

平成25年度戦略的基盤技術高度化支援事業

『胃癌センチネルリンパ節診断用
近赤外線蛍光画像腹腔鏡システムの研究開発』

研究開発成果等報告書

平成26年3月

委託者：北海道経済産業局

委託先：特定非営利活動法人

ホトニクスワールドコンソーシアム

目次

1	研究開発の概要	1
1-1	研究開発の背景・目的	1
1-2	研究開発の概要	1
1-3	本研究開発の高度化目標及び技術的目標値	1
1-4	研究体制	2
1-4-1	研究組織（全体）	2
1-4-2	管理体制	2
1-4-3	管理員及び研究員	3
1-4-4	他からの指導・協力者名及び指導・協力事項	4
1-5	当該研究開発の連絡窓口	4
2	研究成果概要	5
2-1	組込みソフトウェアの技術高度化	5
2-1-1	画像処理技術の研究開発	5
2-1-2	制御方式の研究開発	6
2-1-3	ユーザインターフェイスの研究開発	8
2-2	腹腔鏡用近赤外線ファイババンドルの研究開発	9
2-2-1	光ファイバの選定	9
2-2-2	腹腔鏡近赤外レーザ用ファイババンドルの開発	9
2-2-3	腹腔鏡近赤外カメラ用ファイババンドルの開発	13
2-3	胃癌センチネルリンパ節診断用近赤外線蛍光画像腹腔鏡システムの開発	18
2-3-1	システムの開発概要	18
2-3-2	動物実験	19
3	全体総括	22
3-1	組込みソフトウェアの技術高度化	22
3-2	腹腔鏡用近赤外線ファイババンドルの研究開発	22
3-3	胃癌センチネルリンパ節診断用近赤外線蛍光画像腹腔鏡システムの開発	22
3-4	システムの事業化の検討	23

1 研究開発の概要

1-1 研究開発の背景・目的

早期胃癌は再発率3%以下ときわめて低いにも関わらず、胃癌の手術は再発予防のため、リンパ転移の有無を問わず、腹部の切開手術で胃2/3以上切除する定型手術が標準手術として適用されており、多くの患者に過大な負担を与えている。手術現場の外科医にとっても患者にとっても胃癌センチネルリンパ節診断による機能温存胃切除は、一日も早く実現したい術式であり、そのためにも胃癌センチネルリンパ節診断用近赤外線蛍光画像腹腔鏡システムの開発が切に期待されている。

当該川下企業は上述のような病院の医療現場からの情報を入手し、早期胃癌患者のQOLを高める診断システムを実現するための検討を行ってきた。しかし、従来の内視鏡蛍光画像装置は①胃のリンパ節の画像が取れない②可視領域のレーザを使用するため可視光が組織の表面にしか届かない③高度技術ソフトウェアの画像処理も行えないという課題があり、加えて、食道切除後の再建手術、リンパ節の観測に市販製品の赤外線観察カメラシステムを併用するために長大な腹部を切開しないと観測できない問題がある。

そこで本研究開発は、これらの課題や問題を解決し、患者の負担を軽減すべく腹腔鏡下低侵襲小手術による早期胃癌の新しい診断と治療領域の開拓を目指して、システム制御、画像処理、スペクトル解析の研究による高度な組込ソフトウェアと腹腔鏡用近赤外線ファイババンドルを新規に開発することにより、川下企業ニーズに応えた胃癌センチネルリンパ節診断用近赤外線蛍光画像腹腔鏡システムを構築する。

1-2 研究開発の概要

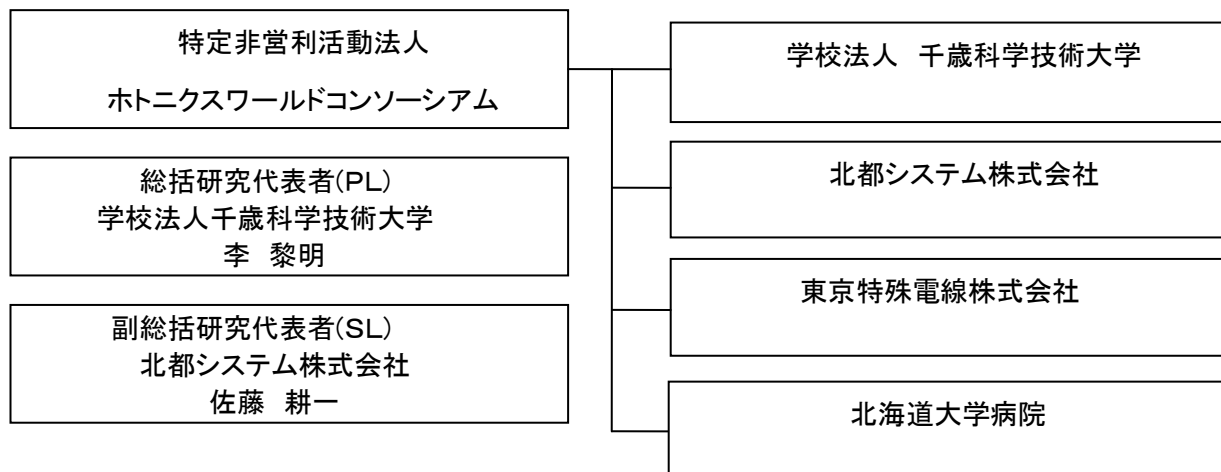
早期癌患者のQOL(Quality of Life)を高める胃癌センチネルリンパ節診断用近赤外線蛍光画像腹腔鏡システムを実現するため、センチネルリンパ節理論と近赤外線分光技術に基づいて、インドシアニンググリーン(ICG: indocyanine green)を用いた既存の赤外線観察カメラシステムをソフトウェア技術の高度化と腹腔鏡用近赤外線ファイババンドルの製作により、新しい診断システムを研究開発する。

1-3 本研究開発の高度化目標及び技術的目標値

本研究開発ではリアルタイム処理方式、画像のファイリング方式、光学系制御方式、ユーザインターフェイスなどの研究により組込ソフトウェアの開発、近赤外線レーザと画像の腹腔鏡用近赤外線ファイババンドルの研究開発により精確にセンチネルリンパ節を検出できる胃癌センチネルリンパ節診断用近赤外線蛍光画像腹腔鏡システムの開発を行う。本研究開発における主な目標は①近赤外線蛍光画像とスペクトルのリアルタイム表示、②腹腔鏡近赤外線ファイババンドルの分解能0.1mm以下、③近赤外線蛍光画像腹腔鏡システムのセンチネルリンパ節検出率95%以上とする。

