医師が開発・製品化した医療機器

佐藤 隆幸†

キーワード：近赤外光、蛍光、樹脂、カテーテル、橈骨動脈

1. まえがき

研究の種やきっかけはどこにころがっているかわからない。10年ほど前、筆者はバイオニック医療技術の開発の一環として、自律神経の電気刺激による心不全治療法を開発している途上で、神経刺激が心臓における血管再生を促進する可能性を見出した¹⁾²⁾。その後、さらに研究を進める中で、マウスの心臓の血管を生体位 (in situ) で可視化する技術が必要になった。しかし、実験室に、X線血管造影装置を設置することは設備条件的に不可能であった。そこで、放射線防護などの特殊設備を必要としない血管・血流可視化技術を探索し、その当時から眼科臨床で用いられていたインドシアニングリーン (以下、ICG) を用いた近赤外蛍光眼底血管造影技術に着目した。

近赤外光および近赤外蛍光は、生体深部を可視化する“ひかり”として有用であることから、医療への応用が大いに期待されている。血管内のヘモグロビンによる近赤外吸収現象を利用して脳血流分布を可視化する「近赤外光脳機能イメージング装置」や「非接触型静脈可視化装置」等の医療機器が知られている。また、近赤外蛍光色素の一種インドシアニンググリーン (以下、ICG) を用いたセンチネルリンパ節同定、術中冠動脈グラフト造影、術中脳血管造影なども、その有用性が確認され^{3)~6)}、普及しつつある。

筆者は、近赤外光によるイメージングと近赤外蛍光イメージングを同時に使用することにより、安全に動脈穿刺 (せんし) を行う技術開発を行うとともに、製品化研究を行っている。

2. 安全な動脈穿刺に求められる要素技術

手術室やカテーテル検査室で動脈圧波形のモニタリングや冠状動脈造影のために、橈骨 (とうこつ) 動脈を穿刺して、

留置針外套 (樹脂製の短いカテーテル) を橈骨動脈内に挿入する場合、求められる要素技術は、橈骨動脈と留置針外套の同時可視化である。そこで筆者は、橈骨動脈を近赤外透過光で可視化しながら、近赤外蛍光樹脂製カテーテルを可視化する技術の開発に着手した。

3. 橈骨動脈穿刺を目的とした可視化技術

橈骨動脈の穿刺手技を妨げることをないよう、また、皮膚の汚染を防止するためにも穿刺皮膚面には、何も接触させない方が望ましい。そこで、橈骨動脈穿刺の際に手首を載せる手首枕から近赤外光を射出し、手首を透過する近赤外光をカメラで撮影することにした。近赤外LEDの波長、放射輝度、射出口レンズ、光学フィルタ、撮像レンズ、撮像素子、および画像処理プログラムの最適化作業を繰り返し、試作機の開発に成功した。生体に入射した近赤外光が血管内ヘモグロビンにより吸収されるため、影絵のような血管像が得られるが、生体内に入射した近赤外光が散乱するため、明瞭な血管像や動脈拍動像を捉えるためには、それなりのノウハウが必要であった (図1)。ヘモグロビンの吸収波長は脱酸素化型と酸素化型で多少異なるため、それを利用して静脈と動脈を識別する方法も考えられるが、

(a) 画像処理前

(b) 画像処理後

図1 近赤外透過光による橈骨動脈の可視化
(b) のような画像処理により、動脈拍動を明瞭化することができる。矢印は橈骨動脈を示す。

† 高知大学 医学部 循環制御学

"Medical Imaging Devices Developed by a Physician" by Takayuki Sato
(Department of Cardiovascular Control, Kochi Medical School, Kochi)

“拍動する”映像を明瞭に捉えることができれば、動脈であることは簡単に特定できる。

2015年4月、医療機器製造販売業 株式会社プラス・メッド⁷⁾を起業して動脈可視化装置の製造販売を開始した(図2)。

4. 近赤外蛍光樹脂製カテーテルの開発の必要性

樹脂製カテーテルを可視化する方法として、カテーテル表面に近赤外蛍光色素を塗布する方法も考えられる。医療用途に使用することのできる近赤外蛍光色素は、今のところ、ICGが唯一であるが、その特徴は、長所となるとともに短所ともなっている。

