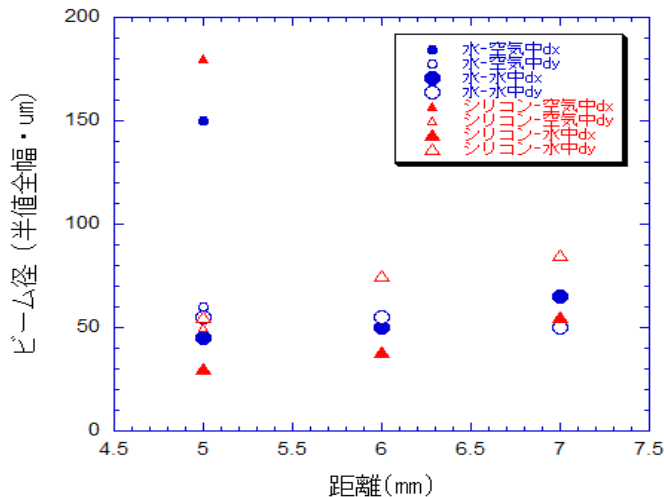


図5 ビームプロファイルの測定結果

3)ファイバープローブの眼内操作シミュレーション

眼科用ファイバープローブを眼内で操作する際、プローブ先端が網膜に接触せずに操作可能な範囲をシミュレーションした。シミュレーション条件は図6の通りである。21-30mm の各眼軸長において、網膜中心を測定した場合のプローブ-網膜間距離は 0.86-0.3mm でありいずれも網膜に非接触で計測できることを確認した。ただし、長眼軸長の場合、その距離は 0.3mm と使用状況によっては網膜に接触する可能性を示唆する結果である。



図6 眼内操作シミュレーションの条件

2-3 OCT 本体の開発(実施項目①③に対応)

本装置の試作仕様ポイントは、硝子体手術中における網膜断層像の計測および耳鼻科診療・治療における内耳画像を術中に計測可能とする OCT 装置であること、かつ臨床評価(手術中の使い勝手、OCT 画像評価、プローブ制御の動作評価など)を行うことができる装置であることである。これらポイントを踏まえ、装置試作仕様を以下のように決定した。

1) 試作仕様

① 波長操作型 OCT (SS-OCT)を基本原理とする OCT 本体の開発

開発のベースとなる SS-OCT は、従来の SD-OCT と比較して、 $1\mu\text{m}$ 帯の波長を使うことで網膜層深部まで可視可能となる。また、出血による断層像のブロックが 800nm 帯の波長を使用した SD-OCT と比較して弱いことも示されており、これら SD-OCT に対する SS-OCT の優位性は手術中の使用を想定した今回のアプリケーションに適しているものと考えられる。さて、本開発ではこの SS-OCT の基本原理を基にして、光学仕様を決定した(詳細版に記載)。

OCT 本体内には、Swept-Source 光源と光学調整用のモータ、光源状態監視用のパワーモニタ、走査位置を確認するための Aiming 光ユニット、安全装置としての光学シャッタおよびこれらを制御するための PC で構成される。また、ユニット内には、これら構成部品の他に光ファイバー、ファイバーカプラー等の光学部品、光源、モータ等を接続するための電気配線等が含まれ、各機構は図7に示すようにそれぞれが配置されている。

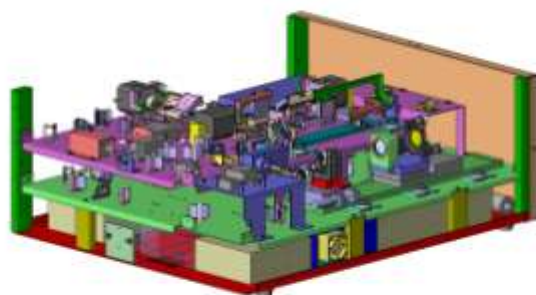


図7 OCT 本体内の機械配置

② 計測・解析・表示ソフトウェアの開発

本装置は、術中における断層像の観察が主目的であるため、計測から解析・表示を担うソフトウェアの役割は重要である。本開発では、計測・解析方法を最適化し、ほぼビデオレートで OCT 映像を表示させることを可能としている。図8は、本装置の制御、データ解析・表示を担うオリジナルソフトウェアの操作パネルである。本ソフトウェアでは、計測中の断層画像をリアルタイムで表示する他、約 1 分間のデータの保存を可能としており、保存データは動画として再生することができる。その他、表示に関わる機能として、眼科診療で用いられるグレースケール、擬似力

