

医療分野研究成果展開事業/産学連携医療イノベーション創出プログラム (ACT-M)

平成 27 年度成果報告書 (公開)

課題リーダー (所属機関・氏名)	機関名：学校法人慶應義塾 慶應義塾大学 役職 氏名：教授 荒井恒憲
参加機関	慶應義塾大学、株式会社アライ・メッドフォトン研究所、 東京医科大学、日本医科大学
研究開発課題	世界初の非熱的不整脈治療装置の開発

1. 研究開発の目的

代表的な頻脈性不整脈で患者数が 73 万人以上である心房細動は、維持治療も可能であるが重篤な脳梗塞発生のリスクが高く、根治可能な非薬物療法である不整脈アブレーション治療が注目されている。不整脈アブレーション治療機器最大の課題は熱副作用低減して治療の安全性を高めることにある。安全性が高まれば、治療適用の拡大、治療効果の改善なども二次的に発生する。我々は、従来治療器の熱作用を光増感反応（光線力学的治療）に置き換えることで、熱副作用が無い我が国オリジナルの革新的な治療機器開発を目指す。そのためのカテーテル機器開発、運用時の薬剤・レーザーパラメータの科学的選定、副作用事象の評価と術後管理方針の策定、および、臨床での使用審査に必要な書類の整備を行う。さらに、将来の事業化に備えて知的財産の系統的取得にも務め、産官学連携によって新しい産業創成を目指す。事業期間内に臨床研究を安全に行い、世界で初めての原理を持つ本治療法の有効性・安全性を臨床にて実証する。このプログラムを、さらに先の臨床治験ステージに進むためのマイルストーンとしたい。

2. 研究開発の概要

安全確実で、参加患者様に従来法に無いメリットがある臨床プロトコルを策定する。候補としては心房細動時に行う遮断線のうち、1) 上大静脈隔離線、2) 左心房内の Mitral Line (僧帽弁輪峡部) をマーシャル静脈内から隔離する方式、を検討する。1) 世界で初めて、心腔内で環状に光照射治療が行えるレーザーカテーテルを開発する。設置性、接触性、光照射性能、操作性、などを複合的に満足するカテーテルを臨床使用に耐えるレベルで完成する。2) 有効性は急性期心筋電気伝導遮断、慢性期永続的心筋電気伝導遮断、急性、慢性の周囲組織障害、特に神経麻痺を生じない、などを満足する治療条件を *in vivo* で実証する。*In vivo* データの解釈、動物実験では得られない光学伝搬、細胞相互作用データ、科学的原理、副作用発生リスクの評価などのために、同時に *in vitro*, *ex vivo* 検討も併用する。3) 臨床現場に誤解と混乱が起こっている術後副作用、日焼け症に関して、臨床研究を行い、科学的エビデンスを得て学会の遮光ガイドライン策定を目指す。4) 臨床研究申請に必要な各種書類、その先の臨床治験、事業化を考えての各種相談、知的財産の取得を行う。5) これらの知見を総合して、全くの新規治療原理による革新的な不整脈の First in Man たる臨床研究を安全に行う。

3. 研究開発の成果 (平成 27 年度)

(1) 臨床プロトコルの策定【慶應義塾大学】

心房細動治療の 10% 程度の症例で施行される上大静脈隔離術を本プロジェクトの目標と定め、この部位での治療を行うための機器、エビデンスを総合的に取得する方針とした。この遮断線は右横隔神経障害

の副作用が多く、横隔神経麻痺が無い安全な治療提供により参加患者様がメリットを受けることができる臨床プロトコルが成立することが分かった。こちらの方式ではカテーテルの技術開発要素が多い、また神経が完全に保存される dosimetry を確立する必要がある。

(2) 治療作用基礎およびカテーテル設計基礎【慶應義塾大学】

開発した環状カテーテルをイヌ上大静脈で *in vivo* 使用し、急性慢性の周囲組織障害、特に横隔神経機能障害に関する評価を行った。照射時間 10 min に対して、照射長さ 1 cm 当たり 15 mW で慢性障害が発生し始めたことから、これ以下の照射量（照射エネルギー）が妥当と考えられた。急性遮断効果を含めた Dosimetry の検討を今後進める。