4.1 低い発光量子収率

ICGの発光量子収率(分子が吸収した励起光フォトン数に対する、発光フォトン数の割合)は1%前後であるため、近赤外蛍光(波長800~850 nm)はきわめて微弱である。強い励起光を与えるために近赤外レーザー光照射を与える方法や長時間の露光を可能にするために、冷却型の超高感度近赤外カメラによる撮像方法なども開発されているが、いずれも医療現場、特に手術室では使いにくい。保護メガネをかけるのは面倒であるし、また、術野近くに配置するカメラには滅菌袋を被せなければならないため、冷却性能が著しく劣化する虞がある。

4.2 易分解性

ICGは、溶液中では特に光分解性が高いため、固形の状態で厳重な遮光保存が必要である。したがって、塗布して使用する場合には、カテーテル使用の直前に固形色素を

蒸留水に溶解して塗布するという作業を行わなければならない。これは、医療現場ではかなり煩雑な作業であると言わざるを得ない。

4.3 濃度消光

ICGは、濃度消光の現象が著明であるため、最適な蛍光強度を得るための塗布濃度の調整が困難である。

4.4 易可溶性・易拡散性

ICGをカテーテルに塗布して使用するという試みにおいて、最も大きな問題は、この問題であろう。ICGが水溶性である点は長所となることも多いが短所となることも多い。水溶性であることは、リンパ管や血管の描出には向いているが、カテーテル等の医療具を標識する場合にはきわめて不向きである。ICGを塗布後に滅菌手袋越しにカテーテルに触ると手袋にICGが付着する、穿刺皮膚面にカテーテルが接触するとICGが付着する、皮膚を穿刺後に塗布したICGがカテーテル表面から直ちに溶出し、皮下組織内にICGが拡散するといった問題が生じる。したがって、ICG塗布による医療具の可視化は実際的ではない、と考えられる。

5. 近赤外蛍光樹脂の開発

留置針外套などの体内に挿入する医療用樹脂材料は、主に、ポリウレタンやポリプロピレンである。そこで、ポリウレタンやポリプロピレンに溶融混練することが可能な近赤外蛍光色素および溶融混練・成型する技術の開発に着手した。

5.1 目標仕様

(1) 波長

筆者が開発した近赤外蛍光カラーイメージング装置³⁾の強みを生かすため、700~800 nmの近赤外光で励起して、800~900 nmの近赤外蛍光を発する色素の開発をめざしている。

(2) 発光量子収率

ICGの発光量子収率の20倍以上の明るい近赤外蛍光色素の開発を目指している。

(3) 耐熱性

ポリウレタンやポリプロピレン等の医療用樹脂に溶融混練し成型する過程を想定すると、250℃に対する耐熱性が要求される。

(4) 耐光性

近赤外蛍光樹脂製カテーテルを室内で遮光することなく保存し、1000ルクスの蛍光灯下に1年間放置した場合でも蛍光活性が半減しないことを目標としている。

(5) 耐電子線滅菌

通常のカテーテルで用いているような電子線滅菌によっても蛍光活性が失活しないことを目標としている。

5.2 試作品

高知大学の特許技術を応用して、上記仕様に合致する近赤外蛍光樹脂を試作し評価を行った。

図3 近赤外蛍光樹脂チューブ(NIRF Tube)とICG蛍光の比較
左：白色蛍光灯下での撮影。右：蛍光灯を消し、励起光を照射して撮影した。ICGは蒸留水で溶解し、2.5 mg/mLの溶液を作成し、ついで、その100倍希釈から1,000倍希釈までを順次作成した。近赤外蛍光強度は300倍希釈溶液が最高であったが、近赤外蛍光樹脂チューブは、ICG蛍光の約25倍の蛍光強度を示した。

図4 マウス腹腔内に留置した近赤外蛍光樹脂チューブ断片から発せられる蛍光の経腹壁の観察
励起光を照射すると明瞭な蛍光が観察され、チューブ断片の位置および形状が十二分に視認可能であった。

