Twinkle 東京女子医科大学学術リポジトリ
Tokyo Women's Medical University - Information & Knowledge Database
https://twinkle.repo.nii.ac.jp

(TWInsプロジェクト紹介<特集III>)プロジェクトの活動推進状況先端工学外科学（FATS）の最新プロジェクト

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-11-09 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 田村, 学, 生田, 聡子, 岡本, 淳, 吉光, 喜太郎, 小西, 良幸, 前田, 真法, 仁木, 千晴, Chernov, Mikhail, 岸本, 眞治, 堀瀬, 友貴, 丸山, 隆志, 南部, 恭二郎, 伊関, 洋, 正宗, 賢, 村垣, 善浩 メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.20780/00031727

プロジェクトの活動推進状況

先端工学外科学（FATS）の最新プロジェクト

東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 先端工学外科学分野
田村 学，生田 聡子，岡本 淳，吉光 喜太郎，小西 良幸，前田 真法，
仁木 千晴，Chernov Mikhail，岸本 眞治，堀瀬 友貴，丸山 隆志，
南部 恭二郎，伊関 洋，正宗 賢，村垣 善浩
Manabu Tamura, Soko Ikuta, Jun Okamoto, Kitaro Yoshimitsu, Yoshiyuki Konishi, Masanori Maeda,
Chiharu Niki, Mikhail Chernov, Shinji Kishimoto, Yuki Horise, Takashi Maruyama,
Kyoujirou Nanbu, Hiroshi Iseki, Ken Masamune, Yoshihiro Muragaki

はじめに

創設16年を迎える先端工学外科学分野（FATS：Faculty of Advanced Techno-Surgery）は、よりqualityの高い医療を実現するための研究・開発を行なっている。研究の中核であったインテリジェント手術室における画像誘導下手術は、2000年3月の術中MRI導入から2016年12月までに1,686症例を数え、Image-guided surgeryの創始期から普及期を支えてきた。これからは情報誘導手術（Information-guided surgery）の時代を迎え、これまでの術中MRIに加え、術前・術中・術後を一気通貫に支援する多種のmodalityを追加し、集学的なqualityの向上を目指している[(1)]。そして、これらの技術を統合したスマートサイバー治療室（SCOT：Smart Cyber Operating Theater）の実現に向けて、医工融合・産官学融合の研究開発体制を展開している。SCOTでは、治療を遂行するための明確な機能を持つ1つの医療機器システムとして手術室をパッケージするという新しい概念も盛り込まれた。

また、がん治療における手術・放射線・化学療法に次ぐ第4の治療法として、集束超音波治療および音響活性薬剤を併用した音響化学的療法の実現に向けた取り組みを進めている。単なる技術開発だけではなく、国際規格取得にむけた活動にも注力している。基礎研究から臨床応用・製品化まで、各担当スタッフによるアプローチを通じた取り組みは次世代の医工融合研究、そしてその橋渡し研究、ビジネス化を含めた未来を見据えている。

本稿では上記のSCOT事業の枠組みをはじめとし、プロジェクトの活動についての我々の取り組みを報告する。

SCOT（Smart Cyber Operating Theater）

これまで外科手術は様々な診断・治療機器の開発により大きな発展を遂げてきているが、手術や治療を施行する治療室は機器を搬入して治療を行うスペースのみを提供するという役割から変化していない。その内側で使用される機器との情報連携やシステム連携は乏しいのが現状である。

FATSでは、この従来の治療室の問題を解決するために、選定した機器を統一的にオンライン管理し、データを時間同期して記録・再レイアウトすることが可能な治療室通信インタフェースを開発している。このインタフェースを用いて術中モダリティから得られる画像や手術ナビゲーションシステムからの術具位置、術野のビデオ、患者生体情報等、各種データを収集し、またそれらの情報源から治療に必要な情報を術者や手術スタッフに提示するアプリケーションなどに送信する。これまでに発展させてきたインテリジェント手術室をパッケージとし、術中画像診断装置と各科モジュールを加え、時刻同期データを融合するための機器オンライン化によって新しい治療室「SCOT（Smart Cyber Operating Theater）」を実現する。治療室が単なる部屋としての存在ではなく、明確な機能を持つシステム化されたひとつの「医療機器」としてインテグレーションされることで、リスクが少なく高い治療効果の得られる精密医療が実現できると考えている。

SCOTの中核となる治療室インタフェースは、産業用ミドルウェアORiN（Open Resource interface for the Network）を用いて開発している[(2)]。ORiNはユーザーが使用するアプリケーションとシステムに接続されるデバイスを接続する役割を果たす。デバイスは抽象化されるためデバイスの変更があってもユーザー側のアプリケーションを変更することなく、そのまま使用することができる。ORiNはロボット工業会が開発した産業用ミドルウェアであり、ロボットを動かす機能もすべて揃っていることから、治療支援ロボットと治療室の統合と運用が容易にできるメリットも存在する。SCOTで実現できる新機能として、現在以下の開発を行っている。

・異種情報統合ナビゲーション：例えば悪性脳腫瘍の手術の場合、これまでスタンドアロンで使用されてきた手術ナビゲーションシステム、術中迅速診断装置、術中言語機能検査装置（IEMAS）システム等の情報をユーザー側のアプリケーションで統合することにより、脳の場所ごとの機能情報と腫瘍の悪性度が一目で認識できるようになる。
・術後合併症と術中の操作の相関関係の分析：SCOTでは時間軸の一致した複数の術中データが記録することで術後合併症の分析が可能となり、手術操作と術後合併症との関連を精査することができる。
・術者のための意思決定ナビゲーションの実現：ミドルウェアにより接続された機器から収集される各種情報を統合することで、手術の各フェーズにおける意思決定で必要となる情報を必要なタイミングで提示するシステム「意思決定ナビゲーション」を構築することが可能となる。熟練医師がそばにいない状況でも、熟練医師が注目するデータやこれまでの判断のパターン、判断による結果を参照することができる。
・手術支援ロボット・手術ナビゲーションシステム・術中モダリティの統合：ミドルウェア経由での情報の統合が可能になった場合に最もシナジーが期待できるのは画像誘導下での手技である。例えば画像上で治療計画を立て、ロボットを用いて穿刺針の位置を決めて患部を穿刺する手術や、集束強力超音波（HIFU）を照射する手術等である。

