No.151
March 30, 2012

EAJ Information

講　　演

2011年５月19日（木）・第14回通常総会特別講演（東京・弘済会館）

講師・演題

松本　洋一郎：医工連携：患者に優しい究極の診断・治療統合システムの開発

社団法人
日本工学アカデミー
THE ENGINEERING ACADEMY OF JAPAN

日本工学アカデミーの使命

社団法人日本工学アカデミーは、広く学界、産業界及び国の機関等において、工学及び科学技術並びにこれらと密接に関連する分野に関し、顕著な貢献をなし、広範な識見を有する指導的人材によって構成されており、工学及び科学技術全般の進歩及びこれらと社会との関係の維持向上を図るため、下記の諸活動を通じて、我が国ひいては世界の発展に資することを目的とする。

記

1）国内外の工学・科学技術政策、教育等に関する調査研究、提言活動を積極的に行う。

2）国内外における学際・業際的及び新技術領域の活動を推進することに資する調査研究等の諸活動を積極的に行う。

3）国内外の工学、科学技術の健全な進歩発展に寄与するための教育活動、及び一般に対する普及、啓発活動を推進する。

4）上記の諸活動を効果的に実施するため、国内外の諸団体、特に海外の工学アカデミーとの連携を強化し、共同事業等を推進する。

5）上記の一環として国際工学アカデミー連合の主要メンバーの一員として、特に近隣諸国における工学アカデミーの設立に対して、良きアドバイザーとしての責務を果たす。

2000年7月19日理事会

医工連携：患者に優しい究極の診断・治療統合システムの開発

まつもと　よういちろう
松本　洋一郎

1977年	東京大学大学院工学系研究科博士課程修了　工学博士
1978年	東京大学工学部助教授
1992年	東京大学工学部教授
2004年	東京大学評議員、工学系研究科副研究科長
2006年	東京大学工学系研究科長、工学部長
2008年	東京大学総長特任補佐(副学長)
2009年	東京大学理事(副学長)

【研究分野】流体工学、計算力学、分子動力学、希薄気体力学、ミクロ熱流体力学、気泡力学、混相流、キャビテーション、流体工学の医療応用、生命体シミュレーターの開発、知識の構造化

司会者(山田敏之専務理事)　毎年総会の後で特別講演をお願いしております。

ことしは小宮山会長のご方針もありまして、日本工学アカデミーはもう少し医学のほうにも目を向けようではないか、医工連携にも少し関心をもとうではないかということで、その線に沿ってどなたにお願いしようかと考えたのですけれども、幸い松本洋一郎先生にお願いしましたら、快く引き受けていただきまして、大変興味のあるお話を伺えることになりました。

松本洋一郎先生について改めてご紹介するまでもない、皆さんもよくご存じと思います。東京大学の理事・副学長を現在なさっている大変お忙しい中を、時間を割いていただくことができました。

1977年3月に東京大学大学院の工学系研究科機械工学専門課程のドクターコースを修了されまして、ドクターになられました。その後、ずっと東京大学で教鞭をとっておられまして、工学部長、総長特任補佐、副学長を経て、2009年4月から東京大学の理事・副学長をお務めになっていらっしゃいます。大変数え切れないほどのいろいろな受賞をされておられます。それから、日本機械学会等を初めとしまして、たくさんの学会に入っていらっしゃいます。

ご専門は、流体工学、計算力学、分子動力学、希薄気体力学といろいろございまして、数え切れないほどですけれども、特に流体工学の医療応用など、きょうお話しになる大変興味の深い医療関係の研究をなさっていらっしゃいます。

大変簡単でございますけれども、紹介にかえさせていただいて、早速、松本先生の興味あるお話を伺いたいと思います。よろしくお願いいたします。

松本洋一郎講師　過分なご紹介をいただきまして、ありがとうございます。

時間も限られておりますので、かいつまんで最近どのように医工連携が進んでいるか、いささか思い込みもあるかもしれませんが、話をさせていただきます。

(スライド2)医工連携で、まずどのような低侵襲なシステムができるかということをお話しさせていただきます。今まで治療というと、どちらかというと医者の世界の中で進んでいたわけで

す。さまざまな工学的な技術が進んでくるに従って、医工連携が極めて重要になってきています。

治療という観点でみると、まず外科的な治療において、臓器レベルでの処置がまずあるわけです。それから、臓器の中の細胞レベルでの話が出てきます。細胞レベルでの治療が可能になりつつあります。細胞の中の遺伝子を操作することによって治療が可能になってきています。

薬物というのは、低分子量の化合物を体内に入れて、それによって治療効果を出していこうということで研究が進んでいるわけです。これは内科的な治療になります。どういう薬物が効くのかということに関してもさまざまな研究がなされているわけで、今や情報工学、数理工学的な手法を駆使した生命現象に関するさまざまな知識が統合されつつあるということです。

そういった中で、低侵襲な治療をどうするかということで、我々がやりたいことは材料工学、機械工学、電気電子工学、精密工学、化学工学などを適用することで、定量的で高い信頼性があって、総合的な生体システムの計測と制御——制御というのは治療をするということですが、そういったことにもっていきたいということです。

(スライド3)東京大学で、医工連携がどのように動いているかということですが、まず大学の強みを申し上げますと、附属病院があるということです。それから、工学系研究科、理学系研究科、駒場キャンパスには先端研があって、さまざまな研究がされている。これをお医者さんと一緒になって、1つのるつぼの中で研究が進んでいくという状況を作り出すことができるわけで、システム疾患生命科学における研究成果を、実際に臨床応用へすぐつなげることが可能になってきています。

後で話が出てくるかもしれませんが、臨床応用といったときには、それほど簡単ではありません。医薬品医療機器総合機構(PMDA)という組織があって、そこで有効性、安全性などの審査を受ける必要があります。実際に薬剤の承認審査を受けることを考えても、長い時間が掛る問題は、早急に解決するべきものです。

(スライド4)これは随分ビジーなスライドですが、CNBI(東京大学ナノバイオ・インテグレーション研究拠点)という組織が医工薬連携として行っている研究の一端を示したものです。

例を1つ申し上げますと、高分子ミセルの中に薬剤を入れたものを作れます。こういう高分子ミセルが体内を血流とともに流れていって、これはかなり小さいものですから、がん細胞の中に取り込まれて、薬剤として効くということになります。実は正常細胞の中には入り込まないで、そのまま流れていってしまいますので、がんにだけ効く薬剤を作ることができるということになります。

後でお話ししますが、ちょうど流れてきたときに、がんの部位に超音波を少し当てると、実はまだ完璧なメカニズムがわかっていないところはありますが、細胞が比較的大きな薬剤を取り込みやすくなるということもあって、ドラッグ・デリバリー・システムの究極のものを作ることもできるような話もございます。

マイクロTASを使って細胞診断のようなものができる。それから、我々は血液検査で血をかなりたくさん、10cc、5ccとccオーダーでとられるわけです。それを機械にかけて、どういうマーカーがあるかという検査をしますが、それをマイクロチップの上に展開させてしまうと、マイクロTASというワンチップの診断装置が作れて、例えば病院に行かなくても、家庭にいて血液検査ができるようになりつつあります。

(スライド5)次に、治療器にはどのようなものがあるか。これは内視鏡ですが、内視鏡の先に診断器から治療器まで全部つけて、例えば胃がんがあると、胃がんの部分を簡単にとってしまうことも可能になりつつあります。

それから、レーザーや超音波を当てることによって、がんの部位を死滅させることも可能になります。

スライド5の(1)は内視鏡による手術です。

スライド5の(2)は超音波などのエネルギー集束型治療デバイスですが、脳腫瘍に対して頭蓋骨越しに、外から超音波を集束させることによって、腫瘍だけを治療することも原理的には可能だということを計算機上で確認しています。

スライド5の(3)は、内視鏡の先にPETのディテクターをつけて、陽電子が出てくるのをみることもできるわけで、そうすると極めて局所的なPET診断ができるということになります。

(スライド6)低侵襲の治療システム、ここでは例としてダヴィンチを示していますが、ロボットをうまく使って——ロボットといっても勝手に動くロボットではなくて、マスタースレーブ方式の、医者が操作して手術をするというものなのですが、こういうものがもう既にできてきております。

(スライド7)どうして低侵襲かというと、普通、手術をするというと、この辺を大きく開いて手術をするわけですけれども、この場合は幾つか穴をあけておいて、腹腔鏡のパイプを入れて手術をするわけです。そのときの操作をこのロボットでやって、何本かアームがありますから、この先にいろいろな道具が付いていて、つまむものとか、切るものとか、縫うものとか、そういうものをここから入れて手術するということになります。

