

〔最終講義〕

医工学への憧憬と彷徨

五十嵐 辰 男

(2017年5月31日受付)

はじめに

私は1977年に本学を卒業後泌尿器科に入局し、島崎淳教授の指導のもと本学附属病院で研修した後、21年間国保旭中央病院、本学附属病院、済生会宇都宮病院、再度国保旭中央病院で泌尿器科医として勤務してまいりました。1998年に伊藤晴夫教授のご高配でアカデミアの現場に立たせていただくことになり、職業として医工学研究を始める道筋ができてきました。このように私の過ごしてきた40年間の例えてみると、前半の21年間は臨床医として勤務をし、後半は教育研究職の末席を汚しながらの19年間だったと思います。自ら進んで医工学の教育研究職につきましたのは、1980年代に起こった医療機器の技術革新を目の当たりにし、新たな診療系をもたらす一方で、私が習得した技術を臨床現場から駆逐するテクノロジーに畏怖と憧れを抱いたことが大きいと思います。「医工学」はあまりにも範囲が広いので、診療現場から見た医工学の成功事例の紹介と、私の拙い研究成果について述べることで最終講義のご報告としたいと存じます。

1980年代における医療機器の衝撃

泌尿器科領域では1980年代に入り内視鏡手術が盛んになって行くわけですが、これは内視鏡の性能が向上して全ての尿路をカバーするようになったことと、内視鏡と組み合わせる治療機器群の登場が新たな治療系を創り上げて行ったことにより

ます。この新規治療系の最大のターゲットが尿路結石でした。まず経皮的腎瘻造設による結石治療が紹介されるとともに[1]、腎盂鏡と超音波碎石装置による経皮的腎切石術が普及し、次いで細径尿管鏡の登場により全ての尿路が直視下に観察されるようになりました。理論的には全ての尿路結石を内視鏡下に治療する下地が整ったわけです。同じ時期に体外衝撃波碎石装置が登場しましたが、当初は自費診療で治療が行われておりました。治療費用は200万円くらいと伺っておりますが、それでも診療が成立したのは治療対象が比較的若年で社会的経済活動を担う層が多かったこと、および「切らずに治療」の衝撃が大きかったことによるところが大きかったわけです。体外衝撃波結石破砕術は1988年から保険収載されたこと、および複数の企業から開発・販売されたために機器の単価が下がったことから広く普及し、15年程の間に尿路結石の治療系を塗り替えてしまいました。これらにより、切石術のような開腹手術は結石治療現場か殆ど姿を消してしまい、その結果2000年前後に欧米と本邦で相次いで出版された尿路結石症診療ガイドラインには、上部尿管結石治療の第一選択は「開腹をしないこと」と明記されました。医療機器が治療系を激変させた成功事例と考えます。

本邦では東北大学の研究者達が1980年代の早い時期から碎石装置の開発を進めていたようです。1987年には同大学の高速力学研究所の研究者と泌尿器科のグループが、爆薬を用いた結石破砕の論文を発表しているだけでなく[2]、民間企業と共

千葉大学フロンティア医工学センター

Tatsuo Igarashi. Long and winding path of "Medical Engineering".

Center for Frontier Medical Engineering, Chiba University, Chiba 263-8522.

Phone: 043-290-3114. Fax: 043-290-3116. E-mail: igarashi@faculty.chiba-u.jp

Received May 31, 2017.

同で国産体外衝撃波結石破碎装置の製品化を果たしています。当時私は本邦でも既に医工連携・産学連携が機能していた研究機関があったことに驚くとともに、このような研究領域に憧れを抱いておりました。

比較的安価な機器ですが、内視鏡の接眼部に装着する小型・軽量なビデオカメラも治療形態に影響を与えた機器と考えます。1980年代中頃に発売されたビデオカメラにより、内視鏡手術は術者が内視鏡接眼部を覗き込むスタイルからモニターを見ながら操作を行うスタイルに変わりました(図1)。複数のスタッフが同時に術野を観察できることと、手術操作の記録ができることが画期的で、若い医師の経尿道的内視鏡手術操作習得までの期間が圧倒的に短縮された結果、手術を行うマンパワーが実質的に底上げされました。

