

2025 年度 医療技術研究開発助成 成果報告書 [萌芽・探索型]

所属 名古屋大学医学部附属病院
呼吸器内科
氏名 伊藤 貴康

[研究テーマ]

血管内イメージングが創造する肺癌の予後改善に繋がる新規気管支鏡下生検・治療の実現

[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

研究の背景

原発性肺癌は、手術で根治可能な早期に発見されることが少ないため、癌による死因の第1位である。また高齢になるほど患者数が増加し、75歳以上の高齢者が罹患者の約5割、死亡者の約6割を占めている。進行期肺癌に対する薬物療法の進展によって、従来の抗がん剤治療よりも予後は改善している。しかし、適切な検体採取方法が確立されておらず、最適な治療薬に繋げるバイオマーカー診断と組織診断が常に可能とは限らない(Sakamoto T, et al. JAMA Netw Open. 2023)。さらに、原発性肺癌が早期に発見された場合でも、高齢者の多くは心疾患や慢性呼吸器疾患を抱え肺機能が低下しているため、手術や放射線治療などの標準治療を受けられないケースもある。

このため、国内外で標準治療が困難な早期肺癌に対し、経皮的アブレーション（腫瘍の焼灼）、光線力学療法（光感受性物質を用いた腫瘍の壊死・縮小）、経皮的凍結融解療法（腫瘍の凍結壊死）などの代替治療が提供されている（Chaddha U, et al. Ann Am Thorac Soc. 2019）。しかし、これらの治療法は、気胸の合併や、皮膚ケアを必要とするなど、日常生活に制約が課される。

以上のように、現在の肺癌診療においては以下の課題の解決が急務である。

- 1) 進行期肺癌や慢性呼吸器疾患などによる低肺機能患者に対して、手術や CT ガイド下生検よりも合併症が少ない気管支鏡検査を用いたバイオマーカー診断精度の向上
- 2) 低肺機能等の理由で手術や放射線治療など標準治療が難しい早期肺癌患者に対する合併症が少なく日常生活を安心して過ごせる低侵襲治療の確立

研究の目的

本研究の目的は、肺癌を疑う末梢肺病変に対する気管支鏡下生検の診断精度と遺伝子解析の成功率を 90%以上へ大幅に向上させることである。具体的には、血管内イメージング技術を用いてリアルタイムで標的病変を視認しながら生検を行うことで、従来の X 線透視下での生検と比べてより多くの組織量と高い腫瘍含有率を可能にする新たな生検手法を確立する。さらに、我々が考案する標準治療が困難な早期肺癌に対する経気管支凍結療法の実現可能性を高めるため、血管内イメージング技術を用いて経気管支的アプローチにて凍結プローブを標的病変へ正確に到達させ、肺癌ステージ I に対する根治的な経気管支凍結療法のプロトコルを明らかにする。

研究の必要性および特色・独創的な点

現在の日常診療では、原発性肺癌で多用されている末梢肺病変を視認するための超音波装置と病変の手前にガイドシースを留置する肺生検の診断精度や遺伝子解析成功率はいずれも約 70%であり、手術や CT ガイド下肺生検における診断精度や遺伝子解析成功率が約 90%と比較すると、著しく低いことが課題である (Sainz Zuñiga PV, et al. Chest. 2020, Sakaguchi T, et al. Thorac Cancer. 2022)。

診断精度や遺伝子解析成功率が低い理由として、

- 1) 生検デバイスと末梢肺病変を視認化するための超音波装置の操作性が悪く、リアルタイムに標的病変を視認しながら生検を行うことが困難であること
- 2) 腫瘍含有率の高い領域を生検中に同定することが困難であること

が挙げられる。さらに、経気管支凍結療法による内視鏡治療を確立するためには、リアルタイムに標的病変を視認しながら凍結プローブを確実に到達させることが求められる。そのため、呼吸器内視鏡診断・治療には、リアルタイム映像技術を活用した画像支援システムが必要である。

近年、循環器領域では、超音波プローブよりも細い血管内超音波 (IVUS) や、より解像度の高い近赤外線を用いた光干渉断層撮影 (OCT) による血管内イメージング技術が日常的に用いられており、他領域への応用が期待されている。しかし、気管支鏡診療への応用はまだ不十分である (Zhou G, et al. Expert Rev Med Devices. 2024. Almajid F, et al. EuroIntervention. 2024)。そこで、本研究では、血管内イメージング技術を気管支鏡下生検や治療へ応用し、過去 20 年以上実現できなかったリアルタイムで標的病変と生検デバイスの位置関係を視認しながら超選択的末梢肺生検を実現する。