(スライド8)どんなことが可能になるかということですが、手術ロボットのアームを用いた吻合実験では、例えば心臓のバイパス手術など、ロボットを使って、微妙な操作によって血管を縫いつけることができるようになっています。

(スライド9)これはムービーですが、操作側の器具を動かしながら、アームの先に糸がついていて、糸と針をうまく操って縫っていくことができます。

(スライド10)ダヴィンチの例では、オペレーターがすぐそばにいたわけですけれども、ロボットの操作部とアームの先端の間で、情報さえやりとりできればいいわけですから、一方が例えば東京にいて、こちらは九州ということでもいいわけです。そういうこともできるようになりつつあります。

この方は、九州大学の橋爪先生というロボットサージェリーでは有名な方ですが、その方が遠くからオペレーションをやって、例えば東京で——まだ手術をする状況にはなっていませんが、ロボットを東大の研究室で動かしてみせることは可能になってきています。まだ実験段階ですが、遠隔手術が可能になっています。

(スライド11)実際に診断をしながら手術をやっていくということを考えると、先ほどのロボットアームの先にいろいろなものをつけて、オペレーションをやることも可能ですが、本当は小さい穴もあけたくないわけです。腹腔鏡用の1センチとか2センチという穴をあけるのはやはり痛いし、跡が残りますし、そういうことはやりたくない。完全にナチュラルオリフィスというか、あいているところだけを使って全部やりたい。あいているところがないなら、外から超音波を当てることによって腫瘍を治療してみたいということを考えているわけです。

例えば、肝がんもそうですし、乳がんもそうですけれども、超音波によって診断できることが多いわけです。それから、我々はだんだん歳取ってくると罹患率が上がってきますが、前立腺がんはマーカーによってかなり診断できます。それを診断するのに超音波でみて、ありそうだとか、なさそうだとか、最終的には穿刺をやって細胞をとって、悪性の腫瘍かどうか判断しますが、そういうことも含めて全部超音波でできないか。

例えば、そういう悪性腫瘍につくようなリガンドで修飾されたマイクロバブルを体内に入れて、悪性腫瘍についたものを超音波でみることも可能です。そうすると、どこにがんがあるかというのがわかるでしょう。では、それをみながら強い超音波を当ててやると、その部分を治療することができるということになります。超音波の音のエネルギーを細胞が吸収して発熱し、温度が上がるということになります。たんぱく質ですから、変性してゆで卵状態になる。そうすると、がん細胞ではなくて、単なる老廃物になりますから、あとは体内に吸収されて、結局は対外に出されるということになるわけです。

最近、計算機上で血流のシミュレーションが行えるようになりつつありますので、血流の詳細がわかります。赤血球よりも小さいバブルを血流に入れて、それの体内での挙動がわかる。さらに、マイクロバブルにリガンドをつけておくと、悪性腫瘍のところにつく。がんの部位というのは、種類によりますけれども、新生血管が密にネットワ

ークを作る。そういうところがわかれば、そこはどうもがんらしいというのがわかりますし、そこに針を刺して、細胞をとってきたら確かにそうだというのもわかるわけです。小さければ、ちょっと焼いておきましょうかということだって可能になるわけです。後で大きい手術をするよりは、予防的に治療することも可能になります。

（スライド12）超音波診断というのはかなり発達してきていて、ポータブルなものから、いろいろな機能が付いたフラグシップのマシンまで出ております。イメージングのプローブも小さいものから大きいもの、それから三次元が測れるものとかが出ているというわけです。

（スライド13）実際にどういうイメージングができるかということですけれども、だんだん画質がよくなってきて、この程度のものはみえるようになってきています。

（スライド14）上の左右は実際に動いている心臓をみているものですが、弁があいたりしまったりしているのがわかりますし、ドップラー信号を使うと、血流の流れる方向までよくわかるというわけです。

下の右は三次元でどうなっているかをみているものですが、三次元の心臓の状況もこうやってわかるということです。

左下はまだ生まれてきていない赤ん坊ですが、かなりのことがわかります。

（スライド15）マイクロバブルを使っていろいろな診断・治療ができないかということです。既に超音波の診断を増強するようなものはコントラストイメージングと言いますが、コントラストエージェントというマイクロバブルが市販されています。これにさまざまな加工をすることによって、高度な診断・治療をすることができるようになるというものです。マイクロバブルのサイズとしては1.3ミクロンから数ミクロンぐらいです。赤血球が8ミクロンぐらいですから、それよりは小さい。血流に気泡を入れても、小さければ詰まることはないというわけです。気泡が振動すると高周波の音を出しますので、それを検出してやると、気泡がどこにあるかをみることができて、超音波診断で血管造影ができるということになります。

（スライド16）実際に肝臓を造影したものがこれですが、このように肝臓の中の血流なり血管がどのようにネットワークを作っているかということもきれいに造影することができます。

（スライド17）それをダイナミックにやることも可能で、ウサギでやった実験ですけれども、白く見えているものがマイクロバブルです。太い血管や細い血管があって、そこでの血流がどのようになっているかというのがわかるわけです。

（スライド18）マイクロバブルをトレーサーとして流れの可視化をやると、血流の流速を計測することができますので、この辺の血流は、良いとか、悪いとか、そんなこともわかるようになります。

これがどういう診断に使えるかはまだよくわかりませんけれども、血流の速いところは、例えば瘤ができやすいとかということもわかっていますから、どの辺で血流が速くなっているかという診断もできるようになるだろうと思います。

（スライド19）強い超音波で焼くということをいっていますが、HIFU（ハイフ）と略して呼ばれていますが、high-intensity focused ultrasoundというものです。

左上は、豚の肝臓を切って断面をみせたものです。上側から超音波を当ててやると、焦点部分の温度が上がって、蛋白が変性し、白くなっていくのがわかるわけです。

今、こういうHIFUの治療器は幾つか市販されるようになってきています。その1つが、左下の前立腺がん用の治療器で、アメリカのフォーカスサージェリーというところから出ておりますけれども、経直腸でプローブを入れて、前立腺を焼いてしまう。これはかなり治療成績がよくて、日帰りでも手術が可能です。実際は安全をみて入院しますが、すぐ社会復帰できるというようになっています。

日本で多分2,000例とか3,000例の症例があって、まだ保険適用になっていませんが、数週間入院することを思えば、十分考慮に値するだろうと思います。

こちらのほうは、MRIとコンバインさせた

HIFUの装置ですが、下向きに寝ておられるのは女性だと思いますけれども、例えば乳がんのようなものが早くわかると、完全に温存したまま乳がんの部分だけ焼くことが可能になってきています。子宮筋腫なども同じような手術で治療することができます。肝臓がんも同じようにできることがわかっていて、ケースがだんだん積み重ねられてきているということになります。

日本は、こういう超音波技術の優位性はあるわけです。日立メディコも東芝メディカルもかなりいい診断器を作っているのですが、2社とも治療器には手を出さない。診断機器は何か結果を出しても診断するのはお医者さんだから、機器の責任ではないといえるようなところもある。誤動作して何かやってしまうとブランドに傷がつくということがあって、実際にはなかなかものになっていないのですが、日本でも治療器が作れる環境にしたいと思っています。

(スライド20)実際に超音波で診断しながら、治療するということはできるのだろうかということですが、こんな感じでできますというのをおみせします。これは豚の肝臓を半切りにして、左から集束超音波を当てているというものです。同時に、上からビデオで動画を撮っています。そのときに、超音波の診断画面でどんなものがみえるかというのを実験しているものです。

(スライド21)左が超音波の診断画面です。強い超音波を当てていますので、実際に強い超音波を打っているときは、診断画面は真っ白になってしまうのですが、右はカメラでみているものです。焼けた跡がだんだん大きくなってきているのに従って、超音波診断画像のほうも白いところがだんだんふえてきているというのがごらんいただけます。

既に白く見えているものは、実験をやって、ちょっと前に焼いたものですが、それも白くみえているということは、焼けたところがどこかというのを超音波診断で分かるということになります。

どこががんかというのを超音波でわかるという前提に立てば、がんの部位をこうやってきれいに焼くことは可能になります。

(スライド22, 23)これは、それぞれどういう対応関係があるかというのをみたものですが、超音波を当てたところに——これ、実は割と強い超音波が当たっていますので、小さい気泡がもう既にできて、出ていると思うのですが、そういったものが白く光ってみえている。または、焼けて固くなっているからみえている。どっちかちょっとはっきりしないところはございますが、そのようにみえているということはわかります。