経済効果の面から見ると、内視鏡手術と結石治療件数の増加が診療実績の右肩上がりの上昇をもたらしました。私が国保旭中央病院に勤務した14年間をみると、1984年には年間530件程の手術件

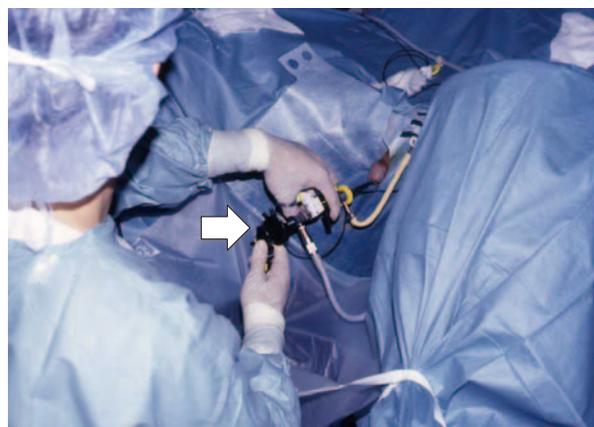


図1 最も初期の内視鏡装着型ビデオカメラ(矢印)と経尿道的手術

ディスプレイ観察下手術環境を提供。

年度別泌尿器科手術件数



図2 新たな医療機器の導入前後の手術件数

数が、1997年には体外衝撃波結石破碎術の件数を含めると1,600件に迫る規模に膨らみましたので、これらの数字が内視鏡を中心とした医療機器の泌尿器科診療に果たした効果を客観的に示すものだと思います(図2)。

1980年代には画像診断機器の普及というもう一つの大きな波がありました。画像診断機器は腎のような実質臓器の診断に有用性を発揮し、腎癌では1980年代に病像が変化してきたことが明らかになりました[3]。図3に画像診断機器登場前後の腎癌患者数と受診動機を示します。すなわちCT、超音波診断装置の普及とともに無症候な偶然発見癌(小径癌)が増加し、それまでの病期分類や治療法では対応できない状況になりました。1978年のTNM分類で「小腫瘍」の文言が登場してから大きさの線引きが始まり、1987年には2.5cmまでが、1997年に7cmまでがT1とされました。1998年に出版された本邦の腎癌取扱規約では、4cmま

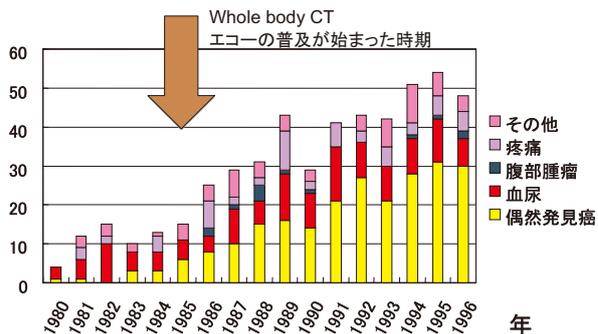


図3 画像診断機器登場前後の腎癌症例数の推移(文献[3]から出版社の許諾のもとに転載)

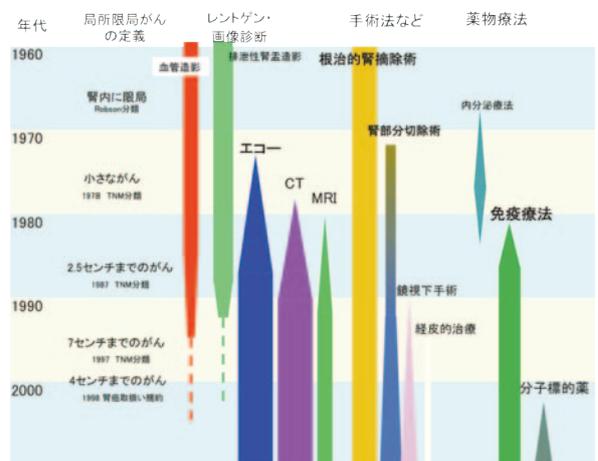


図4 腎癌診療形態の推移(文献[3]から出版社の許諾のもとに転載)