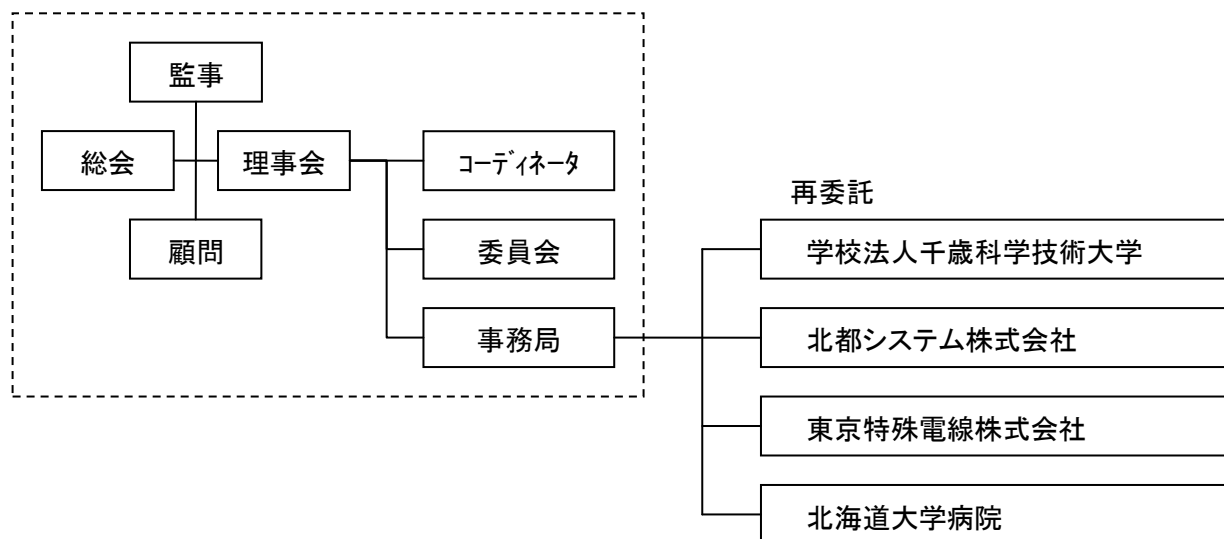
1-4 研究体制

1-4-1 研究組織（全体）



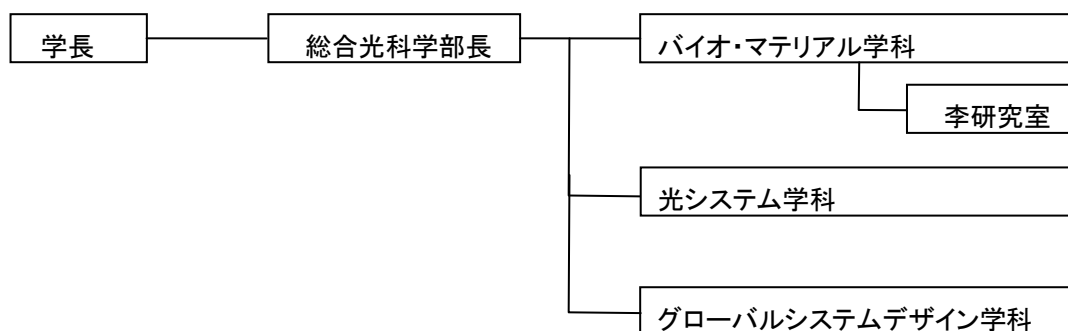
1-4-2 管理体制

① 管理法人（特定非営利活動法人 ホトニクスワールドコンソーシアム）

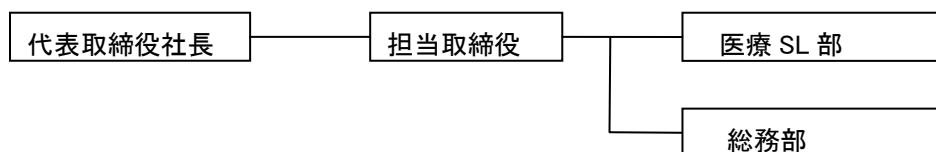


② 再委託先

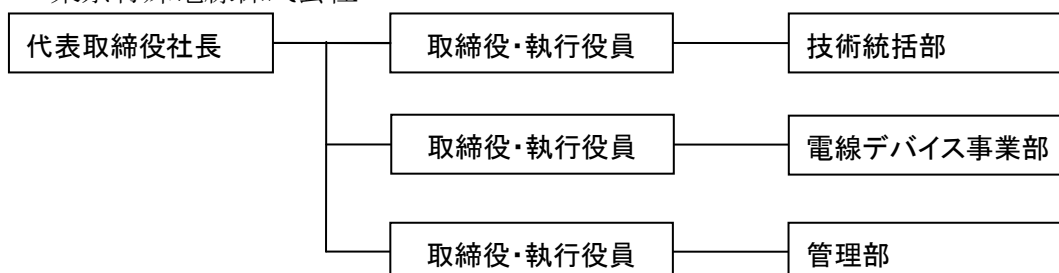
- 学校法人千歳科学技術大学



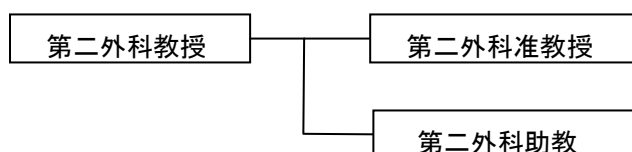
- ・ 北都システム株式会社



- ・ 東京特殊電線株式会社



- ・ 北海道大学病院



1-4-3 管理員及び研究員

【事業管理者】 特定非営利活動法人ホトニクスワールドコンソーシアム
管理員

氏 名	所属・役職
佐野 東生	事務局長
磯崎 徹	事務局次長
中村 充	事務局書記

【再委託先】※研究員のみ
学校法人千歳科学技術大学

氏 名	所属・役職
李 黎明	バイオ・マテリアル学科 教授
南谷 晴之	バイオ・マテリアル学科 特任教授

北都システム株式会社

氏 名	所属・役職
佐藤 耕一	取締役 執行役員
川合 英俊	ソリューション事業部 事業部長 医療 SL 部 部長
深町 法義	医療 SL 部 グループマネージャ
鈴木 信彦	医療 SL 部 エキスパート

竹内 俊行	医療 SL 部 チーフ
松原 和宏	医療 SL 部 担当者
白銀 玲	医療 SL 部 主幹研究員

東京特殊電線株式会社

氏 名	所属・役職
小相澤 久	取締役 執行役員 技術統括部 部長
皆瀬 十三夫	技術統括部 研究開発グループ 課長
小山 淳史	技術統括部 研究開発グループ

北海道大学病院

氏 名	所属・役職
平野 聡	第二外科教授
七戸 俊明	第二外科准教授
海老原 裕磨	第二外科助教

1-4-4 他からの指導・協力者名及び指導・協力事項

【アドバイザー】

氏 名	所属・役職
山下 幹雄	千歳科学技術大学客員教授
山内 澄明	株式会社ムトウ執行役員・部長

1-5 当該研究開発の連絡窓口

学校法人千歳科学技術大学

総合光科学部 バイオ・マテリアル学科

教授 李 黎明

〒066-8655 北海道千歳市美々758番地65

TEL&FAX: 0123-27-6092

E-Mail: liliming@photon.chitose.ac.jp

2 研究成果概要

2-1 組込みソフトウェアの技術高度化

胃癌センチネルリンパ節診断用近赤外線蛍光画像腹腔鏡システムを実現するため、組込みソフトウェアの技術高度化という観点より、ソフトウェアの検討、実装等を行った。

2-1-1 画像処理技術の研究開発

画像処理技術の研究開発について、制御ソフトウェア、画像フォーマットの検討及び画像処理のリアルタイム制御について以下に記載する。

①制御ソフトウェアの検討

メインとなるシステムについては OS を Windows7(64bit 版)とし、プログラミング言語については、その生産性の高さにより C# を採用することとした。近赤外線蛍光画像を取得するための近赤外カメラ、スペクトルを取得するための CCD 検出器を制御するソフトウェアとして以下の4種類のソフトウェアがあるが、システムとの相性及び動作速度、自由度を考慮して PICAM を採用している(表 1)。

表 1 近赤外カメラ制御ソフトウェア検討結果

	ソフトウェア	検討結果	判定
1	LightField	Windows7(64bit)で動作する。アプリケーションの拡張プログラミングが可能だが、自由度が低く、処理速度も遅い。	×
2	Winspec	Windows7(64bit)で動作しない。アプリケーションの拡張プログラミングが可能だが、自由度が低く、処理速度も遅い。	×
3	PICAM	Windows7(64bit)で動作するカメラ操作ライブラリ。プログラミング用のインターフェイスが実装されており、自由度が高く、処理速度も早い。	○
4	PVCAM	Windows7(32bit)用カメラ操作ライブラリ、自由度が高く、処理速度も早い。64bit 環境では動作しない。	×

可視光画像を取得するための可視光カメラについては、一般的に広く使われている DirectX での制御が可能であったため、これを採用している。

②画像フォーマットの検討

システムにて取得した画像を保存するための画像フォーマットとしては、JPEG フォーマットを採用している。これは、認知度の高さや画像ライブラリの豊富さに加え、医療現場で広く使用されている DICOM 画像への変換の容易さ等を考慮してのことである。一部、実際に DICOM フォーマットでの画像保存も行っている。

③リアルタイム制御

ソフトウェアシステムでは可視光カメラ、近赤外カメラ、CCD 検出器を同時にリアルタイム制御し、画像とスペクトルをリアルタイムでアプリケーションソフト画面に表示する(図 1)。

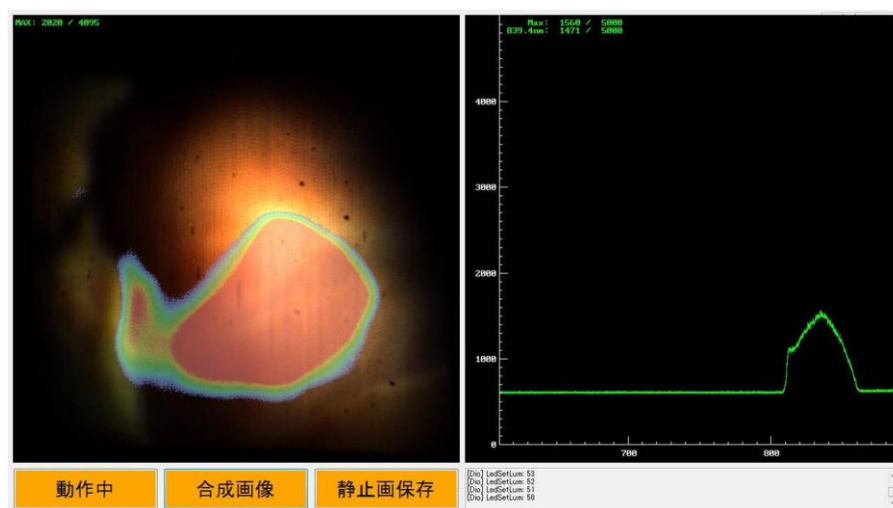


図 1 アプリケーションソフトウェア動作イメージ

可視光画像、近赤外蛍光画像については、リアルタイムで画像補正やノイズ除去といった処理を自動で行っている。蛍光部分の特徴抽出は可視光画像と近赤外蛍光画像の重ね合わせ処理によって行っており、画像としては、可視光画像単独、近赤外蛍光画像単独、可視光画像と近赤外蛍光画像の合成画像を表示することが可能である。