【資料6】

ラーマップ表示(図9)、断層構造をラインプロファイルで表示させるなどがある。表示以外の機能としては、OCT 本体内の光学調整機構を本ソフトウェアより制御することができ、光学系の微調整を可能としている。

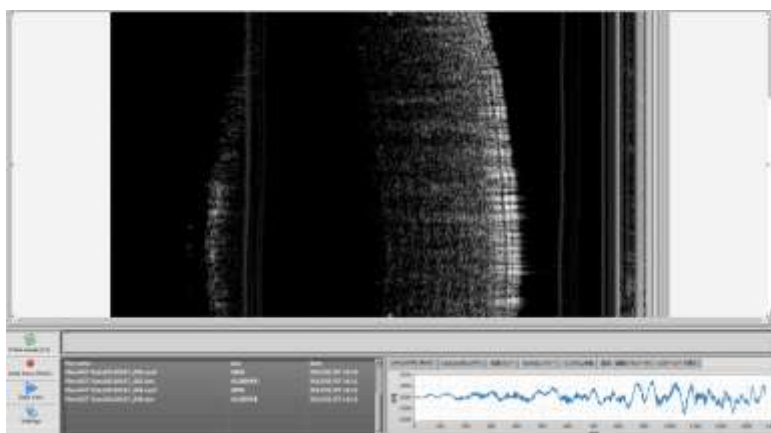


図8 計測・制御ソフトウェアの操作パネルイメージ

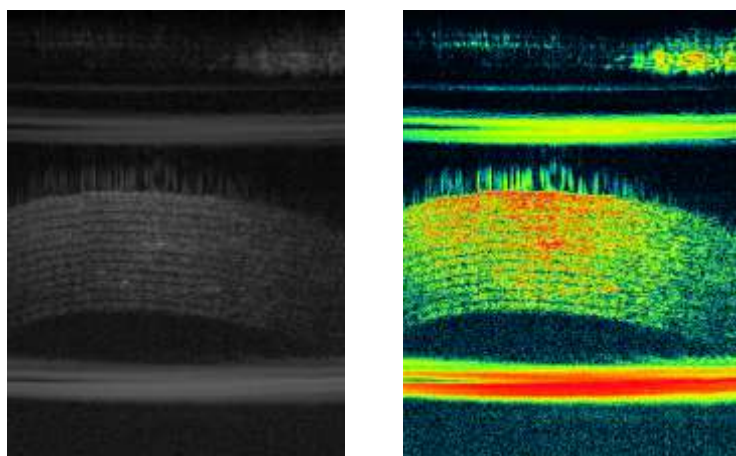


図9 計測画像のグレースケール、擬似カラーマップ表示

③ 装置外観仕様

手術室への持ち込みを前提として、OCT 本体、制御用PCおよび断層画像確認用の大型モニター(24inc)を移動式のラック内に備えた仕様とした。手術室で使用する際の配線は主電源ケーブルとファイバー プローブの接続のみである。(図10)

その他、電気系統およびレーザーの安全性に対する検討し、医療機器の電気安全性試験や JIS や IEC の規格に基づいた設計及び試験を実施することで、本機が被検者、検者に障害を与えるリスクを低減させる方法を確認した。また、誤使用をパスワードの入力によって機器の操作を開始可能とし、このパスワードは、本研究に関わる医師および研究協力者のみが共有する仕組みを取り入れることとした。

