

日本医療研究開発機構 官民による若手研究者発掘支援事業 事後評価報告書



I 基本情報

補助事業課題名: (日本語) 尿道内圧変化を用いた術中骨盤神経モニタリングシステムの開発
(英語) Development of pelvic neuromonitoring system by urethral pressure

実施期間: 令和5年6月5日～令和7年3月31日

補助事業担当者 氏名: (日本語) 甲斐 健吾
(英語) Kengo Kai

補助事業担当者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立大学法人宮崎大学・医学部外科学講座 消化管内分泌小児外科学分野・助教(併任)
医学部解剖学講座 組織細胞化学分野・助教
(英語) Assistant Professor, Department of Anatomy, Histochemistry and Cell Biology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki
(Concurrent) Assistant Professor, Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

II 補助事業の概要

近年、さまざまな外科手術において、手術操作に伴う神経障害による合併症を防ぐため、術中神経モニタリング (IONM: Intraoperative Neuro Monitoring) システムの導入が広がっている。IONMは、生体侵襲のない低周波刺激電極を用いて神経-筋応答を誘発し、その筋反応を検出・解析することで、神経の位置を生体反応に基づいて客観的に同定する技術である。このシステムは、反回神経、顔面神経、末梢運動神経などの温存が重要視される手術において、神経損傷のリスクを抑え、安全性の向上に貢献している。本補助事業は、新たな IONM システムのターゲットとして、直腸がんや前立腺がん、婦人科がんなどの骨盤内悪性腫瘍手術において温存対象である「骨盤神経」にフォーカスし、神経障害にともなう術後合併症（排尿障害、機能障害）の軽減を目指した骨盤神経版 IONM (Pelvic Neuromonitoring system by urethral pressure、[特開 2024-1530 直腸固有筋膜近接神経検査方法、及び神経検査装置]) の開発に向け、プロトタイプングおよび大型動物での原理実証実験を実施した。

骨盤神経への低周波電気刺激が尿道括約筋の収縮や尿道内圧の上昇を引き起こすという生体反応は、1980年代から報告されている公知の現象である。しかし、これまで骨盤神経を対象とした IONM システムの

開発は進められてこなかった。その要因の一つとして、「骨盤腔」が体腔内で最も奥深い位置に存在するという解剖学的な特性が挙げられる。既存の IONM システムでは、低周波刺激電極による「診断」と、電気メスなどのエネルギーデバイスによる「切開」が別々のデバイスで行われる。そのため、これらを持ち替える操作が必要があり、体表から遠い位置にある「骨盤腔」では、特にその持ち替え過程で生じる「空間的・時間的なズレ」が課題となる。このズレは、ユーザビリティの低下だけでなく、診断部位と切開部位の位置がずれることで、神経温存率の低下につながるリスクを生じさせる大きな要因である。私たちは、骨盤神経を対象とした IONM の実用化に向けたこの課題解決のため、「低周波刺激電極と電気メス（高周波電極）を一体化したエネルギーデバイス（以後、一体型エネルギーデバイスと記載）」を考案、開発した。ハンドピーススイッチで電気メスの出力を、フットスイッチで低周波刺激電極の出力を操作できる仕様となっており、さらに、誤操作による深刻な神経損傷を防ぐために独自の安全制御システムを設計した（セムコ株式会社に外部委託）。

原理実証実験においては、開発した一体型エネルギーデバイスに加え、尿道内圧センサを内蔵した膀胱留置カテーテルを制作し（日本アッシュ株式会社へ外部委託）、解析コンソールユニットには OEM 対応の検査機器メーカーのデバイスを使用した。これらの実験は、宮崎大学農学部獣医学科動物実験センター（ブタ、in vivo 実験）および宮崎県都城市食肉衛生検査所（ブタ、ex vivo 実験）を主要な実験施設として実施した。また、実験の手術および麻酔管理は、宮崎大学医学部外科学講座と宮崎大学農学部附属動物病院外科の専門家が担当し、実験結果の考察にあたっては、宮崎大学農学部獣医学科解剖学講座と琉球大学医学部システム生理学講座の専門的知見を活かし、研究の信頼性を高めるため、学際的な研究コンソーシアムを構築した。

本研究では、ミニブタ（雌・ヨークシャー種、50～80kg）を対象に、セボフルラン吸入麻酔またはプロポフォール全静脈麻酔を用いて導入・維持を行い、腹腔鏡下直腸切除術および全直腸間膜切除術を実施した。尿道内圧測定には、膀胱留置カテーテルに（1）インフューザー型デントセンサ、（2）尿道内腔バルーン型圧センサ、（3）筋電センサ、をそれぞれ内蔵させた 3 種類のセンサ付きカテーテルを独自に制作した。評価の一環として、宮崎大学工学部に非生体尿道モデルの制作を委託し、机上実験による性能試験を行った。各測定カテーテルにはガイドワイヤルートを付与し、術中に尿道鏡下でガイドワイヤを膀胱内に留置することで、各センサを円滑に交換できる仕様とした。骨盤神経（下腹神経、骨盤内臓神経、骨盤神経叢）を低周波刺激電極で刺激し、周波数や電流といった刺激条件を変化させながら、尿道センサによる圧（または筋電）変化をリアルタイムに記録した。補助事業期間の前半では市販の低周波刺激電極を使用し、後半では開発した一体型エネルギーデバイスを用いることで、骨盤神経の神経筋応答を検知するための最適な条件を特定した（詳細な結果は省略）。また、骨盤神経刺激による生体反応を指標としながら、一体型エネルギーデバイスを活用して診断と切開を連続的に行うことに成功し、本システムのコンセプトを腹腔鏡下直腸切除術に適用できる可能性を実証した。一方で、神経応答の検出精度および再現性には課題が残り、これに対する改善策として獣医解剖学的知見に基づく実験動物の変更が提案された。具体的には、本研究で用いたブタと比較して、尿道と骨盤底筋群の構造的関連性、排尿の随意性においてヒトに近いとされるビーグル犬を対象とした追加実験が計画された。しかし、飼育施設の改修工事に伴い倫理審査プロセスが長期化したため、本補助事業期間内での実施は見送らざるを得なかった。今後は、倫理審査の手続きを進めるとともに、実験環境の整備を進め、さらなる検証を行う予定である。