でをT1aとする分類が提唱され、これが2009年のTNM分類に受け継がれております。T1a cutoffの妥当性については私も些か貢献していると思えます[4]。小径癌の増加に伴い、1990年頃から患側腎温存手術の是非の議論が起り、約10年かけて広く受け入れられるようになりました。2011年版の腎癌診療ガイドラインで、T1a病期では腎部分切除術が推奨されると記載されている通り、画像診断機器の普及が、疾病構造と病期分類を変え、臓器機能温存治療の道を開いた事例と考えます(図4)。

このように、卒業後の約20年間に泌尿器科領域では大きな診療系の変革があったわけですが、これをもたらしたのが医療機器であることが、私の医工学分野への憧憬の枠を超えたものになっておりました。

内視鏡映像処理について

1980年代はパーソナルコンピュータの台頭期でもありました。しかし当初はSPSS[®]のような統計ソフトを使用する環境もないので、データの集計作業には自分でプログラムを書かねばなりませんでした。私は経過が比較的単純な腎癌のデータ解析を目的に、圧倒的シェアを占めていたPC98とBASICを使い、統計の本を横に置いてデータベースの構築と、統計処理ができるようなプログラムを書いておりました。Apple社のMacintoshが登場すると、画像データを扱うことができるようになりました。この頃にはビデオカメラで内視鏡手術や腹腔鏡手術映像を記録できる状況でしたが、画像の解析までで私が考えるビデオ映像の加工までは手が届きませんでした。

2003年、フロンティアメディカル工学研究開発センターが発足した当初から腹腔鏡に目標追尾機能を持たせるシステムの開発に取り組み[5]、これは2013年にほぼ完成しました。現在腹腔鏡自体の解像度が上がって、極端な拡大もできるようになったので、腹腔鏡は固定して電子的に必要な部分を表示する方が実用的と考えております。

次いで内視鏡や腹腔鏡で観察した範囲を1枚の画像で表示する手法を検討しました。これには先行研究がいくつかあり、2006年6月から3ヶ

月間、映像処理技術の第一人者であるイスラエル・ヘブライ大学のShmuel Peleg教授の元で勉強いたしました。ヘブライ大学の技術はカメラをパンさせながら撮影したビデオフレームを重ねるだけでなく、立体情報や時間情報を付加して1枚の画像にする物ですが、パノラマ画像や立体画像作成技術は既に製品化されておりソフトを借り受けるだけになりました。腹腔鏡下腎摘除術を始める医師を対象に、このソフトを用いて腹腔鏡手術中に作成したパノラマ画像を手術モニタと並列表示したところ、出血量削減の効果を認め[6]、単に全体像を表示するだけでも有用性があることが示唆されました。しかし、実際には術中に腹腔鏡で全体を観察する操作を頻回に行うことはなく、臨床応用に難があると思われました。パノラマ画像から離れて、異種画像の同時並列表示によるAugmented realityの、術者による手動表示システムを作成したところ、実用性が高いと思われました[7]。この論文は2010年度の日本泌尿器内視鏡学会論文賞を獲得しましたので、ソフトウェアを研究用途に限定してフロンティア医工学センターのホームページに公開しました[8]。

以上の技術は内視鏡で広い空間を縦横に観察するための仕様ですが、別な手法で管腔臓器内腔全体を1枚の地図で表現する技術にも取り組みました。土木領域ではトンネルのような剛体の建造物の内面全体を1枚の写真で表示する技術が実用化されておりますが、管腔臓器のような軟性の不整形構造物では連続した中心軸の設定が煩雑になり、医療用途には実用的とは思えません。そこで私共は内視鏡の光軸を座標軸として、内視鏡ビデオ映像の各フレーム上に置いた試験線上の画素を、輝度情報を距離に変換しながら並べてゆく手法を開発しました[9](図5)。スプレッドシートで表現すると、行には管腔臓器内を一定速度で移動する内視鏡光軸の動線座標を、列には周方向の座標を設定し、各セルに輝度情報を入力すると、3次元のデータになります。色情報だけで表示するとパノラマ画像になり、輝度情報から計算したレンズからの距離情報を加味すると、摘出標本のように管腔構造を切り開いて鳥瞰するような擬似立体画像になります[10](図6)。このデータをもとに仮想空間上に管腔構造を再構築する手法を