こちらは上からみたものですが、焼けた跡が白くなってきている。たんぱく質が凝固してきていることがわかるというわけです。

(スライド24)気泡があると、気泡が超音波を吸収します。これが振動することによって音のエネルギーを熱に変えることができるということになります。余り変なことはいわないほうがいいかもしれないけれども、ヒートポンプになるというわけです。

(スライド25)先ほども申し上げましたけれども、悪性腫瘍の部位というのは新生血管が発達しておりますから、マイクロバブルを体内に入れると、そういうところに集まっている。超音波を当てると、気泡があるところは、ないところよりは発熱するわけで、加熱の増強剤になることがわかっています。

(スライド26)気泡に超音波を当てると振動をすることにより、発熱しますが、そのメカニズムを示したものです。気泡界面を通して熱が液に伝わるもの、液の粘性散逸により発熱するものなどが考えられます。

(スライド27)マイクロバブルがあると、発熱速度は速くなるのかということですが、小さい空洞を作って、この中にマイクロバブル入りの生理食塩水を入れたものと、ただの生理食塩水を入れたものを作って、下から超音波を当てて実験をやったものです。空洞の上を感温液晶板で蓋をして置いて、超音波を当て感温液晶の色を観察するという簡単な実験をやってみました。

(スライド28)左が気泡が入っていないものです。超音波が当たっているところでは、感温液晶の狭い領域は色がすぐ変わるのですが、右のマイクロバブルが入っているものでは、すぐは上がりませんが、広い領域の温度が上がってきていると

いうことがわかります。

(スライド29)これを実際のウサギで実験をやってみたものです。工学部でこういうことをやろうと思っても、難しいのですが、お医者さんと一緒にやると、簡単にこういう実験ができるのです。

(スライド30)実際にやってみると、レボビストというコントラストエージェント(マイクロバブル)が入っているほうが温度上昇が大きくなります。

(スライド31)実際に肝臓を焼いてみたものですが、マイクロバブルが入っているものと入っていないもので、焼けた領域をみると、明らかにマイクロバブルが入っているほうが、大きな領域が同じ時間で焼けるということになります。

(スライド32)これは別の方法です。強い集束超音波を当てると、焦点にキャビテーションが起き、マイクロバブルが残ります。

キャビテーションが起きると、当てた超音波よりも高周波の音が出ます。その音を聞きながら制御する。キャビテーションが起きたという音が出てこなければ、当てる音をだんだん強くしていくわけです。キャビテーションが起きたということになると、その後に弱い超音波を当て続けるということにします。先ほど申し上げましたように、マイクロバブルがある領域というのはよく焼けるわけです。

一番問題なのは、焼きたいところではないところが焼けてしまうのが問題でして、本当に焼きたいところだけに、このようにマイクロバブルをまいて焼くこともできるということになります。

実際にやってみると、この辺がよく焼けているということがわかるわけです。ここが焼きたかったのですが、ちょうど丸く焼けているということがわかります。

(スライド33)治療する領域を自動追尾するシステムを構築いたしました。ここでは、腎がんを想定しているのですが、治療中患者さんはとまっているわけではないです。我々は息をしているわけですから、臓器はそれにともなって動きます。呼吸運動に追随して、常に焼きたいところだけに超音波を当てていく。三次元で患者の動きを追尾しながら超音波で焼くことが可能になります。診断装置とHIFUの装置を、超音波診断画像に追随させて動かすということをやります。強い超音波を出すときと、診断するときのコントロールをうまくやってやると、超音波ガイドのもとで動く集束超音波の治療器、ロボティックスサージュリーのシステムができるということになります。

(スライド34)次に気泡が崩壊したときに起きるキャビテーションエロージョンの医療応用について考えてみたいと思います。

(スライド35)腎臓結石があったときに、今どういう治療をやっているかということなのですが、衝撃波を当てて石を砕くSWLと呼ばれる手法が使われています。実際に開腹しなくても、外から衝撃波を当ててやると結石は割れます。腎臓結石が細かくなって、尿路から尿とともに出てきますというのがございます。

実際に治療をやってみると、衝撃波を数千発打つのですが、右上の写真のように、腎臓にかなり浮腫が出たり、出血したりというトラブルもあります。でも、切るよりはましでしょうといわれれば確かにそのとおりですが、こういう問題もあるわけです。

(スライド36)右上の写真は、実際に衝撃波を打ったときに、腎臓のところで何が起きているかというのを超音波でみたものです。衝撃波を打ちますと、白くふわふわと雲のようなものがみえますが、これがキャビテーションだというわけです。腎臓全体にキャビテーションが起きている。そうすると、それによって細胞が破壊されているということになりますから、毛細血管も破壊されて内出血が起きているということになります。

下の一連の図は、固体表面に集束超音波を当ててやると、局所的にキャビテーションを起こすことができます。実際にアルミホイルの上でそれをやりますと、こういうピットがたくさんできて、かなりエロージョンが起きる。針の先でアルミをつついたような状況を作り出すことができます。

(スライド37)この図はどのようなシーケンスで、キャビテーションエロージョンのなかでも最も破壊的なクラウドキャビテーションを人工的に作るかを示したものです。高い周波数の超音波で気泡クラウドを結石の表面に作り、低周波の超

音波でクラウドを崩壊させ、激しいエロージョンを起こさせることになります。

（スライド38）この一連の写真は40nsの時間分解能で撮った高速度ビデオで、気泡クラウドが崩壊する様子を示したものです。

（スライド39）この図は結石表面での気泡クラウドの崩壊挙動を分かり易く示したものです。先ず高周波の集束超音波、数メガヘルツの超音波でキャビテーションクラウドを作ってやる。それを低い周波数のもので、気泡クラウドとしてのレゾナンスになるような、低周波の超音波でたたいてやります。そうすると、気泡クラウド中に衝撃波が伝播してきて、クラウドの中心部に強い気泡の崩壊を起こすことができるわけです。そういう状況を石の周りに作り出すということにします。そうすると、結石だけを局所的に壊すことができるというわけです。

（スライド40）これはモデル結石で、実験してみたものですが、3.8MHzの高い周波数の超音波だけ当てていると、確かに粉が落ちていますから壊れていますというのはわかります。それから、低い周波数、555kHzのものを当ててやると、さっきよりはましですが、少しずつ破壊されているのがわかるわけです。それを両方合わせてやってやる、高い周波数のものでバブルクラウドを作っておいて、低い周波数で一気に壊す。そうすると、これぐらい加速することができるわけです。そうすると、実際に普通の腎臓結石ぐらいですと30分ぐらいで全部壊し切ることができます。

（スライド41）左端は、サンゴ状結石と呼ばれている腎臓結石で、実際にやってみると、さくさくと割ることができるというわけです。

中央はシスチンでできているかなり固い、割に珍しい結石ですが、それも割ることができる。衝撃波だとなかなか割れないといわれていますが、ちょっと時間がかかりますけれども、壊すことができるわけです。

右端は、胆石なのですが、胆石は衝撃波を当てて壊すことは難しいといわれています。胆石というのは、音響インピーダンスが低くて、水や周りの胆汁とそんなに変わりません。ということは、衝撃波を打っても、石の中に応力集中が起きたりして壊れるのですが、胆石はそれが起きないで、衝撃波はすっぽ抜けていってしまいます。ですから、壊すことができないのですが、我々のやり方でやりますと、比較的速く壊していくことができるということになります。薬で溶かしたほうが楽かと思いますが、こういうこともできるというわけです。

（スライド42）結石破砕において診断・治療の融合がどのようになるかをごらんいただきたいと思います。集束超音波を結石に当てているわけです。そのときに、超音波診断画像でどうみえるかというのをお示ししていますが、だんだん石が壊れているのが観察されます。砕けて飛び散っている状況がわかるというわけです。

（スライド43）結石破砕を先ほどの3Dサーボで自動追尾できるかという実験です。モデル結石は独立して動かしています。それを超音波画像で検出して、それに従って追跡をしているわけです。治療装置は一緒に動かしているのではなくて、別にコントロールをしながら動かしている、ロックオンをかけているわけです。そうやって壊すこともできるということがわかります。

ですから、患者は、「息をとめて打ちますよ」というのではなくて、普通に息をしながら寝ていれば腎臓結石だけではなく、胆石も壊すことができるし、肝臓がんでしたら、腫瘍だけ焼いてしまうこともできるようになるということです。

（スライド44）超音波をうまく使うと、遺伝子治療のようなことも実は可能になってきています。

（スライド45）マイクロバブルと超音波を組み合わせてやると、細胞に対する遺伝子の導入効率を上げることができます。どのような条件にすると導入効率を上げながら、細胞の生存率を上げられるかなど、現在研究が行われています。

