

呼吸器外科をはじめとする各種外科領域で 術中臓器血流を可視化する新規蛍光装置の開発

福岡大学 福岡大学病院 呼吸器・乳腺内分泌・小児外科
准教授 早稲田 龍一

2023年5月30日

はじめに

近年の手術には術中ナビゲーションが必要不可欠となっている。

理想的な術中ナビゲーションとは、

- ①安全
- ②正確かつ明快な描出力
- ③簡便
- ④低コスト

の全てを満たすものである。

これまで呼吸器外科領域を中心に、従来の方法に代わるビタミンB2をトレーサーとする上記4条件を満たす蛍光ナビゲーション法開発に取り組んできた。その核となるのが今回発表する新規蛍光装置である。

呼吸器外科って？

- 外科：手術で病気を治療する
- 呼吸器：肺，気管・気管支，縦隔
心臓・食道以外の全ての胸部臓器
- 主な疾患：肺癌（60-70%），縦隔腫瘍，気胸

研究の背景

呼吸器外科におけるトレンド

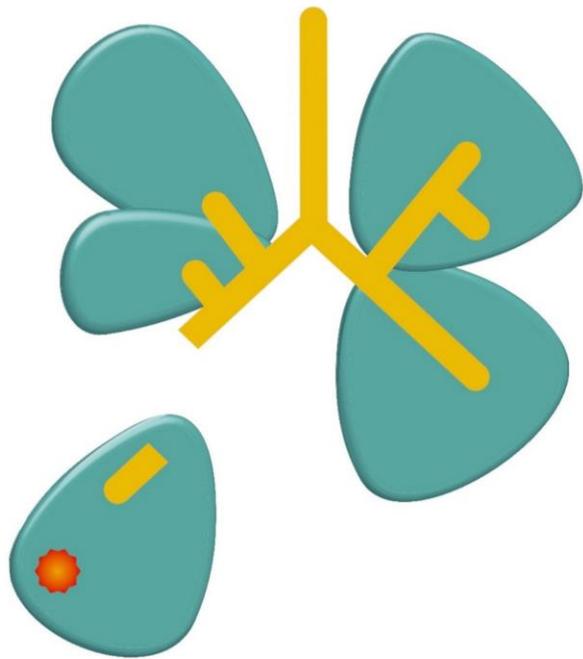
- 小型肺病変(肺癌含む)の増加
- 手術の低侵襲化の必要性

小さく肺を切除
小さな創で切除

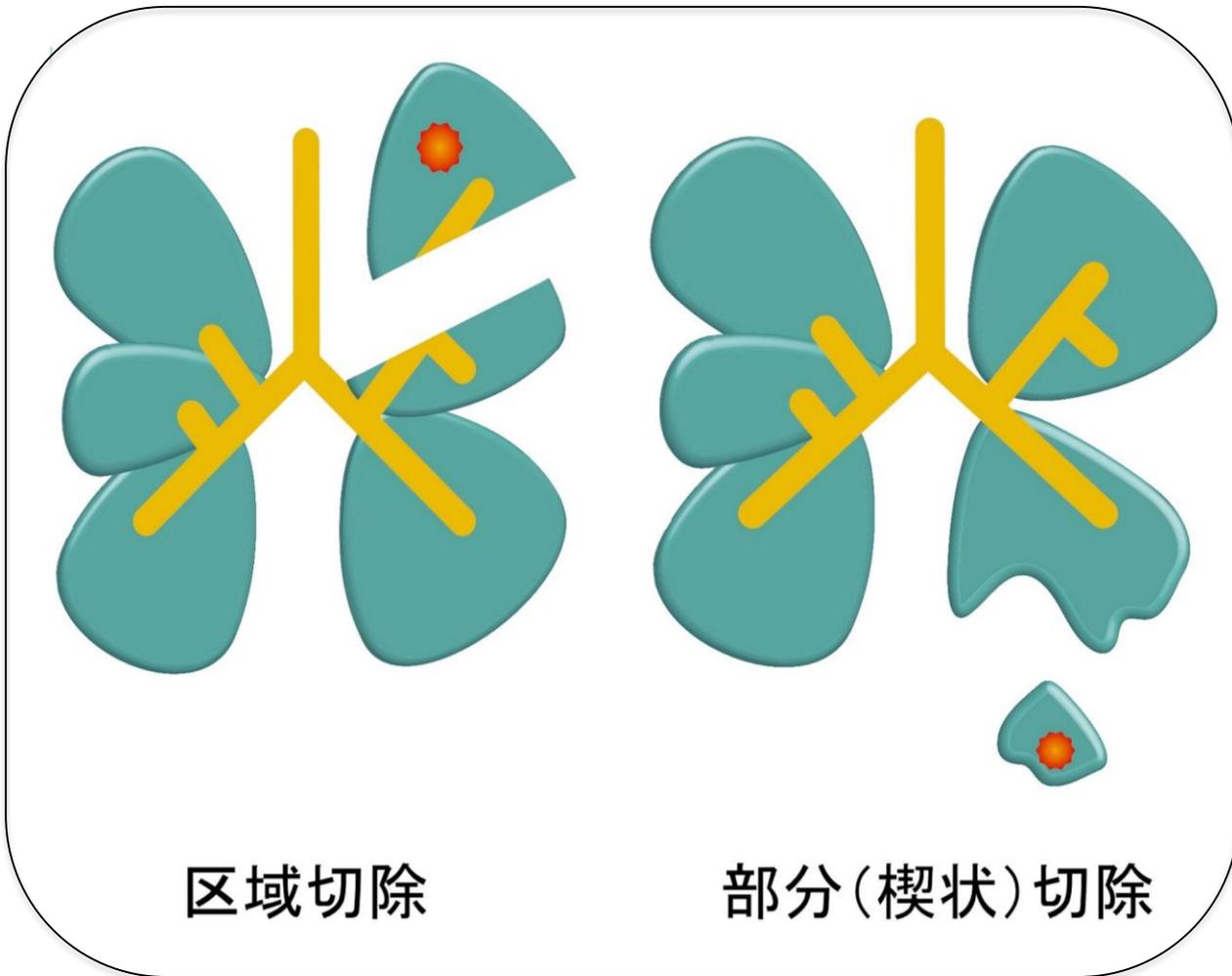