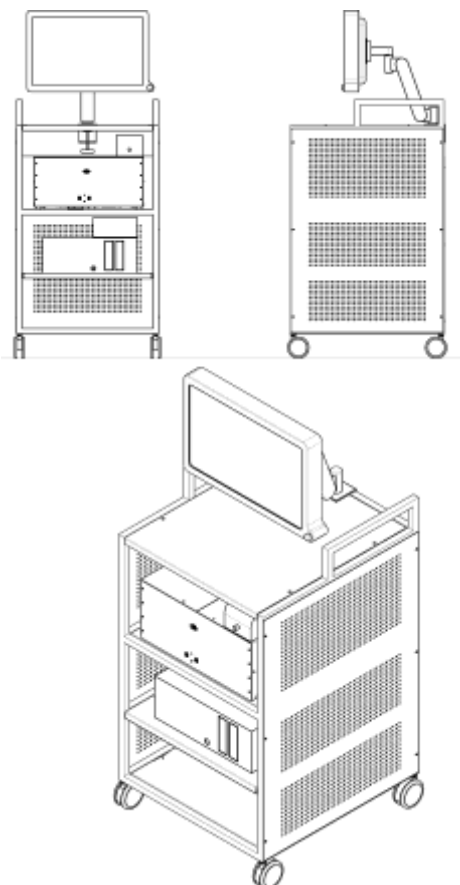


図10 OCT 本体外観イメージ

2) OCT 本体部品の製作及び調達(ニデック)

OCT 本体部品およびそのファイバープローブは③-1の仕様に基づき制作し、ファイバープローブを用いた断層画像が計測できることを確認した。図11は、開発した本体装置である。また、図12は、眼科用(左)、耳鼻科用(右)のファイバープローブである。

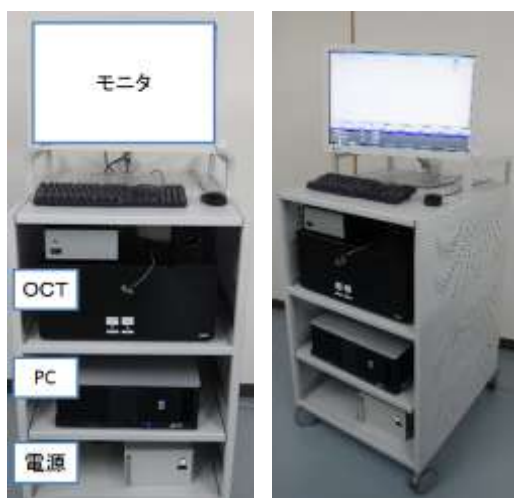


図11 開発した試作機本体外観写真

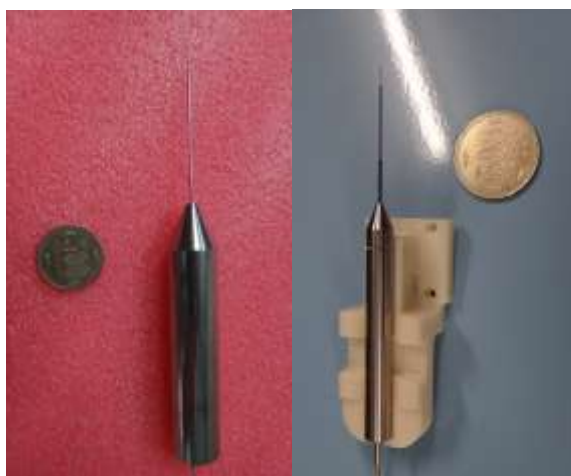


図12 耳鼻科用(左)、眼科用(右)ファイバー プローブ

2-4 試作品評価(実施項目①②④⑤に対応)

1) 開発装置を用いた断層画像計測例

① 積層テープの計測

半透明のビニールテープを重ね、ファイバー プローブでその断層構造を計測した。図13は本装置で撮影した断層構造イメージである。空気中で計測したものは、チューブ内空気のプローブ、水中下で計測したものは水充填プローブを用いて計測している。