画像合成において、可視光画像と近赤外蛍光画像はファイババンドルからの映像を2つのカメラへの入力と分けているが、その過程で各カメラへの入力画像の光軸や角度等にずれが生じる。これらについては、ソフトウェアシステムにて合成位置の平行移動および回転移動等を行うことにより、それらのずれを解消している(図 2)。

また、画像合成時には近赤外蛍光画像を白黒から仮想カラー化して合成しており、蛍光部分の視認性を高めている。

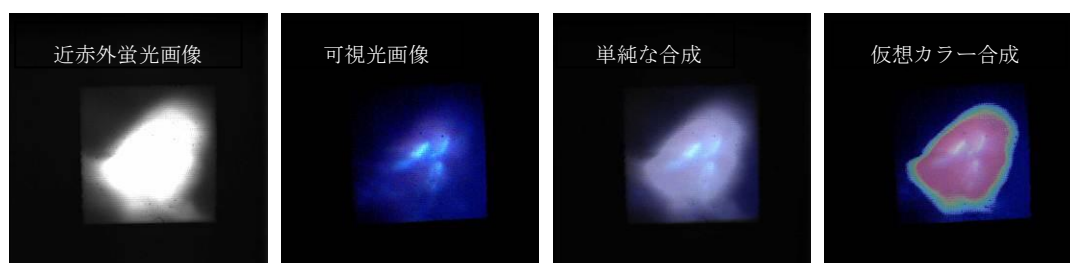


図 2 画像合成

2-1-2 制御方式の研究開発

制御方式の研究開発という点について、処理速度の改善及び各種デバイスの制御

について以下に記載する。

①処理速度の改善

近赤外蛍光画像の動画表示について、初年度では平均 222msec/コマ程度であり、全体的に不自然な動画表示となっていた。これについて、画像補正や表示といった処理でパイプライン処理をする等の改善を行った結果、158msec/コマまで改善することができている。このような処理改善により、動画表示の不自然さを軽減することができた。

また、ソフトウェアシステムの起動時間について、これも初年度ではシステムの起動に 4 分 30 秒ほど要しており、実用上支障があったが、ハードウェアの改善やシステム全体の環境の見直し等によって 55 秒まで短縮することができている。

②各種デバイス制御

本システムでは画像、スペクトルを取得するための可視光カメラ、近赤外カメラ、CCD 検出器に加え、アプリケーションソフトウェアを制御するためのフットペダル、タッチパネル、光源としての LED 等が接続されており、それぞれに対して制御を行っている。

特に LED については LED 電源接続ボックスを作成し、PC と LED 電源を接続し、PC から LED の輝度調整を可能とした(図 3)。ソフトウェアシステムは可視光カメラより取得した画像より明るさを判断して、適切な明るさとなるように、LED 電源接続ボックスを通して常に LED の明るさを調整する。LED 電源接続ボックスを通して LED 電源を直接制御することで、動作の遅延なく、LED の輝度制御を実現している(図 4)。

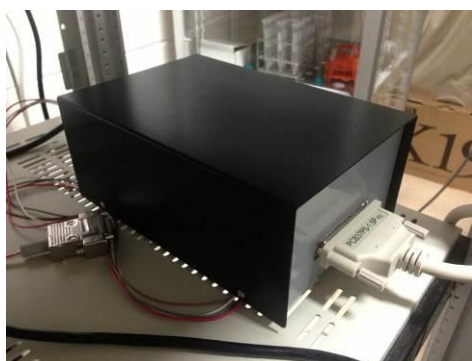


図 3 LED 電源接続ボックス

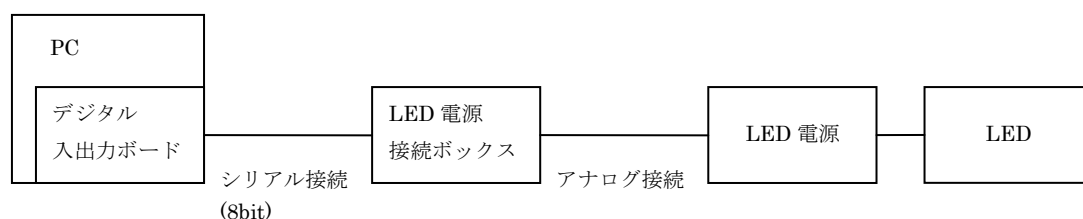


図 4 LED 電源接続ボックスブロック図

2-1-3 ユーザインターフェイスの研究開発

ユーザインターフェイスの研究開発という点について、アプリケーションソフトウェアの構成およびフットペダル操作、タッチパネル操作についてそれぞれ記載する。

①アプリケーションソフトウェア構成

アプリケーションソフトウェアの画面構成については図 1 に示した通りであり、左側に画像、右側にスペクトルとその下に操作用のボタンを配置したものとなる。

ボタンは動作状態を表すとともに、主な動作の切り替えを行うことも可能で、押下することでフットペダルの各ペダルの動作と同様の操作となる。

また、アプリケーションソフトウェア画面上での右クリックでメニューを表示し、各種設定を行うことができる。このように画面上には必要最小限な要素のみを配置し、詳細な設画面等は通常非表示としておくことで全体として見やすい画面構成となるよう配慮している。

②フットペダル操作

本システムでは、医師が手術中に操作することを考慮し、フットペダルにて主な操作を行うことが可能なように考慮している。フットペダルにて可能な操作は全体動作の ON/OFF、表示画像の切り替え、静止画／動画の保存となる(表 2)。

表 2 フットペダル操作

ペダル	操作内容
左	画像取得機能 ON/OFF
中央	表示画像切り替え *近赤外蛍光画像＋スペクトル ⇒ 可視光画像 ⇒ 合成画像（動画） ⇒ … の順で画像切り替え。
右	画面キャプチャ取得（静止画／動画） *シングルタップにて静止画取得、ダブルタップにて動画キャプチャの開始／停止

③タッチパネル操作

初年度では、システムの主な操作はフットペダルで行うことができるが、その他の設定などの操作は通常の PC 上のアプリケーションと同様にマウスによって行っていた。しかし、本システムは医師が手術中に行うことを想定しているため、マウスによる操作は好ましくない。そのため、メニュー操作等、マウスが必要であった操作をタッチパネルにて可能としている(図 5)。

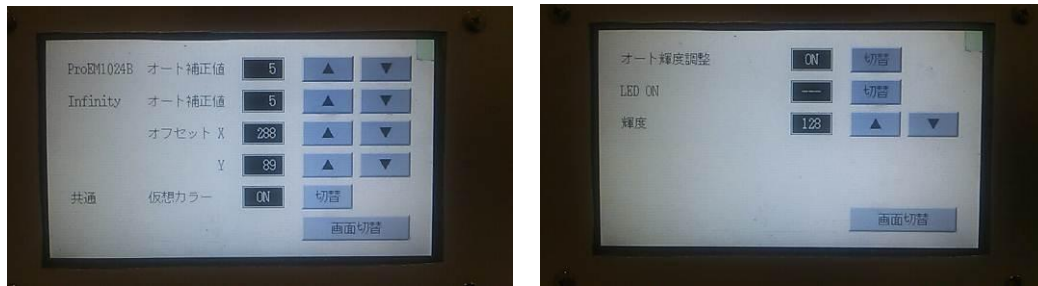


図5 タッチパネル画面

【最終ソフトウェア規模】

総ステップ数： 約 27 kStep

実ステップ数： 約 16 kStep

2-2 腹腔鏡用近赤外線ファイババンドルの研究開発

本事業における腹腔鏡用近赤外線ファイババンドルの研究開発は、「腹腔鏡近赤外レーザ用ファイババンドル」と「腹腔鏡近赤外カメラ用ファイババンドル」の2種類の光ファイババンドルを開発することを目標とし実施してきた。本事業は3年間で、光ファイバの選定、腹腔鏡近赤外レーザ用ファイババンドルの開発、腹腔鏡近赤外カメラ用ファイババンドルの開発を行った。

2-2-1 光ファイバの選定

腹腔鏡近赤外カメラ用ファイババンドルに使用する光ファイバの特性は、近赤外線透過率を98%以上とすることを目標とし、初年度はまず、開発に使用する光ファイバの材料選定からスタートした。まず、市販されているプラスチック光学ファイバ(POF)の近赤外線透過率を調査し、その中から近赤外線透過率が目標に達するものを選んだ。また、本研究に求められる光ファイバの特性として、近赤外線透過性と共に光の集光性も考慮し、開口数0.5、ファイバ外径 $\phi 0.5\text{mm} \sim \phi 1\text{mm}$ のPOFを研究に使用する光ファイバとして選定した。