研究の背景

小さく肺を切除→肺を温存できる



肺葉切除



区域切除

部分(楔状)切除

切除範囲の設定

競合する蛍光ナビゲーション

- ICG(インドシアニンググリーン)と専用内視鏡システム-

トレーサー:ICG

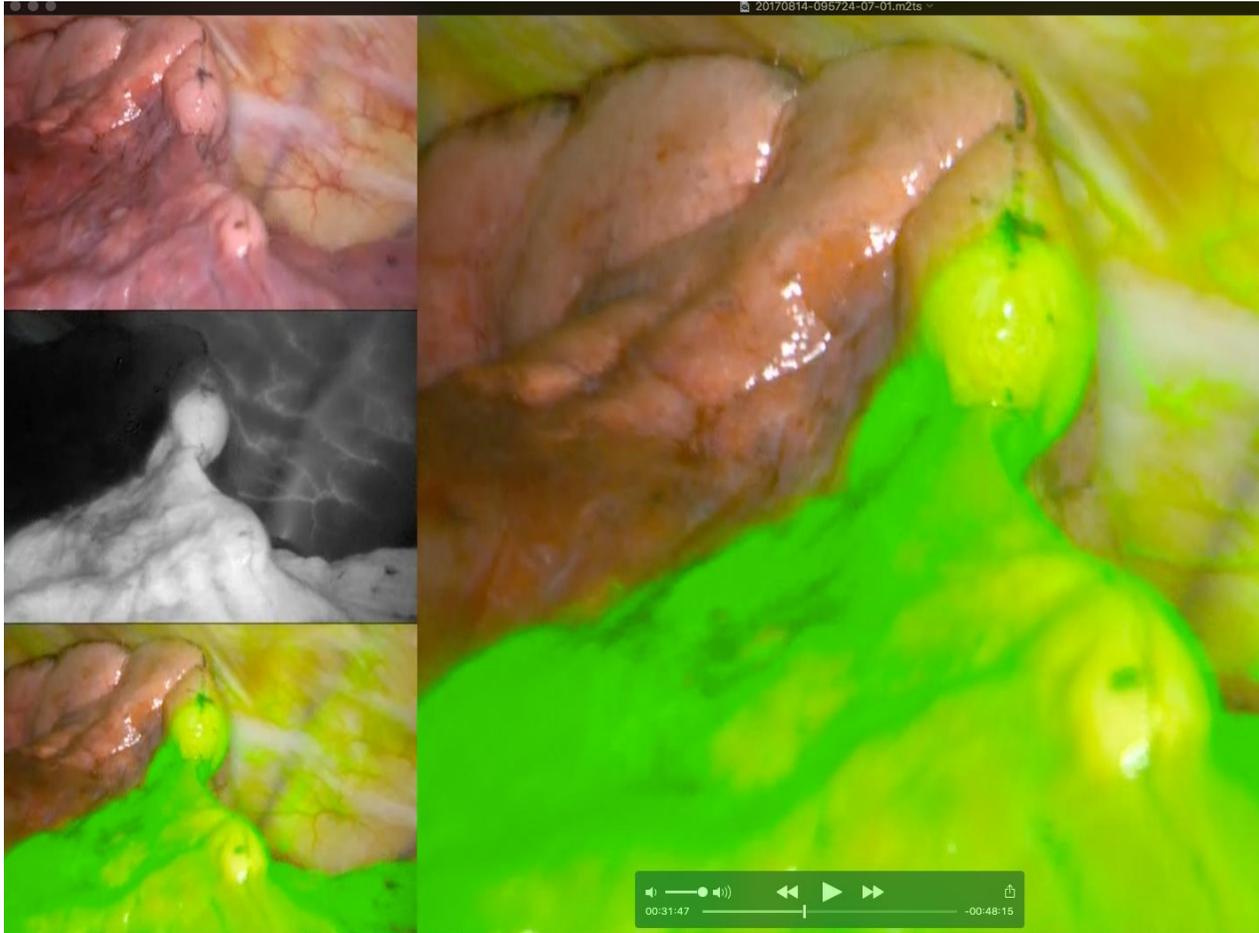
多数の専用内視鏡システム
(オリンパス社・Storz社・
Stryker社・Novadac社)

明瞭・安全・簡便



世界的に広く普及
様々な外科領域で普及

不可視蛍光→観察装置が必須
ICGはヨード含有→アレルギー



ICG蛍光ナビゲーションにないものは？

不可視蛍光→観察装置が必須

ICGはヨード含有→アレルギー患者には禁忌

直視下手術ではかなり不便

➡ 内視鏡・ロボット手術全盛

第2の蛍光ナビゲーションを目指して(1)

VitaminB2蛍光

Advantages

可視蛍光

絶対的な安全性

Disadvantages

蛍光の強さ・明瞭さ

VitaminB2専用の装置が必要

第2の蛍光ナビゲーションを目指して(2)

理想的な装置

- ✓ 励起光装置のみ
- ✓ 十分な蛍光(直視・内視鏡)

