

2024 年度 医療技術研究開発助成 成果報告書 [実用化展開型]

所 属 東京慈恵会医科大学
氏 名 木下智成

[研究テーマ]

医工連携が創り出す末梢気道病変の観察、生検、治療の新技术開発

[分野]

- ☐ ① 日常生活における健康無関心層の疾病予防、重症化予防に資する医療機器
- ☐ ② 予後改善につながる診断の一層の早期化に資する医療機器
- ☒ ③ 臨床的なアウトカムの最大化に資する個別化医療に向けた診断と治療が一体化した医療機器
- ☐ ④ 高齢者等の身体機能の補完・向上に関する医療機器
- ☐ ⑤ 医療従事者の業務の効率化・負担軽減に資する医療機器
- ☐ ⑥ 次世代の医療機器開発・生産に資する要素技術・部品・部材の開発、製造基盤

1. 背景と目的

(1) 本研究の背景

原発性肺癌のみならず間質性肺炎や慢性閉塞性肺疾患、急性呼吸窮迫症候群などのびまん性呼吸器疾患の多くは末梢気道がその病態の首座である。これらの病態の診断、治療前後での変化は胸部 CT などの画像検査で行われ、病変の内視鏡による観察は末梢気道の直径が 1mm 以下であり実質不可能である。組織生検の点では、原発性肺癌では分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬の開発も進み、診断や治療方針の決定に多くの組織量の生検が望まれるが、極細径気管支鏡や超音波プローブ、ロボット気管支鏡を併用しても末梢気道発生肺癌の気管支鏡による正診率は 70%程度であり、診断が得られない場合は長時間ないし繰り返し気管支鏡検査を行うこともある。気管支鏡検査は 侵襲度の高い検査であり、末梢気道を内視鏡下で視認し確実に生検できるシステムの構築が急務であり、正診率向上と患者の負担減には必須である。

(2) 本研究の目的

我々はこれまでに末梢肺野アクセス用の直径 0.97mm の極細径光ファイバースコープ X を開発し、X を用いてヒト切除肺の末梢気道を世界で初めて観察した。また腫瘍細胞の細胞膜表面に多く発現しているプロテアーゼを検出する蛍光プローブ Y を開発した。本研究の目的はファイバースコープ X と腫瘍蛍光プローブ Y を用いて、直径 1mm 以下の末梢気道発生の腫瘍などの病変を観察できるか、効率よく腫瘍を同定し生検できるかである。

(3) 本研究の目指す医療機器

本研究では今まで到達困難であった末梢気道に直接アプローチ可能な医療機器 X を基礎とし、X と生検鉗子などが同時に挿入可能な2孔式ガイドシース Z も開発している。国内外で同様の技術開発はされていない。さらに腫瘍蛍光プローブ Y も組み合わせることで、正診率向上と患者の負担減に寄与し臨床的なアウトカムを最大にする診断技術の構築が可能であり、さらに X は多様な波長のレーザー照射も可能であることから治療も可能であり、診断と治療が一体化した医療機

器の開発が目指す目標である。

2. 研究方法・計画

(1) 2孔式ガイドシース Z の有効性を検討する研究

① 研究デザイン

東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科で手術、摘出された切除肺を用いて極細径光ファイバースコープ X と 2 孔式ガイドシース Z によるヒト肺の病変部と非病変部の観察、生検を行う。

② 研究のアウトライン

東京慈恵会医科大学附属病院にて末梢肺野発生の原発性肺がんなど末梢気道に病変があり、肺区域切除や肺葉切除など気管支を処理した後に肺を解剖学的構造に沿って切除する症例を対象とする。患者の手術説明時または入院時に、本研究の参加に関する同意を取得する。同意取得後、手術で摘出した検体の病変部と非病変部を気道内腔から X で観察、Z を併用し生検する。肺がんの場合は生検による腫瘍径の変化が想定され病期など診断が変わる可能性があるため病変部の生検は行わない。観察、生検の時間は摘出後 30 分以内とし、その後速やかに病理標本室にてホルマリン固定を行い、病理診断部へ診断目的に提出する。生検で得られた検体をホルマリン固定後、薄切標本の作製、ヘマトキシリン・エオジン染色を行い、切除検体の標本と病理学に相違がないかを検討する。