（スライド46）今日のお話をまとめたものですが、うまくやればここに示したようなことができるということです。ぜひ実現していただきたいのですが、今の日本の環境がなかなか実際の医療現場までは持っていけない。何とかそこに治療のイノベーションを起こしたいということを思っているということです。

（スライド47）ここで技術開発以外のレギュラト

リーサイエンス上の課題を示しています。治療機器を医療の現場に持ち込むにはここに示すような問題があって、まだまだ議論を重ねる必要があるということです。

(スライド48)医療機器の世界市場に関してですが、昔、日本の医療機器は結構強かったのですが、日本の占有率がだんだん減ってきて、2000年ですと十数%あったのが、今や10%ぐらいのシェアになっているわけです。アメリカとヨーロッパがどんどんふえてきています。今にこの辺に韓国や中国製がいっぱい出てきて、追いつけなくなってしまう可能性があるという心配があります。

(スライド49)医療機器の市場規模は年々結構伸びてはいるのです。

(スライド50)だけれど、貿易収支は悪い、輸入超過になっています。昔はそんな悪くなかったのだけれども、貿易収支はどんどん下がっている現状です。これはぜひどこかで挽回したいということです。

(スライド51)医療機器の国際競争力指数ですが、診断系は悪くはないのですが、治療系が悪く、今後増強していく必要があります。

(スライド52)今後の医療機器産業の成長性を示したものです。世界市場においてその伸びは著しく、今後大きな成長が見込まれ、我が国の重要な成長戦略として位置付けていく必要があります。

以上です。どうもありがとうございました(拍手)。

司会者　ありがとうございました。

皆さん、もし胆石をおもちでしたら、ぜひ……(笑声)。

松本講師　まだ実現していないですけれども(笑声)。

司会者　時間が押していますけれども、1つか2つだけ……では、どうぞ。

柘植綾夫　このたびの政策委員会の中で、限界突破型新産業というのをまとめてきていまして、実は医療の話を1つ取り上げているのです。簡単に3つほど聞きたいのですけれども、これは国際比較の中で教えてもらいたいのです。

1つは、今、医と工との話が出ています。結局これは課題と知の成果を結びつけなければいけないわけでしょうけれども、工が主導しているのか、医が主導するのか、国際的にはどっちがベターなのか。

2つ目は、治療機器の問題が出ましたけれども、恐らくこれから医工が連携したときに、結局受け皿としての治療産業がないとだめなのですが、日本はそれを育ててこなかったわけです。しかも、国際標準だとか特許が海外に結構やられているので、非常に難しいところがあるので、それをどのように挽回していったらいいのかというのが1つ大きいのではないか。

もう1つは、人材育成の問題で、医工を連携させるためには、両方の知能統合ができる人材と、若い人も含めて育成しなければいけないわけです。臨床の話になると、病理だとか何かの周辺の人材も必要なので、人材育成の面から何をすればいいのかというのを教えていただきたい。

松本講師　では、1つ目から。医者がリードしているか、エンジニアがリードしているかですが、ちょっと昔を考えると、医者は神様で、エンジニアは、「先生、こんなのができました。いかがでしょうか」という状況だったのですが、診断器も治療器もかなり高度化してきて、お医者さんも、「これ、実際はどうなっているの」と聞かないとわからなくなってきています。ここは工学アカデミーだから申し上げますが、エンジニアのパワーもだんだん上がってきています。今やかなりイーブンにディスカッションをしながら、新しいものを開発できるという状況になってきています。

もう1つ、日本の医学部はそういうエンジニアを中ではちゃんと育てていないのです。ですから、病院の中にもそういう人はほとんどいません。だけれども、アメリカは病院の中にもそういう人がたくさんいて、共同しながら一緒にいろいろな作業をやっているという状況です。

もう1つは、特許等のさまざまな問題ですが、そこはまさに問題で、これからそこに対してどのようにイノベーションを起こしていこうかというのは、これも政治絡みでどうなるかよくわかりませんけれども、厚労省も経産省も文科省も、その枠を超えて一緒に共同作業をやりましょうと

いう医療イノベーション推進室というのができています。その中で議論はいろいろやられています。PMDAという、どのように認可するかというプロセスも、実は薬事と機器のやり方が違うのです。それを合理的なものに変えていかないといけないだろうということで議論はされています。知財の問題もかなりたくさんあると思います。

人材育成の問題はなかなか難しくて、東大で何をやっているかというと、そういうコースを作って両方から人に来てもらって、コースを履修してもらうという試みをやっています。

もう1つは、学位として、博士(医工連携)などというのを作って本当に売れるのかという問題が、実は作る側からもあって、出口がみえない。だから、博士(工学)、博士(医学)が両方知っているという共通のフィールドをお互いにもってもらったほうが当面は安心かなと、そんな人材の育成のやり方をやっております。

司会者　まだまだ質問もたくさんあろうかと思います。時間が大分超過しておりますので、一旦この辺で松本先生の特別講演を終了させていただきます。もう一度大きな拍手をお願いしたいと思います(拍手)。

松本講師　ありがとうございました。

——了——

スライド 1

日本工学アカデミー(2011.5.19)

医工連携:
患者に優しい究極の診断・治療統合システムの開発

(超音波を用いた診断・治療統合システム)

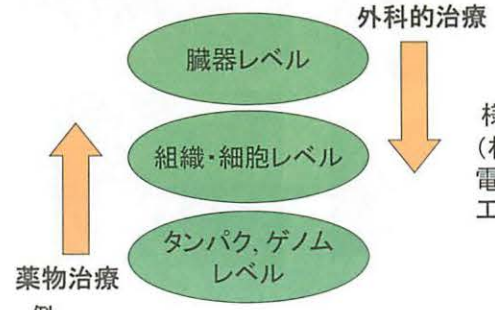
東京大学工学系研究科
松本 洋一郎

THE UNIVERSITY OF TOKYO

Fluids Engineering Lab. FEL

スライド 2

医工連携による低侵襲治療システムの開発



例:

- ヒトの操作では実現しえないマイクローナノマニピュレーション
- 情報工学・数理工学的手法を駆使した生命現象に関する多階層にわたる知識の統合

低侵襲化

様々な新しい工学的手法(材料工学・機械工学・電気電子工学・精密工学・化学工学. . .)を適用することで

① 定量的で

② 高信頼性

③ 総合的な

生体システムの計測と制御を可能としたい.

FEL

スライド 3

東京大学における医工連携組織のあり方

先端研における エピゲノム・抗体研究

In vivo イメージング, プレターゲッティングを可能とするプローブの開発

医学部附属病院における 臨床研究

臨床試料の提供
具体的な臨床応用課題

システム疾患生命科学における研究成果を臨床応用へつなげるための要素技術開発

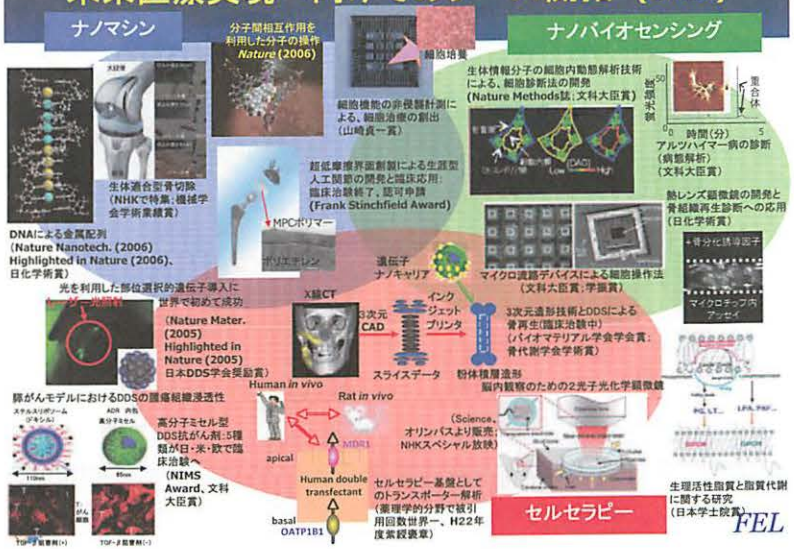
工学系研究科における 医療デバイス・システム研究

局所情報計測法
エネルギー集束型治療デバイス
局所・大域情報統合システム

FEL

スライド 4

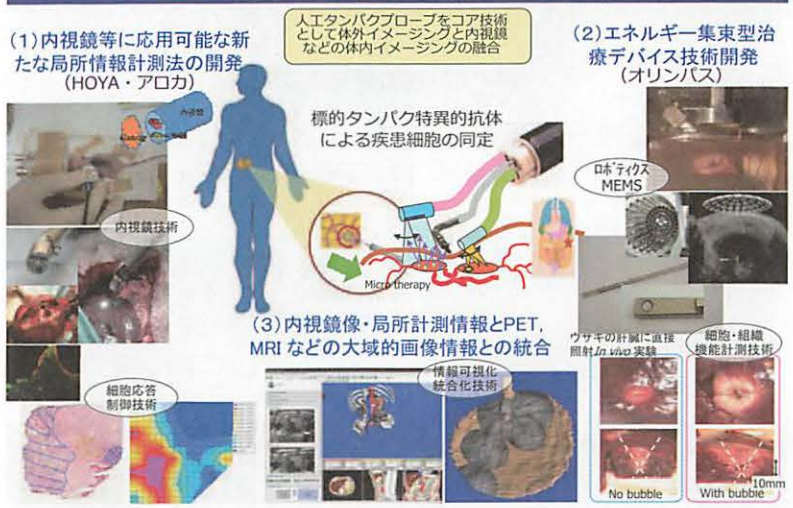
未来医療実現へ向けてのシーズ開拓 (CNBI)