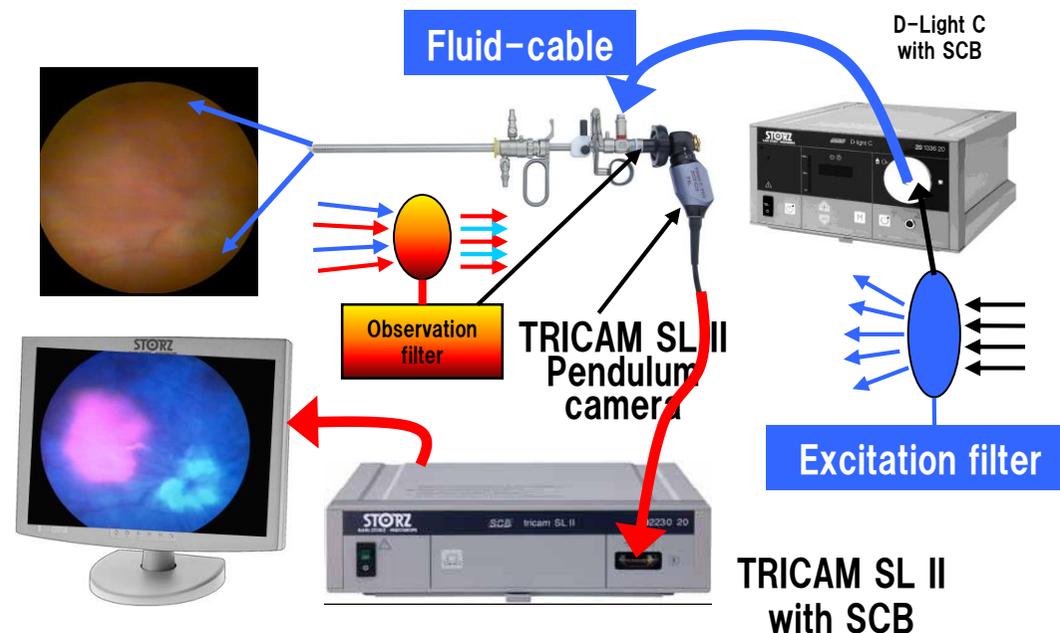
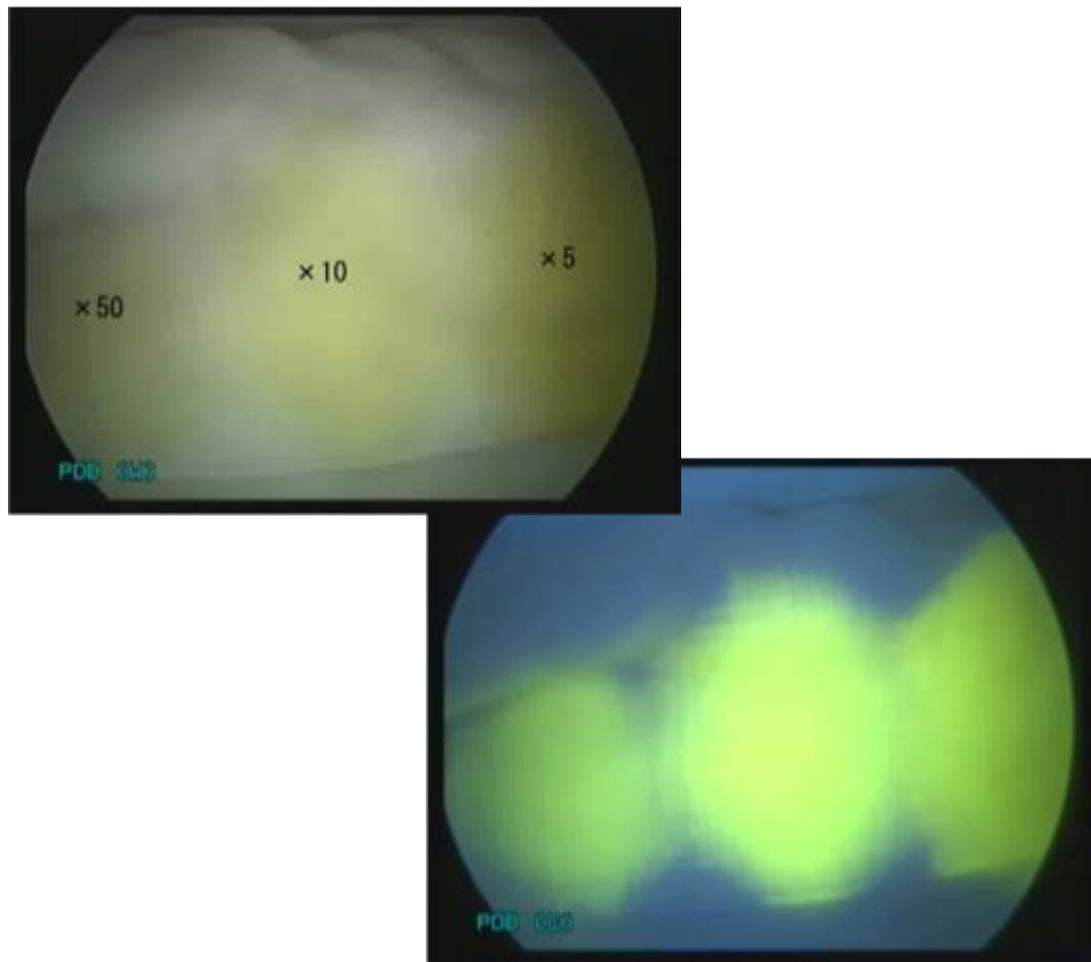
本蛍光ナビゲーションの仕組み

-2つのkey instruments-

トレーサー: ビタミンB2

励起・観察装置:

PDD Endoscope System® □ (Karl Storz)



- ・理論上, 中毒・アレルギーなし
- ・可視蛍光
- ・低薬価(10 mgアンプル 88円)

- ・5-ALA(トレーサー)用の装置
- ・400 nm付近の励起光
- ・蛍光観察フィルター付き内視鏡

これまでの研究のまとめ

- ビタミンB2薬剤は種々あるが，体内ではリボフラビンとしての励起光スペクトラムに従う

3つのピーク 270 nm > 370 nm > 450 nm

- 540 nmの蛍光は十分に肉眼認識可能，一方400 nmを超える励起光は蛍光の妨げとなる

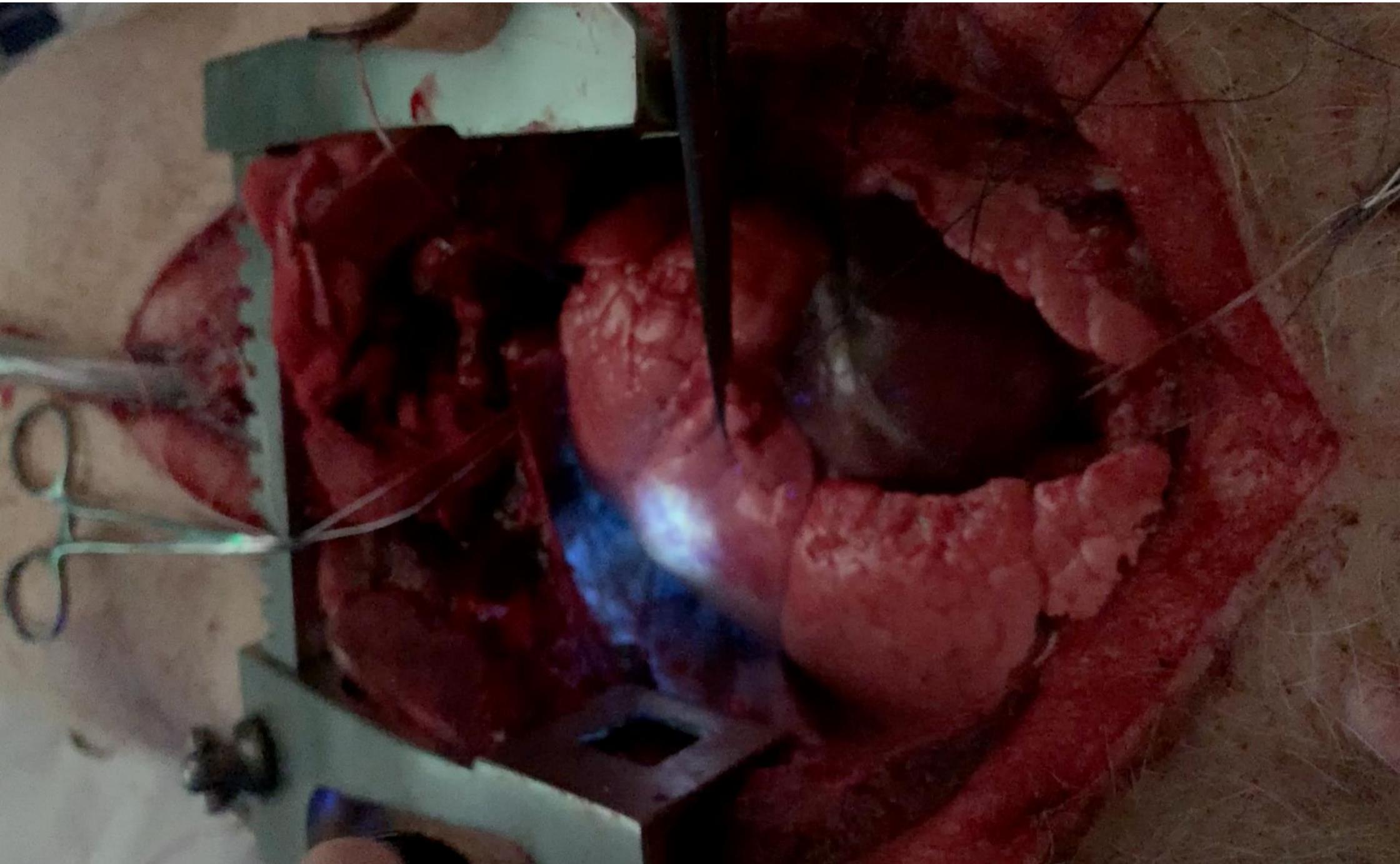
肉眼や通常内視鏡で蛍光観察できることが理想
必要なら観察用フィルターを利用

- 低出力光源では波長によらず，胸膜・肺実質の損傷は認めず

高出力光源では胸膜の熱性変化に注意が必要

動物実験での試用(1)