本補助事業においては、東京大学バイオデザインの多面的なメンタリングサポートを受け、医療現場のニーズを起点としたデザイン思考に基づく実践的な教育が提供された。我々が開発を目指す骨盤神経版 IONM は、複数の新規開発デバイスを統合するシステムであり、そのため基礎評価、製造開発、承認申請、ビジネスモデルなど、社会実装に向けた戦略設計の明確化が重要な課題となっていた。メンタリングを通じて、バイオデザイン理論の「Concept generation」のステップから改めて「Needs screening」に立ち返る重要性を

認識し、「低周波・電気メスの一体型エネルギーデバイス単体としての臨床的価値」を探索するに至った。そこで、上述した動物実験において、反回神経および腋窩神経（末梢運動神経）を対象とした温存手術を一体型エネルギーデバイスを用いて実施し、すでに保険加算の対象となっている既存の IONM が適応される幅広い術式（甲状腺手術、食道手術、頭頸部がん手術、脊椎手術）においても、「診断」と「切開」を同一視野で連続的に行うことにより手術の質を向上させる臨床的価値を見出した。この臨床的価値をより具体的に評価するため、複数の外科医や獣医師に対する動物実験におけるテスト使用およびヒアリングを実施し、さらにプレモパートナー株式会社に市場調査を委託して、当該医療従事者を対象としたニーズの分析を行った。また、PMDA の全般相談を通じ、本デバイスは既存の「一般的電気手術器」と「誘発反応刺激装置」にそれぞれ搭載される機能を有しており、これらの一般的名称に紐づく認証基準に基づいた評価に加えて、独自の安全制御システムに関する部分の検証方法として、机上評価またはユーザビリティエンジニアリング評価を行うことで、治験を実施せずに承認審査を進められる見込みが示された。さらに、「安全制御システム搭載低周波刺激電極内蔵電気メス」に関する特許を新たに申請し[特願 2024-210152 電気メス装置]、並行して海外での特許調査を実施した。その結果、本技術は国際的にも新規性および特許性を有すると判断され、今後 PCT 出願を視野に入れている。

本プロジェクトでは、開発初期の段階から社会実装までの過程を見据え、その視点から生まれた修正点を改めて開発に反映させることができた。このプロセスは、東京大学バイオデザインのメンタリングを通じて得た薬事、知財、マーケティングに関する知見が不可欠であり、その点において、本補助事業に参加した意義は非常に大きいと実感している。今後我々は、「安全制御システム搭載低周波刺激電極内蔵電気メス」を、幅広い臨床ニーズに応えるデバイスとして開発し、その市場導入を目指す。本デバイスは、承認審査におけるハードルが比較的低いことに加え、非保険医療機器としての特性を活かし、時間的・費用的コストを抑えた短期間での上市および収益化を中間目標とする。そして、これを First in Market と位置づけ、保険収載を前提とした「骨盤神経版 IONM」の開発を長期的かつ継続的な視点で進めるためのスタートアップ設立を目指す。

This subsidy project focuses on the development of a pelvic nerve version of intraoperative nerve monitoring (IONM), targeting pelvic malignancies such as rectal cancer, prostate cancer, and gynecological cancers. The goal is to reduce postoperative complications associated with nerve damage, such as urinary disorders and sexual dysfunction. The project includes prototyping and proof-of-concept experiments using large animals for the development of a pelvic nerve-specific IONM system.

IONM is a technique that uses non-invasive low-frequency stimulation electrodes to induce nerve-muscle responses, which are then detected and analyzed to objectively identify the location of the nerve based on its biological response. This technology has already been applied in surgeries involving the preservation of nerves such as the recurrent nerve, facial nerve, and peripheral motor nerves. However, one of the challenges in developing a pelvic nerve version of IONM is the anatomical feature that the pelvic cavity is located at the deepest part of the body cavity. To address this challenge, we have devised and developed an integrated energy device (hereafter referred to as the "integrated energy device") that combines low-frequency stimulation electrodes with an electrosurgical unit (high-frequency electrode).

In the proof-of-concept experiment, we used the integrated energy device and a bladder catheter with an intra-urethral pressure sensor to perform laparoscopic rectal resection and total mesorectal excision on mini-pigs. We identified the optimal conditions for detecting pelvic nerve muscle responses and successfully applied the integrated energy device to continuously perform both diagnosis and incision based on biological responses to pelvic nerve stimulation. This experiment demonstrated the potential applicability of the system concept in laparoscopic rectal resection surgery.

Through mentoring from the University of Tokyo, Biodesign program, we learned how to reflect necessary modifications from early development stages to social implementation. This process led us to explore the clinical value of the integrated energy device, focusing on its potential as a standalone device combining low-frequency stimulation and electrosurgery. Moving forward, we aim to develop a "low-frequency stimulation electrode integrated electrosurgical unit with safety control systems" to meet a wide range of clinical needs and target market introduction. This device, with a relatively low barrier to approval, will be marketed as a non-insured medical device, with the goal of achieving rapid market entry and commercialization while minimizing time and cost. Our medium-term goal is to position this as a "First in Market" device, and in the long term, we plan to establish a startup aimed at the continuous development of the pelvic nerve version of IONM, with the ultimate goal of obtaining insurance coverage.