SCOTはAMED「未来医療を実現する先端医療機器・システムの研究開発・安全性と医療効率の向上を両立するスマート治療室の開発」のサポートを受け、広島大学、信州大学、東北大学、㈱デンソー、ミズホ㈱、パイオニア㈱、日立メディコ㈱、日本光電㈱、㈱セントラルユニ、東芝メディカルシステムズ㈱、エア・ウォーター㈱、㈱日立製作所と共同で開発が行われている。本プロジェ

クトでは、SCOTをパッケージ化し、我が国の新たな輸出産業とすることを目標としている。2016年3月に、TWIns地下にSCOTのハイグレード版である「ハイパーSCOT」のプロトタイプが完成し、新規ネットワーク・アプリケーション・デバイスのテストを行う場として稼働している（図1）。



図1　2016年3月にTWInsに完成したハイパーSCOTプロトタイプ

AMED国産医療機器創出促進基盤整備等事業

医療機器開発には単に技術だけでなく医療ニーズの把握や非技術的な知識を体系的に知ることが重要である。医療ニーズ把握の機会の不足を解消させ、医療ニーズを満たした医療機器の製品設計の推進を図るための基盤となる環境・体制を整備する目的として2014年度より始まった「国産医療機器創出促進基盤整備等事業」を我々も行ってきているが、今年度も医療機器開発のための事業化研究プログラムの充実および、ニーズ探索を目的とした見学・ディスカッションのスキームを設けた。表1に今年度行った講義形式のセミナープログラムを示す。医療機器開発経験が浅い企業を

表1　2016年度の座学スケジュール実施概要

【ベーシックコース】

第1回　医工連携から始まる医療機器開発（2016年7月1日（金））
東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 FATS 教授 村垣 善浩 / 特任講師 岡本 淳 横浜国立大学 大学院国際社会科学研究院 准教授 大沼 雅也
第2回　医療機器ビジネス入門・法規制概論（2016年7月4日（月））
公益財団法人医療機器センター医療機器産業研究所 主任研究員 鈴木 孝司 / 主任研究員 橋本 季子
第3回　医療機器における知財・医療機器産業への参入のかたち（2016年7月8日（金））
名古屋国際特許業務法人 弁理士 山越 淳 / 日本医工ものづくりコモンズ 専務理事 柏野 聡彦

【アドバンスコース】

第1回　（2016年8月29日（月））
『ビジネス戦略から見た保険制度』　薬事コンサルタント　河原 敦
第2回　（2016年9月5日（月））
『事業化に向けた多面的視点』　合同会社コンピエーレ　麻坂 美智子 『プロジェクトマネジメントの実際』　国士舘大学 理工学部　神野 誠（グループ討論 実施）
第3回　（2016年9月16日（金））
『医療機器の知財戦略』　八田国際特許業務法人　久野 栄造 『薬事・保険を踏まえたビジネス戦略』　東レ株式会社 医薬・医療事業本部　舘 哲史（グループ討論 実施）

対象としたベーシックコース、医療機器開発企業を対象としたアドバンスコースに分けて開催し、医療機器創出に向けたより深い議論を行うことが出来た。セミナーには2015年度は参加企業のべ135社、参加人数は285名を越えており盛況であった。また、ニーズ探索のプログラムでは、大企業、中小企業を含め12社が参画し見学を通じたニーズ抽出検討および我々との議論によるテーマの絞り込みを行った。図2にプログラムの実施スケジュール例を示す。知財対策のため各社内でのグループを構成したことが特徴的であり、見学対象も脳神経外科の他、消化器外科、心臓血管外科、整形外科、呼吸器外科、形成外科、眼科など臨床部門の拡大を図った。この取り組みにより参加企業のさらなる医療機器開発の促進が大いに期待され、共同研究の拡大による医療機器研究開発がより活性化されたといえる。次年度も引き続き本事業を進める予定である。本事業の詳細は［東京女子医科大学国産医療機器創出促進基盤整備等事業[3] URL http：//twins.twmu.ac.jp/mdmj/］に示されているので参考にされたい。

ふくしま医療福祉機器開発事業におけるハニリアルボードを使用した感染症ユニットの構築

福島県では医療関連産業集積の新たな柱として、全国に先駆けて「救急・災害分野」の医療機器開発に取り組む企業者等を支援するため、ふくしま医療福祉機器（救急・災害対応医療機器）開発事業を行っている。本事業で採択された5件のプロジェクトのひとつとして、神田産業株式会社がダンボールを用いた移動型ERの構築を行っている。神田産業は梱包用のダンボール箱を製造しているが、ハニリアルボードという軽量で強度のある独