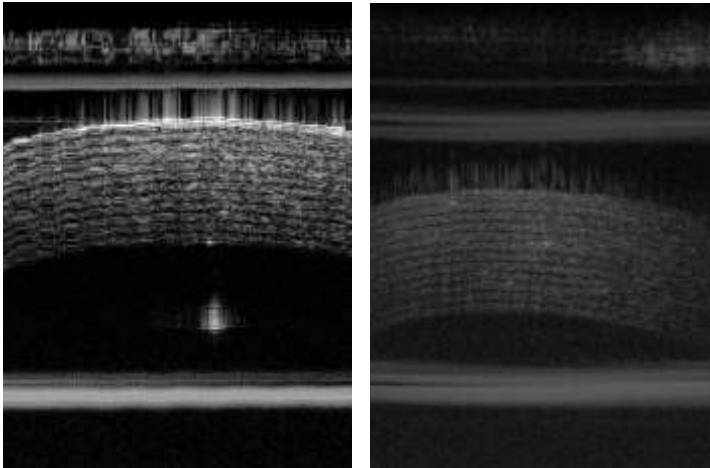


図13 積層テープの断層構造イメージ(左: 空気中、右: 水中)

② 豚眼を用いた網膜断層像の計測

図14は眼科で使用される場合のプローブの使い方を豚眼を用いて擬似的に再現したものである。ここで、摘出豚眼を用いる場合、水晶体の混濁があるため角膜を介して眼内を手術顕微鏡で観察できないため、実験では角膜、水晶体等を除去してプローブを挿入している。また、赤色のラインはLD から出力された Aiming 光であり、スキャン位置を示している。図15は、網膜剥離を生じていない部位と網膜剥離が生じている場合の網膜断層画像である。剥離が生じている場合、網膜構造が浮き上がっていることが確認できる。



図14 豚眼計測実験(左: 手術使用の様子を擬似的に再現、右: 網膜計測の様子)

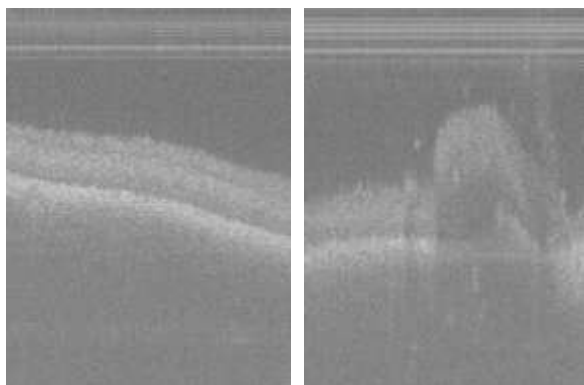


図15 豚眼計測実験(左: 豚眼網膜断画像層、右: 豚眼網膜剥離部位の断層画像)

③ 頭部標本を用いた蝸牛内断層像の計測

図16(左)は耳鼻科手術において、人工内耳を挿入する際の手術環境を頭部標本で再現したものである。術者は、手術顕微鏡を覗きながら、計測対象部位にファイバプローブを挿入し、画像を計測する。図16(右)は、ファイバプローブと術野を手術顕微鏡を介して観察したものである。

図16(右)において、計測対象となる部位は、右上の穴の中にある蝸牛であり、プローブはこの穴の中へと挿入される。図17は、蝸牛内に挿入して計測した断層構造である。ファイバプローブを用いることにより、手術顕微鏡や内視鏡では捉える事の出来ない蝸牛の断層構造を捉えることに成功した。



図16 頭部標本を用いた手術環境の再現(左)、耳内でのプローブ(右)



図17 OCTで計測した蝸牛断層像

2) OCT 本体、ファイバー プローブの光学特性評価(チューブ内空気のプローブを使用)

① 測定感度(点像関数)計測とファイバープローブ-sample 間距離変化における感度減衰評価
 sample を金ミラーとして、プローブ(チューブ内空気)より出射された測定光を金ミラーで反射させ、反射光をプローブに入射させる実験系を構築して感度を計測。また、Reference arm の光路長さを固定して金ミラーとプローブ間距離をステージで移動させた際の感度減衰を評価した結果、プローブ-金ミラー間距離が変化しても感度減衰はほとんどないことが確認出来た。