リボフラビンリン酸エステルナトリウム × 370 nm光源



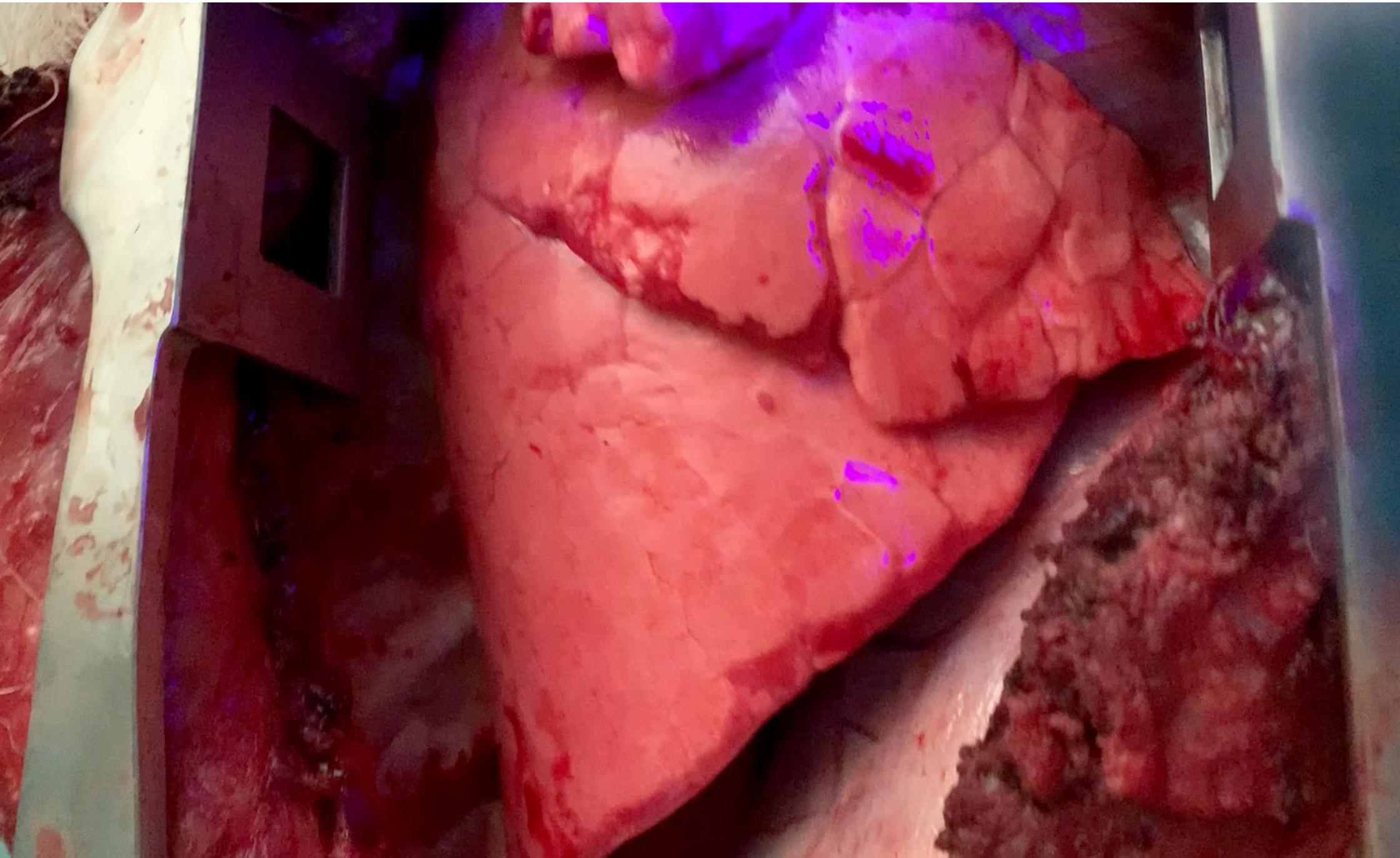
動物実験での試用(2)

リボフラビンリン酸エステルナトリウム × 290 nm光源



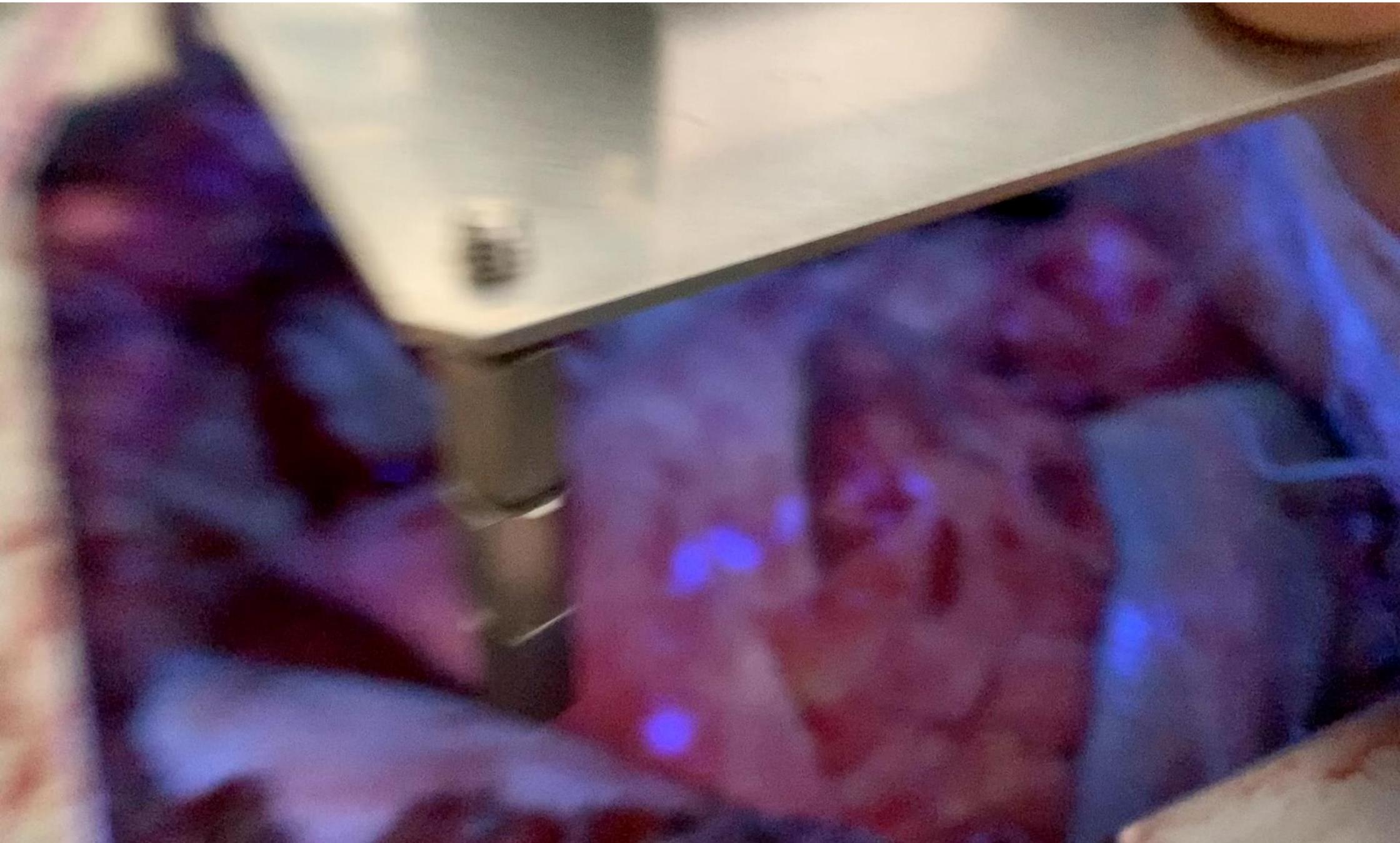
動物実験での試用(3)