2. 研究方法・計画

①模擬腫瘍の視認性確認・リアルタイム肺生検の検証

(A)血管内イメージングカテーテルの操作性の検証：気管支鏡と血管内イメージングカテーテルを使用して、末梢気道や模擬腫瘍を描出可能か、切除豚肺で検証する。

(B)リアルタイム肺生検の実施：生検器具 (鉗子や凍結プローブ) と血管内イメージングカテーテルを挿入しながら模擬腫瘍に対して生検を行う。生検前にリアルタイムに模擬腫瘍と生検器具の位置関係を把握でき、模擬腫瘍の一部を生検によって最低 3 回獲得できた場

合、生検成功と定義する。

②凍結プローブを活用した経気管支凍結療法の検証

生体豚肺に模擬腫瘍を埋め込んだ後、ガイドシースに挿入可能な凍結プローブを用いて、凍結時間に応じた肺容量減少効果を検証する。さらに凍結プローブを用いて凍結時間に応じた凍結範囲と出血等安全性を評価する。

(1)肺容量減少効果の検証

凍結プローブを挿入したガイドシースを生体豚肺の下葉気管支に誘導し、誘導したガイドシースの末梢側に大きさ 15mm の模擬腫瘍を埋め込む。その後、模擬腫瘍の手前にガイドシースを前進させ、模擬腫瘍の中枢側から末梢側へクライオ生検を繰り返し行い、完全に模擬腫瘍を除去可能な凍結時間と模擬腫瘍の縮小率を測定する。

(2)凍結壊死範囲の検証

切除豚肺における 1.7mm 細径凍結プローブによる凍結壊死範囲の検証結果から、凍結時間が 10 分を超えると、凍結壊死範囲はプラトーに達することがすでに判明している。生体豚肺において、凍結プローブにより肺組織を凍結させ、実際に凍結された組織を摘出し、10%ホルマリン固定後の凍結壊死効果が得られた範囲を病理学的にも評価する。さらに処置中の出血等安全性の評価も行う。

研究成果及び考察

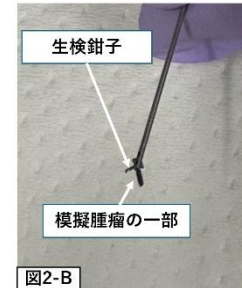
①模擬腫瘍の視認性確認・リアルタイム肺生検の実施

3D 描出能を有する血管内イメージングは OCT のみであったため、OCT 併用下の実験を進めた。模擬腫瘍を連結した摘出気管支に OCT プローブを挿入し、気道ならびに模擬腫瘍の視認性は良好であった。さらに、OCT プローブにより模擬腫瘍を描出した位置関係を保持しつつ、気管支内に生検デバイス¹⁾を挿入した。この結果、模擬腫瘍と生検デバイスの位置関係は 3D-OCT プローブによって映し出されたイメージと実際の位置関係が一致していた (図 1)。

図1

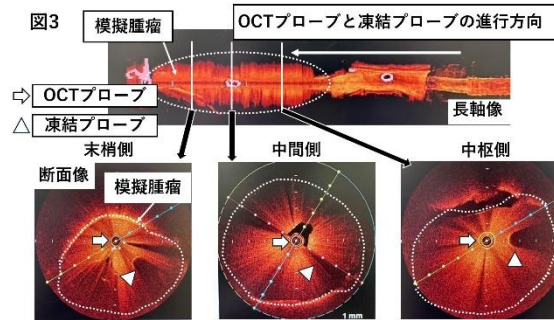


続いて、3D-OCT 併用下²⁾にガイドシース内に生検鉗子・凍結プローブを挿入し、リアルタイム肺生検を実施した。リアルタイム肺生検を行う上での生検器具に関して、現状のガイドシースに挿入可能な鉗子である約 0.75mm の鉗子を選択した。通常診療と同様に、鉗子のカップを開口させるために鉗子そのものを前後運動



させることが求められ、前後運動に伴う小刻みな画面上の揺れを手がかりにリアルタイムに生検鉗子の位置同定は可能であり、模擬腫瘍の一部を連続して 3 回採取可能であった (図 2)。一方で凍結生検はガイドシース内に挿入可能な 1.1mm 極細径凍結プローブを選択した。