FEL

スライド５

低侵襲高精度標的診断・治療技術の開発



スライド６

Robotic Surgery (Da Vinci Surgical System)

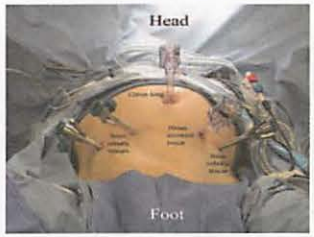
http://www.davincisurgery.com/

FEL

スライド７

Minimally Invasive Surgery through Small Incision

Robot Arms with attachments



Operation through small incisions

FEL

スライド８

手術ロボットアームを用いた吻合実験

・ブタの摘出心臓を用いてグラフトとLADの吻合を実施
・把持力、応答性、動きの滑らかさなど基本性能は実用レベル
　　グラフト全周にわたって良好に吻合可能であった

臓器実験の様子

①吻合前半(ｸﾞﾗﾌﾄ側)

②吻合前半(冠動脈側)

吻合部(全周にわたって吻合)

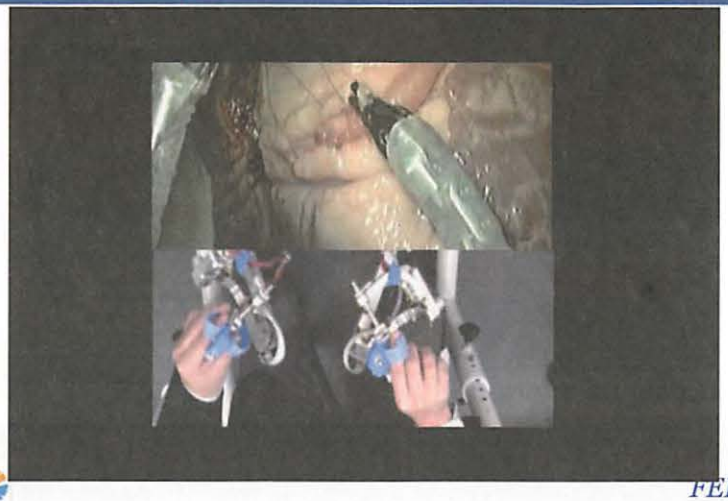
③吻合後半(ｸﾞﾗﾌﾄ側)

④吻合後半(冠動脈)

FEL

スライド 9

Ex vivo Experiment of Robotic Arm



FEL

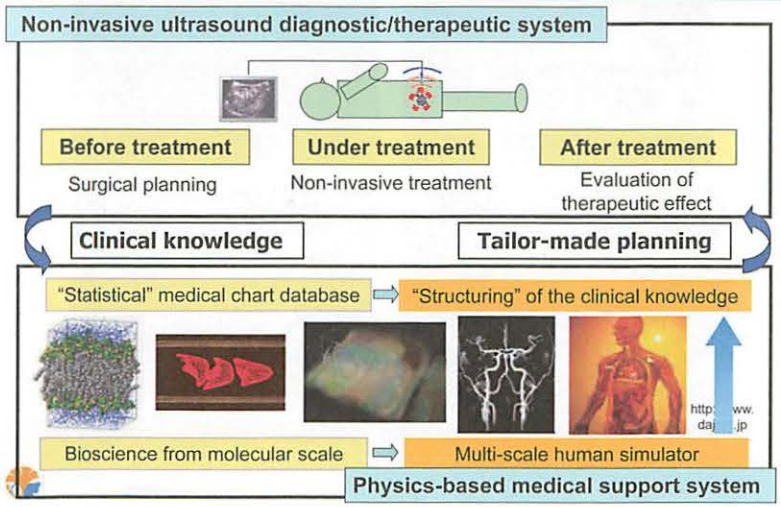
スライド 10

内臓系遠隔低侵襲手術支援システム

FEL

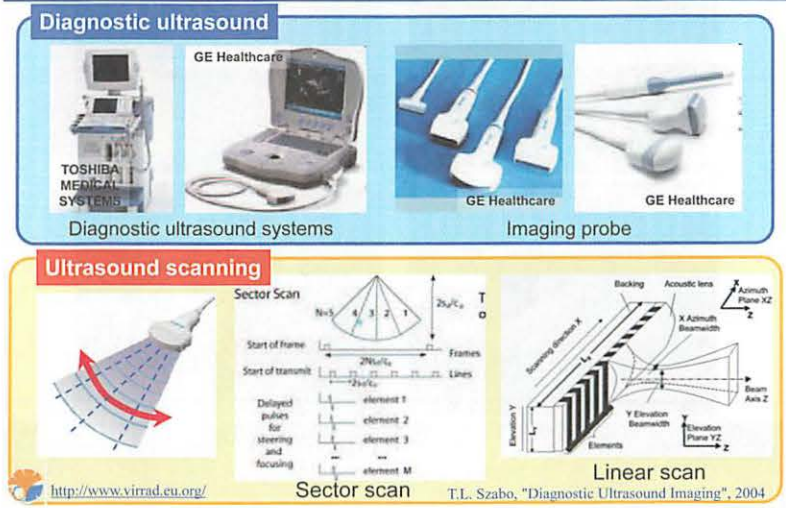
スライド 11

Diagnostic therapeutic integrated system



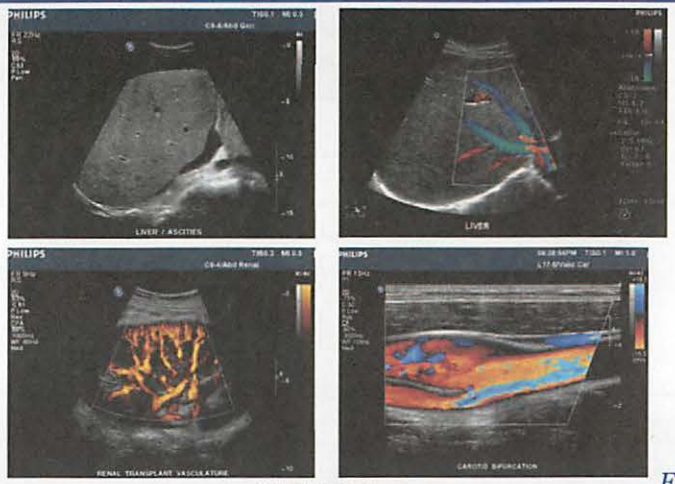
スライド 12

Diagnostic ultrasound



スライド 13

Ultrasound images 1

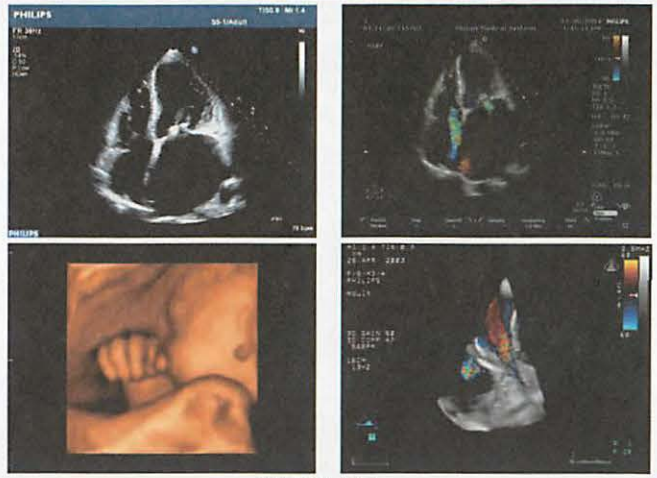


Philips Medical Systems

FEL

スライド 14

Ultrasound images 2

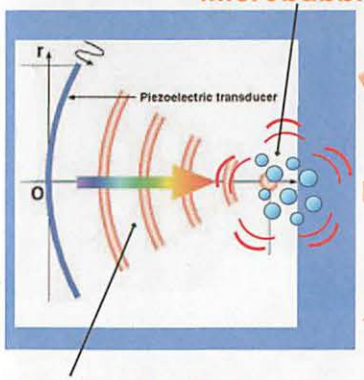


Philips Medical Systems

FEL

スライド 15

Synergy of microbubble & ultrasound



Acoustic emission
- Nonlinear oscillation
- Harmonic echo
- Contrast Imaging

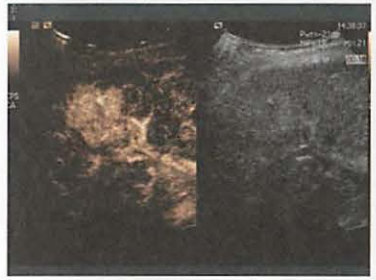
Heating Effect
- Thermal damping
- Heat diffusion
- Tissue heating

