

論文の内容の要旨

論文題目：胃壁に対する空間選択的レーザー凝固療法の開発
Spatially Selective Laser Coagulation of the Gastric Wall: a New Methodology

指導教官：幕内 雅敏 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成8年4月入学

医学博士課程

外科学専攻

氏名 前間 篤

「はじめに」胃集団検診の普及によって、本邦においては近年全胃癌に占める早期胃癌の比率は上昇しつつある。それにともない、症例に応じて単に治癒のみならず術後 QOL の向上を重視した低侵襲治療法が選択されるようになってきており、内視鏡下粘膜切除術 (Endoscopic Mucosal Resection: EMR) が *minimally invasive treatment* のひとつとして、主に 2cm 以下の m 癌に対し行われるようになった。一方、EMR 適応外の早期胃癌に対しては現在も原則的に外科的切除が行われており、郭清範囲の一部省略等の縮小手術が行われるようになってきているものの、EMR と比較すると肉体的負担・術後 QOL の面で依然大きな差異が存在している。

著者らは、早期胃癌に対する新しい低侵襲治療法の開発を目的とし、生体組織に対する透過性に優れた近赤外線領域のレーザーを胃漿膜側から照射し、同時に照射対象となる胃漿膜表面の冷却を組み合わせることによって、漿膜側組織を保護しつつ粘膜側組織を選択的に熱凝固させる新しいレーザー照射システムを考案した。本研究では、この着想に基づいた新しいレーザー照射装置の開発と、効果・安全性を評価するための基礎実験を行った。

「レーザー照射装置開発」レーザーは、波長 980nm の Nd:YAG レーザー (FYL-M1: 富士写真光機株式会社) 及び半導体レーザー (NQ101: 日本赤外線工業株式会社) を採用した。漿膜側からレーザーを照射しつつ漿膜・筋層を熱損傷から保護するためには、レーザー照射と組織表面冷却を完全に同期させて施行することが必要であるため、組織表面冷却とレーザー照射の両システムを一体に組み込んだレーザー照射装置を独自に開発した (図 1)。全体はシリンダー状、装置先端に熱伝導性に優れたサファイアレンズを備え、このレンズは装置内部を環流する冷却水 (4.0°C) によって常に冷却され

る。レーザー光は、装置内部に固定したレーザーファイバー先端から発射され、サファイアレンズを介して標的組織に照射される。対象となる組織表面にこのサファイアレンズを接触させつつ照射すれば、組織表面を常時冷却しつつレーザーを照射することが可能となった。

「STUDY 1. 予備実験」 開発したレーザー照射装置の、組織表面温度上昇の抑制効果及び組織深部温度の上昇効果を検証するため、牛食肉を用いて組織内部温度変化を測定する予備実験を施行した。

方法：内部の複数の位置に熱電対を正確に挿入した牛食肉に対し、Nd:YAG レーザーを出力 5.0, 7.5, 10.0 w で 200 秒間連続照射した。熱電対から得られた試料表面及び内部温度のデータをもとに、内部温度のシミュレーションカーブをパソコンによって作図した。

結果：いずれの照射出力においても、照射した試料表面の温度は 30°C 以下に抑えられていた。また、表面から約 2mm の深度をピークとする組織内部の温度上昇を示し、最高温は 5.0, 7.5, 10.0 w でそれぞれ約 50, 80, 100 °C に達した。これらの結果から、本レーザー照射装置によって対象組織表面を保護しつつ内部温度のみを上昇させることが可能であることが明らかになった。また、組織内部の蒸散を防ぎつつ有効に熱凝固させるためには、5.0w では出力不足で、10.0w 以上では出力過剰となると考えられた。