② 解像度評価

ブロックゲージとロンキーを用いて深度方向分解能とスキャン方向分解能を評価した。図18は縦方向分解能の評価結果である。また、図19はスキャン方向分解能評価結果である。ともにチューブ内空気、計測環境も空気としたものである。1mm のブロックゲージを用いた場合、理論値と近い結果であったが $9\mu\text{m}$ のブロックゲージでは理論値との差が大きいことが確認された。また、ロンキーを用いたスキャン方向の分解能評価の結果、 $50\mu\text{m}$ よりも粗い分解能であることが確認されさらに分解能の低いロンキーを用いた計測を行う必要が示された。

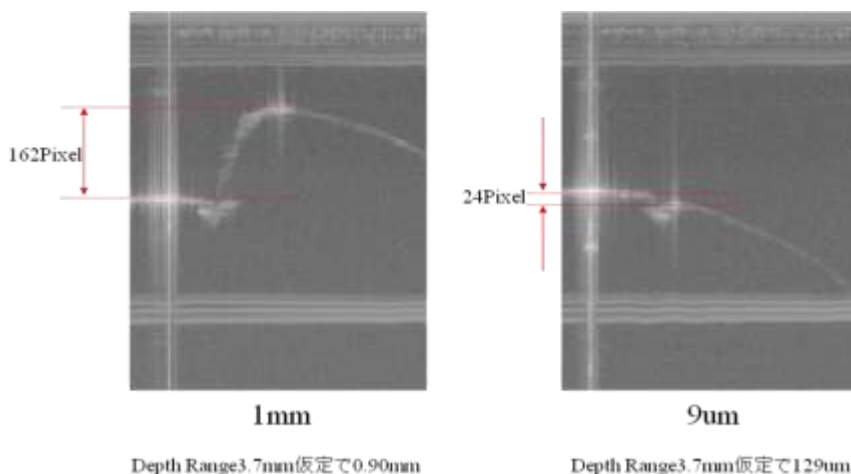


図18 ブロックゲージを計測対象とした深度方向分解能評価結果(空气中)

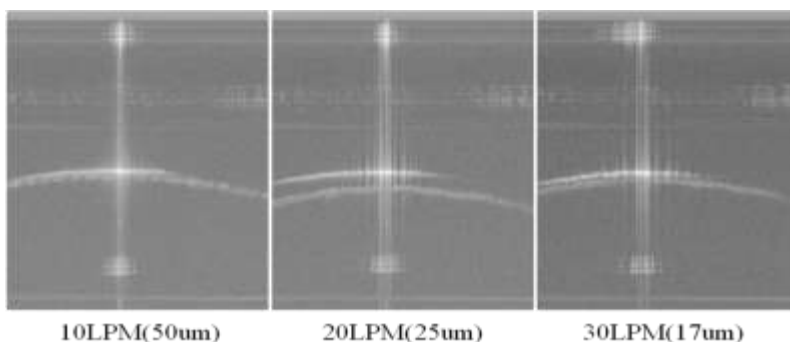


図19 3種類のロンキーを計測対象としたスキャン方向分解能評価結果(空气中)

3) OCT 本体、ファイバー プローブの光学特性評価(チューブ内水充填プローブを使用)

① 測定感度(点像関数)計測とファイバー プローブ-sample 間距離変化における感度減衰評価

評価方法は、チューブ内を空気として空気中で計測したのと同じ計測系を用い、水中下で感度および感度減衰を評価した。水中下で計測した場合、空気プローブと比較して信号強度が弱く、Sample 側での光量調節は行わず出力可能な最大光量で計測した。このため、感度は次式により算出している。また、結果より深度方向にプローブを動かした場合、感度が空気プローブと比較して減衰が大きいことが確認できた。

② 解像度評価

水充填プローブを用いて水中下でブロックゲージとロンキーを用いて深度方向分解能とスキャン方向分解能を評価した。図20は縦方向分解能の評価結果である。また、図21はスキャン方向分解能評価結果である。ロンキーを用いたスキャン方向分解能を評価した結果より、 $25\mu\text{m}$ の分解能があるように見える。