Cavitation Erosion
- Bubble collapse
- Stone crushing, DDS

FEL

スライド 16

Contrast imaging



SIEMENS

Hitachi Medical Systems

Philips Medical Systems

FEL

スライド 17

Flash Replenishment Imaging

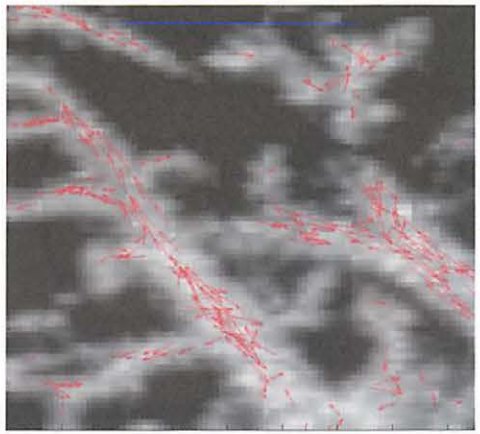
UCAs:
DD-723
(Sonazoid)

F. Moriyasu (Tokyo Med. U.)

FEL

スライド 18

Selected vectors in a blood vessels



- Vectors with longer than 2 and shorter than 10 pixels. ($3.5 < v < 17.7$ mm/s)
- Velocity became faster than that in small vessels.

← 1 mm → 10 mm/s

FEL

スライド 19

HIFU (High Intensity Focused Ultrasound)

Focusing the ultrasound energy

↓

Localized heating of tumor site

Less invasive treatment

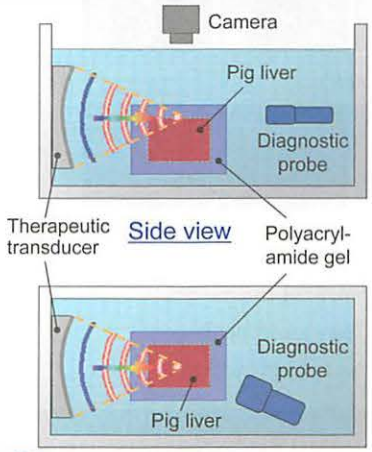
Sonablate 500 (Focus Surgery)

ExAblate 2000 (Insightec)

FEL

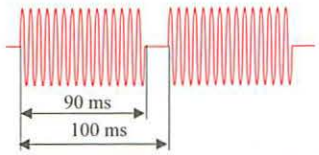
スライド 20

Ultrasound imaging of coagulated region



Experimental conditions

Focal length: 80 mm
Output power: 120 W
Frequency: 1.6 MHz
Duration time: 20 sec
Waveform: Burst wave
Duty ratio: 90 %

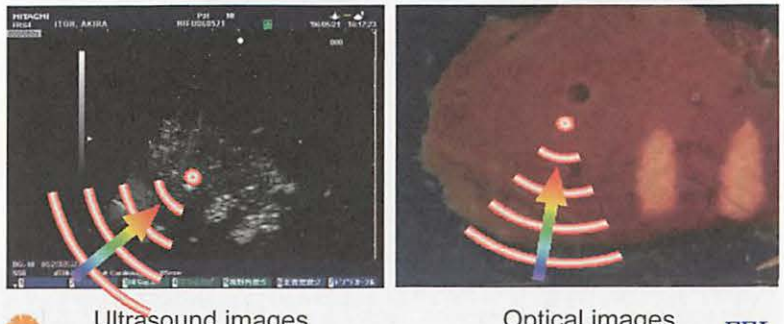


FEL

スライド 21

Comparison of ultrasound & optical imaging

Focal length : 80 mm, Output power: 120 W,
Frequency: 1.6 MHz, Duration time : 20 sec,
Waveform : Burst wave, Duty ratio: 90 %

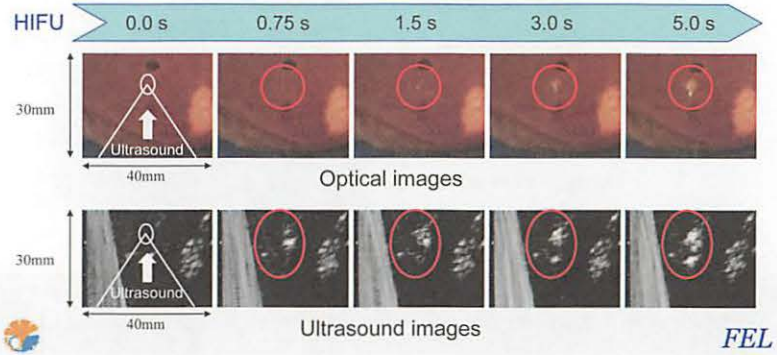


FEL

スライド 22

Comparison of ultrasound & optical imaging

Focal length : 80 mm, Output power: 120 W,
Frequency: 1.6 MHz, Duration time : 20 sec,
Waveform : Burst wave, Duty ratio: 90 %

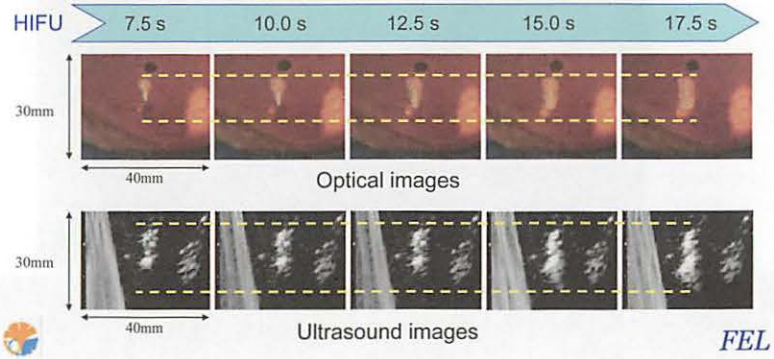


FEL

スライド 23

Comparison of ultrasound & optical imaging

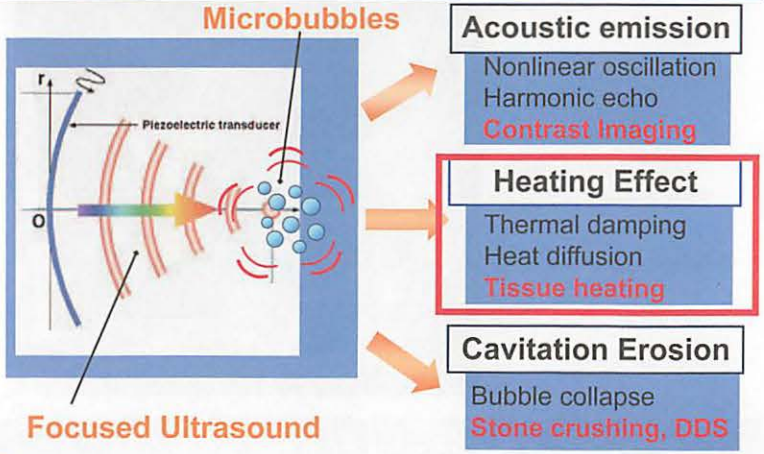
Focal length : 80 mm, Output power: 120 W,
Frequency: 1.6 MHz, Duration time : 20 sec,
Waveform : Burst wave, Duty ratio: 90 %