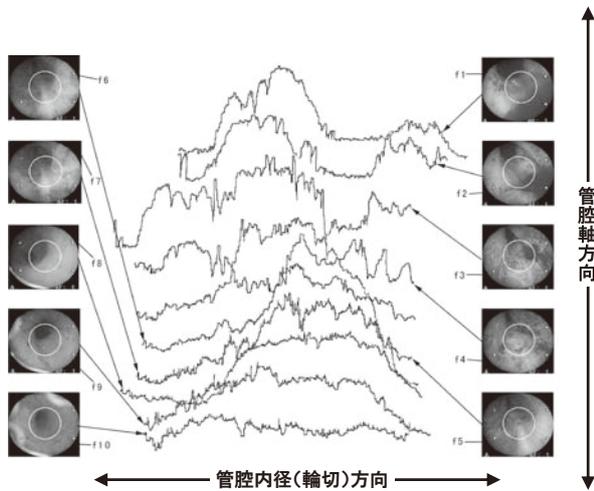


図5 内視鏡映像処理法

円形試験線上の輝度のヒストグラムを配列すると管腔臓器内腔の立体形状が再現される。(特許 第4753104号 明細書)

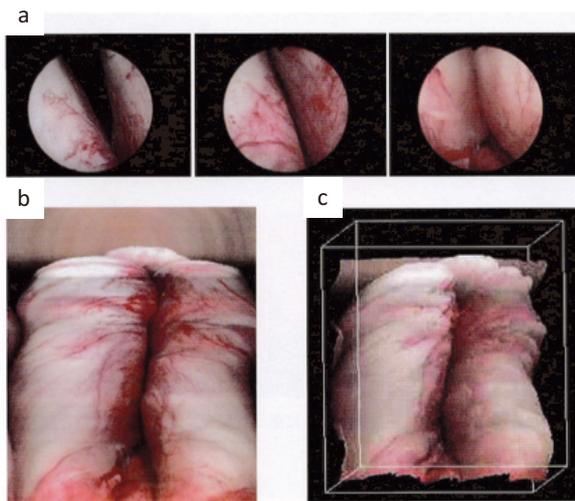


図6 尿道内視鏡映像から作成したパノラマ画像と擬似立体画像

- a. 元の内視鏡映像
 - b. パノラマ画像
 - c. 擬似立体画像
- (文献[10]から出版社の許諾のもとに転載)

開発し[11], 2009年に大腸ファイバースコープの映像から仮想空間上に大腸内腔映像を立体表示することができました(図7)。これを担当した工学部の学生が, 米国消化器内視鏡外科学会のメイン会場で発表する姿に感動いたしました。

管腔構造の立体表示の次は, この中を流れる流体解析を始めました。管腔臓器の病態は, 流体の流れ方の異常によるものと考えたからです。男性尿道を見た場合, たとえば前立腺肥大症の排尿障

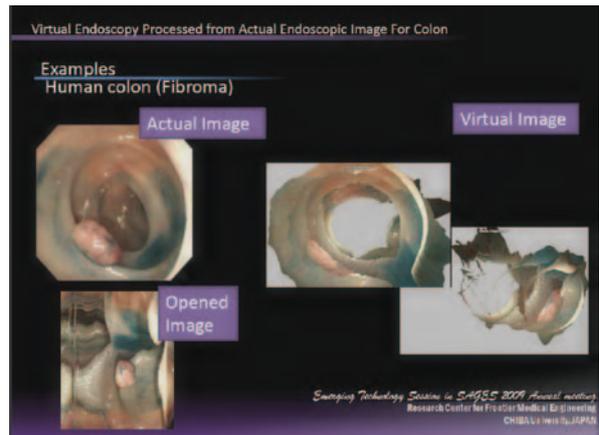


図7 内視鏡画像から作成した仮想内視鏡画像(大腸内視鏡)