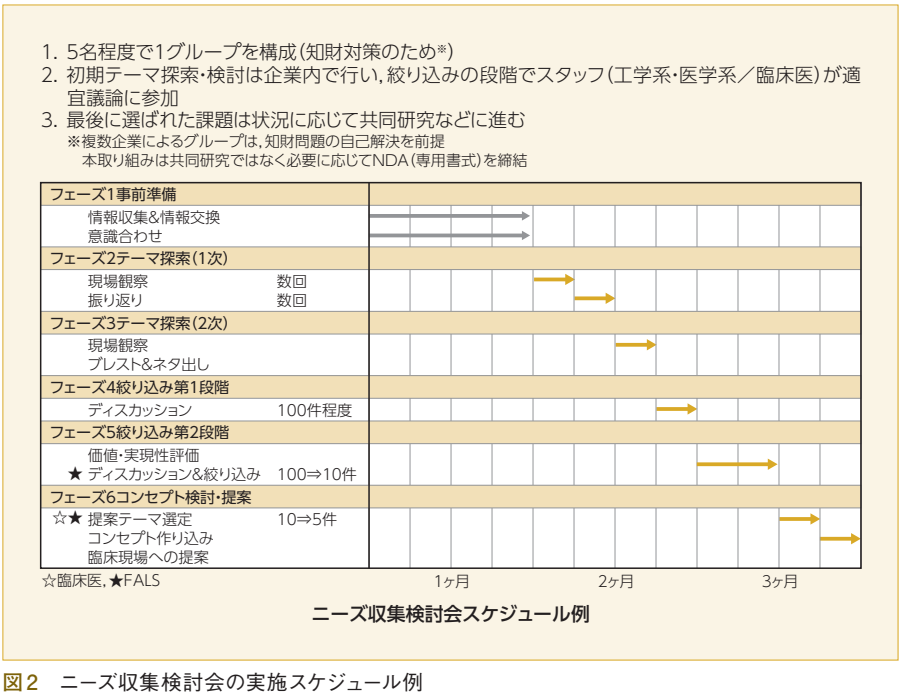


図2　ニーズ収集検討会の実施スケジュール例

自構造のダンボールを活かして会議机や椅子、一人カラオケボックスなどユーモア溢れる製品を多く開発している。本プロジェクトではこのハニリアルボードを用いて2種類の医療用ユニットを開発している。一つは地震等の災害時用の手術室ユニット、もう一つはパンデミック発生時に患者を隔離し感染拡大を防止するための感染症ユニットである。東京女子医科大学FATSは感染症ユニットの開発を共同で行っており、主に感染症に関する情報収集、ダンボールユニットの新たな利用可能性の提案、国内外への情報発信を担っている。感染症ユニットの開発を進める過程で、専門家の意見を導入しより実用的なユニットを開発するため、我々はアドバイザーとして国際医療研究センターの加藤康幸先生に参画を要請し、感染症対策の実状や現場で求められていることを確認しながら開発を進めている。今後の方針として、トリアージ用ユニット、発熱外来用ユニットの2段階で開発を考えており、ユニット開発後は国際医療研究センターへ設置し実証検証を行っていく。さらに並行してユニット内外での医師同士、患者との情報交換を向上させるために新たな通信技術や多言語対応のコミュニケーションツールの導入を検討していく。

本ユニットは昨年に引き続き多くのイベントで展示し情報発信を行っているが、今年初めての試みとしてデュッセルドルフで開催されたCOMPAMED2016へ「ふくしま医療福祉機器開発事業」として出展を行った。神田産業はその一角でブースを展開し、我々は開発を進めている本ユニットを参加各国からの訪問者たちに幅広く認識させるために本ユニットの技術的説明、パンデミック使用の有用性に関しパンフレットを用いて説明すると同時に、競合他社製品や、類似コンセプトに基づく開発物等の調査を行なった。COMPAMEDは世界最大の医療機器展示会である



図3　熊本地震の被災地に導入した小型ダンボールユニット

MEDICAとの共同開催であり、世界各地から数多くの方が出展ブースに訪れた。商談件数も欧州9件、アフリカ2件、中東6件、インド2件、アジア1件、北米2件、南米1件と、海外からも本ユニットへの注目度・期待度が高いことが分かった。また国内外への販売ルートについても構築を行うなど、事業化に向けて着実に準備を進めている。

本年度は上記に加えて新たな利用可能性のひとつとして、平成28年4月に発生した熊本地震の際に小型ユニットを現地に導入しプライベート空間用として利用した(図3)。震災後、体育館等へ避難した被災者は大人数で一つの空間を共有しているためストレスの多い生活を余儀なくされている。そこで本ユニットを導入することにより、簡単にプライベート空間を設置し、授乳室や着替え部屋としての利用など幅広い用途に利用できた。本取り組みによってダンボールユニットの利用用途をさらに拡げるきっかけとなり、マラソン大会やコンサートなどのマスギャザリング会場での休憩所・治療室としての利用も考えられ、2020年の東京オリンピックでの利用も視野に入れて開発を進めている。

脳腫瘍摘出後のQuality of Lifeの変化と高次脳機能障害との関連

グリオーマ患者は平均年齢が若く、術後のQuality of Life（以下、QOL）は社会復帰を含め術前と同等の質の生活を送る上で重要である。しかし、グリオーマ患者の治療成績の評価として全生存期間や無憎悪生存期間は重要視されているものの、患者側の主観的評価であるQOL評価に関する調査報告や研究は少ない。しかし、米国臨床腫瘍学会第Ⅲ相試験においてQOLを腫瘍評価項目にするよう勧告がなされており、今後は腫瘍評価項目として重要な評価項目となると考えられる（沖田・成田, 2013）。また、グリオーマ患者の術後の高次脳機能障害がQOLに関連することも十分考えられるが、これに関する報告も見当たらない。

東京女子医大ではグリオーマ患者を対象として質問紙を用いてQOLの評価を行うとともに、グリオーマ患者用に開発した女子医大版認知課題バッテリーを用いて、認知課題成績との関連性を調べた。対象は、初発の左半球グリオーマ患者21名（平均年齢40.9才）である。

図4Aは、上記と同様の患者を対象として、The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30（以下、EORTC QLQ-C30）とよばれるがん患者を対象とする自記式のQOL評価質問紙のうち、機能スケールに関するQOL評価の結果を示したものである。機能スケールとは、家庭や仕事での役割や趣味や仕事などの遂行がどのくらいできているのかを評価する項目である。図4Aから、患者は術後6ヶ月を経て、情緒は術前より安定している一方で、仕事や趣味といった部分は術前よりうまくいっていないと評価していることが分かる。

同様に、図4Bは、EORTC QLQ-C30のうち、症状スケールに関するQOL評価結果を示している。症状スケールとは、倦怠感や息切れ、食欲といった、身体に関する症状に関する評価項目である。その結果、術前と比較して術後6ヶ月では、倦怠感が高い傾向にあることが示されている。高次脳機能障害には言語障害や記憶障害のみならず、疲れやすさや感情のコントロールがしにくいといった、一見して分かりにくい障害も含まれており、周囲のみならず患者本人も認識しにくい障害であることがこうしたデータにも反映されている