FEL

スライド 24

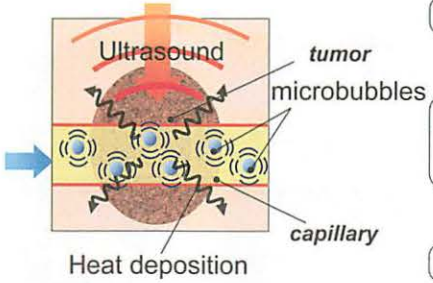
Synergy of microbubble & ultrasound



FEL

スライド 25

Microbubble-enhanced HIFU



Oscillation of microbubbles

↓

Energy converter

Acoustic energy → *Heat*

↓

Treatment of tumor

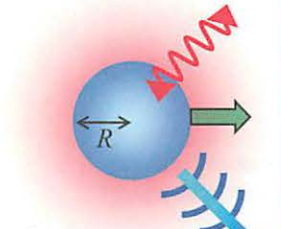
Tumor has well developed capillary system
Control of heat deposition from microbubbles

Coagulation of tumor with lower amplitude ultrasound

FEL

スライド 26

Heating mechanism of microbubbles



Energy affecting the heat near the bubble

Heat deposition

$$W_T = -\lambda_l \frac{\partial T_l}{\partial r} \cdot 4\pi R^2$$

Viscous dissipation

$$W_V = 4\mu_l \frac{\dot{R}}{R} \cdot \dot{R} \cdot 4\pi R^2$$

Acoustic emission

$$W_A = \rho_l \frac{\left(R\ddot{R} + 2\dot{R}^2\right)^2}{c_l} \cdot 4\pi R^2$$

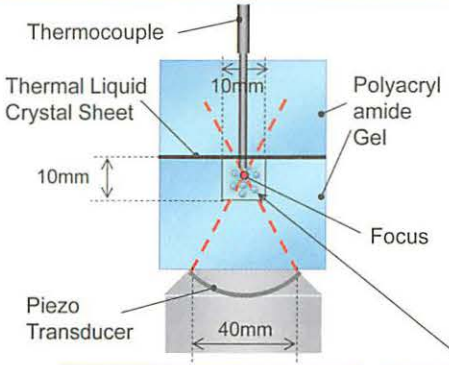
Energy traveling to large distances

λ_l : thermal conduction
T_l : temperature
μ_l : viscosity
ρ_l : density
c_l : sound speed

FEL

スライド 27

In-vitro experiment of microbubble heating 1



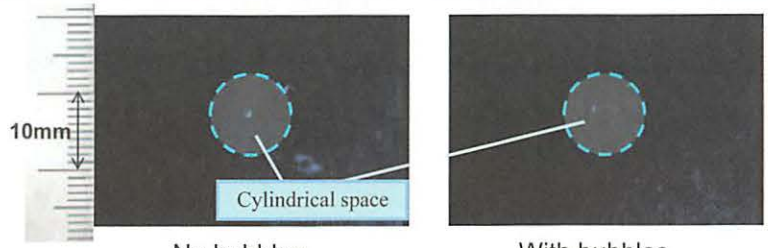
Ultrasound properties		
Frequency	:	2.2 MHz
Amplitude	:	200 W/cm²
Irradiation time	:	60 sec

Bubble properties (Levovist®)		
Mean radius	:	1.3 μm
Internal gas	:	air
Void fraction	:	0.01 %

FEL

スライド 28

Temperature distribution



No bubbles　　With bubbles

40　　45 ℃

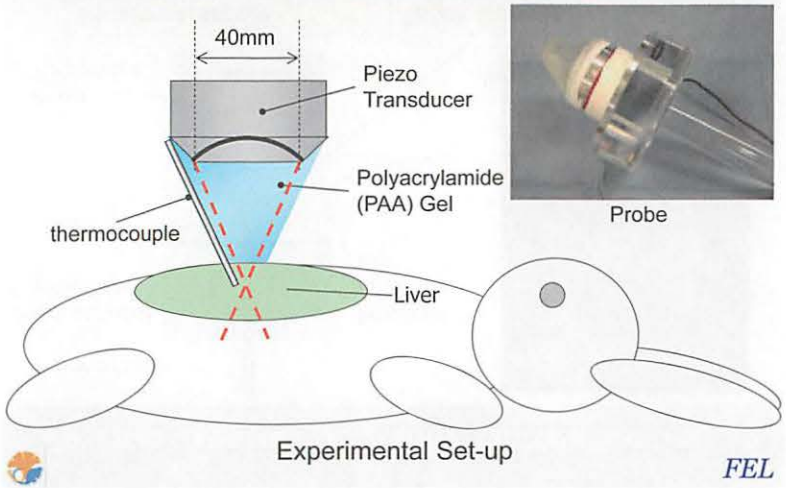
(Initial temperature : 37℃)

Frequency	:	2.2 MHz
Amplitude	:	200 W/cm²
Irradiation time	:	60 sec

FEL

スライド 29

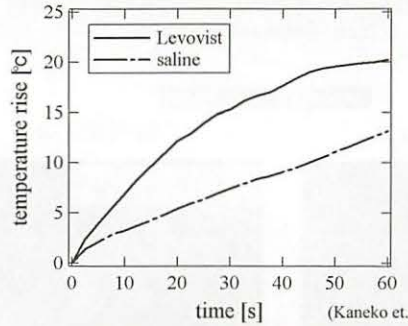
In vivo experiment (rabbit liver)



FEL

スライド 30

Temperature rise in the rabbit liver



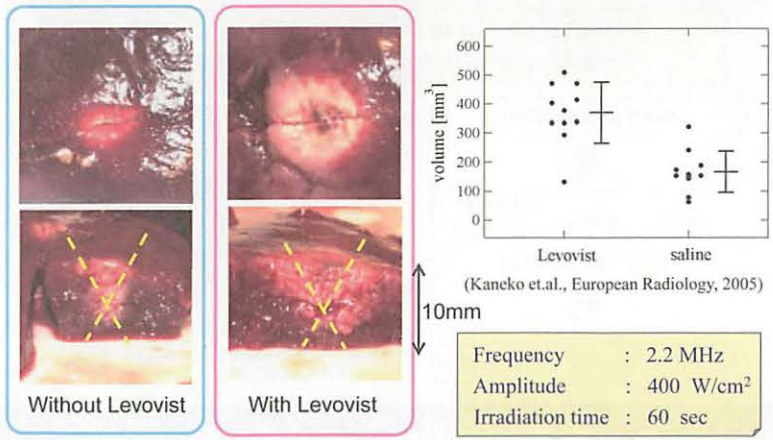
(Kaneko et.al., European Radiology, 2005)

Frequency	:	2.2 MHz
Amplitude	:	400 W/cm^2
Irradiation time	:	60 sec
Concentration	:	300 mg/ml

FEL

スライド 31

Coagulation region in the liver



(Kaneko et.al., European Radiology, 2005)

Frequency	:	2.2 MHz
Amplitude	:	400 W/cm^2
Irradiation time	:	60 sec

FEL

スライド 32

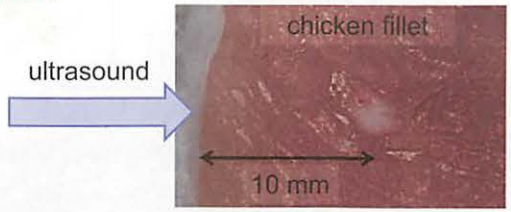
Cavitation-enhanced Heating

Subharmonic detection

Cavitation-enhanced heating

Cavitation triggering pulse
Cavitation generation

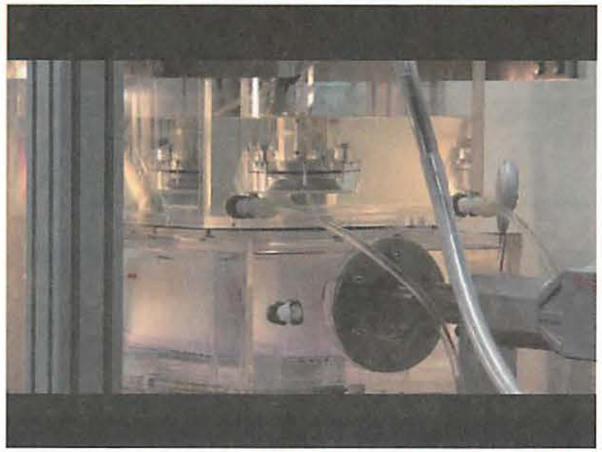
Heating ultrasound
Effective Heating



FEL

スライド 33

US guided HIFU System for Kidney Cancer

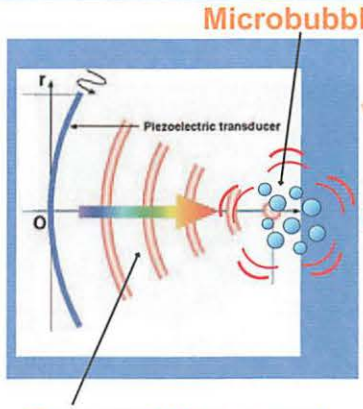


3D servoing Realized !