「STUDY 2. 動物実験」 生体胃に対する熱凝固効果・安全性を、体重 16~23kg の成犬 8 頭を使用して確認した。

方法：全身麻酔下に上腹部正中切開にて開腹し、胃内観察のため経口的に内視鏡を挿入した。照射ポイントは胃体部の腹側胃壁とし、一つの胃につき数箇所、互いの間隔を 2cm 以上あけて照射した。照射装置のサファイアレンズ全面が標的となる胃壁漿膜に接触するように、装置を垂直に接触させた。出力は 6.0, 8.0, 10.0 w、照射時間は 50, 100, 200 秒とした。さらに、過照射に対する安全性を確かめるために、出力 10.0w で照射時間を 300, 400 秒に延長した照射条件も施行した。照射実験終了後、麻酔から覚醒させた。術後は食餌を自由に摂らせ、7 日後安楽死させ胃を摘出した。照射ポイントの漿膜・粘膜両面に生じた変化の有無を観察した後ホルマリンにて固定、組織学的検査を行った。照射効果判定は、粘膜層と粘膜下層の全層が蒸散・凝固変性している場合を「良好」とした。熱的損傷の深達度は、損傷最深部と漿膜との最短距離 (Minimal Distance: MD) で評価した。また、固有筋層の何%がダメージを受けているかも記録した (% External Muscle Layer Damage: %EMLD)。

結果：1. 術中所見 一頭につき 8~20 ヶ所胃漿膜面にレーザー照射した (合計 91 ヶ所)。内視鏡下に粘膜が照射開始後より徐々に凝固・炭化していくのが観察された。一方、照射した漿膜面には、わずかな発赤を認めるものの明らかな熱損傷を認めなかった。胃穿孔は一例も生じなかった。

2. 剖検時所見 8 頭とも術後 7 日間生存し、剖検時に胃穿孔を疑う所見は認めなかった。照射ポイント漿膜には明らかな変化を認めず、一方照射ポイントの粘膜面には直径 3~15mm の潰瘍様の円形粘膜欠損を認めた。

3. 組織学的所見 レーザー照射によって生じた変化は標本割面上、粘膜寄りに生じた円弧状の熱凝固変性部として観察された (図 2)。10.0w・400s の照射条件以外は熱損傷が胃壁全層を貫通することはなく、漿膜及び少なくとも漿膜寄りの固有筋層の一部が損

傷を免れていた。8.0w-200s 及び 10.0w と 100s 以上の照射時間を組み合わせた照射条件では、全例において粘膜層・粘膜下層ともに全層脱落もしくは熱凝固していた(表 1)。10.0w-400s の条件では、9 例中 6 例において固有筋層を貫通する熱凝固変性を認めたが、組織学的にも穿孔の既往を疑わせる所見は認めなかった。

「結論」照射条件を適切に設定した場合、組織表面冷却を同期させて胃漿膜にレーザーを照射すれば、漿膜及び固有筋層を保護し穿孔を起こすことなく、粘膜層・粘膜下層の全層を熱的に破壊させることが可能であると考えられた。この照射装置によるレーザー照射は腹腔鏡下においても可能と考えられ、装置や照射条件設定等に未だ改良の余地を残すものの、将来的にはこれまで切除以外の治療が困難であった粘膜下層に浸潤した早期胃癌に対する新しい低浸襲治療となる可能性が考えられた。

表 1 照射効果及び壁内損傷深度評価

照射出力(w)	照射時間(s)	照射効果	MD(mm)	EMLD(%)
		「良好」 / 全照射数	mean ± SD	median (range)
6.0	50 (n=6)	0/6	2.0 ± 0.5	7 (0-56)
	100 (n=7)	0/7	2.0 ± 0.4	12 (0-39)
	200 (n=8)	0/8	1.8 ± 0.5	9 (0-58)
8.0	50 (n=8)	0/8	1.7 ± 0.4	31 (0-67)
	100 (n=9)	6/9	1.6 ± 0.5	44 (0-65)
	200 (n=9)	9/9	1.4 ± 0.3	44 (19-64)
10.0	50 (n=10)	6/10	1.3 ± 0.4	51 (0-61)
	100 (n=10)	10/10	1.3 ± 0.5	52 (23-71)
	200 (n=9)	9/9	0.9 ± 0.2	64 (42-77)
10.0	300 (n=6)	6/6	0.8 ± 0.2	73 (59-86)
	400 (n=9)	9/9	0.1 ± 0.2	100 (75-100)

EMLD; external muscle layer damage, MD; minimal distance between the serosa and deepest damage.