腹腔鏡近赤外カメラ用ファイババンドルの光ファイバの特性としては、画像分解能が0.1mm以下とすることを目標として設定した。最初に市販されているPOFの調査を行ったが、市販品では外径が最小で $\phi 0.125\text{mm}$ のものしかなかったため、平成23年度の腹腔鏡近赤外カメラ用ファイババンドルの研究開発では、この $\phi 0.125\text{mm}$ のPOFを用いて試作を実施した。しかし研究の結果、画像分解能に加え製造上問題（詳細は後述）もあり、平成24年度以降の研究開発においては高画素数の光ファイバイメージバンドルを調達し、腹腔鏡近赤外カメラ用ファイババンドルの開発に使用することとした。（選定したイメージバンドルについては後述する。）

2-2-2 腹腔鏡近赤外レーザ用ファイババンドルの開発

初年度である平成23年度は、ファイババンドルの製造プロセス開発と、試作バンドルの光学的評価データをもとにファイババンドルの構造を決定することを目標に設定して研究開発を実施した。ファイババンドルの製造プロセス開発として、バンドルの配列を安定して実現する方法を検討した結果、ファイバ束を捻りながら成形する方法が有効であることを見出し、ファイバ捻り線治具を開発した。作製したファイバ捻り線治具を図6に示す。

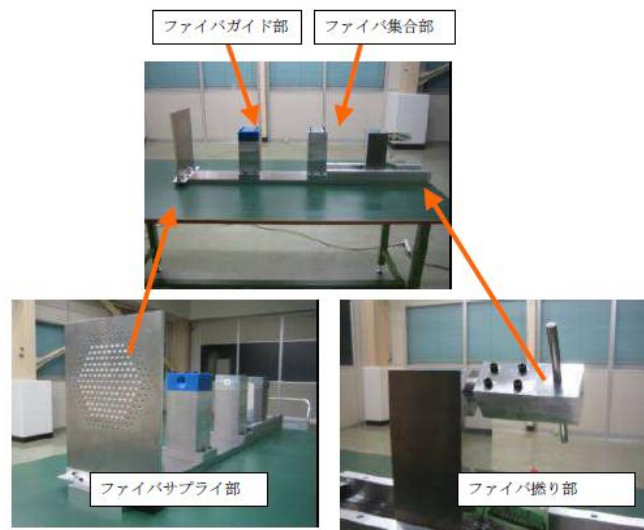


図 6 ファイバ燃り線冶具

検討した近赤外レーザ用ファイババンドルの基本的なファイバ配列について以下に述べる。対物側のファイバ配列は、近赤外レーザ光を出射する 1 本のレーザ光出射ファイバと、レーザ光により発生した蛍光を受光して分光器まで導く受光ファイバ束とを一体化し、レーザ光出射ファイバの周りを受光ファイバで同心円状に囲む構造である。レーザ光を導くファイバ端はコネクタ加工を施した。また、分光器に入射するファイバの配列は、分光器の光入力形状に合わせたものとし、矩形形状とした。使用したファイバは、レーザ光出射ファイバ、受光ファイバともに同じ $\phi 1\text{mm}$ の POF である。このバンドル配列で対物側ファイバ端面を剥き出し状態にしたサンプルを作製し、蛍光感度の光学的評価を実施したところ、ICG の蛍光受光感度は既存の工業用ファイバと比較して 3 倍以上と良好であることが確認された。この評価結果から上記のバンドル配列を基本構造として、動物実験に使用する近赤外レーザ用ファイババンドルの試作を進めることとした。動物実験用試作としては、最終製品同様に気密性が必要になるため、ファイババンドルの外装は金属パイプ（外径 $\phi 10\text{mm}$ ）で覆う構造を基本とし、先端の光入出力部分にはガラス製の窓を設けた。窓ガラスの材質は、POF のコア材であるポリメタクリル酸メチル樹脂 (PMMA) と同等の屈折率を有するガラスを用いた。完成した試作品を千歳科学技術大学で評価したところ、出射した近赤外線レーザ光がファイバの先に設置したガラス窓で反射してしまうことで、蛍光測定のバックグラウンドが大きくなってしまい測定感度に多大な影響を与えることが分かった(図 7)。この反射光についてはノッチフィルタでカットすることを試みたが、散乱光は様々な角度をとるため完全にカットできないことが分かった。平成 23 年度の試作ではこの反射対策が課題として残った。

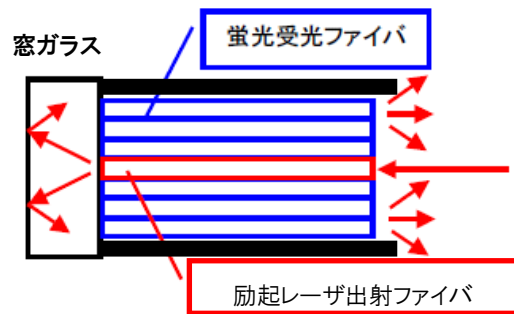


図7 反射ノイズの発生の説明図
(窓ガラスで励起レーザが反射しその反射光を受光する)

そこで平成 24 年度は、励起レーザの反射ノイズ問題の解決とその評価技術の開発について取り組んだ。対策として先端窓ガラスで反射が発生しないようにするため、励起レーザ用 POF の先端を窓ガラスから出す構造とした。バンドル先端以外の基本構造については平成 23 年度の試作と同様としたが、バンドルの把持部の直径を細径化することで手術に使用する上でのハンドリング性を改善した。反射ノイズ対策の効果を確認するため、暗室内にレーザ用バンドルを設置し、バンドル先端の先に置いた反射板に励起用ファイバから出射したレーザ光を当て、バンドル先端と反射板との距離を変えながらバンドルで反射光を受光し測定した。バンドル先端の窓ガラスで反射が発生している場合、バンドル先端と反射板の距離とは関係なく反射は発生するため、バンドル先端と反射板の距離を変えても反射光量はほとんど変化しないはずである。一方バンドル先端部で反射が発生していなければ、バンドル先端と反射板の距離を離すほど反射戻り光の光量は落ちるはずであり、この確認を行うことで評価とした。反射ノイズの評価結果を図 8 に示す。なお、反射光は反射減衰量で数値評価した。

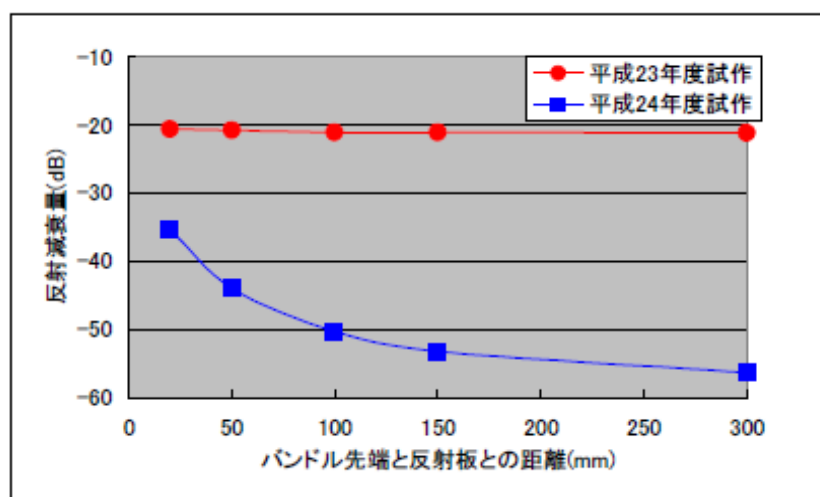


図8 バンドル先端面での反射評価結果
(反射減衰量 (dB) = $10 \cdot \log(\text{反射受光量 (mW)} / \text{出射光量 (mW)})$)

図 8 から平成 23 年度の試作品の場合、バンドル先端面と反射板との距離によらず反射減衰量が -20dB 程度の一定の反射戻り光を受光していたのに対し、バンドルの先端構造を改良した平成 24 年度の試作品の場合はバンドル先端面と反射板の距離を離すに従い、反射光が減衰していくことがわかる。この結果より平成 23 年度の試作品では反射の影響が見られたのに対し、平成 24 年度の試作品は想定どおりバンドル先端部の反射の影響を受けていないことが確認できた。

この反射対策を施した試作品を動物実験に使用し実験したところ、動物の胃に注入された ICG に対し励起光を照射することで発生した近赤外蛍光スペクトルを検出することに成功した。この結果から、センチネルリンパ節の同定に本研究の近赤外レーザ用ファイババンドルが使用できることを実証することができた。また反射ノイズの定量的な評価方法として新たに構築した実験系が使用できることも実証できたことから、平成 24 年度は近赤外レーザ用ファイババンドル開発に大きな前進ができたと考えている。