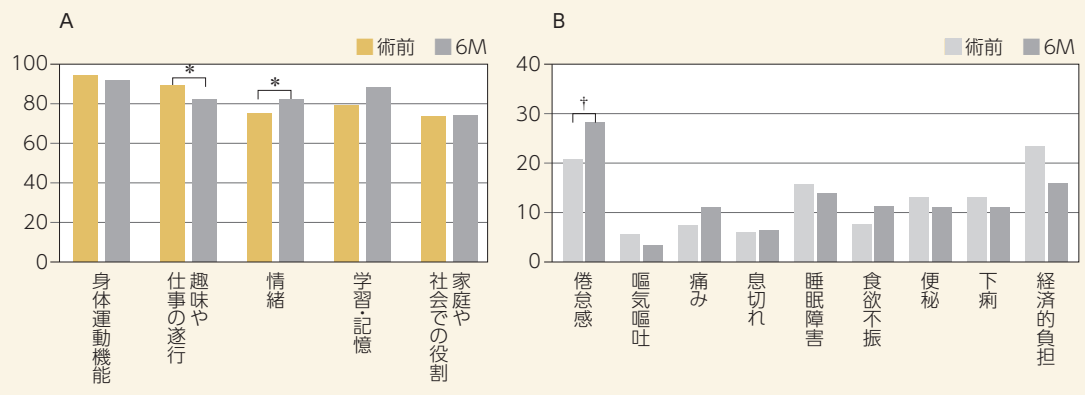


図4　EORTC QLQ-C30質問紙における術前術後6ヶ月後のQOL評価得点結果（A：機能スケール、B：症状スケール）

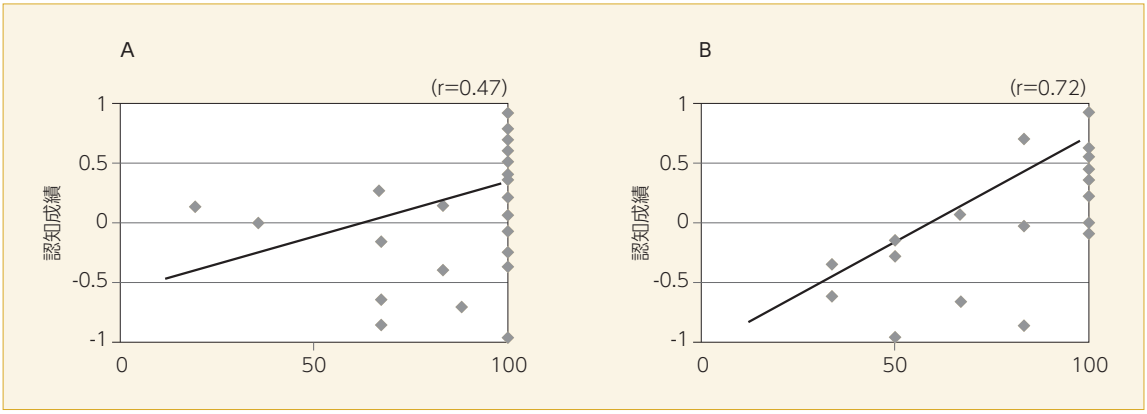


図5 認知課題とQOL評価得点との相関結果(A:「家庭や社会での役割」との相関 B:「趣味や仕事の遂行」との相関)

ことが伺える。

図5は、術後6ヶ月後の認知課題バッテリーによる認知成績とQLQ-C30の各スケール評価得点との相関を示したものである。その結果、QLQ-C30の機能スケール評価項目のうち、「趣味や仕事の遂行」と「家庭や社会での役割」との間に正の相関が見られた。これは、認知成績が高ければ高いほど、趣味・仕事の遂行や、家庭や社会での役割得点が高いことを示しており、術後の認知機能の状態とQOLの関連を示唆するものである。

以上、本項では高次脳機能とQOLの関連性について述べた。今後は、高次脳機能障害のうち、どのような障害が特にQOLに影響を及ぼすのかを詳細に調べるとともに、どのような脳部位の損傷がよりQOLに影響を及ぼすのか、さらに解明してく必要がある。また、言語や記憶のみならず、社会性といった、人間社会で生きていくための機能の障害も術後のQOLに影響を及ぼす。基礎的な認知機能の高次脳機能障害を捉えるとともに、社会認知に関する高次脳機能障害について術前後の変化や関連する脳部位、そしてQOLへの影響を解明し、グリオーマ患者のより良いQOLに寄与することを目標としている。

術中MRIを利用した言語脳機能マッピング情報のデジタル化

脳腫瘍摘出を行う場合、腫瘍近傍の運動関連神経線維の走行予測と評価は一定の方法が確立しつつあるが、言語関連線維については十分に行われていない。大きな理由の1つに、運動関連線維は刺激をすると反応が認められる(陽性所見)ことで確認できるが、言語関連線維については刺激により今まであった反応が止まることを確認する(陰性所見)ことが必要であることが挙げられる。このため、我々は-1(術前DTI撮影による言語関連線維描出の推定)-2(腫瘍摘出術中、脳表及び白質への直接電気刺激による言語機能評価)を通じた脳機能検査を確立させるべく研究を継続している。言語関連線維の評価として手術中に患者を覚醒させることで常に基本となる会話を確認しながら確実に手術スタッフと情報共有し正確な評価と確実な記録を遂行でき、患者の術後言語合併症のリスク低減を図ることを1つの大きな目標に定めている[4, 5]。

1のDTI撮影による白質線維描出は2014（No.28）における未来医学にて触れており、今回割愛する。

2の直接電気刺激は脳腫瘍摘出時における覚醒下手術手技におけるマッピング手技として保険収載されている確立されたものであり、実施施設ではいかに効率的かつ確実に言語機能をとらえ合併症のリスクを軽減し、最大限の腫瘍摘出ができるかが求められている[(6)]。