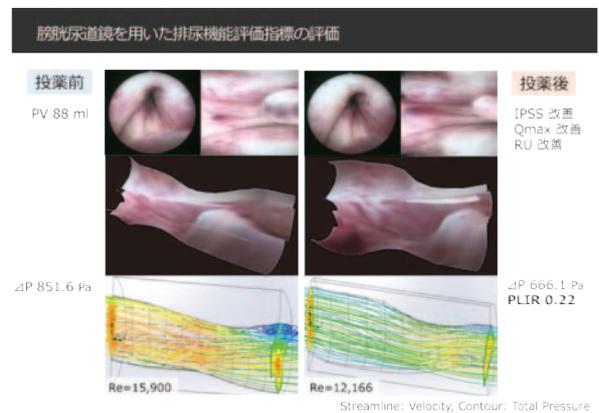


図8 膀胱尿道鏡から作成した仮想尿道による尿流動態計算と排尿機能評価

害を, 「利尿筋の活動により膀胱頸部付近に発生した圧力が流体エネルギーに変換され, 尿道内を通過する際に起こるエネルギー損失が増大した病態」と考えると, 前立腺部尿道の変形と流体エネルギー損失の関係は重要な研究課題と思われます。これまでの内視鏡映像処理技術を応用し, 尿道に発生する渦流と流体エネルギーの損失が排尿障害と関連することを示すことができました[12-14](図8)。尿道内の尿流の可視化は, エネルギー損失の部位である排尿障害責任部位の同定を可能にするかもしれず, これを見越して尿道内の渦流発生部位から排尿障害責任部位を特定し, これを元の内視鏡映像に表示するシステムを開発しました[15]。時期が早すぎるとは思いますが, 排尿障害の改善と性機能の温存の両立を希望する高齢者が増えてきた場合に, Focal therapyを支援するシステムになれば, と期待しております。このよう

な研究を通じて、なぜ排尿障害になるのか、なぜ残尿が発生するのか、という疑問に対し幾つかの仮説を示すことができたと思います。

等張液灌流下鏡視手術 (WaFLES) について

流体に関連しますが、尿路や関節腔の内視鏡手術は灌流下に行われることが多いと思います。「灌流下手術を普遍化できないか」と思い至り、2008年から腹腔内灌流下腹腔鏡手術の研究に取り組みました。等張液灌流下手術は液体の特性を応用した新規治療系と考えたからです(表1)。腹腔内灌流の洗浄効果は文献的にもほぼ確かなようですが、進行胃癌患者に術中多量の生理食塩水による腹腔内洗浄効果を検討する論文[16]が出版されたことで、制癌効果にも注目するようになりました。当初は腹腔鏡手術で使用するトロッカーを注水路に使い胆嚢摘除術はできたのですが[17]

(https://www.youtube.com/watch?v=eLWm_mgGp6I), 視野の確保と排泄に難があることから行き詰ってしまいました。試行錯誤の結果、小切開創上に水槽を置くことで高速に灌流液の入れ

表1 液体の特性の利用と期待される効果

• 湿性環境	→ 癒着の低減?
• 水温	→ 熱傷の回避?
- 冷却	→ 制ガン効果?
- 保温	
• 洗浄効果	
• 音響特性	→ エコー
• 水圧	
- 腹腔鏡手術と同様の静脈性出血抑制効果?	
• 浮力	→ 臓器に対する外力の低減
- 重力と拮抗	デバイスの細径化・ロボットの小形化
• 再灌流による閉鎖回路内の治療	

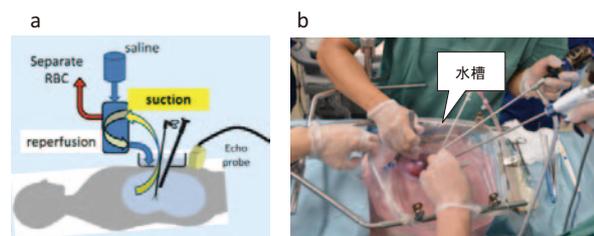
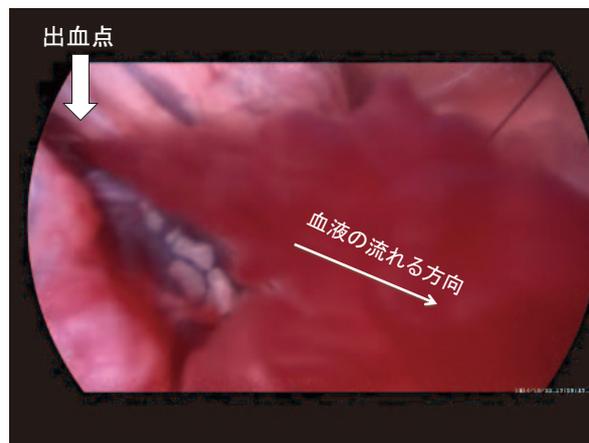


