

近赤外線を利用した生体の可視化

高知大学 医学部循環制御学

佐藤 隆幸

1 はじめに

国民医療費の総額が 30 兆円を超えた。これは、わが国が総力を挙げて解決せねばならない最重要課題の第一番である。筆者が医師となった昭和 60 年には、すでにこの問題が指摘されていた。人口の老齢化に伴う医療費の増加はしかたないにしても、高度化した高額な医療機器が医療コストの上昇を引き起こしていることは看過しがたい。なぜなら「ものづくり大国ニッポン」と自画自賛してきたからである。ローコストで革新的なもののづくりを行なえる国のはずだったからである。さらに、医療機器の多くが外国産であるため、実質的には内需とならず、国の財政を悪化させ事態をより深刻にさせている。

筆者は、「ローテクであっても臨床現場で役立つイノベーションを迅速に提供する」をモットーに、医療機器のローコスト化、国産化を推進するためのチームを立ち上げ、「学問よりも実践」を重点化した産学連携事業を行なっている。

これまで、神経インターフェース技法にもとづく循環器疾患治療機器の開発などを手がけてきたが、一連の研究の中で、「迷走神経刺激やアルツハイマー病治療薬が血管を再生させる可能性がある」ことに気づいた。詳細な研究を行うために「血管・血流を可視化」できる実験用カメラが必要になり、2004 年に開発研究に着手した。このことがきっかけとなり、Medical Photonics の分野での産学連携活動を行なうようになった。ちょうど、近赤外線を用いた生体の可視化技術の開発が活気付いた時期であったため、臨床的ニーズが高く、短期間に製品化にこぎつけることができた¹⁾。本稿では、筆者の経験を踏まえて、近赤外線を

用いた生体可視化技術の現状と今後期待される分野について述べたい。

2 生体深部構造可視化の原理

800 ~ 1000 nm の近赤外線は、生体透過性が良好であることが知られている。近赤外線によって励起し近赤外蛍光を発する薬剤を生体深部に到達させ、生体表面からその蛍光を観察することによって生体深部を可視化しようとする技術が注目されている。薬剤としては、現在のところインドシアニンググリーン (ICG) のみが臨床に用いられている。可視化可能な深度は条件にもよるがおおよそ 2 cm とされる。放射線を用いた方法に比べると、深度制限がある点が問題であるが、最大の特長は、放射線防護設備が不要で、被爆が無く簡便に繰り返し用いることができる点である²⁾。

3 近赤外に高感度な白黒イメージセンサー

三洋半導体株式会社が開発した光学サイズ 1/4 インチで VGA 相当の画素数を持つ近赤外高感度白黒 CCD センサーを用いて、感度調査を行なった。ラットの右大腿静脈に ICG を投与し、左大腿動脈を撮影した。励起用光源には 780 nm の LED を用いた。ノンインターレース、每秒 30 フレームで撮影したデータから、每秒 3 フレームを抽出しシーケンス映像として図 1 に示している。全長 3 cm 程度の大腿動脈の明瞭な angiogram が得られている。每秒 30 フレーム (生データ) ではフレームレートが十分でないため詳細な定量的評価には不向きであるが、血管再生像の経時的