最終年となる平成 25 年度の研究開発では、実用化に向け臨床試験及びその先の製品化への対応を念頭におき、必要な設計要素の調査と、その調査結果を試作に反映することを目指した。また近赤外レーザ用バンドルの配列構成（照明光照射ファイバ・励起光照射ファイバ・蛍光受光バンドル）の最適化を目指し、実験・評価を行った。作製した試作品は動物実験にて腹腔鏡近赤外カメラ用ファイババンドルと組み合わせて評価を行い、腹腔鏡システムとしての評価を実施した。

実用化に向けた設計事項の調査については文献調査のほか、実際に病院の見学を行い、そこで使用されている腹腔鏡とその洗浄、滅菌工程を調査した。これらの調査結果から、腹腔鏡は全体を洗浄できるようにするため防水構造と滅菌処理ができる構造が必須であることが分かった。そこで平成 25 年度の試作品は、全体に防水対策を施すとともに手術中の取り扱いに対する耐久性や手術後に使用する洗浄液成分に対する耐薬品性等について考慮し材料を選定し作製した。滅菌に関しては、オートクレーブ滅菌に耐えうることが一般的に求められるところであるが、本研究の腹腔鏡用近赤外線ファイババンドルはプラスチックファイバを採用しているため耐熱性に問題がありオートクレーブ滅菌は採用できない。この点については代替手段を調査し、ガス滅菌を適用することとした。

平成 25 年度の試作品は前年度と同様に反射ノイズの評価を行い、反射ノイズの影響を受けないことを確認した。また、豚胃を用いた動物実験において、昨年度と同様に ICG の蛍光スペクトルの検出に成功した。平成 25 年度の試作品の全体写真を図 9 に示す。

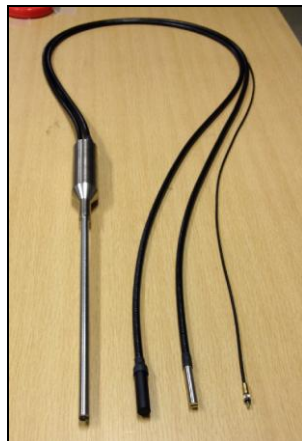
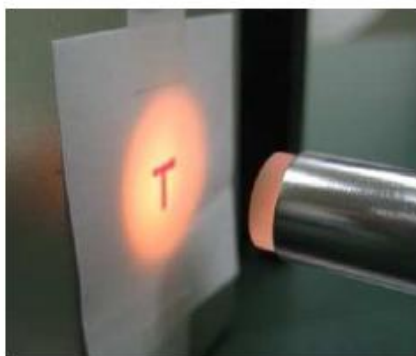


図 9 近赤外レーザ用ファイババンドル全体外観

2-2-3 腹腔鏡近赤外カメラ用ファイババンドルの開発

平成 23 年度は、近赤外ファイババンドルに使用できる光ファイバの調査から開始したが、本来必要とされる $\phi 0.1\text{mm}$ 以下の市販品が無いことが分かった。そこで市販されている POF のうち最も細い $\phi 0.125\text{mm}$ のファイバを使用してイメージバンドルを作製するところから試作を行った。画像を伝送するイメージファイババンドルは、両端においてファイバの配列が 1 対 1 に対応する物であるが、これは工数が掛かるため安価に作製することが出来ない。そこで、巻き取りボビンに整列に巻くことにより、擬似的に 1 対 1 に対応するファイババンドルの作製を試みた。しかしボビンに巻き取る際に整列巻きを数百層維持することが困難であり、また仮に整列巻きが可能であったとしても、配列を維持したまま接着剤を充填することが困難であることが分かった。試作したバンドルでの画像伝送の様子を図 10 に示す。



T の字を撮像した様子



バンドル端面(T の字を撮像した様子)

図 10 近赤外カメラ用ファイババンドルの画像転送

試作したイメージバンドルでは、両端のファイバの対応が崩れてしまい、画像が伝送できなかった。また画像分解能も当初の開発目標は 0.1mm であったが、 0.1mm の画像分解能を得るためには 1 画素はその半分程度の大きさにする必要があることが分かったため、平成 24 年度は別の方式を検討することとなった。

平成 24 年度は、市販の高画素数イメージバンドルを調査、選定することとした。選定したイメージバンドルはファイバ径が $\phi 0.01\text{mm}$ 、サイズ $4 \times 4\text{mm}$ であり、これ

により目標とする画像分解能 0.1mm 以下を達成することができるようになった。このイメージバンドルに単レンズを取り付け、対物距離 30mm、視野範囲 10mm となるように調整し、近赤外カメラ用ファイババンドルとして試作品を組み立てた(図 11)。この試作品を通常照明下の室内におき、画像伝送が出来るかどうか実験を行った。実験の結果、可視光画像については十分認識できることが分った(図 12)。また、この試作による伝送画像で分解能は 0.05mm となり、目標としていた 0.1mm 以下の分解能を達成することが出来た。以上の実験の結果、良い感触が得られたことから、



図 11 近赤外カメラ用ファイババンドル外観



図 12 近赤外カメラ用バンドルの画像伝送
(スケールの“20mm”表示を撮像)

この試作品をシステムに組み込み動物実験で使用した。その結果、試作した近赤外カメラ用バンドルで画像が映ることは確認出来たが、動物の腹腔内を見る可視光画像では、実際にどこを見ているのかが良く分からないという問題が浮き彫りとなった。分かりにくさの原因としては、視野範囲が狭く被写界深度が浅いために見たい場所にピントが合わせにくくなっているということが分かった。対策としてバンドル先端に取り付けるレンズを変更することにより画像の改善を試みた。レンズ設計については、当初の 1 枚単レンズ設計から複数レンズの組みレンズとすることでレンズ収差を改善し、さらにレンズユニットの先端に“絞りを”を設置することで被写界深度を深くするようにした。視野範囲については、画像分解能を落とさないようにするため 1 回目と同じく 10mm 角範囲とすることにした。この新たに設計したレンズを取り付けた近赤外カメラ用ファイババンドルを実験室で評価した結果、1 回目の試作品の画像と比較し画像周辺部まで歪みなく鮮明に画像を伝送出来ていることが分った(図 13)。

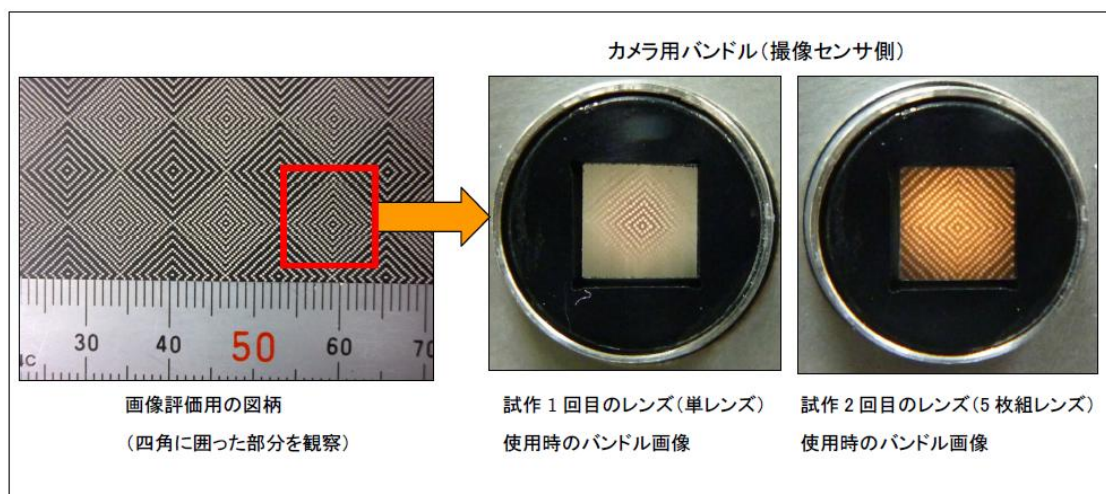


図13 近赤外カメラ用ファイババンドルを用いた試作1回目と2回目の画像比較

この2回目の近赤外カメラ用ファイババンドル試作品を動物実験にて診断システムに組み込み使用したところ、近赤外蛍光画像では ICG の蛍光により、リンパの流れの撮像に成功することまでできた。一方、可視光画像については実験段階での画像改善効果に反して、伝送画像が鮮明には映らなかった(図14)。