図9 等張液灌流下鏡視手術

a: 灌流システム模式図
b: 体外式水槽を介する手術操作

替えが可能であり、術野周囲に一方向の層流が形成されることがわかりました(図9)[18]。2011年末のことです。これより出血時に安定して出血点の目視が可能になり、灌流下手術が現実味を帯びてきました(図10)。灌流速度は500~1,500 ml/min.の容量が必要ですので、再灌流装置が必要になります。これには強力なポンプとフィルターを搭載した再灌流回路を新たに用意することで対応しました。その後対象臓器の絞り込みや手術手順の確立を行い[19], 動画を公開しております(<https://www.youtube.com/watch?v=p-kOr64d-Ss>)。また発表論文は当該雑誌の2016年度Top-Read Articleに選定されました。多量の灌流液の負荷による有害事象の評価を、動物を用いて行っているところですが、心肺機能は保たれることや、体重増加・肝障害・電解質異常は許容範囲内であることがわかりました[20]。最大の問題は液体による腹腔内の過剰な加圧は危険であり、吸引による確実な灌流液の回収が最重要課題です。



灌流速度 500~1,000ml/min.

図10 灌流の制御による出血点の視認

表2 等張液灌流下鏡視手術の特性

• 炭酸ガス気腹と比べて
- CO2acidosisは回避
- 血液中酸素分圧は同等
- 臓器浮腫は検出されない
• 灌流液から細菌・真菌除去
• 体重増加あるも一過性
• <u>腹腔内過剰圧は危険</u>
- 当面小切開と併用

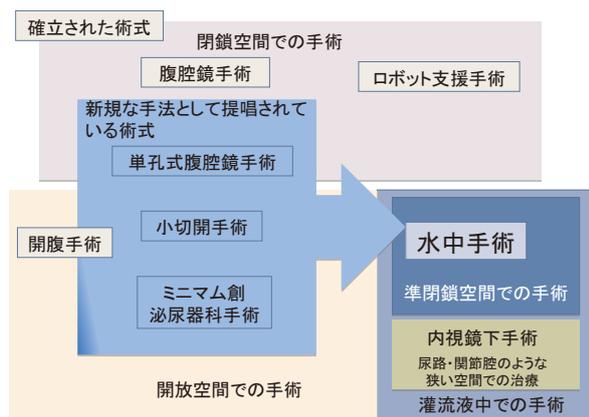


図11 等張液灌流下鏡視手術（水中手術）の位置付け

安全性を表2にまとめました。準閉鎖灌流回路内の手術ですので、従来とは一線を画す治療系と考えます（図11）。

この治療系には様々な呼び名がつけられました。私共は和名を「灌流下鏡視手術」、わかりやすく「水中手術」と呼んでおります。英語では「Water-Filled Laparo-Endoscopic Surgery (WaFLES)」と名付けました。「WaFLES」の呼称が広まることを願っております。

このプロジェクトは2013年度から文部科学省特別経費に採択され、3年間チームを組んで開発を行いました（表3）。その結果、灌流システムの開発はほぼ完了することができました。液体中ですので、新たな治療デバイスが必要となります。マイクロ波やレーザーは有望な治療機器と考え止血デバイスの開発も行いました（図12）。またエコーと腹腔鏡映像同時モニタ下のナビゲーション技術、体腔内術野灌流制御ロボット、赤血球分離マイクロ流体回路、エコーによる術中病理診断システムの研究も進みました。本年度は医薬品医療機器総合機構に事前相談に伺い、宿題をいただきました。退職後も薬機法の承認（認証?）を目指して、開発を進める予定です。この灌流下手術システムをプラットフォームとして、高度な出血にも対応可能な治療系を作り上げることを近い将来の目標にしております。