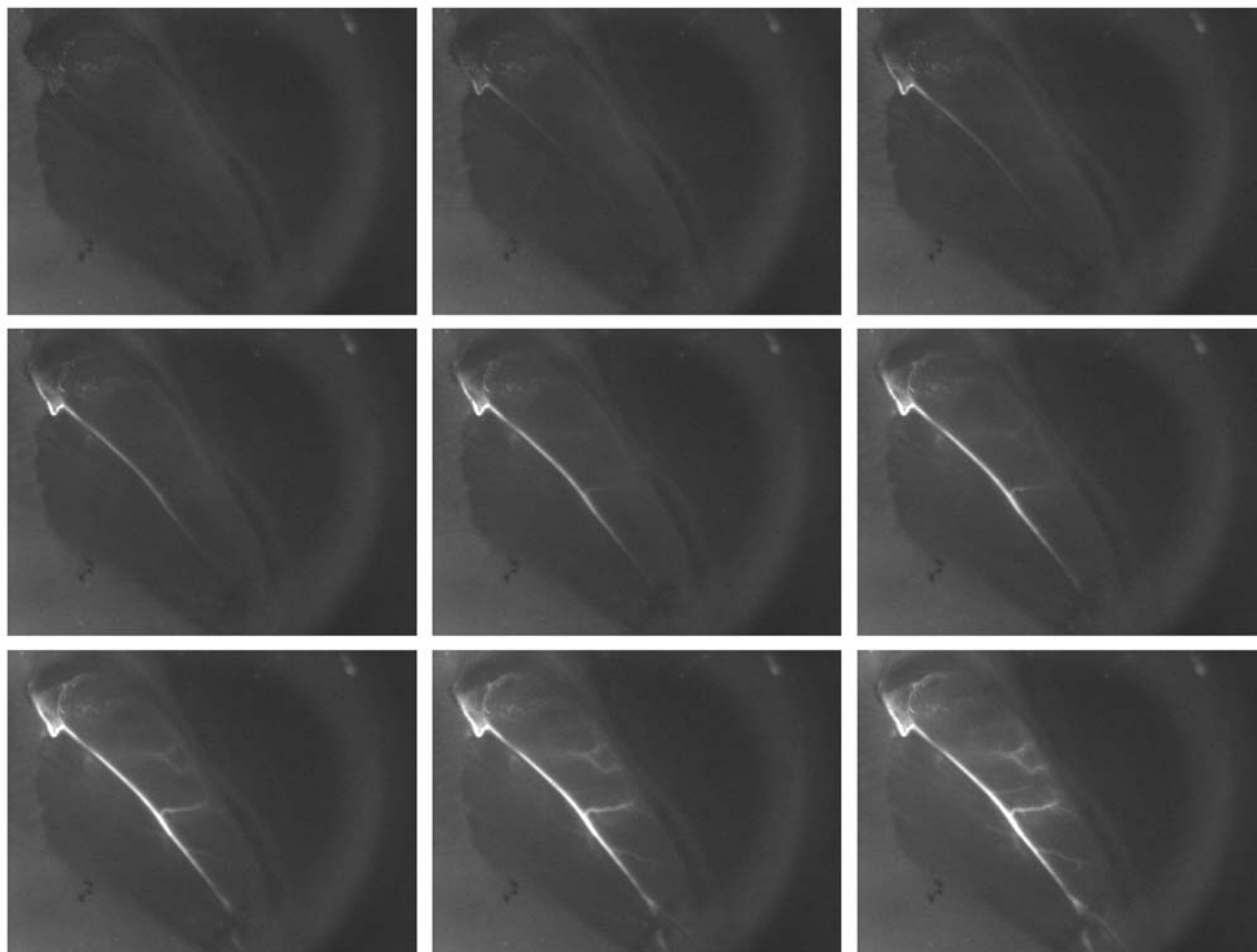


図1 ICG 近赤外蛍光による血流・血管の可視化
時間経過は左上から右下方向。ラットの左大腿動脈が明瞭に描出されている。

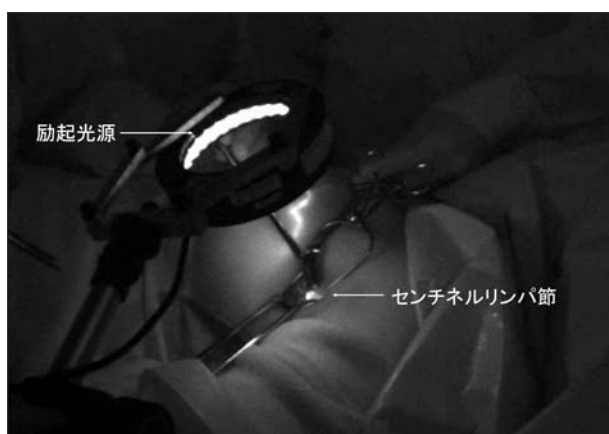


図2 白黒 CCD センサーを用いた乳癌センチネルリンパ節手術
左乳癌症例。腋窩のセンチネルリンパ節が光っていることがわかるが、カラー情報がないため、手術ナビゲーションには使い難い。

すれば、体表面から ICG の近赤外蛍光を容易に観察できると判断された。

その後、乳癌センチネルリンパ節手術への応用を想定し、臨床研究を開始した。図2のように、リンパ管およびセンチネルリンパ節の可視化には成功したが、現場の外科医からは、「色情報がなければ、術中ナビゲーションには使えない」という評価が聞かれた。「特に、センチネルリンパ節周辺に血管があった場合には、肉眼で患部を視て、近赤外蛍光の位置をカメラモニターで確認するという作業が必要で、視線をたびたび切り替えることに不安がある」という理由であった。

