

日本医療研究開発機構 医療機器等における先進的研究開発・開発体制強靱化事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名: (日本語) スマート治療室における患者情報統合モニター上にデータ表示可能な、外科医の指先や鏡視下手術鉗子ならびにロボットアーム先端に装着可能な小型組織オキシメーター温度センサーの開発

(英語) Development of a novel tissue oximeter which can be either surgeons' finger-wearable or mounted on robot arms and surgical forceps for laparoscopically assisted surgery in smart operating rooms

研究開発実施期間: 平成29年8月16日～令和4年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 海野 直樹
(英語) Naoki Unno

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人 浜松医科大医学部 特定教授
(英語) National University Corporation, Hamamatsu University School of Medicine, Professor

II 研究開発の概要

研究開発の成果およびその意義等

和文: 2 ページ以上

英文: 1 ページ程度

(和文)

現在、外科手術の多くが、皮膚を大きく切開して患部に達する直達的なオープン手術から、より低侵襲なカテーテルを用いた血管内治療や、鏡視下手術、ロボット支援下手術に移行しつつある。直達手術では外科医が直接目で見て、組織に触れる事により組織の血流と酸素分布状態、温度を感じ取り、経験的かつ感覚的に組織の“活きの良さ”を判定してきた。一方、カテーテル治療、鏡視下手術やロボット手術で得られる情報は主としてモニターを介しての視覚情報がほとんどである。そのため外科医の眼、指にかわる組織の“活きの良さ”をセンシングできる機能（パラメータの獲得）が術中に必要となった。

本研究では、皮膚、腸管を測定対象臓器として、従来、組織の色や活きの良さを経験的に判断していたいわゆる“熟練した外科医の眼”を、外科医の指先や、鏡視下手術鉗子の先端、あるいはロボットアームの先端に装着

し、手術中に組織の酸素飽和度、温度を real time で測定し、data を取得、表示することが可能な機器を開発すること、そしてその測定値がスマート手術室などにおける統合型モニターへ表示可能となることを目標とした。皮膚酸素濃度測定は、閉塞性動脈硬化症 (ASO または PAD) 患者では、血流低下のため酸素濃度は有意に低下しており放置すれば潰瘍、壊死となり肢切断を免れない。そのため血流改善目的で血管内にカテーテルを挿入して、血管拡張術やステント留置術を行う、あるいは直接的にバイパス手術を施し、虚血部位への血流改善を図る。問題は現状では術中に皮膚酸素濃度をモニターできる機器がないため、これらの手術手技によりどれほど血流が改善（組織酸素濃度が改善）したかを術者は判定できないことである。浜松医科大学、静岡大学、(株)アステムは、胎児新生児に対する指装着型の超小型近赤外線オキシメーターを既に開発上市している。これは経膈的に直接内診で胎児頭部に触れ、酸素飽和度を測定できる小型の装置であり、製品名トッカーレ®で事業化され、臨床での有用性が注目されている。本装置は胎児の脳、皮膚組織の酸素飽和度測定に特化したものであるが、本プロジェクトでは術中の皮膚酸素濃度測定を可能とすべく、術中にモニタリングが可能な皮膚組織オキシメーターの開発をめざした。またこの装置は形成外科領域における遊離皮膚移植の際の皮弁の活きの良さ (viability) をモニターする際にも有用と考える。2017、2018 年度の成果により本事業の成果物である皮膚オキシメーター” TOE-20” により、血管内治療において TOE (Target-region Oxygenation-based Endovascular therapy) という新しい治療方法が可能になることが判明した。TOE はこの領域の治療に革新をもたらすものと考え。TOE-20 は測定データを外部モニターに表示可能とすることが求められ、タブレットのモニターへ bluetooth 技術によりデータを表示する技術を有している。2019 年度には実臨床で TOE を可能とする TOE-20 のプロト機が製作され、末梢動脈閉塞性症 (PAD) 患者に使用して TOE を行い、その有用性に対して臨床で検証が始まるとともに特許申請を行った (特願 2019-204705)。さらに、その有用性を検証する中で 2021 年度には、新たな国際特許 (PCT/JP2020/39614) を出願した。TOE という治療コンセプトの有用性についてエビデンスを構築するため、2020 年度から複数施設による無作為化非盲検 (標準治療対照) 並行群間比較臨床試験 (NIRS-TOE study) が開始された。TOE-20 については 2020 年度で AMED 委託研究開発を完了し、医療機器クラス II 認証を得て、2021 年度に上市した。