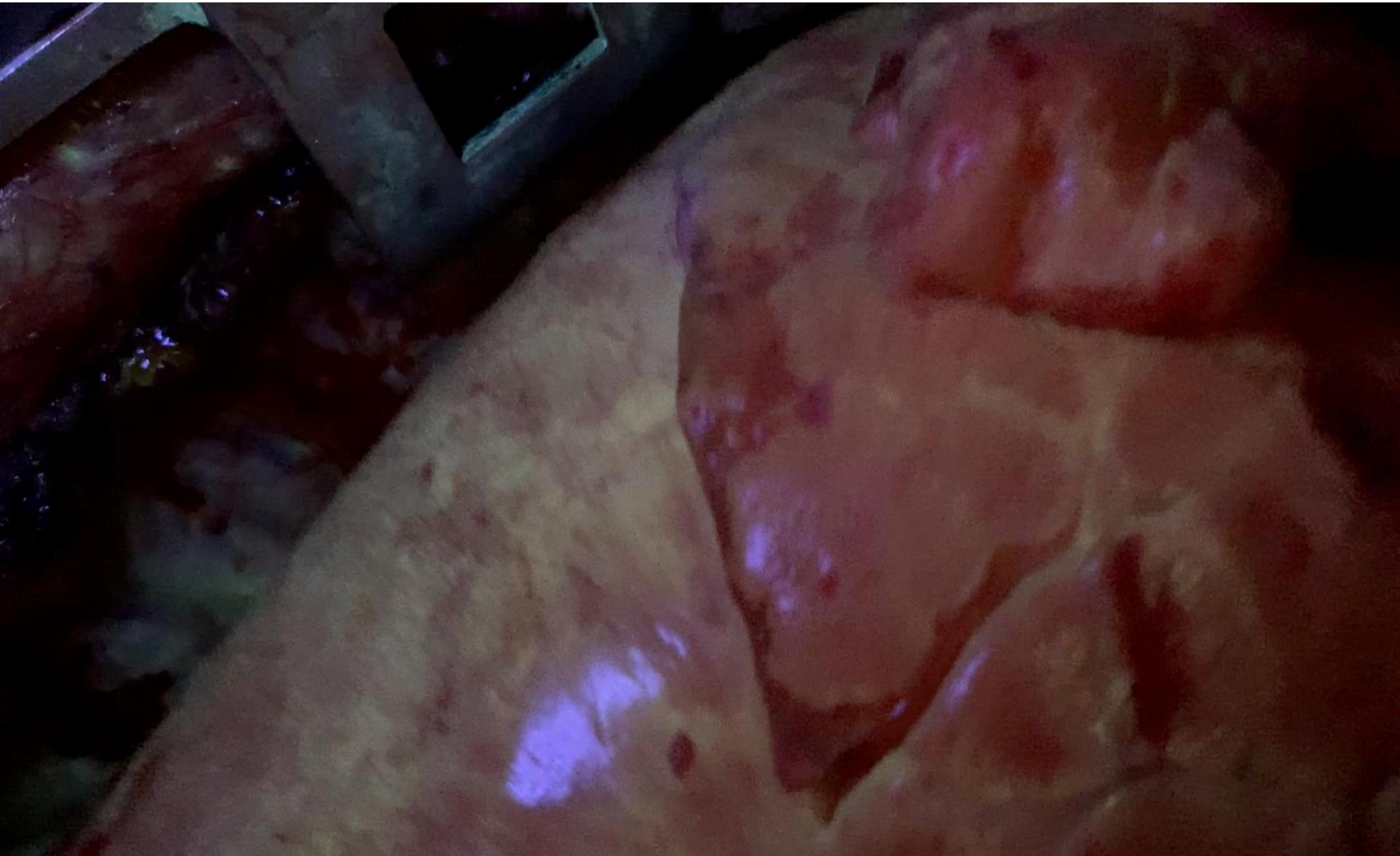
リボフラビンリン酸エステルナトリウム × 405 nm光源



動物実験での試用(4)