4 HyperEye センサーの誕生

この問題を解決する方策として、多板センサ

変化や支配領域の灌流状態の評価には十分な性能を有している。したがって、このセンサーを応用

一方式が考えられた。入射光を分光し、可視光をカラーセンサーで近赤外光を白黒センサーで撮像し重ね合わせるという方式は、技術的には容易であったが、小型化・ローコスト化には難点がある。内視鏡下手術が急速に普及していることを考えると電子スコープへの応用展開が可能な単板センサーで「可視光カラーと近赤外光が同時に撮像」できるようにしなければならない。従来のカラー CCD センサーの表面には、Bayer カラーフィルター加工がなされているが、2 つある G フィルターの一方を近赤外光のみを透過する IR フィルターで置き換え、単板で可視光カラーと近赤外光が同時に撮像できるようにした。“ヒトの目の機能を超える”という意味から HyperEye CCD センサーと命名した¹⁾。

5 HyperEye Medical System の開発

イメージング装置は、センサーが命であるが、臨床の有用性を高めるためには、臨床医にとって実用的でなければならない。試作器を用いた実用化研究において、問題点を抽出し、課題分析した。第一に、明るい手術室で近赤外蛍光が描出可能であること、第二に、十分なワークディスタンスを保つことができること、第三に、簡単に録画およびリプレイできることであった。第一と第二の問題を解決するために、電動ズーム機能と特殊光学系を内蔵したレンズシステムを開発し、第三の問題を開発するために、車載カメラシステムなどに応用されている録画・再生技術を利用した。幸いこれらの技術を提供してくれた企業はすべて国内の中小企業で、製造コスト削減にも努力してくれた。「可視光カラーと近赤外光が同時に撮像」可能な医療用カメラとしては同等品はなかったが、ちょうどそのころ、白黒カメラを搭載した外国製品が 3800 万円で販売されるという企業リリースがあった³⁾。一方我々は、All Japan 体制でものづくりをすることによって、HyperEye Medical System の価格を 1000 万円以下に抑えることが十二分に可能となり、当初目的を果たすことができた。

6 臨床応用

乳癌や悪性黒色腫におけるセンチネルリンパ節手術、肝細胞癌手術、心臓バイパス手術などに応用されている(図 3: 次ページ参照)^{4~6)}。他には、頭頸部腫瘍や、皮弁形成術などへの応用も急速に普及している⁷⁾。

7 近赤外蛍光プローブの開発

現在臨床で使用されている ICG は、アレルギー反応などの副作用の頻度がきわめて少なく、安全な試薬であるが、発光収率が低いため、蛍光が極めて微弱である。より深部の生体構造を可視化するためには、発光収率の高い試薬の開発が期待される。米国 LI-COR Biosciences は、ICG と同じような波長帯域で 10 倍以上の発光収率を有する試薬を動物実験用に開発している。さらに、その試薬を癌細胞表面の抗原を認識する抗体に標識する技術を開発し、臨床応用を図っている⁸⁾。いわゆる癌分子プローブの一種である。一方わが国では、島津製作所が ICG ラクトソームを開発している。癌病巣における未成熟な血管組織から ICG ラクトソーム粒子が漏出・貯留する EPR 効果を利用して、癌組織を標識しようとしているが、未だ基礎研究の段階である⁹⁾。癌手術では、原発巣に加えて、リンパ節転移、播種を正確に診断しながら手術を進めなければならないため、この分野の研究が進み、微小癌レベルのイメージングが可能になることが期待される。

8 近赤外蛍光インプラントの開発

術中に一過性に留置されるカテーテルやステント類を用いる場合、位置確認が可能なように放射線不透過性のカテーテルやステントが使用され、放射線診断装置で撮像している。そこで筆者らは、近赤外蛍光を発するカテーテルやステント類の開発を行っている。医療用樹脂に新規開発の色素を溶融混練し成型している。溶融混練時の高温下で安定で固体状態で消光(クエ