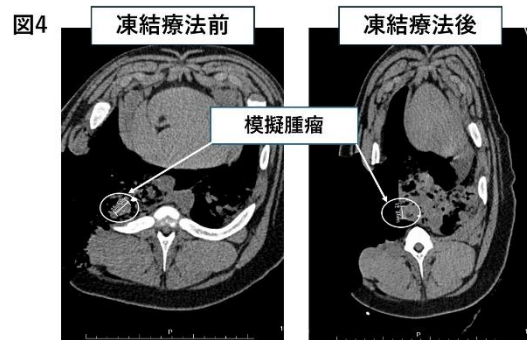
生検鉗子と比べて、先端部が丸型の凍結プローブの位置同定は容易であった (図 3)。その後、凍結生検を施行したが、ガイドシース内に模擬腫瘍の一部が脱落しやすく、安定してリアルタイム肺生検の実施が困難であった。気管支軸と直交する短軸像において「点」で生検する凍結生検がリアルタイム肺生検を実施する上で、最も適していると考えられた。しかし、現在の単項式ガイドシースでは安定してリアルタイム肺生検を実施することが困難であり、今後の課題であった。



②クライオプローブを活用した経気管支凍結療法の検証

(1)肺容積減少効果

生体豚肺にて末梢気管支への凍結プローブの誘導性を高めるため、極細径凍結プローブを用いて CT ガイド下にリアルタイム肺生検と肺容積減少効果を検証した。しかし、CT ガイド下でも、模擬腫瘍を埋め込んだ虚脱した肺に安定して凍結プローブを模擬腫瘍に到達させることが困難であり、模擬腫瘍の縮小効果は軸位像で約 2mm しか得られなかった (図 4)。ガイドシース内にイメージングカテーテルと生検デバイスの同時挿入が可能な新型ガイドシースの開発が必要不可欠であると考えられた。



(2)凍結壊死範囲

生体豚肺にて極細径凍結プローブを用いて肺組織を約 20 分間持続的に凍結させ、肺組織の凍結範囲を病理組織学的に検討した。HE 染色での凍結範囲は凍結プローブ周囲に 8mm 程度となり、切除豚肺での 1.7mm 細径プローブによる凍結範囲 10mm より小さい結果となった。安全性に関しては 20 分間の凍結処置中、バイタルサインの変化はなく、凍結処置の中断を必要とする肺出血を認めなかった。

3. まとめ

3D-OCT を用いた血管内イメージング技術はリアルタイム肺生検を行う上で有用な imaging modality であることが示唆された。さらに、肺容積減少効果と凍結壊死効果を高める上で極細径凍結プローブのみによる処置効果は限定的であるため、より径の太い 1.7mm 細径凍結プローブを中心に生体豚肺にて更なる検証が必要である。

4. 倫理面への配慮

生体豚肺実験は自治医科大学動物実験計画承認申請を取得し、実験を適切に行っている。なお、本研究はヒト由来の検体や個人情報、遺伝子解析研究などには該当しない。

5. 研究業績

記載事項なし

助成期間終了後の開発構想

R8 年度：R8 年度の医療技術研究開発助成[実用化・展開型]に応募し、血管内イメージング技術と新型ガイドシースを用いたリアルタイム肺生検の開発にむけた原理検証を切除豚肺ならびに生体豚肺で積み重ねる。同時に新型ガイドシースを作成可能な企業へ面談を行う。

R9 年度：R8 年度の成果（急性の動物実験データ、特許出願）を実績として、製造・販売可能な企業と連携し、令和 9 年度のシーズ B へ応募する。採択後は新型ガイドシースの試作機の改善、リアルタイム肺生検・内視鏡治療における血管内イメージング技術と新型ガイドシースのシステム全体の評価を行い、超音波装置の 3D 画像化という技術向上も可能であれば目指す。なお、超音波装置の 3D 画像化が困難であれば、血管内視鏡の活用を考慮する。

R10 年度：新型ガイドシースキットとして最終規格を決定する。PMDA との RS 戦略相談（対面助言）を実施し、薬事承認に向けた要件整理を行う。

R11 年度：血管内内視鏡・3D 超音波イメージング技術と新型ガイドシースを用いたリアルタイム肺生検・凍結療法の非臨床試験（性能評価、品質・安全性評価）を実施し、この技術開発の要求仕様を決定する。さらに薬事承認（開発を目指す製品は、新型ガイドシースは医療機器分類 Class II）を目指した臨床試験を計画する。

研究開発項目	R9 年度				R10 年度				R11 年度			
	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q	1Q	2Q	3Q	4Q
マイルストーン												
(1) 新型ガイドシース開発(診断・治療用)												
・試作機の改善				→								
・システム全体の評価				→								
・参考規格確認								→				
(2) 薬事対応												
・RS 戦略相談 (対面助言など)					★	★						
(3) 非臨床試験												
・性能評価試験												→
・品質・安全性試験												→
・製品化												→