一方、本プロジェクトにおける 2 つ目の開発目標である手術中に術者が直接把持して組織に接触させて使用するための滅菌対応かつ単回使用のバッテリー一体型の皮膚オキシメーター (通称: 消しゴム型オキシメーター) についても、2018 年度から開発を開始し、2019 年度には、これまで課題であったオキシメーターと接触する組織との間に電氣的絶縁帯を挟みながらも、近赤外線シグナルへの影響を最小限とし、従来のトッカーレ®の測定アルゴリズムで得られる組織酸素飽和度 (rsO2) 値と同様の値が再現性良く得られる装置の開発を目指してプロト機を製作した。2020 年度にはプロト機を TOE-20 の開発過程で行ったときと同様に、実際の ASO 患者の虚血肢を対象として測定を行い、従来の臨床機器 (経皮酸素分圧測定装置や皮膚灌流圧測定装置) との値の相関関係を調べた。最終年度の 2021 年度には倫理委員会に特定臨床研究を申請し、認可の後、実際の手術時に滅菌されたバッテリー一体型 (消しゴム型) オキシメーターを血管外科の血行再建手術でも応用し、その有用性データをもって上市した (クラス II、認証品を想定)。

また本プロジェクトの 3 つ目の開発目標である腸管 (大腸) の組織オキシメーターの、主たる目的は縫合不全の防止である。手術において血流の不良な部位で腸管を吻合すると縫合不全がおき、腸管から便が漏れて周囲に感染や炎症が広がり重篤な腹膜炎となる。低位前方切除術という直腸癌の手術では、約 10% の縫合不全の発生率があると報告されている。近年、この領域の手術の多数が鏡視下手術に移行しつつあるので、鏡視下手術鉗子の先端に装着し、かつ径 12mm の鉗子ポートから挿入可能な小型オキシメーターの開発が必要となる。2018 年度の成果からすでに酸素濃度、温度を測定可能な 8×15mm 大のマイクロチップを開発した。2019 年度ではこのマイクロチップと市販電池を組み合わせて、鏡視下手術鉗子の先端に装着可能なオキシメーターの開発を目指しプロト機の製作を行った。2020 年度にこのプロト機の検証を腹腔鏡手術シミュレータならびに大動物腹腔鏡手術実験を行ったところ、ポート出し入れに伴う脱落を防止する内視鏡鉗子先端との嵌合形状の問題、万が一脱落した際のオキシメーターを体腔内から回収する技術開発の必要性が明らかとなった。2021 年度には前述の問題を解決したプロ

ト機を製作した。その後に倫理委員会の認証を得て、特定臨床研究を開始する。特定臨床研究では、このオキシメーターの安全性と操作性を検証するとともに、インドシアニングリーン蛍光色素法を応用した血流評価との比較が必要と考える。また将来の上市に向けて、治験の必要性の有無など PMDA と事前面談を行なった。

また 2021 年度では、本プロジェクトの最終目標の一つであるオキシメーターの測定値がスマート手術室などにおける統合型モニターへ表示可能となるように、東京女子医大、ならびに OPExPARK 社チームが開発した SCOT 統合モニターへの接続について、上述の 3 つの開発物、すなわち TOE-20、消しゴム型の皮膚接触型オキシメーター、内視鏡鉗子先端装着型オキシメーターの測定値が統合モニター上に表示可能となることを東京女子医大チームと検討し、確認した。

(英文)