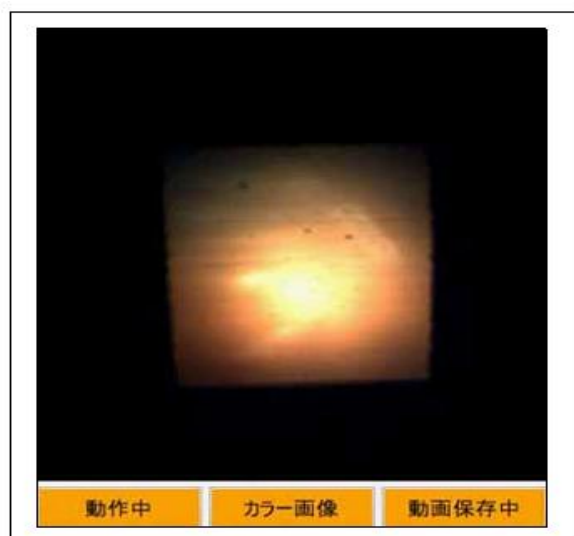


図14 動物実験可視光画像

この画像の不鮮明さに関しては、視野範囲が10mmで狭いことに加え、観察部(センチネルリンパ節付近)での色の変化が少ないことによりコントラストが得られにくいこと、また照明光の反射光が明るくなりすぎたことによって、ハレーションが発生したことが原因であると検討の結果判明できた。この問題に関しては、バンドルの試作時の評価環境(通常室内照明下)と動物実験での使用環境(腹腔内の暗い環境内で照明を照らして画像を撮像)が違ったことにより見落としていたことがわかった。

以上の結果を受け、平成 25 年度の研究では画像分解能を 0.1mm 以下として、さらに視野範囲を広げるためにイメージバンドルの大型化することで近赤外画像と可視画像の両方の画質を改善することを目標とした。視野範囲としては、前年度の 10mm から 15mm まで拡大することを目標値とした。また、実験系については、腹腔内の環境を想定したものを構築し、実験室で模擬的に腹腔内画像の評価が出来るように改善した。光学系も実際のシステムと同様のものを準備した。この実験系を使用し、前年度に課題となったハレーションの対策についても取り組んだ。

まず、画像範囲の拡大については、イメージバンドルの大型化とそれに合わせたレンズを再設計することとした。イメージバンドルは目標の画像分解能 (0.1mm 以下) と視野範囲 15mm 以上を達成するため、7×7mm 角サイズのものを調達した(図 15)。

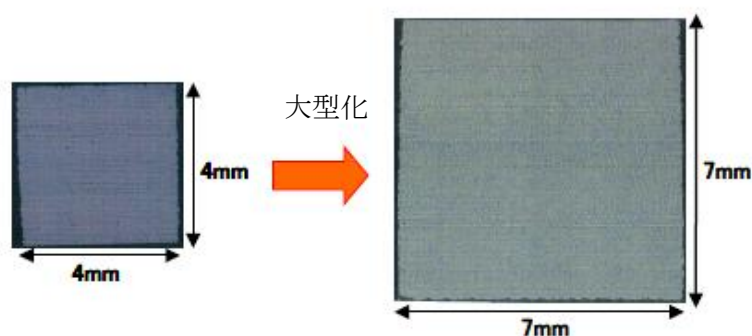


図 15 イメージバンドルサイズ

また、これに合せて新規にレンズを設計・作製した結果、最終的には視野範囲を 20mm 範囲に調整し試作品を組み上げた。視野範囲は目標の 15mm を超えるが、設計上この視野範囲でも分解能は 0.1mm 以下を達成することができる。試作した近赤外カメラ用ファイババンドルの全体図を図 16 に示す。



図 16 近赤外カメラ用ファイババンドル外観

ハレーション対策としては、照明用のファイバを近赤外カメラ用ファイババンドルから切り離し、近赤外レーザ用ファイババンドルに組み込むことで照明の強い反射光が近赤外カメラ用ファイババンドルに入射しないよう調整できる構成とした。

ハレーション対策について図 17 に示す。

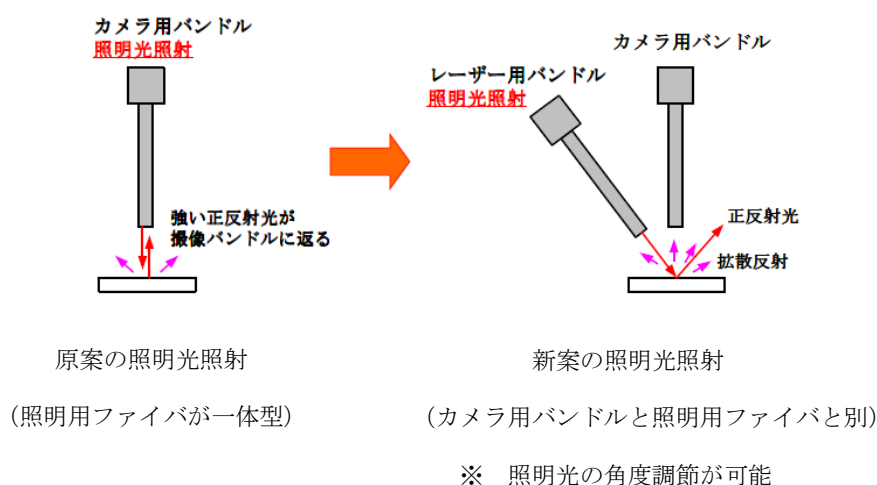


図 17 バンドル構成の変更によるハレーション対策

実験系としては、実際に使用するシステムと同じカメラや光学系をそろえ、腹腔内を想定した環境の評価系を構築し、撮像実験できるように改善した。また評価サンプルは、標準サンプルとして豚肉を使用することに決めて実験を行った。図 18 に構築した実験系の写真を示す。遮光用ダンボール箱の暗い空間内にサンプルである豚肉を設置し、そこに向けて試作した近赤外カメラ用ファイババンドルと照明用バンドルを挿入し、バンドル位置を調整しながら豚肉の表面画像を撮像した。新たに構築した実験系で撮像実験をした結果、図 17 に示したように照明を当てる角度を調整することにより、ハレーションを起こさずに鮮明な豚肉の画像を取得することができることがわかった(図 19)。実験の結果、試作した近赤外カメラ用バンドルでセンチネルリンパ節を観察するために必要な画像分解能は十分得られることが分かった。



図 18 近赤外カメラ用バンドル評価実験系

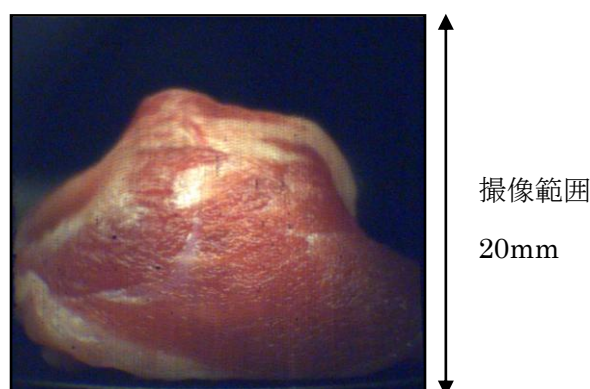


図 19 近赤外カメラ用バンドル評価実験系で撮像した豚肉表面画像

試作した近赤外カメラ用ファイババンドルは豚胃を用いた動物実験でシステムに組み込み評価を行った。豚胃を用いた動物実験では腹腔鏡用手術練習ボックス内に豚胃組織を設置し、ボックス内に腹腔鏡バンドルを挿入して撮像を行った。照明光は近赤外レーザ用ファイババンドルに組込んでおり、実験では照明光の角度を調整しながら撮像実験をおこなった結果、胃組織表面の画像がハレーションを起こさず鮮明な可視光画像を撮像することができた。撮像範囲も広くなり前年度よりも使いやすいと医師から評価をいただいた。また、近赤外蛍光画像については前年度と同様に ICG の蛍光を撮像することができた。

2-3 胃癌センチネルリンパ節診断用近赤外線蛍光画像腹腔鏡システムの開発

2-3-1 システムの開発概要

近赤外線レーザ、CCDカメラ、分光器、ファイババンドル、ソフトウェアコントロール、各コンポーネントの配置を検討し、最適なシステムの構成を考案した。そして、実験室レベルでシステムを構築した。腹腔鏡用ファイババンドルとCCDカメラ及び分光器の接続、ソフトウェア制御など各コンポーネントの部分的な結合による実験や評価を行った。試薬ICGの溶液を石英セルに入れたサンプルの蛍光画像と蛍光スペクトルを測定する模擬実験を行い、さらにICGを取り込ませた組織の蛍光画像を取れるように工夫した。その上に胃癌センチネルリンパ節診断用近赤外線蛍光画像腹腔鏡システムの設計を行い、最適なシステムの組立てと改良を重ね、システム構築を完成した。システムは主に近赤外線レーザ光源、白色光源、腹腔鏡用ファイババンドル、CCDカメラ、分光検出器、ソフトウェアコントロールなどにより構成される。医師が便利に操作できるように製品化することを課題とし、システムの設計はaとbの新たなアイデアを考案した。aは当初の腹腔鏡用ファイババンドル3本を腹腔鏡用ファイババンドル2本に改善し、医師の操作の便利を図った。bは当初の蛍光画像をモニターするという考案を変えて、蛍光画像と可視光画像を合成してリアルタイムにモニターすることによりリンパの観測を容易にした。以下に胃癌センチネルリンパ節診断用近赤外線蛍光画像腹腔鏡システムの各コンポーネントの配置を図20に示す。