③ 評価項目

主要評価項目としては、観察に関しては病変部と非病変部ともに、気管支鏡で重視される所見として気管支粘膜上皮の変化、気管支壁内の血管の変化、気管支壁外からの圧排など気管支壁の評価に加え、肺泡レベルが観察可能になるため、新たな評価(肺泡の構造変化、密度変化、色調変化、血管新生、間質の肥厚など)を加える。同時に術前の HRCT 所見、対象者の喫煙歴や呼吸器基礎疾患と照らし合わせ、肺泡レベルの実質所見、間質所見を比較する。また手術時の全身麻酔導入時に行う麻酔科が行う気管支鏡の所見も参考とする。生検に関しては、生検施行時および検体回収の際の障害がないかを確認する。

副次的評価項目としては、X と Z の操作性に関して、挿入のしやすさ、手元操作の伝わり方(トルク)、ファイバースコープ先端の屈曲角度、硬度、気管支選択性を術者によって評価する。また生検による気胸の発生原因に繋がり得る胸膜損傷を肉眼で確認しておく。また生検検体と切除検体の病理学比較評価を病理医と共に行い、生検が適切に行われたかを確認する。

④ 症例数、研究機関

最低目標症例数は 40 例とする。生検方法は鉗子によるものとクライオプローブによるものがあるが、鉗子生検を先行 30 症例で行い、残り 10 症例をクライオプローブ生検の対象とする。研究実施予定期間は 2027 年 3 月 31 日までとする。

(2) 腫瘍蛍光プローブ Y の有効性を検討する研究

① 研究デザイン

東京慈恵会医科大学附属病院呼吸器外科で手術、摘出された切除肺の検体(腫瘍部、非腫瘍部)を用いて極細径光ファイバースコープ X と腫瘍蛍光プローブ Y による腫瘍部と非腫瘍部の観察を行う。

② 研究のアウトライン

東京慈恵会医科大学附属病院で原発性肺癌が疑われ臨床病期的に手術適応となる患者とし、術前の組織診断として気管支鏡生検を行う際に診断用に追加して腫瘍部の生検を 1 か所行う。続いて、手術を行う際にホルマリン固定する前の肺切除検体に含まれる腫瘍の一部と非腫瘍部の一部を研究用に採取する。組織採取後に Y を検体に吹きかけその蛍光強度を本学にある IVIS を用いて測定する。

③ 評価項目

主要評価項目としては原発性肺癌組織における対象プロテアーゼの発現程度と Y による蛍光強度の比較であり、副次的評価項目としては原発性肺癌組織の腫瘍部と非腫瘍部における Y の蛍光強度の差である。

④ 症例数、研究機関

最低目標症例数は 20 例とする。研究実施予定期間は 2027 年 3 月 31 日までとする。

3. 研究成果及び考察

(1) 2孔式ガイドシース Z の有効性を検討する研究

2孔式ガイドシース Z の開発が物資提供の問題により開始が遅れたため、先行して極細径ファイバースコープ X による内腔観察を開始している。

正常気管支では呼吸細気管支までは気管支壁越しに肺胞が透見できるが呼吸細気管支を超えると肺胞が露出し末梢の肺胞嚢に到達し行き止まりとなった。病変では末梢にある末梢気道すりガラス陰影主体の腫瘍部位(肺腺癌)では肺胞の毛細血管の増殖が、また末梢気道充実性結節影(肺扁平上皮癌)では肺胞構造は破壊され薄赤色の腫瘍が観察された。さらに間質性肺炎合併肺癌の摘出肺を用いて間質性肺炎が強い肺泡領域を観察すると、正常の肺胞構造の破壊と間質の肥厚、気腔の拡大が確認された(図1)。

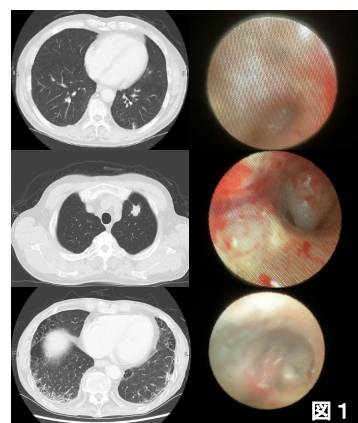


図 1

摘出肺ではもののファイバースコープを用いてヒト肺の末梢気道を観察した報告は今までにない。また慢性閉塞性肺疾患を背景に持つ切除肺の観察も初めて行うことができていく(図2)。2025 年 4 月より2孔式ガイドシース Z を用いた観察、生検を行っていく。