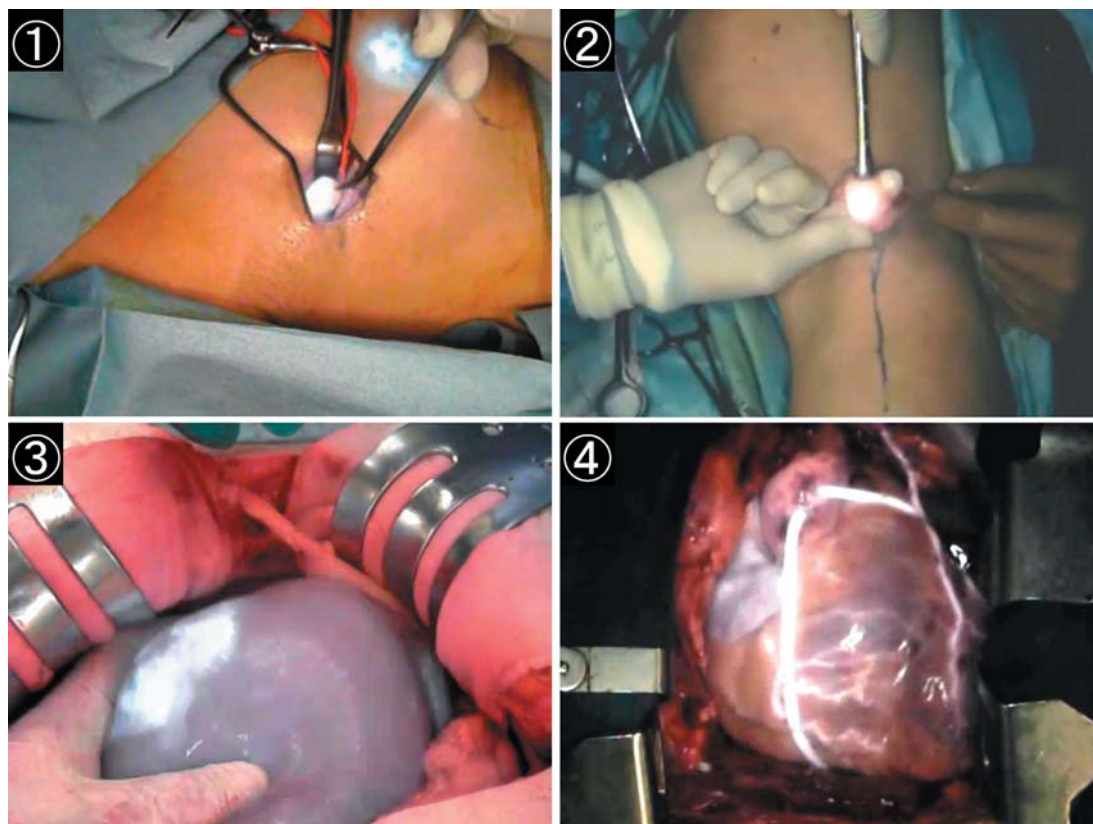


図3 HyperEye Medical System を用いた手術ナビゲーション

乳癌センチネルリンパ節手術：腋窩のセンチネルリンパ節を摘出する様子 悪性黒色腫センチネルリンパ節手術：膝窩のセンチネルリンパ節を摘出する様子 肝細胞癌：ICG が貯留した癌患部を同定している様子 心臓バイパス手術：バイパス血管内を ICG が流れ、虚血部の血流が回復したことを確認している様子（65 ページカラー写真参照）