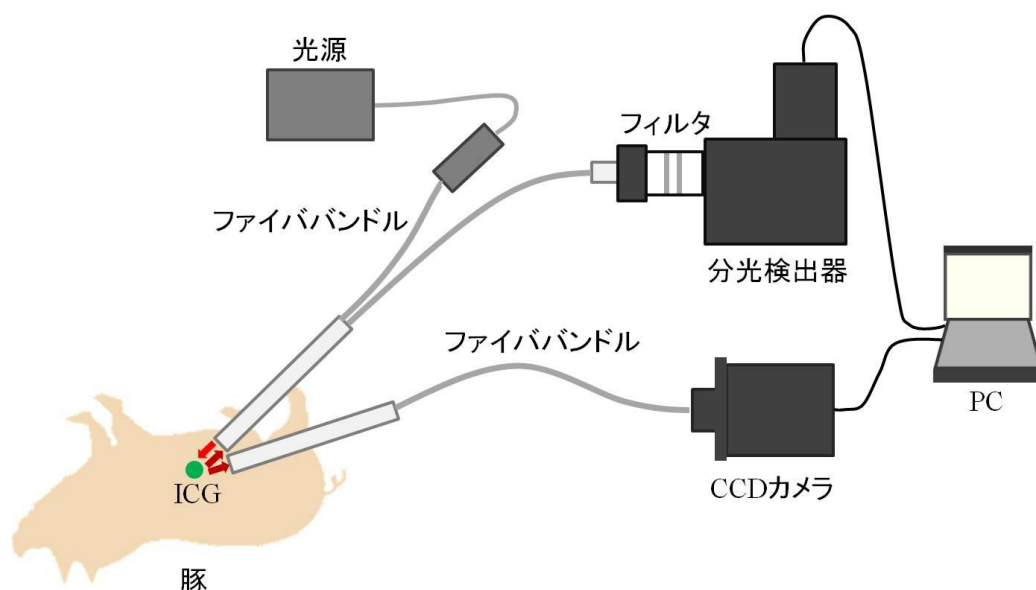


図20 近赤外線蛍光画像腹腔鏡システム

このシステムを用いて近赤外線光源の励起光により、リンパ管及びリンパ節に流れるICGの近赤外線蛍光スペクトル及び近赤外線蛍光画像などが分光検出器、CCDカメラにて測定することができた。そして、ソフトウェア画像処理技術により、可視光画像と近赤外線蛍光画像の合成画像及び近赤外線蛍光スペクトルをリアルタイムで一画面に表示するようにした。

2-3-2 動物実験

動物実験は千歳科学技術大学で豚胃臓器のEx Vivoの動物実験を2回と、北海道大学大学院医学部附属動物実験施設で生きた豚のIn Vivoの動物実験を4回行った。Ex Vivoの動物実験では、東京芝浦臓器株式会社の豚胃臓器を使用した。図21に豚胃を示す。豚の胃前壁にICG(濃度0.1mg/cc)を1cc直接注射した。注射部位が分かるようにピンを付けた。

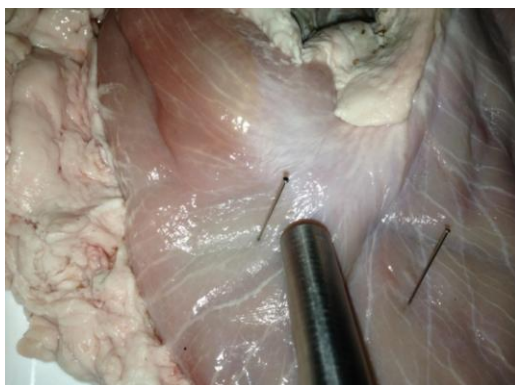


図21 豚胃(注射部位)

さらに腹腔鏡手術用練習ボックスを用いて、豚胃のリンパ管及びリンパ節を流れるICGの近赤外線蛍光スペクトルと可視光画像と近赤外線蛍光画像の合成画像をリアルタイムに取得する実験を行った。Ex Vivoの動物実験の様子を図22に示す。

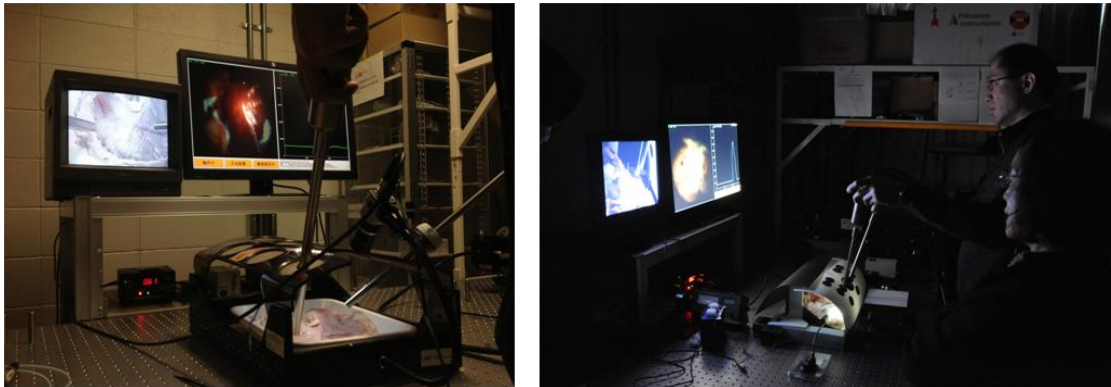


図22 Ex Vivo動物実験の様子

医師はモニターを観察しながらセンチネルリンパ節の位置を探していく。その結果としてはリンパ節に流れたICGのリアルタイム近赤外蛍光スペクトルと可視光画像・近赤外蛍光画像の合成画像を図23に示す。録画画像から静止画を保存したイメージング画像(図中左側)の赤色部分がリンパ管及びリンパ節に流れたICGからの近赤外蛍光を表示したものである。センチネルリンパ節の近赤外蛍光スペクトルも同時に取得できた(図中右側)。画像処理システムを実装し、近赤外蛍光画像と白色画像を合成してモニターすることで、リアルタイムにICGの近赤外蛍光画像を観測・保存が可能となった。センチネルリンパ節に流れたICGの近赤外蛍光スペクトルと合成画像を同時に観測・保存できた。本システムで白色光照射をした状態でICGの微弱な近赤外蛍光画像及び蛍光スペクトルをリアルタイムで取得し、動物実験すべてにおいて、センチネルリンパ節を検出できることを確認した。

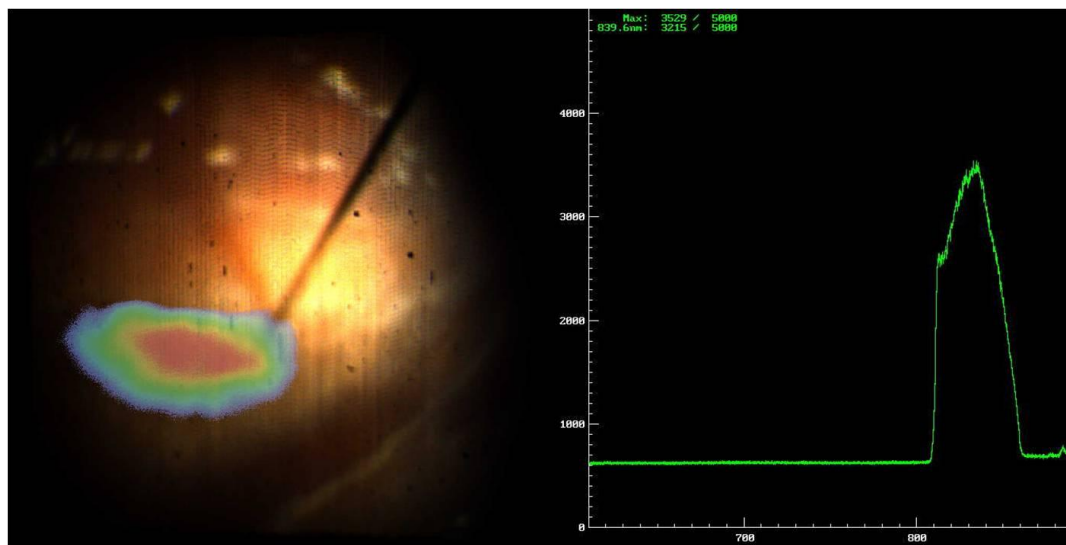


図23 リンパ管に流れたICGの近赤外蛍光スペクトルと
可視光・近赤外蛍光の合成画像(Ex Vivo 実験)