(1) 方法

Medical Grade (USP Class VI) のポリウレタン材料に近赤外蛍光色素を混練し、チューブを成型した。

(2) 机上評価

ICG溶液と同時に撮像した結果、近赤外蛍光チューブの蛍光強度は、最適濃度のICG溶液の蛍光強度の約25倍である、と評価された(図3)。1年間室内に非遮光で放置していた場合でも、蛍光強度の減弱は、30%未満であった。

(3) 動物埋め込み試験による評価

麻酔をかけたマウスの腹腔内にチューブ断片を留置し、経腹壁的に近赤外蛍光の撮像を行った。図4のように、近赤外蛍光によってチューブの位置および形状を同定することが可能であった。

(4) 橈骨動脈と近赤外カテーテルの同時可視化の可能性検証

橈骨動脈を近赤外透過光で可視化しながら、同時にカメラレンズに装着したリング型LEDアレイから励起光を照射し、皮膚表面に置いた近赤外蛍光カテーテルを撮像した。同時撮像性の可能性があきらかになった(図5)。今後は、近赤外蛍光カテーテルの安全性試験等を行い、製品化につなげたい。

6. むすび

筆者は、近赤外光および近赤外蛍光は、いわば医療応用

図5 橈骨動脈と近赤外蛍光樹脂製カテーテルの同時可視化
橈骨動脈直上の皮膚面に近赤外蛍光樹脂製カテーテルを置いて、励起光をオフ(a)、オン(b)した。橈骨動脈と近赤外蛍光樹脂製カテーテルの同時可視化の可能性を示唆している。

のために存在している光であると認識している。この光を応用して、より安全な医療手技を実現するためには、近赤外LED、近赤外光対応レンズ、光学フィルタ、近赤外高感度イメージセンサ、画像処理等の撮像関連の装置の開発のみならず、近赤外蛍光色素と標識技術の開発も必要である。

これまで、大学側の研究者として学術活動を主としてきたが、今後は、高知大学認定大学発ベンチャー「株式会社プラス・メッド」において、製品開発・製造販売に係わることによって、自らの基礎研究の成果を迅速に製品化して医療現場のニーズに応えられるよう精進したい。

(2017年1月31日受付)

〔文 献〕

- 1) Y. Kakinuma, et al: "Acetylcholine from vagal stimulation protects cardiomyocytes against ischemia and hypoxia involving additive non-hypoxic induction of HIF-1alpha", FEBS Lett, 579, pp.2111-2118 (2005)
- 2) Y. Kakinuma, et al: "Cholinergic and cholinergic properties of cardiomyocytes involving an amplification mechanism for vagal efferent effects in sparsely innervated ventricular myocardium", FEBS J, 276, pp.5111-5125 (2009)
- 3) T. Handa, et al: "Preliminary experience for the evaluation of the intraoperative graft patency with real color charge-coupled device camera system: an advanced device for simultaneous capturing of color and near-infrared images during coronary artery bypass graft", Interact Cardiovasc Thorac Surg, 9, pp.150-154 (2009)
- 4) T. Handa, et al: "A new device for the intraoperative graft assessment: the HyperEye charge-coupled device camera system", Gen Thorac Cardiovasc Surg, 58, pp.68-77 (2009)
- 5) 佐藤隆幸: "近赤外蛍光を利用した血管・血流、リンパ管・リンパ節の可視化装置の開発", Medical Photonics, 2, pp.45-47 (2010)
- 6) K. Yamauchi, H. Nagafuji and T. Nakamura, et al: "Feasibility of ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy in animal models using the HyperEye Medical System", Ann Surg Oncol, 18, pp.2042-2047 (2011)
- 7) <http://www.plusmed.co.jp/>

佐藤 隆幸 1985年、高知医科大学卒業。1985年、東京女子医科大学循環器内科。1988年、高知医科大学第1生理学助手。1994年、国立循環器病センター研究所研究員。2000年、高知医科大学医学部循環制御学教授。2003年、高知大学医学部循環制御学教授(大学統合による転任)。2014年、高知大学認定大学発ベンチャー(株)プラス・メッド代表取締役。