1999年から東京女子医大グループで380例を超える覚醒下手術の経験をもち、今後も精度の高い脳機能マッピングを継続出来ることが使命といえる。加えて2004年以降、覚醒下脳機能マッピングを行う際、MRIナビゲーション画像や電気刺激及び患者反応の情報を同時記録したビデオ記録（IEMAS：Intraoperative Examination Monitor in Awake Surgery）を行い、350症例以上に活用された。手術患者の腫瘍近傍の脳機能検査を記録し可視化するIEMASシステムは、手術経験という勘のみならず科学的評価、そして腫瘍摘出する術者の意志決定プロセスとして重要である。ただし、脳表面や白質を電気刺激したprobeの位置情報は、ビデオ記録がアナログのため術中MRIへの反映が不十分であった。この発展的解決のため、覚醒下手術中の刺激probeからの位置情報をログ情報として記録し、患者の脳機能情報を付加しデジタル化を試みた。さらには個々の脳機能に対応した電気刺激強度（運動機能誘発もしくは言語停止誘発する）のデータを蓄積し、電気刺激閾値を算出した。電気刺激による術中痙攣を誘発せず、かつ脳機能を的確にマッピングすることを目的とした。

2015年5月より2016年8月に実施した覚醒下神経膠腫摘出手術29例（男性16名、女性13名、平均38.1 ± 10.8歳、うち初発23例）に対し、マッピング時の刺激電極装置（ユニークメディカル社）

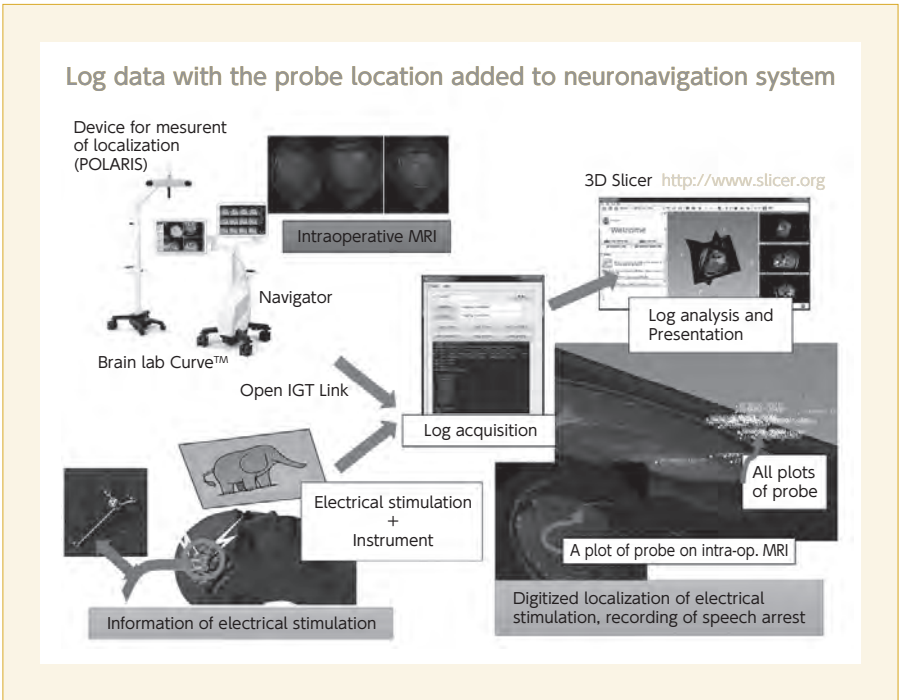


図6　術中電気刺激位置ログデータとナビゲーションシステムの連動

の位置情報をログとして取得し、術中MRIナビゲーション（BrainLab社）と連動させ、画像解析ソフト（3D-slicer）上で電気刺激部位のデジタル情報を得た（図6）。得られた術中MRI上の反応点は術前MRI及び標準脳上に変換すると共に、画像変換に伴う精度を算出した。

覚醒下手術中は、電気刺激のプローベが術中MRIのどの部分に位置するかが的確に表示され、29名全例でログ情報取得が可能であった。従来のビデオ記録だけでは不確定な刺激位置情報の同定や、brain shiftの判定に有用であった。

上述でデジタル化し取得した術中MR画像上の脳機能反応点についてMNI-icbm標準脳に座標変換を行い、立体画像上にプロットし可視化した。この過程では、直接標準脳に変換せず、まずは各患者個人の術前MR画像上にnon-rigid registrationで変換を行った。術前画像はそれぞれ標準脳に変換を行うが、座標変換の手法はSPM12の画像ソフトをMATLABと連動させて行った。具体的には、脳溝における特徴点を抽出し術中と術前MR画像を3次元的に比較した。特に言語反応に注目した術中MRI上反応点の画像変換精度については、標準脳への変換に必要な術前画像の揃った10症例に注目した。このうち脳変形を含めた精度検証を行う都合上再発例を除外した初発8例を対象として術前画像及び標準脳への変換を試みた。術中の電気刺激位置情報は、8名の全症例で術前画像や標準脳への変換が行え、術前MRIへは2.8 ± 1.3mm、さらに標準脳へは5.5 ± 3.6mmと算出され、精度も許容範囲内であった。

術中MRIナビゲーションと連動し脳機能マッピング情報のデジタル化が行え、不確定な電気刺激位置情報やprobeのずれの有無が検証可能であった。今回は術中MR画像での言語停止反応点を術前MR画像上に変換することも可能であり、術前検討された脳機能部位と比較できた。十分な精度検討を重ね、さらに脳腫瘍摘出術後の患者症状に対応した脳機能部位の同定と今後の腫瘍摘出計画に活用可能である。標準脳への変換については、症例の蓄積により、運動野や言語野に代表される機能野の標準脳上のマップが出来上がり、このデータはヒトの標準化された機能局在として解明することを目指す。

音響力学的療法（SDT：Sonodynamic therapy）の実用化開発

極めて低侵襲な癌治療法として期待されている音響力学的療法（SDT：Sonodynamic Therapy）の実用化開発を進めている。SDTとは癌の内部またはその周囲に取り込ませた音響感受性物質（薬剤）に体外から高密度集束超音波（HIFU：High Intensified Focused Ultrasound）を照射することによって、薬剤とHIFUの相互作用の結果産生する活性酸素の殺細胞効果により癌を治療する方法である。従来の癌治療（外科手術、化学療法、放射線療法）に対して、切らずに、薬剤による副作用を抑えた、何度でも繰り返せる極めて低侵襲的な癌治療方法を実現できるものと期待されている。しかも治療メカニズム上（活性酸素による殺細胞効果）、ほとんどの固形癌の治療に応用できる可能性が高い。