本治療の薬剤投与から治療開始（光照射開始）の時間は心筋組織への薬剤分布均一性で規定される。静注後 30 分の薬剤均一性が 5 分後よりも高かった。こちらは動物種による影響も大きいことから別の方式でヒトの開始時間に関する科学的エビデンスを得る必要がある。

多孔チューブの設計法を計算で検討した。多孔チューブの配置により光放射分布を変化することができる。遮断線に応じた設計に基礎知見を得た。

(3) 副作用基礎【慶應義塾大学】

従来の光線力学治療で認可に使われている *in vitro* 評価法は障害効果を低く見積もっている可能性が高く、あらたに酸素環境を測定しながら溶血状態を動的に計測する系を考案し設計した。

急性期内皮障害性を *in vivo* で評価した。血管内照射を行っても血管内皮障害は低く、安全性高く血管内からの治療が行えると考えられた。

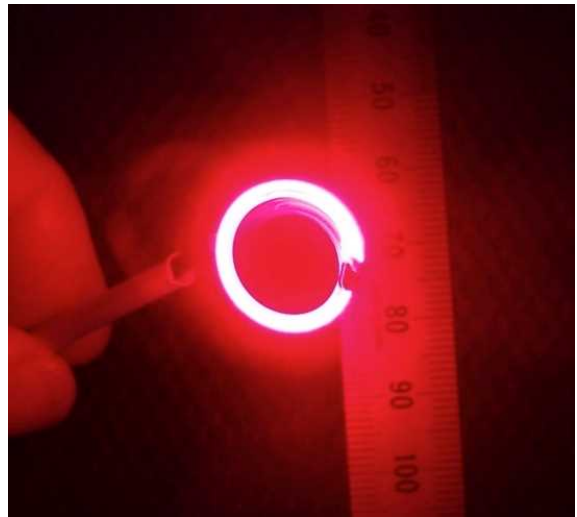
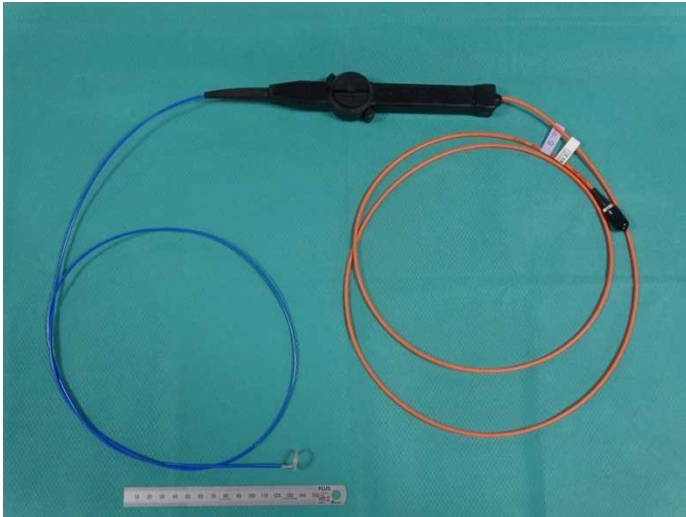
東京医大、日本医大で取得した臨床研究データの解析を行った（後述）。また、次期臨床研究に備えて日焼け症の定量評価手法に関する基礎研究を行った。

(4) カテーテル（環状型、血管挿入用細径型）の開発【アライ・メッドフォトン研究所】

治療用カテーテルの開発を行った。環状型の開発要素が大きく、環状部多孔チューブの設計製作、環状径可変機構の設計製作を行って動物 *in vivo* 評価のためのカテーテルを完成した。開発したカテーテルに関して、生物学的安全性、滅菌バリデーションを行い、倫理委員会に申請できる基礎データを得た。このカテーテルでの動物実験運用、dosimetry の決定等がこれからの課題である。

(5) 日焼け症に対するエビデンス取得のための臨床試験【東京医科大学、日本医科大学】

既開発の皮膚残留薬剤蛍光計測装置によって、早期癌 PDT の患者様を対象に臨床研究を実施した。この結果、静注早期は皮膚残留薬剤濃度が低く、早期の退院が妥当と考えられた。また、数日後が最も薬剤濃度が高く遮光の指導が必要であること、2 週間後に残留濃度が高い患者は静注早期の濃度が高い患者群と一致していた。このデータを活かして学会のガイドラインとするため、皮膚残留濃度と日焼け症の関係を明らかにする第二の臨床を次年度計画することにした。



環状一括照射カテーテル（試作品）