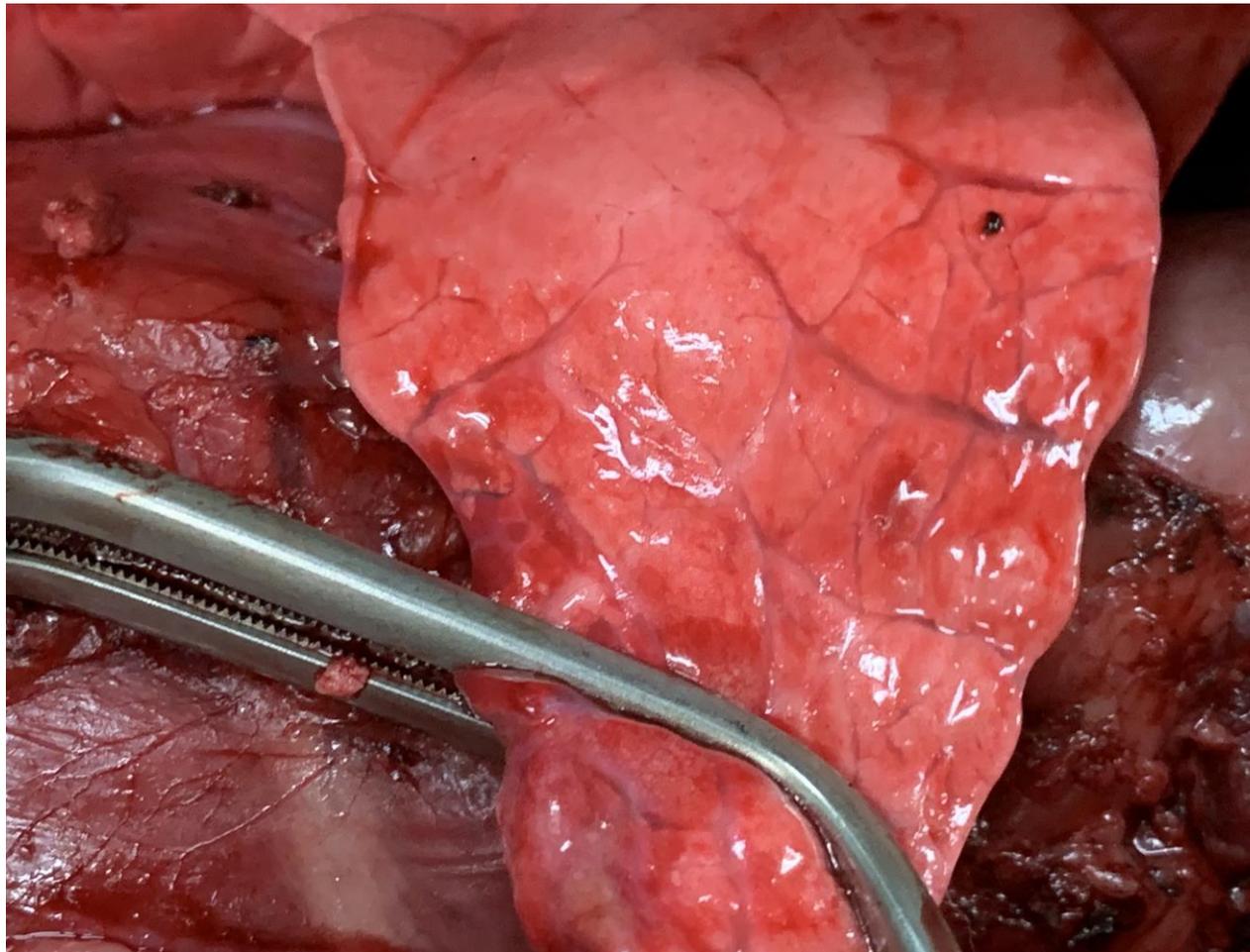
リボフラビンリン酸エステルナトリウム × 270 nm光源



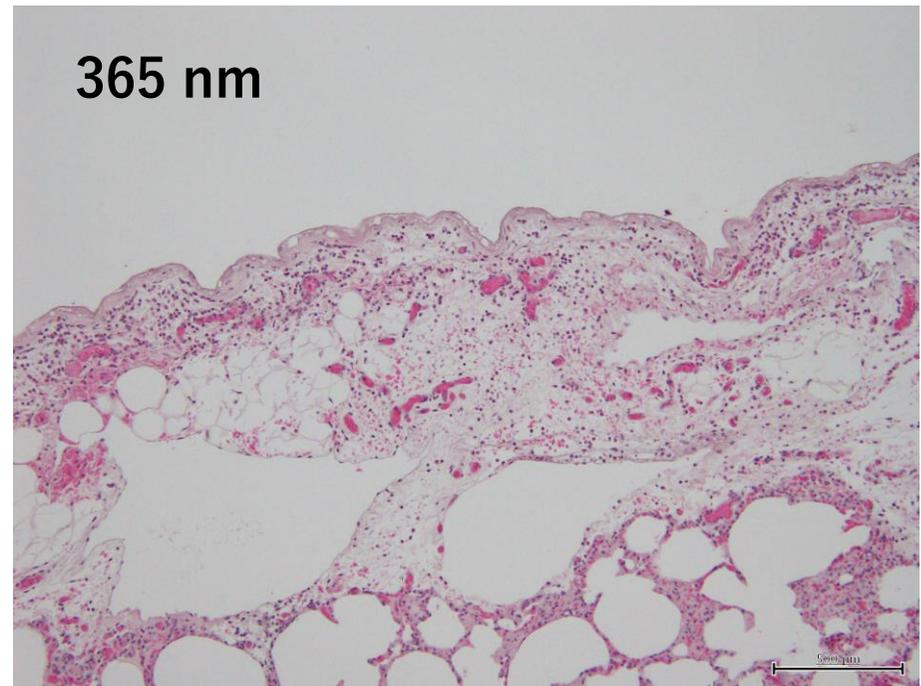
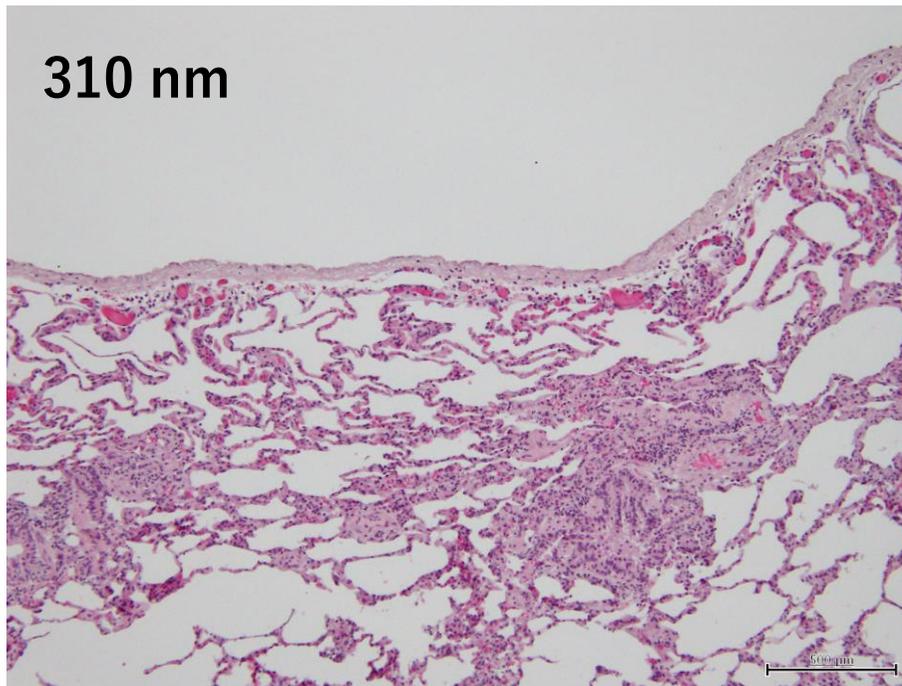
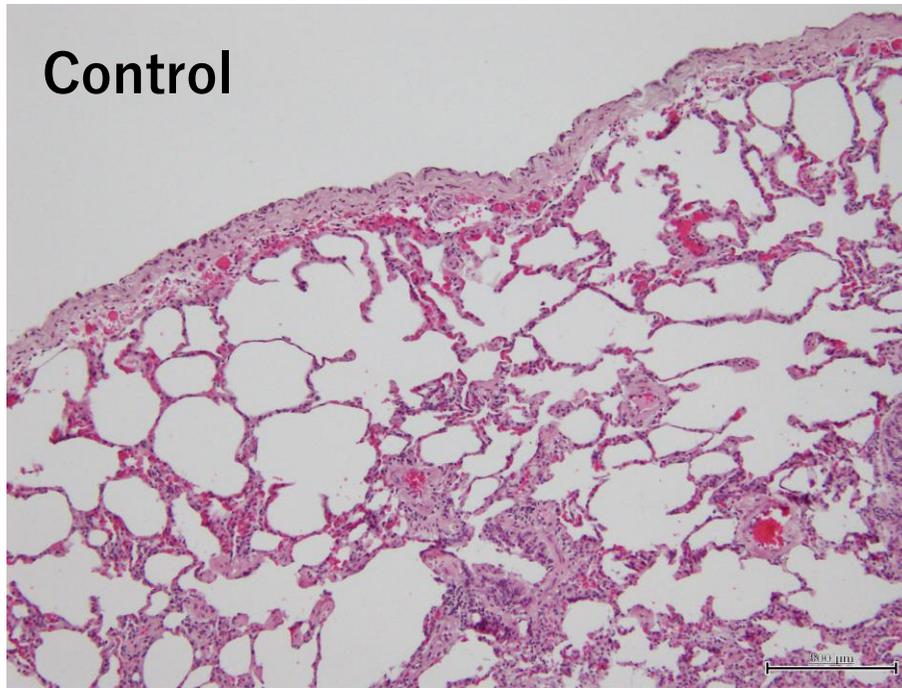