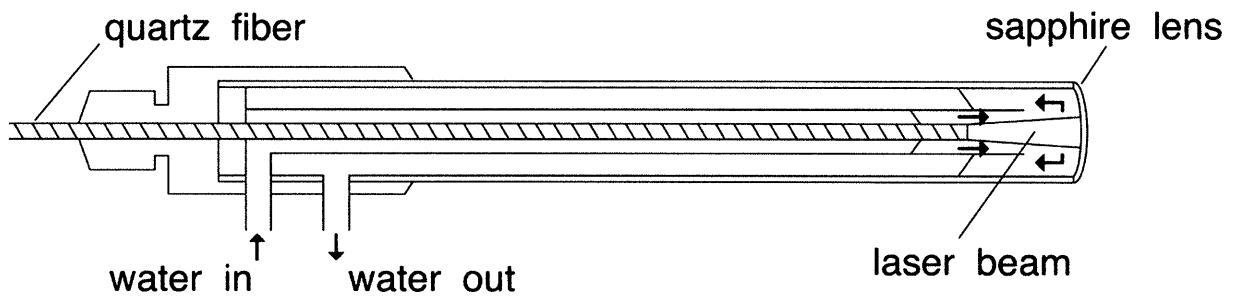


図 1. レーザー照射装置

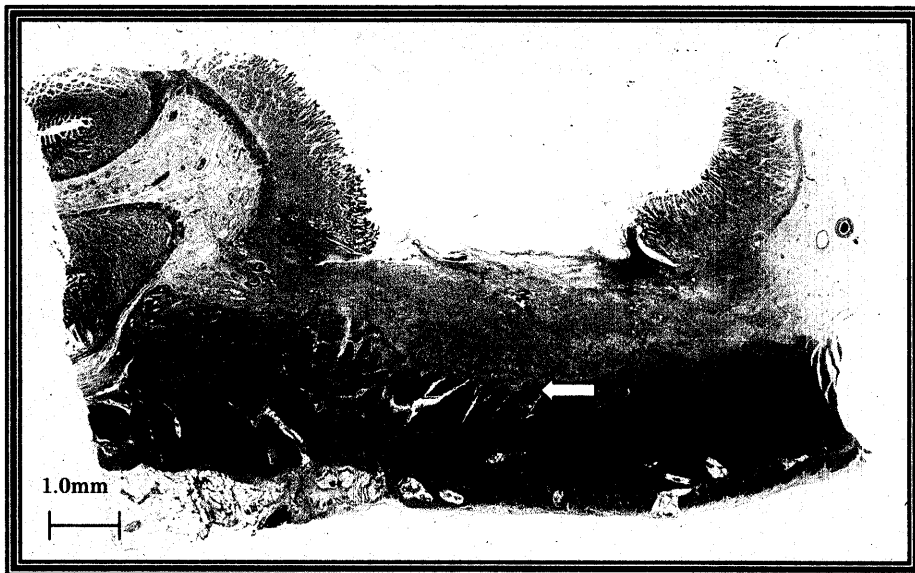


図 2. 照射部位剖面 HE 染色 (×3) 照射条件 : 10.0w 50s

MD: 16mm %EMLD: 41% 照射効果 : 良好

粘膜は欠損し、その直下の粘膜下層は全層が熱変性しており照射効果は「良好」と判定。漿膜及び漿膜寄りの固有筋層には損傷を認めず (矢印は損傷最深部)。