In Vivoの動物実験は、北海道大学大学院医学部附属動物実験施設で行った。対象動物は人の胃などの臓器のサイズに近い豚を選定した。性別はメス、体重は約

30kgである。In Vivo動物実験の様子を図24に示す。

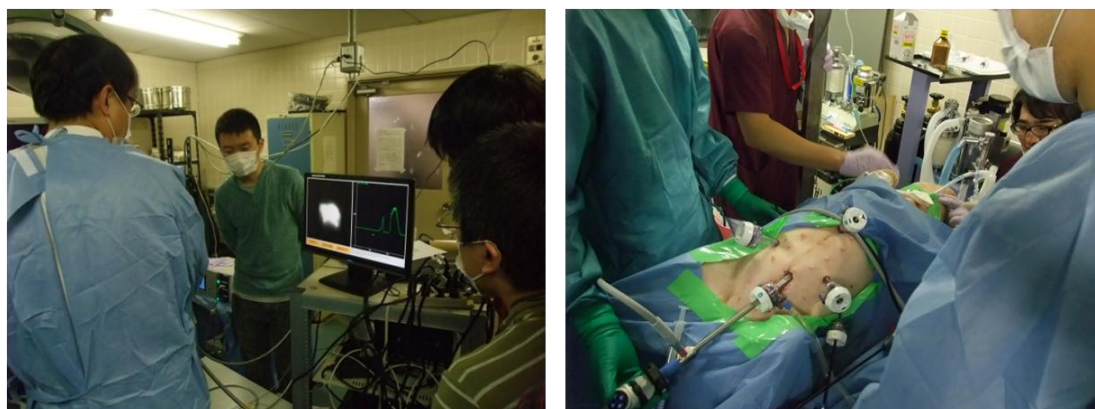


図24 In Vivo動物実験の様子

トロッカーから内視鏡用局注針を腹腔に挿入し、腹腔鏡下でICG 0.1mg/cc (1ml) を豚の胃壁漿膜下層に局注し、その後、胃癌センチネルリンパ節診断用近赤外線蛍光画像腹腔鏡システムを用いて、リンパ管及びセンチネルリンパ節を流れるICGを観察した。図25にリアルタイムに可視光画像と近赤外線蛍光画像の合成画像とICGの近赤外線蛍光スペクトルを示す。センチネルリンパ節の近赤外線スペクトル(図25中右側)が強く検出されているときはスペクトルが緑から白色に変わり表示される。実際に臨床で使用するICGの濃度よりも10倍薄い状態においても近赤外線蛍光スペクトルと近赤外線蛍光画像をリアルタイムに取得でき、センチネルリンパ節を同定することが可能となった。システムにおける最初の人臨床試験については、現時点で北海道大学病院と臨床試験を行う倫理委員会への申請準備を行っており、今後、動物実験を重ねて行い、臨床試験に移行していく。

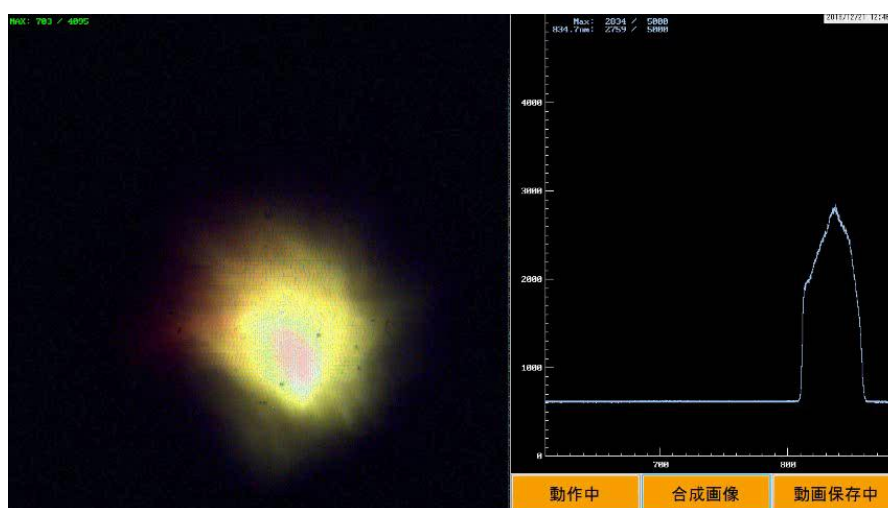


図25 センチネルリンパ節に流れたICGの近赤外線蛍光スペクトルと可視光画像と近赤外線蛍光画像の合成画像(In Vivo 実験)

3 全体総括

本事業を通じて、①組込みソフトウェアの技術高度化、②腹腔鏡用近赤外線ファイババンドル、及び③胃癌センチネルリンパ節診断用近赤外線蛍光画像腹腔鏡システムの3つの開発成果が得られ、これらの成果を以下のようにまとめた。また、事業化に向けて検討を行った。

3-1 組込みソフトウェアの技術高度化

ソフトウェアの画像処理技術の開発により可視光画像単独、近赤外蛍光画像単独、可視光画像と近赤外蛍光画像の合成画像を表示することが出来た。また、本ソフトウェア技術により可視光カメラ、近赤外カメラ、CCD検出器を同時に高速制御し、画像とスペクトルをリアルタイムでアプリケーションソフト画面に表示できた。さらに医師の術中における便利なフットペダル操作、タッチパネル操作機能など、これらのソフトウェア技術は本システムに限らず、他の医療機器の開発にも広く応用できると考えられる。

3-2 腹腔鏡用近赤外線ファイババンドルの研究開発

本研究開発において、試作した腹腔鏡近赤外レーザ用ファイババンドルは目標とする近赤外線の高い透過率に達成し、これを動物実験に用いて ICG の蛍光スペクトルを検出することができた。試作した近赤外カメラ用ファイババンドルは目標とする画像分解能において、視野範囲の拡大とハレーション対策の実施により、リンパ管及びセンチネルリンパ節に流れる ICG の近赤外蛍光画像と可視光画像の両画像を改善することができた。動物実験を通して数 mm の小さいサイズのリンパ節を撮像することに成功した。この2種類の腹腔鏡用近赤外線ファイババンドル製品化に向けては、さらに完成度を上げる必要があるが、現時点では、実用化への可能性は十分に示すことができた。

【特許】

出願番号：特願 2013-041538

発明の名称：「腹腔鏡」

3-3 胃癌センチネルリンパ節診断用近赤外線蛍光画像腹腔鏡システムの開発

本事業の主な研究開発において、上記のソフトウェアの高度技術化及び腹腔鏡用の2種類ファイババンドルの開発により、システム全体の設計構築、組立て改良、試作を完成した。このシステムを使用して、豚胃サンプル2回と生きている豚の胃4回、合計6回の動物実験の結果として、ICGの近赤外蛍光スペクトルと近赤外蛍光画像により、全ての実験においてセンチネルリンパ節の検出ができた。また、リンパの流れも観測することができた。腹腔鏡を用いた手術現場の医師から、本システムの蛍光分光スペクトル技術及び可視光・近赤外蛍光画像合成の画像技術は、臨床応用には十分可能であるという評価を得られた。さらに診断システムの性能向上のために新しい発想を下記の特許(出願番号：2014-054047)にまとめ、出願した。

【特許】

出願番号：特願 2012-16928

発明の名称：「腹腔鏡診断装置及びセンチネルリンパ節の検査方法」

出願番号：特願 2014-054047

発明の名称：「腹腔鏡を用いた検査方法及び検査装置」

3-4 システムの事業化の検討

腹腔鏡手術が始まり約 20 年が経ち、日本国内において現在までに 2,449 病院で合計 1,037,261 例に内視鏡手術が行われた(2010 年腹腔鏡外科アンケート調査より)。特に直近の 5 年間では腹腔鏡手術件数が年平均で 10,000 件の割合で増加しており、特に胃癌手術に限っては年約 1,000 件の増加を認める。世界的には未だ一部の施設のみで腹腔鏡手術にて胃癌切除が行われているに過ぎず、腹腔鏡は日本のみならず世界的なマーケットとしては計りしれない。また、本システムは胃癌のみではなく、大腸癌、食道癌、肝臓癌、膵臓癌など消化器固形癌にも応用可能であり、市場創出効果は極めて大きなものである。

上述のように現在、日本国内で腹腔鏡手術を行っている施設は、2500 施設以上あり、それぞれ年間 100 例以上の腹腔鏡手術を行っている。年間半数 50 例の消化器固形癌手術を行っているとする、日本国内で年間 125,000 例以上の手術が行われている。上記施設の 3 割(750 施設)が本システムを導入とした場合、100 億円を超える規模の経済効果が期待できる。さらに世界的な経済効果は計り知れない。

本システムの事業・製品化を実現するには腹腔鏡の製造、販売を行っている会社との共同開発が望ましい。現在、国内大手医療機器メーカーなどと接触し、本システムの事業化を積極的に取り組んでいる。さらに本システムの事業化に向け、展示、研究発表さらに新聞、テレビなどマスメディアの宣伝が必要不可欠であるため、市場のニーズをアピールし、事業化の実現に努める予定である。また、日本国内では腹腔鏡の製造メーカーが極めて少ない事情を踏まえて海外と連携して事業化することも視野に入れる。

この印刷物は、印刷用の紙へリサイクルできます。