臨床での試用：励起光の安全性評価

距離5 cm, 10分間の連続照射を行い, 肉眼的変化・病理学的変化を検証

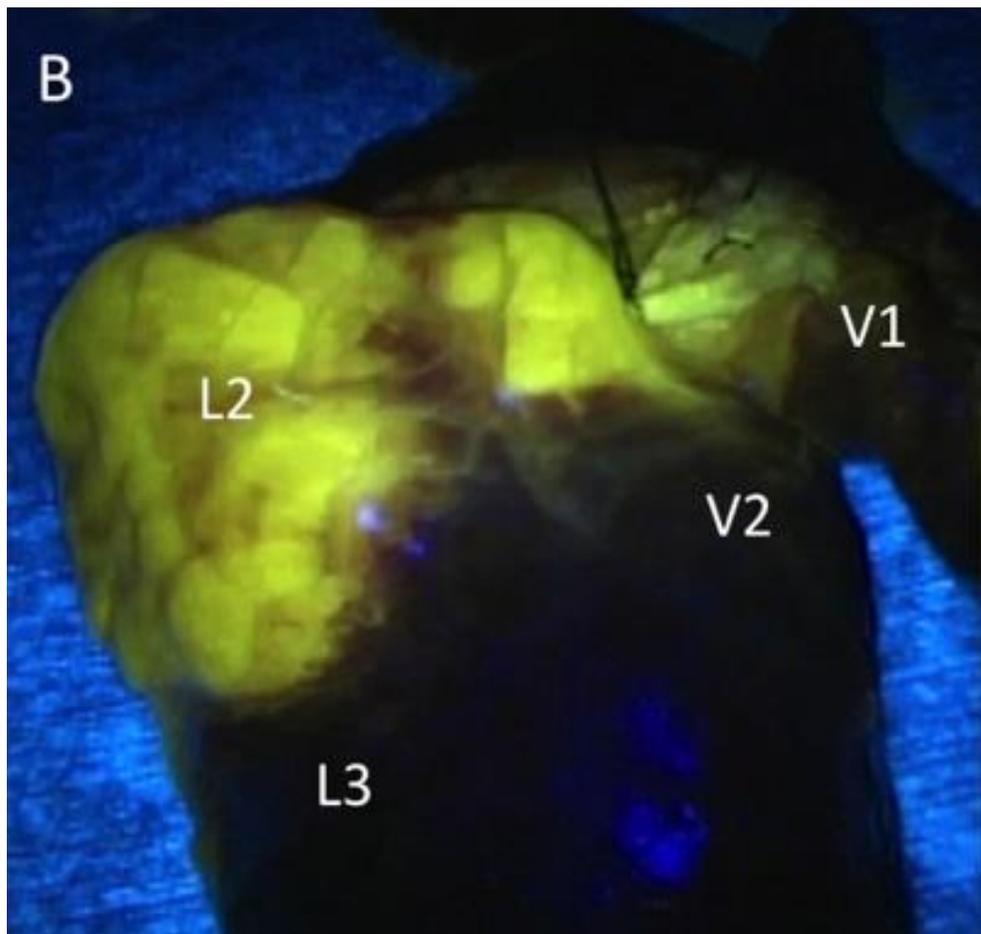


励起光の安全性評価



研究実績(1)

ビタミンB2とPDD蛍光内視鏡を利用した経気道的肺区域同定



A novel fluorescence technique for identification of the pulmonary segments by using the photodynamic diagnosis endoscope system

Waseda R, et al.

J Thorac Cardiovasc Surg. 2013 Jul;146(1):222-7.