表3 等張液灌流下鏡視手術プロジェクトメンバー

<ul style="list-style-type: none"> 灌流システム(プラットフォーム)・赤血球分離回路 <ul style="list-style-type: none"> 五十嵐辰男、下村義弘(千葉大工・デザイン)、関実(千葉大工・共生応用化学)、石井琢郎(現ウオータールー大) 画像診断・ナビゲーション・エコー病理診断 <ul style="list-style-type: none"> 中村亮一(CFME)、山口匡(CFME)、吉田憲司(CFME)、前佛聡樹(CFME)、羽石秀昭(CFME)、中口俊哉(CFME) ロボティクス <ul style="list-style-type: none"> 兪文偉(CFME)、川村和也(CFME) マイクロ波デバイス <ul style="list-style-type: none"> 齊藤一幸(CFME)、伊藤公一(CFME) 対象臓器選定 <ul style="list-style-type: none"> 納谷幸男(帝京大ちば総合医療セ・泌)、川平洋(CFME)、海老原裕磨(北大・第II外)、石田稔(札幌斗南病・臨工)、牧野治文(鎌ヶ谷総合病・外)、井上啓史(高知大・泌) 安全性確認 <ul style="list-style-type: none"> 磯野史朗(千葉大・麻)、青江知彦(帝京大ちば総合医療セ・麻)
--

- 腹腔内の組織凝固
 - フィルムを介した焼灼
- 後腹膜腔
 - 直接凝固

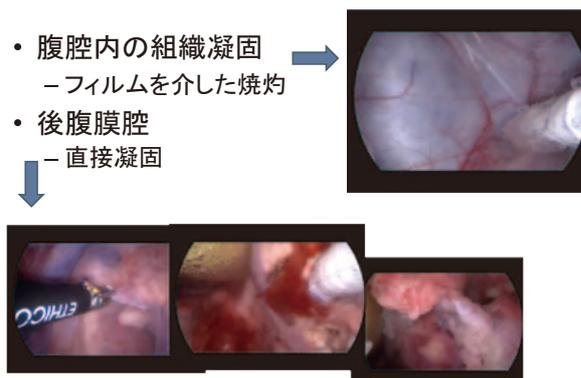


図12 マイクロ波による液体中での止血

まとめ

医療機器産業が現代医療を支える柱の一つであり、診療系を変えた事例を紹介し、これらが私の研究を進める強い動機であったことをお話ししました。このような成功事例は、資本力のある企業が成し遂げたものであり、大学の中で同じようなモデルを思い描くのは無謀なことと思います。しかし、次世代医療のビジョンなしには、いつまでも閉じない研究に陥る可能性が高くなると考えております。私も非力ながら次の診療系を思い描いて、主に工学研究者の間を彷徨いながら研究開発に取り組んで参りましたが、「日暮れて道遠し」の感を強くしております。幸い「水中手術」プロジェクトは、退職後も継続させていただけることができ、現代の低侵襲手術の成績向上に役立つまで見届けたいと願っております。これまでご指導、ご交誼を賜りました諸先生にこの場をお借りして心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) Fernström I, Johansson B. Percutaneous pyelolithotomy: a new extraction technique. Scand