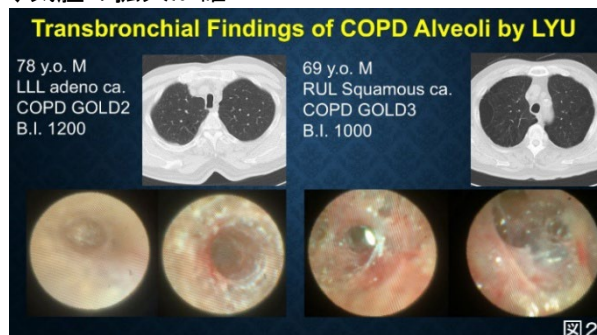


図2

(2) 腫瘍蛍光プローブ Y の有効性を検討する研究

本研究は 2025 年 4 月より行う実験のため、結果はこれからとなる。

(3) 現状までの研究成果の考察

現在は内腔観察のみだけが行えており結果を得られている状況ではあるが、腫瘍や喫煙による肺胞構造の変化、さらには気管支上皮の末梢気道への進展など、今まで観察ができなかった領域であるからゆえに、観察だけでも様々な新しい所見が得られている。観察所見は診断の補助情

報となるのみならず、病態解明への手掛かりとなる可能性もある。今後は症例を蓄積し、各疾患の画像特徴をAIで解析していく。腫瘍蛍光プローブ Y や2孔式ガイドシース Z の有効性の評価は今後の研究で行っていく。

4. まとめ

本研究は今まで到達困難であった末梢気道に直接アプローチ可能な医療機器を基礎としている。内視鏡技術を筆頭に日本の特徴である高い「ものづくり技術」を活かした本研究は世界的に見ても類を見ない独自性、独創性を有している。今後も上記臨床研究を遂行し、下記特定臨床試験におけるヒト生体肺での使用を経て、診断と治療が一体化した医療機器の開発を行っていく。

5. 倫理面への配慮

本研究は「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省・経済産業省 令和5年3月27日一部改正）」を遵守して研究を実施している。本研究に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限り本研究計画書を遵守する。

6. 研究業績

記載事項なし

助成期間終了後の開発構想

1. 本助成期間終了後の次の開発段階における開発計画

2024 年度の医療技術研究開発に関する本助成によって開始できた上記 2 つの臨床研究結果を踏まえ、2026 年度より下記特定臨床研究を計画している。なお、2025 年度末までに極細径ファイバースコープ X と 2 孔式ガイドシース Z の人体安全性試験や滅菌耐性試験などを終了させる。

(1) 末梢気道病変の気管支鏡下生検における極細径ファイバースコープの安全性と有効性を検討する探索的単群研究

概要: 気管支鏡検査において極細径ファイバースコープ X を用いて通常の気管支鏡では到達不能な末梢気道に発生する病変を視認しながら、確実に気管支鏡下生検が安全に遂行できるかどうかを検討する。

(2) 末梢小型肺腫瘍の術中同定における極細径ファイバースコープと腫瘍蛍光プローブの安全性と有効性を検討する探索的単群研究

概要: 術中に極細径ファイバースコープ X を用いて末梢気道に発生する小型肺腫瘍または腫瘍の存在する区域を正確に同定することでより確実な胸腔鏡下部分切除ないし区域切除が安全に遂行できるかどうかを検討する。また切除後検体に腫瘍蛍光プローブ Y を使用して腫瘍または区域が明瞭に描出され将来的に術中の腫瘍同定ないし区域同定に有効かどうかも検討する。

2. 国際学会等への論文投稿など

本研究内容の発表は 2025 年開催予定の日本呼吸器外科学会、日本呼吸器内視鏡学会、欧州呼吸器外科学会で演題が受理されており発表予定である。論文文化に関しては症例の蓄積を待つて解析し 2025 年度内に投稿していく予定である。

3. 実用化展開に向けて応用(製品開発)

極細径ファイバースコープ X と 2 孔式ガイドシース Z は企業により 2026 年度に販売予定であり、腫瘍蛍光プローブ Y に関しては原発性肺癌での有効性を確認した後に人体安全性試験や滅菌耐性試験を行い、別途実施計画の特定臨床試験を経て 2027 年度に販売予定である。