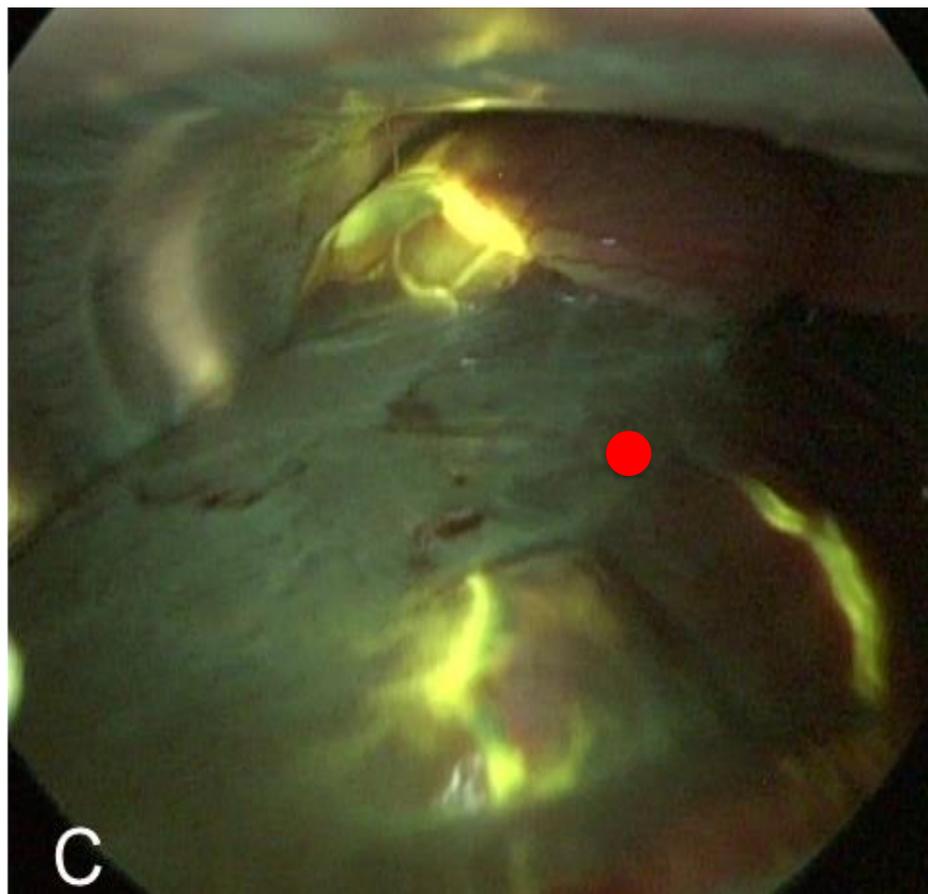
A new fluorescent anatomic pulmonary segmentectomy using PDD endoscope system and vitamin B2: evaluation in a clinical setting using living animal.

Ohsima M, Waseda R.

Surg Endosc. 2016 Jan;30(1):339-45.

研究実績(2)

ビタミンB2とPDD蛍光内視鏡を利用した気管支鏡下肺マーキング



光線力学診断を利用した新しい経気管支鏡的肺
マーキング法

-肺穿刺を伴わない安全で理想的なマーキングを
目指して-

- 2013年6月 第36回日本呼吸器内視鏡学会 シンポジウム
- 同年, Medical Tribune誌 掲載
- Tanaka N, Waseda R, et al. A novel fluorescent lung-marking technique using the photodynamic diagnosis endoscope system and vitamin B2. *ITCVS*. 31 (2020) 853–859.

研究実績(3)

ビタミンB2と肺動脈血流を利用した病的肺にも応用可能な肺区域同定



Saitou D, Waseda R, et al. A method to identify pulmonary intersegmental planes with intravenous vitamin B2 injection. Surg Today (2021) 51:836–843

研究実績(4)

ビタミンB2とPDD蛍光内視鏡を利用した肺区域同定の臨床展開



2016年12月 第17回世界肺癌学会

研究実績(まとめ)

ビタミンB2とPDD蛍光内視鏡を利用した肺切除における蛍光ナビゲーション

- 切除すべき部位の視覚化



「蛍光法を利用した新しい肺区域同定」
科学研究費 若手研究(B)2011-12年度

- 切除する病変の視覚化



「蛍光法を利用した新しい肺マーキング」
科学研究費 若手研究(B)2013-14年度

- 病的肺(肺気腫・間質性肺炎)への応用



「Vit.B2と肺動脈血流を利用した肺区域同定」
科学研究費 若手研究(B)2015-16年度

「第2の蛍光ナビゲーション」の問題点

- ビタミンB2専用の蛍光・観察装置ではない
- 競合する蛍光ナビゲーションの普及
- ビタミンB2薬の保険適用

経口薬・注射薬
適用はビタミンB2欠乏症

➡ 臨床応用に至っていない

まとめ1：従来技術とその問題点

術中ナビゲーションには、インドシアニグリーン（ICG）をトレーサーとする蛍光ナビゲーションが行われているが、

- 不可視蛍光の観察装置が必須
- ICGはヨードを含有するため、アレルギー患者には禁忌
- 直視下手術では不便

等の問題があり「第2の蛍光ナビゲーション」の開発が望まれている。

まとめ2: 新技術の特徴・従来技術との比較

- トレーサーとしてICGに代わりビタミンB2を用いることにより、従来技術の不可視蛍光の観察装置が必須なこと、ICGによるアレルギーの問題、使用上の不便さなどの問題を解決できる。
- しかし、ビタミンB2にしても、専用の蛍光・観察装置はまだ実用化されていない。
- さらにそれを解決するために、呼吸器外科をはじめとする広範な外科領域で術中臓器血流を可視化する新規蛍光装置の開発を進めている。
- 本発表で示した通り、この蛍光装置は経気道的肺区域同定、気管支鏡下肺マーキング、肺切除における蛍光ナビゲーションなどへの応用が可能である。

新技術の特徴・従来技術との比較

- 従来技術をICGとするならば、新技術での観察には可視蛍光を利用するため、観察装置が不要で直視下手術でも有用な蛍光システムを確立できる。
- 従来技術をこれまでのビタミンB2蛍光法としても、新技術では励起光のみで強い蛍光が得られており、原則観察装置を要しない。
- 新技術では、観察装置を持たない簡易な蛍光発光装置を使用できるので、大幅なコスト削減が期待できる。

想定される用途と効果

- 本技術により、呼吸器外科をはじめとする広範な外科領域での術中臓器血流を可視化することができる。
- 呼吸器外科領域に限定すれば、この蛍光装置の使用により、経気道的肺区域同定、気管支鏡下肺マーキング、肺切除における蛍光ナビゲーションなどへの応用が可能である。
- 肺切除術の低侵襲化および理想的な術中ナビゲーションの実現につながる。
- 直視下の手術（肺だけでなく、肝臓・消化管などの腹部臓器）や皮膚病変の評価にも適している。
- もちろん、内視鏡下手術にも対応が可能。
- ビタミンB2は害の少ない薬剤のため、使用方法・用途が多彩である。

実用化に向けた課題

- 現在、励起光装置の原案と呼吸器外科手術用の試作品までを作成している段階。他の術式・使用用途に関しては適宜改良・変更が必要。
- 医療機器として有効性・安全性評価が必要。
- ビタミンB2の保険上の用法はビタミンB2欠乏に対する補充のみであり、手術ナビゲーションでトレーサーとして使用に対する適応を取得する必要。
- ビタミンB2専用の精度の高い蛍光・観察装置の完成
- 従来の蛍光ナビゲーション・システムとの優位性を臨床試験で示す。

企業への期待

- 医療機器開発の経験のある企業。
- 光学機器・LEDに関する技術が豊富な企業。
- 外科領域のビジネスで活動している企業。
- 医療分野への参入を希望する企業。

→主に上記のような企業との連携を希望。

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称 : 医療用蛍光装置
- 出願番号 : 特願2020-162613
- 出願人 : 学校法人福岡大学
- 発明者 : 早稲田 龍一

お問い合わせ先

福岡大学 研究推進部 産学官連携センター

T E L 092-871-6631

F A X 092-866-2308

e-mail sanchi@adm.fukuoka-u.ac.jp