我々は音響感受性物質としてドラッグデリバリーシステム（DDS：Drug Delivery System）を用いたSDTの治療効果を前臨床試験によって実証した。音響感受性物質としては、抗癌剤として開発（Phase 1終了）が進められているエピルビシン内包ミセルを用いた。エピルビシンに代表されるアントラサイクリン系の薬剤は優れた音響感受性作用があることが知られている。前臨床試験では、薬剤投与量は化学療法時の1/6、HIFU照射

強度は、HIFU単独によるハイパーサミア（温熱療法）に比べて1/10程度の極めて低侵襲的な条件にも関わらず、腫瘍の増殖を著しく抑えることに成功した。本成功をもとに自然発症の癌を患ったペット犬（いずれも末期）に対し、本治療による試験研究（治療）を5例実施した。その結果、薬による副作用やHIFU照射による熱傷といった合併症は一切なく、さらに歩行困難例が歩行可になるなど（骨肉腫の症例）、全例でQOLの向上を認めた。

現在、当研究室では最も難治性の癌のひとつである切除不能進行膵癌などに対するSDTの実用化開発を産学共同で進めている。国産のDDSと国産のHIFU照射装置を組み合わせた日本品質のSDTを世界に先駆け実用化し、世界中の患者に本治療を届ける。

集束超音波治療治験

集束超音波治療とは超音波を患部に集束させ、主に熱エネルギーによって治療する方法である。我々はMRg-FUS（Magnetic resonance image guided focused ultrasound surgery）を用いて、本態性振戦に対する経頭蓋超音波治療 の有効性、安全性、及び効果を評価する臨床試験を行ってきた。本態性振戦とは、明らかな原因がないのにふるえ（振戦）がある状態である。本態性振戦は、症状の重症度により治療が異なり、ふるえによる書字や食事が困難になっている重症例では、視床の一部分を破壊することでふるえを止める治療法を選択する。我々は、この病態に対して2013年より米国食品医薬品局（FDA）の共同治験に参加し、安全性および有効性を評価するために二重盲検無作為化多施設共同臨床試験を行ってきた。この臨床試験には合計76名の患者が参加し，患者は無作為による治療群（56名）と、全く同様の手順で超音波エネルギーを用いないプラセボ治療群（20名）とに割り付けられた。その結果から、2016年7月にFDAより、2016年12月には厚生労働省より薬物療法で効果が得られない本態性振戦患者に対する治療法として承認されるに至った。

従来、脳は頭蓋骨で囲まれており頭蓋骨での超音波の減衰や散乱の影響が大きいため頭蓋内病変に対する超音波治療は困難であると考えられてきた。しかしながら、近年の工学・機械的進歩により頭蓋内病変に対する超音波治療が可能となり本研究が実施された。今回、臨床試験に用いられた装置は頭蓋内に直径2-6mmの熱凝固巣を1mm程度の精度で照射することが可能で、さらに頭蓋内の温度変化をMRIを用いることでリアルタイムに確認することが可能である。これらの経験から、今後は新たな疾患に対してもより安全な治療を確立するために研究を進めていく。

Seizures and Invasive Meningiomas

It was demonstrated that seizures before surgery are observed in 29.2% of patients with supratentorial meningiomas with a wide range between individual series (from 12% to 76%). The strongest predictor of their presence is peritumoral brain edema. The latter in cases of intracranial meningiomas may be caused by different factors and realized through various mechanisms, but invasive tumor growth with disappearance of the arachnoid layer and frequently associated pial blood supply of the tumor is one of the most consistently identified findings. Therefore, it is possible to suspect that there might be interrelationships between seizures and brain invasion[7]. In fact, such an

association was noted previously as collateral result of our prospective study directed on evaluation of the role of proton magnetic resonance spectroscopy (^{1}H-MRS) in cases of intracranial meningiomas. The protocol presumed collection of the multiple clinical, radiological, surgical, and histopathological variables, whereas subsequent univariate (but not multivariate) statistical analysis revealed significant association between invasive growth of the tumor macroscopically identified during surgery and presence of seizures in the history of disease. More or less tight adhesion of the neoplasm to the pia mater or brain tissue was nearly twice more frequent (82% vs. 42%; P=0.0308) in cases with symptomatic epilepsy, but their number was disproportionally small (11 out of 100 cases).

For detailed characterization of this finding an additional assessment of our data was done, which was limited to newly diagnosed convexity and parasagittal meningiomas (49 cases). Epileptic seizures before surgery were noted in 9 patients (18%), and their presence was positively associated with the size (P=0.0271) and macroscopically invasive growth (P=0.0316) of the tumor (**Fig. 7**). Presence of seizures demonstrated 0.89 positive predictive value for pial or brain invasion by the neoplasm. Owed to the evident limitations of our study (post hoc analysis of the limited number of cases), the obtained results certainly require further validation in carefully planned prospective investigations with detailed consideration of other factors, including lesion location above the cerebral convexity. Nevertheless, it seems quite possible that presence of symptomatic epilepsy in patients with supratentorial meningiomas might be predictive for invasive tumor growth, which may have important surgical and prognostic implications [7].

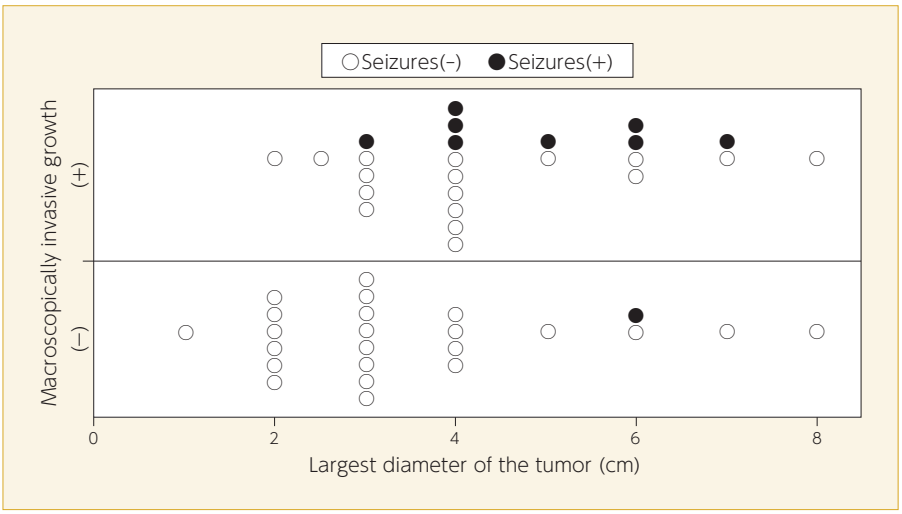


図7 Interrelationships between size of meningioma, macroscopically invasive growth, and presence of seizures in the history of disease.