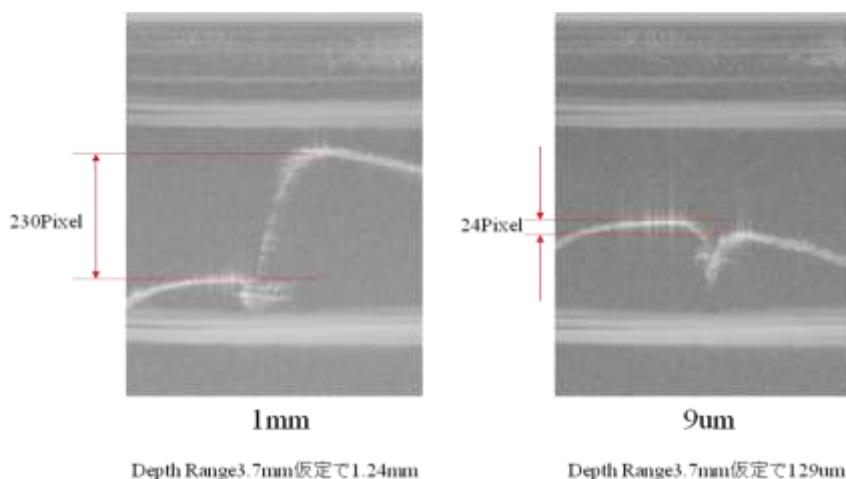


図20 ブロックゲージを計測対象とした深度方向分解能評価結果(水中)

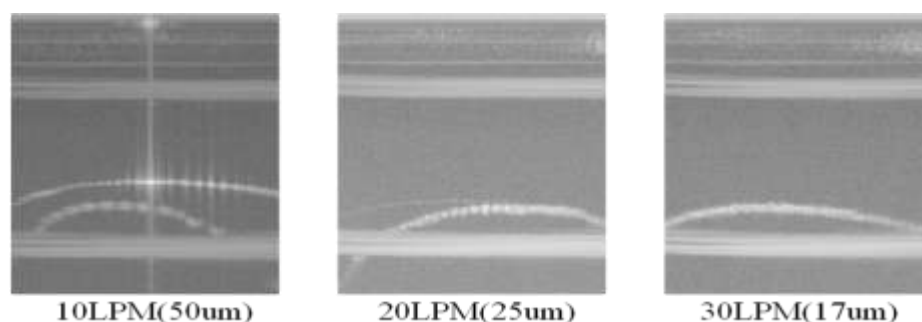


図21 3種類のロンキーを計測対象としたスキャン方向分解能評価結果(水中)

4) 臨床評価

名古屋大学医学部(眼用の評価施設)、京都大学医学部(耳用の評価施設)の倫理委員会への臨床評価実施申請を共に平成23年12月までに完了したが、承認を得るに及ばず、事業期間中の臨床評価は叶わなかった。2月末の時点では、追加の問い合わせ等はなく、平成24年3月末までに一次試作品を用いた臨床評価を実施できる見込みである。

* 倫理委員会申請書類は、研究報告書(詳細版)に添付

第3章 総括

1 研究開発成果

1) 一次試作システムの開発・製作

当初の計画通り、ファイバー型 OCT システムの一次試作品の製作を完了した。それらを用いたモックによる机上試験を行ない、卓上型(外来用として普及)のシステムにより得られるものと類似の OCT 画像を得た。

2) 一次試作システムの動物および臨床による評価

動物(豚眼)による撮像試験を行い、卓上型(外来用として普及)のシステムにより得られるものと類似の OCT 画像を得た。並行して名古屋大学医学部(眼用の評価施設)、京都大学医学部(耳用の評価施設)の倫理委員会への臨床評価実施申請を完了した。(平成 23 年 3 月末までに一次試作品を用いた臨床評価を行う見込みである。)また、臨床評価に用いる、試作品の安全性を担保するための試験方法を検討し、概ね確立した。