Currently, many surgical procedures are shifting from direct, open surgery, in which a large incision is made through the skin to reach the affected area, to less invasive endovascular treatment using catheters, specular surgery, and robot-assisted surgery. In direct surgery, surgeons have empirically and sensitively judged the "viability" of tissues by directly seeing and touching them to feel their blood flow, oxygen distribution, and temperature. On the other hand, most of the information obtained in catheterization, laparoscopic surgery, and robotic surgery is visual information obtained mainly through monitors. Therefore, a function (parameter acquisition) that can sense the "viability" of tissues instead of the surgeon's eyes and fingers is needed during surgery. This research aims to develop a device that can measure tissue oxygen saturation and temperature in real time, acquire and display the data, and display them on an integrated monitor in a smart operating room, etc., during surgery. The goal is to develop a device that can measure tissue oxygen saturation and temperature in real time, acquire and display the data, and display the measured values on an integrated monitor in a smart operating room. Skin oxygenation measurement is used in patients with arteriosclerosis obliterans (ASO or PAD), where oxygen levels are significantly reduced due to decreased blood flow, and if left untreated, ulceration and necrosis will occur, resulting in amputation of the limb. To improve blood flow, catheters are inserted into blood vessels and vasodilatation or stenting procedures are performed, or direct bypass surgery is performed to improve blood flow to the ischemic site. The problem is that the surgeon cannot determine how much blood flow (tissue oxygenation) is improved by these surgical procedures because there is currently no equipment to monitor skin oxygenation intraoperatively. Hamamatsu University School of Medicine, Shizuoka University, and Astem Corporation have already developed and marketed an ultra-compact near-infrared oximeter for fetal and neonatal patients. This is a small device that can measure oxygen saturation by directly touching the fetal head via transvaginal internal examination. This device is specialized for measuring oxygen saturation in fetal brain and skin tissue, but this project aimed to develop a skin tissue oximeter that enables intraoperative monitoring to measure intraoperative skin oxygen concentrations. The results of the 2017 and 2018 fiscal year showed that the skin oximeter "TOE-20", a product of this project, will enable a new treatment method called TOE (Target-region Oxygenation-based Endovascular therapy) in endovascular therapy. We believe that TOE will revolutionize the treatment in this area. In FY2019, a prototype of TOE-20 will be manufactured to enable TOE in clinical practice and will be used in patients with peripheral arterial occlusive disease (PAD). The TOE-20 prototype was used to perform TOE on patients with peripheral arterial occlusive disease (PAD), and a patent application was filed (Patent Application 2019-204705). Furthermore, in the course of verifying the usefulness of the device, a new international patent application (PCT/JP2020/39614) was filed and the product was launched in FY2020. The results of the 2017 and 2018 fiscal year showed that the skin oximeter "TOE-20", a product of this project, will enable a new treatment method called TOE (Target-region Oxygenation-based Endovascular therapy) in endovascular therapy. We believe that TOE will revolutionize the treatment in this area. In FY2019, a prototype of TOE-20 will be manufactured to enable TOE in clinical practice and will be used in patients with peripheral arterial occlusive disease (PAD). The TOE-20 prototype was used to perform TOE on patients with peripheral arterial occlusive

disease (PAD), and a patent application was filed (Patent Application 2019-204705). Furthermore, in the course of verifying the usefulness of the device, a new international patent application (PCT/JP2020/39614) was filed and the product was launched in FY2020.

Meanwhile, the second development goal of this project, a sterilizable, single-use, battery-integrated skin oximeter (a.k.a. eraser-type oximeter) for use by the surgeon during surgery by directly grasping it in contact with tissue, has been under development since FY 2018 and is also progressing smoothly. In FY2019, a prototype device will be developed to minimize the effect on the near-infrared signal and to reproducibly obtain tissue oxygen saturation (rSO₂) values similar to those obtained by the conventional Toccare® measurement algorithm, while placing an electrically insulating band between the oximeter and the contacting tissue, which has been an issue so far. In FY2020, the prototype was tested on the ischemic limb of an actual ASO patient, as was done during the development of the TOE-20, and the correlation of values with those of conventional clinical devices (transcutaneous partial pressure of oxygen measurement device and skin perfusion pressure measurement device) was investigated. In FY2021, the final year of the project, we will apply to the Ethics Committee for specific clinical research, and after approval, we plan to apply the battery-integrated (eraser-type) oximeter sterilized during actual surgery in vascular surgery for revascularization procedures and market it with its usefulness data (assuming Class II, certified product).

The third goal of this project is to develop a tissue oximeter for the intestinal tract (colon), the main purpose of which is to prevent suture insufficiency. When the intestinal tract is anastomosed at a site with poor blood flow during surgery, suture failure occurs, causing leakage of feces from the intestinal tract and spread of infection and inflammation to the surrounding area, resulting in serious peritonitis. In a rectal cancer surgery called low anterior resection, the incidence of suture failure is reported to be about 10%. In recent years, the majority of surgeries in this area are shifting to laparoscopic surgery, necessitating the development of a small oximeter that can be attached to the tip of laparoscopic surgical forceps and inserted through a forceps port with a diameter of 12 mm. In FY 2019, we combined this microchip with commercially available batteries to develop a prototype oximeter that can be attached to the tip of the forceps for laparoscopic surgery. In FY2021, it is first necessary to manufacture a prototype that solves the aforementioned problems. After that, we will obtain certification from the Ethics Committee and begin specific clinical research. In the specific clinical study, the safety and operability of the oximeter should be verified, and a comparison with the blood flow evaluation using the indocyanine green fluorescent dye method would be necessary. In addition, preparatory interviews were held with the PMDA to determine whether a clinical trial is necessary for the future launch of the product.

In FY2021, the team of Tokyo Women's Medical University and OPEX-PARK jointly studied with us for the connection to the SCOT integrated monitor developed by the team of Tokyo Women's Medical University and OPEX-PARK, Inc. We confirmed with the Tokyo Women's Medical University team that the three developments mentioned above, i.e., TOE-20, an eraser-type skin contact oximeter, and an endoscope forceps tip oximeter, can be connected to the SCOT integrated monitor so that their measured values can be displayed on the integrated monitor.