- J Urol Nephrol 1976; 10: 257-9.
- 2) 黒須清一, 庵谷尚正, 神部広一, 景山鎮一, 桑原正明, 丹羽 隆, 高山和喜. 爆薬をもちいた体外腎結石破碎 水中衝撃波の生体に及ぼす影響. 日泌尿会誌 1987; 78: 1252-9.
 - 3) 五十嵐辰男, 大西哲郎. 特集 腎細胞がんの治療をめぐる. 総論・腎細胞がん診療の歩み—そしてこれから. 臨床腫瘍プラクティス 2010; 6: 11-18.
 - 4) Igarashi T, Tobe T, Nakatsu H, Suzuki N, Murakami S, Hamano M, et al. The impact of 4 cm cutoff point for stratification of T1N0M0 renal cell carcinomas after radical nephrectomy. J Urol 2001; 165: 1103-6.
 - 5) Igarashi T, Makino H, Nakaguchi T, Miyake Y. A new laparoscopic system designed to electrically track targets. Jpn J Endourol ESWL 2007; 20: 74-8.
 - 6) Naya Y, Araki K, Kawamura K, Kamijima S, Imamoto T, Nihei N, et al. The usefulness of panoramic views for novice surgeons doing retroperitoneal laparoscopic nephrectomy. Int J Urol 2009; 16: 177-80.
 - 7) Nakamura K, Naya Y, Zenbutsu S, Araki K, Cho S, Ohta S, et al. Surgical navigation using three-dimensional computed tomography images fused intraoperatively with live video. J Endourol 2010; 24: 521-4.
 - 8) 五十嵐辰男, 仲村和芳, 前佛聡樹, 石井琢郎, 納谷幸男. 特集3: 腹腔鏡手術における シミュレーションとナビゲーション. Jpn J Endourol 2012; 25: 89-96.
 - 9) Igarashi T, Ishii T, Zenbutsu S, Yu WW, Naya Y, Yamanishi T. Assessment of voiding function by endoscopic image- a preliminary report-. J Mech Med Biol 2009; 9: 609-20.
 - 10) 五十嵐辰男, 納谷幸男. 新しい内視鏡および腹腔鏡画像表示法と泌尿器科への応用. 臨泌 2008; 9: 647-657.
 - 11) Ishii T, Zenbutsu S, Sekine M, Nakaguchi T, Naya Y, Igarashi T. Novel points of view for endoscopy: Panoramized intraluminal opened image and 3D shape reconstruction. J Med Imaging Health Info 2011; 1: 13-20.
 - 12) Sazuka T, Kambara Y, Ishii T, Nakamura K, Sakamoto S, Naya Y, et al. Analysis of energy loss mediated by an alpha-1 blocker in patients with benign prostatic hyperplasia using a virtual urethra processed from an endoscopic video image. J Endourol 2012; 26: 1216-20.
 - 13) Ishii T, Naya Y, Yamanishi T, Igarashi T. Urine flow dynamics through the urethra in patients with bladder outlet obstruction. J Mech Med Biol 2013; 14: 1450052.
 - 14) Ishii T, Kambara Y, Naya Y, Yamanishi T, Igarashi T. Urine Flow Dynamics through Prostatic Urethra with Tubular Organ Modeling using Endoscopic Imagery. IEEE J Transl Eng Health Med 2014; 2: 1800709.
 - 15) Ishii T, Nakamura K, Naya Y, Igarashi T. Therapeutic designing for urethral obstruction by virtual urethra and flow dynamic simulation. Minim Inv Ther Allied Technol (MITAT) 2015; 24: 141-7.
 - 16) Misawa K, Mochizuki Y, Ohashi N, Matsui T, Nakayama H, Tsuboi K, et al. A randomized phase III trial exploring the prognostic value of extensive intraoperative peritoneal lavage in addition to standard treatment for resectable advanced gastric cancer: CCOG 1102 study. Jpn J Clin Oncol 2014; 44: 101-3.
 - 17) Igarashi T, Shimomura Y, Yamaguchi T, Kawahira H, Makino H, Yu WW, Naya Y. Water-filled laparo-endoscopic surgery (WAFLES): feasibility study in porcine model. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2012; 22: 70-5.
 - 18) Igarashi T, Teranuma M, and Ishii T. Water-filled laparo-endoscopic surgery (WAFLES): A new surgical system performed under irrigation of isotonic water. J Med Imaging Health Info 2013; 3: 59-64.
 - 19) Igarashi T, Ishii T, Aoe T, Yu WW, Ebihara Y, Kawahira H, et al. Small-incision laparoscopy assisted surgery under irrigation of the abdominal cavity in a porcine model. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2016; 26: 122-8.
 - 20) Ishii T, Igarashi T, Naya Y, Aoe T, Isono S. Physiological and biochemical responses to continuous saline irrigation inside the abdominal cavity in anesthetized pigs. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 2016; 26: 600-5.
-