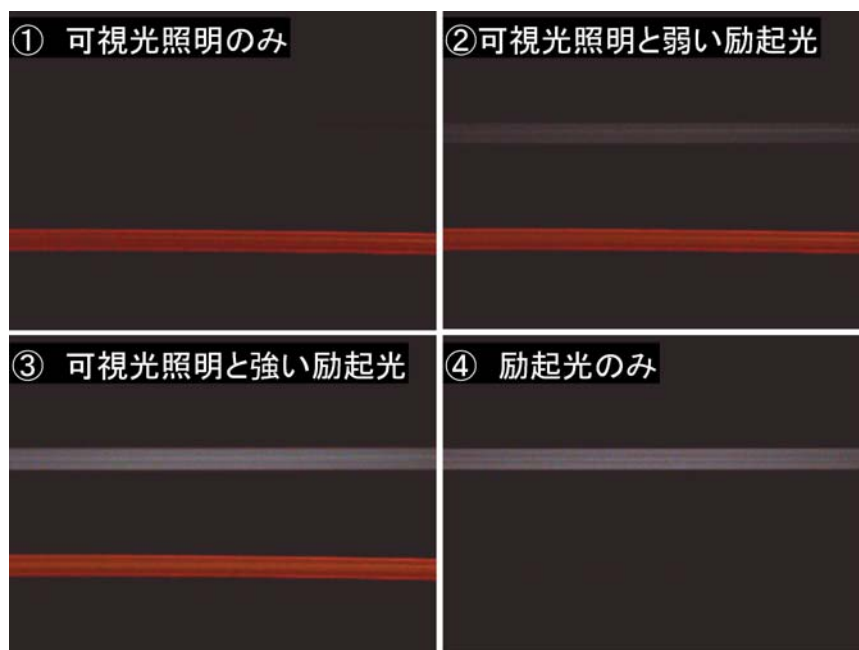


図4 近赤外蛍光チューブ（暗室での撮影）

（65 ページカラー写真参照）

可視光照明下での撮影。試作した近赤外蛍光チューブは黒色であるため背景の黒色の布に同化して視認性が悪い。参考のために赤色チューブを近赤外蛍光チューブの下に並置している。 可視光照明と弱い励起光を照射して撮影。弱い近赤外蛍光が確認される。 可視光照明と強い励起光を照射して撮影。強い近赤外蛍光が確認される。 励起光のみを照射して撮影。近赤外蛍光を発するチューブのみが視認される。

ンチング)しない色素の開発がカギとなる。最近、このような条件を満足し、さらに、発光収率が20%を超える色素を開発することができた。医療用ポリウレタンやポリエチレンに溶融混練しチューブを成型することにも成功した(図4)。

骨盤内手術時に尿管損傷を防止する目的で、光ファイバー型の発光尿管カテーテルが留置されることがある¹⁰⁾。キセノン光源と接続された光ファイバーを尿管に留置して、尿管の位置を術者に知らせるという原理であるが、管腔構造でないため、尿管は閉塞してしまう。一方、近赤外蛍光尿管カテーテルの場合には、通常の尿管カテーテルと同一構造であり、尿管閉塞の危険性がない。今後、この技術を胆管・膵管カテーテル、静脈留置針、透析用カテーテルに応用する計画である。



おわりに

近赤外線は、いわば医療応用のために存在している光であるといっても過言で無い。欧米の医療機器産業先進国では、これに関連するデバイスとドラッグの開発が急速に進んでいる。一方、わが国には、この分野に関する要素技術として高いレベルのものがあるにもかかわらず、残念ながら、多くの場合製品化には至らない。要素からシステムを開発し、迅速に事業化する産学連携の枠組みが未熟である。筆者らは、現在、この閉塞状況に風穴をあける試みとして、センサー、装置、材料、試薬の各メーカーからなるAll Japan体制を構築し、「国内ではどんぐりの背比べ的な消耗戦をしない」開発体制と、「学問よりも実践」をモットーとした産学連携事業体へと展開している。目下の目標は、高精細なHyperEye内視鏡システム(電子スコープ)および顕微鏡システムの開発である。Medical Photonicsへの大いなる期待に応えるため、無い知恵を絞っている。

参考文献

- 1) <http://www.hypereye.jp/>
- 2) Marshall MV, Rasmussen JC, Tan IC, *et al*: Near-infrared fluorescence imaging in humans with indocyanine green: a review and update. *Open Surg Oncol J* 2; 12-25: 2010.
- 3) <http://www.jp.kodak.com/JP/ja/corp/news/0705/270705.shtml>
- 4) 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* No. 2; 45-47: 2010.
- 5) Handa T, Sasaguri S, Sato T: 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; 150-154: 2009.
- 6) Handa T, Katare RG, Nishimori H, *et al*: A new device for the intraoperative graft assessment: The HyperEye charge-coupled device camera system. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 58; 68-77: 2009.
- 7) Yamauchi K, Nagafuji H, Nakamura T, *et al*: Feasibility of ICG fluorescence-guided sentinel node biopsy in animal models using the HyperEye Medical System. *Ann Surg Oncol* 18; 2042-2047: 2011.
- 8) <http://www.licor.com/>
- 9) <http://www.shimadzu.co.jp/news/tec/tec01.html>
- 10) 郭翔志、清水良彦、脇ノ上史朗 他: 腹腔鏡下手術における発光尿管カテーテルを用いた尿管損傷予防の工夫. *日本産科婦人科内視鏡学会雑誌* 26; 541-544: 2010.



佐藤 隆幸(さとう たかゆき)

高知大学 医学部循環制御学 教授

E-mail: tacsato-kochimed@umin.net