3) 本事業開発製品に関して出願予定の特許

研究成果報告書(詳細版)に記載

2 今後の検討課題

23 年度には、初期臨床評価に耐える試作品を得ることができた。今後は、量産化・実用化を前提として、PMDAの対面助言を受け、改良および開発を実施する。臨床評価は、薬事プロセスでの可否を問わず、名古屋大学医学部と、京都大学医学部で実施し、臨床医療用システムとしての完成度を高め、薬事承認後のスムーズな上市を可能にする。

1) OCT ファイバーモジュール

① 臨床用システムへの進化

- 1 術野清潔域での最適配置
- 2 ハンドピース形状の最適化
- 3 駆動ユニットの制振、制音
- 4 EOG 滅菌への対応
- 5 量産を前提として評価系の確立
- 6 代替スキャン方式の検討

2) OCT 本体

① 臨床用システムへの進化

- 1 省スペース、小型化、容易な取り回し
 - 2 電氣的安全性、EMC の担保
- ##### ② 画質の改良
- 1 画像揺れの抑制

- 2 補正アルゴリズムの最適化(ソフト)
- 3 長波長光源を用いたシステムの検討

3)臨床評価

- ① 倫理委員会による承認取得
- ② 臨床評価プロトコルの確定

4)薬事対応

- ① PMDA 相談と開発プロセスの最適化
- ② 臨床試験(治験)の要否と手順の把握

3 事業化展開

1)上市準備

24 年度以降は、PMDA の対面助言に従って、本事業期間内に国内での薬事申請を行う。申請に当たり、滅菌および最終製品化プロセス(パッケージングおよびラベリング)の委託先を確定する。また、必要に応じ動物実験または臨床試験等により安全性および有効性の確認を行って、24 年度中に PMDA に申請する。CE マークを先行取得できる場合には、PMDA に先駆けてこの手続きを進め、25 年度中の上市を目指すこととする。

時期(年度単位)	事業化(上市)までの計画内容
平成24年	1. 量産製造および滅菌委託先の選定 2. 臨床試験および承認申請(眼科用)
平成25年	3. 臨床試験および承認申請(耳鼻科用) 4. 包装仕様の確定 5. マーケティング計画の策定、耳鼻科用代理店の選定
平成26年	6. 承認および販売開始(眼科、耳鼻科)(国内) 7. 手技料およびディスプレイ部分の健康保険による償還(国内) 8. 海外への販売開始

2)事業化計画

開発システムは、国内または CE マークによる販売が可能な国と地域を対象に、平成 26 年度に販売を開始する予定である。眼科、耳鼻科ともに多くの潜在患者への使用が見込まれ、上市后、保険収載等により普及フェーズに入った段階での売上規模を、約 40 億円と見込んでいる。