Retrospective Multicenter Study on Results of Gamma Knife Surgery for Uveal Melanoma in Europe

Gamma Knife Surgery (GKS) is widely applied for management of uveal melanoma, however results of such treatment are generally remained either obscured, or limited to analysis of small clinical series from the individual institutions. Therefore, in 2015 European Gamma Knife Society (EGKS) had initiated dedicated Retrospective Multicenter Study (principal investigators: Mikhail Chernov, Tokyo; Pavel Ivanov, St. Petersburg). It was planned to collect the various data (62 investigated variables) on individual patients, who underwent GKS for uveal melanoma in Europe and create the integrated database for further statistical analysis. There are 4 primary end-points (patient survival after GKS; local tumor control after GKS; eye retention rate after GKS; radiosurgery-related morbidity) and 3 secondary end-points (tumor response to GKS; preservation of the visual function on the affected eye after GKS; incidence of regional and distant metastatic disease after GKS). The updated results of the study were presented during annual EGKS meetings held in Marseille, France (November 2015) and Hamburg, Germany (November 2016). Overall, 8 European Gamma Knife centers (Bucharest, Florence, Istanbul, Moscow, Prague, St. Petersburg, Sheffield, Zurich) did provide their date for the study, which permitted to collect 349 clinical cases. Preliminary analysis revealed that GKS is rather effective for management of uveal melanoma at early stage of disease (I or II) and provides acceptable rates of local tumor control (98%), eye retention (95%), distant metastazing-free survival (90%), and overall survival (89% at 5 years). However, treatment- and or disease-related morbidity during follow-up is high (67%), and there is 40% risk to loose serviceable vision on the affected eye after irradiation. Final results of this study will be presented during Congress of the International Stereotactic Radiosurgery Society (ISRS) in Montreux, Switzerland (May 28 - June 1, 2017).

Volume of the Progress in Neurological Surgery “Contemporary Management of Intracranial Gliomas” (KARGER)

The main intent of this international publication project, which was initiated at the end of 2013, is to provide a comprehensive review of currently available management options for intracranial gliomas, including both standard and more or less experimental strategies, and to highlight future developments anticipated for therapeutic possibilities. The volume (**Fig. 8**) will contain 44 chapters dedicated to various therapeutic modalities, which are written by the well-known experts from Japan, North America, and Europe. By this time 43 out of 44 fully edited chapters are already submitted to the Publisher and it is expected that the first part of the book will appear in spring 2017.

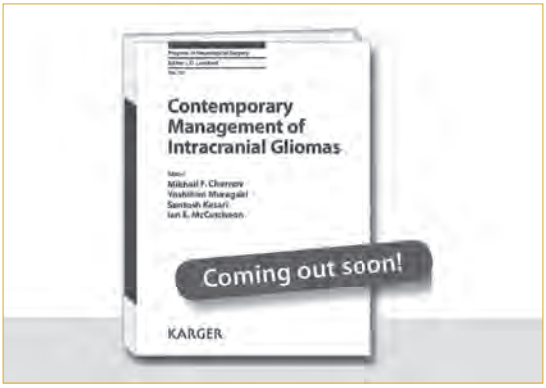


図8 Announcement on the scheduled volume of Progress in Neurological Surgery.

医療機器実用化の為の突破力促進プログラム

－文部科学省平成25年度未来医療研究人材養成拠点形成事業 「テーマA：メディカル・イノベーション推進人材の養成」採択、5ヵ年計画－

当研究室では長年医療機器開発や国際標準化を推進し、さらに2007年から開始した医薬品医療機器医師主導治験を薬事承認取得で完遂した、臨床への実用化実績を持つ（2013年7月にIEC規格FD発行、2013年9月悪性脳腫瘍における光線力学的療法の薬事承認）。本事業ではこれらの豊かな経験を持つスタッフが専属で指導にあたり、医療機器開発プロセス全体―医療ニーズ探索・プロトタイプ開発・治験・承認申請対応・市場への拡充―に通じ、高リスク高度管理医療機器の実用化まで完遂させるFinisher人材の育成に取り組んでいる。

2014年4月より東京女子医科大学大学院学生を対象として、本学大学院先端工学外科分野にインテシブコースを設置し、ニーズ抽出から解決策の構想、プロトタイプ化を行う「医療機器開発研究指導」と、医師主導治験の体制づくりからプロトコル概要作成、PMDA面談までを模した「医師主導治験演習」とによって開発/薬事両面の習熟を図っている（2016年受講者数度7名）。加えて、米国でもいち早く医療機器の開発から市場化へのスキームを確立し、実戦と教育の特化に成功した最前線の大学に属するトップサイエンティスト、医療機器開発ビジネス経験を有する有識者を招聘し、海外展開を推し進めるための国際センスを育成する「国際化演習」の三本柱で実践教育を行っている（2016年度実績：Dr. A.G.Erdman, University of Minnesota, The Medical Device Centre, Dr. N. Hata, Harvard Medical School, Dr. F. Ikeno, Stanford University, Bio design）。本事業の取り組みは、医学博士課程に「困難の乗り越え方―突破力―を身につけるプログラム」を相加し、RS（regulatory science）と薬事（regulatory affairs）に関する深い知見に裏打ちされた先進医療機器の実用化を主導する「医療機器開発のリーダー人材」の効率的な養成を推進している。