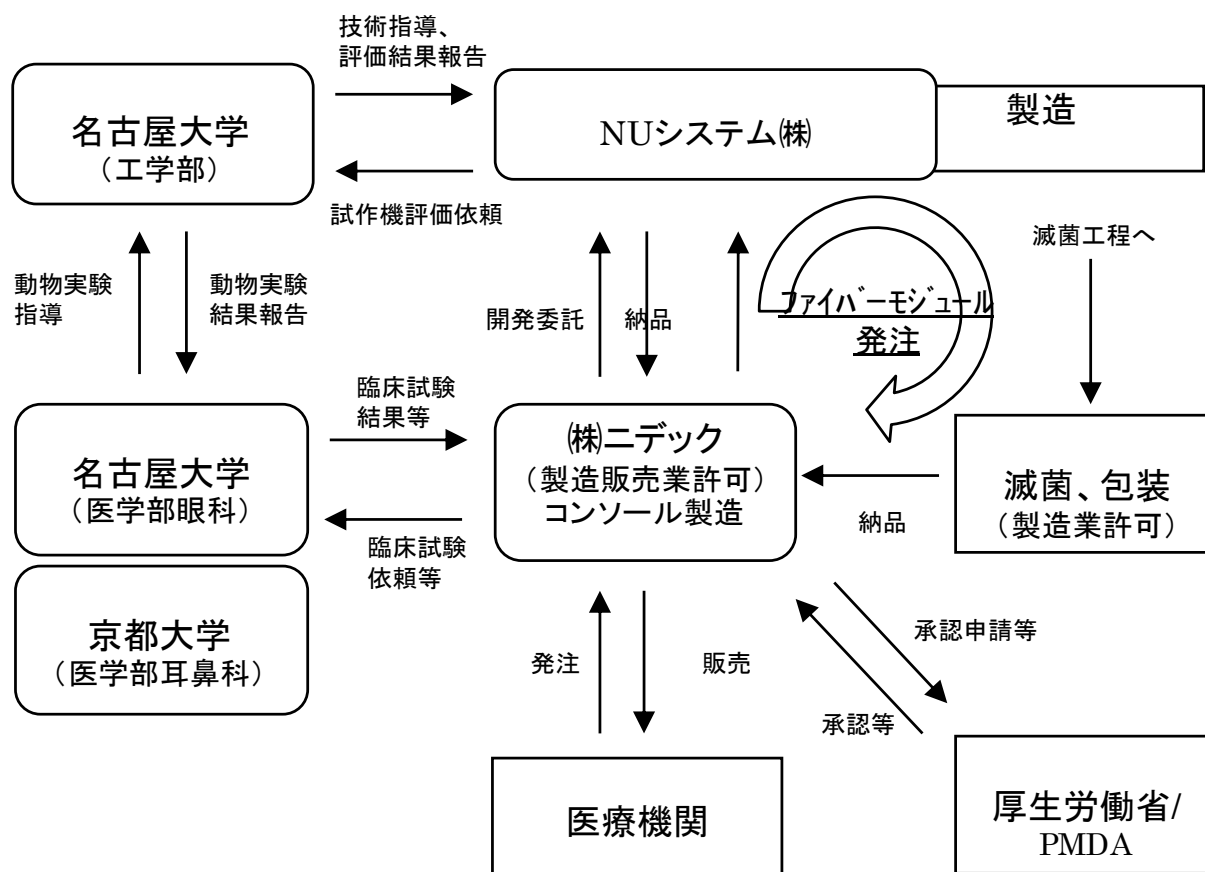
NU システムがファイバー部分の製造プロセスを、ニデックが OCT 本体の製造プロセスを確立し、ニデックが製造販売承認を得る。眼科にはニデック既存の販売チャネルを活用し、先進国・新興国を中心に販売促進をはかる。耳鼻科向けは、内視鏡市場に精通するディストリビューターを活用して、眼科同様にグローバルマーケティングを展開する。

また、事業期間内に得られた知的財産とノウハウを用いた眼科、耳鼻科以外の医療分野での応用、臨床医療以外での応用を検討し、自社または技術移転による事業の拡大をはかる。

3) 事業化の体制

事業化にあたり、①ファイバーモジュールの製造と②滅菌・パッケージングの各プロセスの委託先を選定して、サプライチェーンを確立する。①は、次年度に試作する量産用ファイバークローブの製作を通して事業者を見極め、②は、次年度早々に確立する滅菌バリデーションの委託先を有力候補とする。また、①②を一括して担う、ISO 準拠の工場の探索も並行して行う。

上記で得られたファイバークローブは、OCT 本体(コンソール)の双方について、ニデックが各国薬事のプロセスを担当し、また販売体制を整える。



4) 上市までの全体計画

本年度の試作品開発を通じて、眼科および耳鼻科の臨床上の要求事項と、その技術的に実現可能な範囲が見えてきた。次年度は、この知見をもとに量産試作機を開発し、薬事戦略相談の結果をもとに薬事プロセスを確定させ、必要に応じて臨床治験または臨床評価を行う。

24 年度中に薬事申請を済ませ、26 年度初期に国内の薬事承認を得る計画である。開発品の実用性の程度と、欧州でのサービス体制の確立次第だが、25 年度内に CE マークの取得を先行して行うことも検討する。

* 全体スケジュール