本事業の取り組みの特色は、既存の医療機器開発者養成コースの手法である仮想課題での座学中心から脱却し、医療現場や医療関係者からの現実のニーズ抽出、実用化を想定しながらのブレインストーミング、医療機器としての開発ポイントをOJT（on the job training）形式で伝授していくことにある。同じく医師主導治験演習では、実際の経験から得たピットフォールを隠すことなく共有し、薬事承認をゴールに見据えた兵法を伝えつつ、プロトコールコンセプトの作成、PMDA医療機器審査官との面談シミュレーションを行うOJT形式を取ることで受講生に体感的に知識を会得してもらう方針にある。次年度の目標は、これまでの2年間の教育内容を見直し、最短期間で効率よく機器開発から実用化までを指導できるスキームを確立していくことにある。

本取組をモデルケースとして発展させた医理工連携教育を通して、

1）技術者/工学系研究者と緊密に連携し、先進

的医療機器のアイデアを実用化させる医師
2）医師と緊密に連携して現場のニーズを的確に抽出し、医療機器開発を主導する企業の開発リーダー・マネージャー等の人材を継続的に輩出していくことによって、上市（ビジネス化）を見据えた高度医療機器の開発マネージメントを人材面から強化することができると考えている。

インテルテクノロジーがもたらす次世代医療技術革新：Intel® RealSense™のPicture Archiving Communication System：PACSへの実装による術中意思決定支援

現在東京女子医科大学FATSではIntel Corporation、インテル株式会社、および横河医療ソリューションズ株式会社と共同で女子医大を拠点とした「次世代医療ソリューション研究開発プロジェクト」を実施しており、特に手術を支援するシステムをインテルの有する最新のテクノロジーを用いて開発している。

執刀外科医は術中に幾度と無く訪れる重要な局面で最適な意思決定をするために患者の医療画像の再確認を行うことがある。しかしながら清潔状態を保つ必要があるため、自らがマウスやキーボードを操作して画像参照できず、第三者に指示して確認すべき画像を選択操作しなければならない。執刀外科医にとっては自身で画像を操作できないことや、術野を離れて確認せねばならないというストレスがある。この問題を解決するため、手術室に設置されているPACSビューア（横河医療ソリューションズ社製ShadeQuest）にIntel®RealSense™ SR300を導入し、執刀外科医が自身の手の動作で画像操作し確認できる医療ソリューションを開発した（図9）。本手法の特徴は既設PACSビューアに対応したジェスチャーインタフェースを開発したことである。日常的に操作に慣れ親しんでいる機器に対し追加の機能となる本開発は将来的な普及率の向上が期待できる。加えて本ジェスチャーインタフェース導入のメリットは、Intel®RealSense™用SDKが有する操作者の手の動きの認識精度の高さである。操作者認識エリアは0.2～1.0（m）と定義されており、操作者はRealSense™に対して自身の手を動かすのみで操作可能であるため、手術時には大画面の目の前で画像を確認できる。動作種は上方向のスワイプ動作、画像スライスをスクロールするための時計回り・反時計回り操作、画像を拡大表示するためのプッシュ操作、操作するシリーズを選択するための掴み操作、加えてDICOM画像のシリーズを選択肢表示領域に表示するためのドラッグ・アンド・ドロップ操作である[8]。本ジェスチャーインタフェースは本年12月より東京女子医科大学インテリジェント手術室での試験運用が開始しており、臨床実績経験を重ねジェスチャーインタフェースとして更に完成度を高め、2017年4月の製品化導入を目標に開発を進めていく。



図9　東京女子医科大学インテリジェント手術室で運用されているPACSビューアを自身の手の動きで操作する執刀脳外科医

おわりに

未来医療を見据えたSCOTのプロジェクトをはじめ、FATSスタッフによるプロジェクトの現況を紹介させていただいた。様々なプロジェクトは同時進行ながらも、スタッフ全員がリサーチマインドを常に持ち、医工融合を高い次元で実現する目標を持っている。その先に見据えているものは、最先端を維持し世界をリードできる質の高い医療である。

■参考文献
1) Muragaki Y, Iseki H, Maruyama T, Nitta M, Yoshimitsu K, Tamura M, Chernov M, Ikuta S, Okamoto J, Konishi Y, Saito T, Okada Y, Takakura K: Challenges of the Workflow during intraoperative MRI-guided Surgery for Intracranial Gliomas., in Samii A, Nabavi A, Fahlbusch R (eds): Visualization of the Brain and its Pathologies Technical and Neurosurgical Aspects. Germany, Der Andere Verlag, 2016, pp 195-209
2) 岡本淳, 吉光喜太郎, 田村学, 正宗賢, 伊関洋, 村垣善浩：スマート治療室　SCOT (Smart Cyber Operating Theater) の開発　ORiNを用いた治療室通信インタフェースについて. 日コンピュータ外会誌 17: 234, 2015
3) 東京女子医科大学国産医療機器創出促進基盤整備等事業. (Accessed at http://twins.twmu.ac.jp/mdmj/.)
4) Yoshimitsu K, Maruyama T, Muragaki Y, Suzuki T, Saito T, Nitta M, Tanaka M, Chernov M, Tamura M, Ikuta S, Okamoto J, Okada Y, Iseki H: Wireless Modification of the Intraoperative Examination Monitor for Awake Surgery -Technical Note. Neurol Med Chir (Tokyo) 51: 472-476, 2011
5) Tamura M, Muragaki Y, Saito T, Maruyama T, Nitta M, Tsuzuki S, Iseki H, Okada Y: Strategy of Surgical Resection for Glioma Based on Intraoperative Functional Mapping and Monitoring. Neurol Med Chir (Tokyo) 55: 383-398, 2015
6) 田村学, 丸山隆志, 村垣善浩：「覚醒下手術ガイドライン」の解説. 脳外速報 25: 1292-1299, 2015
7) Chernov M: Letter to the Editor: Seizures and invasive meningiomas. J Neurosurg 125: 1615-1616, 2016
8) Yoshimitsu K, et al. Implementation of Intel RealSense on PACS; contribution of gesture based interface for intraoperative surgical decision making. In: SMIT 2016 abstract no 09 03. p. 99.