FEL

スライド 34

Synergy of microbubble & ultrasound



Acoustic emission
- Nonlinear oscillation
- Harmonic echo
- Contrast Imaging

Heating Effect
- Thermal damping
- Heat diffusion
- Tissue heating

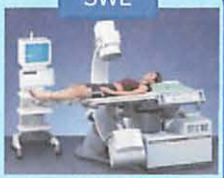
Cavitation Erosion
- Bubble collapse
- Stone crushing, DDS

FEL

スライド 35

Shock Wave Lithotripsy: SWL

SWL

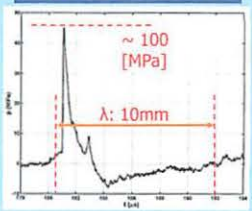


Lithotripter: Modulith®

SW generator
(electromagnetic)

Images from *Storz Medical* homepage (http://www.storzmedical.ch)

SW and Cavitation



Zhu et. al., *Ultrason. Med. Biol.* 2002

Carnell et al., *Phys. Med. Biol.*, 1993.

Injury to kidney

A.P. Evan et al., Indiana Univ.

Big fragments

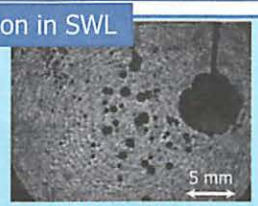
Eisenmenger et al., *Ultrason. Med. Biol.*, 2001

FEL

スライド 36

Cavitation in SWL and HIFU

Cavitation in SWL



SWL-induced cavitation
(Zhu et. al., *Ultrason. Med. Biol.* 2002)

Cavitation during SWL
(Bailey et al. CIMU, Univ. Washington)

Cavitation in HIFU

Cloud cavitation in a focused ultrasound

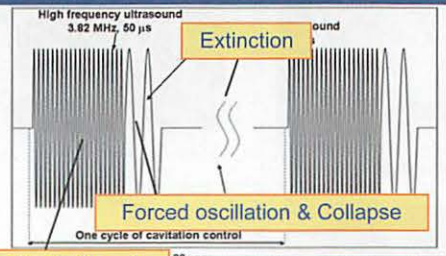
Cavitation Erosion

FEL

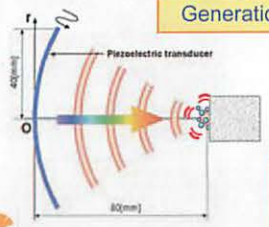
スライド 37

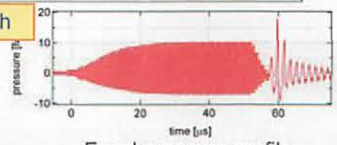
Concept of Cavitation Control Lithotripsy: CCL

Cloud cavitation is the most destructive one in erosion



Generation & Growth





Focal pressure profile

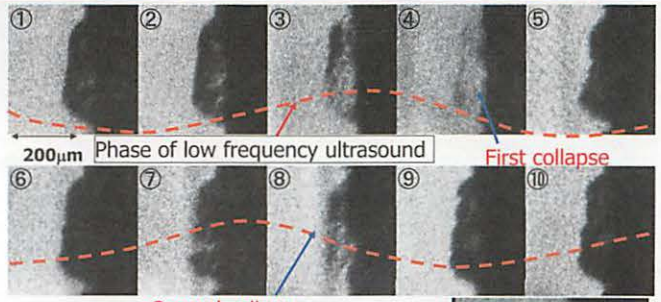
Localized cavitation area

Controlled cavitation erosion

FEL

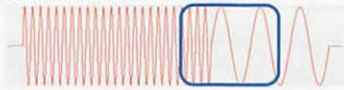
スライド 38

Low frequency phase (Cloud cavitation collapse)



Second collapse

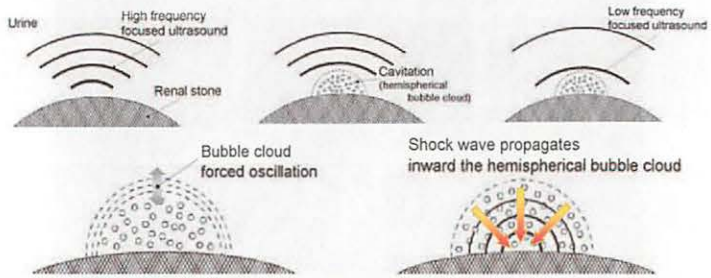
- 2.75 MHz 250 cycles + 545 kHz 5 cycles
- Exposure : 40 nsec
- Interframe : 275 nsec



FEL

スライド 39

Expected Phenomena



Cavitation control cycle

Generation→Growth→Resonance→Collapse→Extinction

For the mechanism of lithotripsy・・・

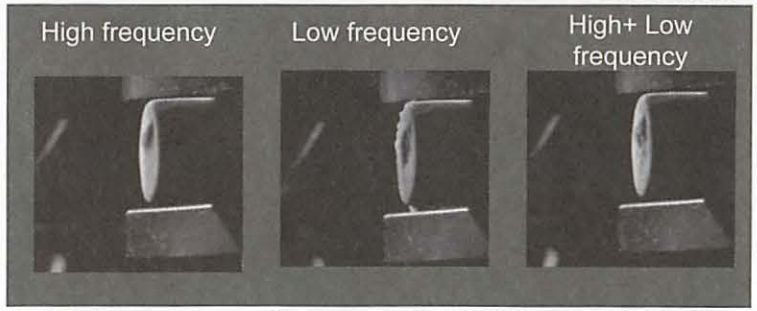
Less tissue damage, Tiny stone fragments

FEL

スライド 40

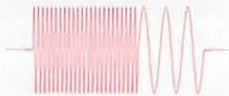
Model stone crushing tests

PRF: 20 Hz



H: 3.8 MHz
200 cycles

L: 555 kHz
3 cycles



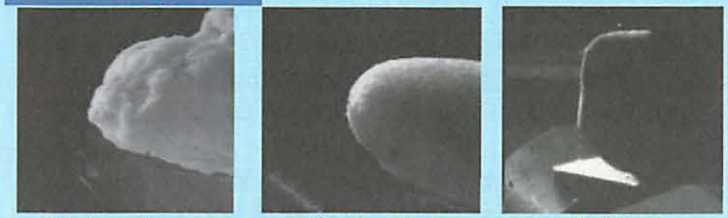
H + L

FEL

スライド 41

Renal stone crushing tests

Stone Crushing Movies



Staghorn stone　Cystine stone　Gallstone

Resulting fragments

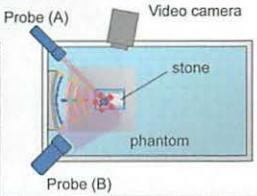
Cystine stone　Staghorn stone

FEL

スライド 42

Ultrasound & optical imaging of CCL

Probe (A)　Probe (B)

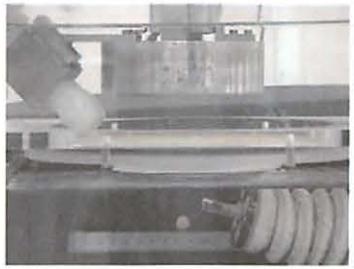


Ultrasound image　Optical image

FEL

スライド 43

3D servoing and HIFU irradiation for CCL



Experimental Scene

Ultrasound Image

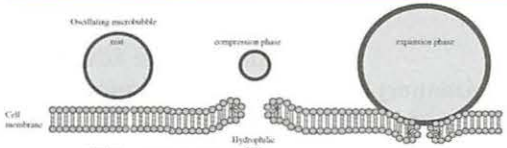
3D servoing Realized !

FEL

スライド 44

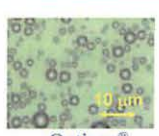
Microbubble-enhanced gene transfection

US irradiation ⇒ Pore to cells ⇒ Gene transfection

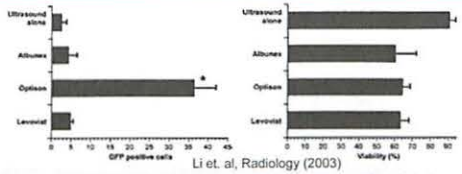


Wamel et al, J. Control. Release.(2006)

Taniyama et al, Circulation (2002)



Optison®



Li et. al, Radiology (2003)

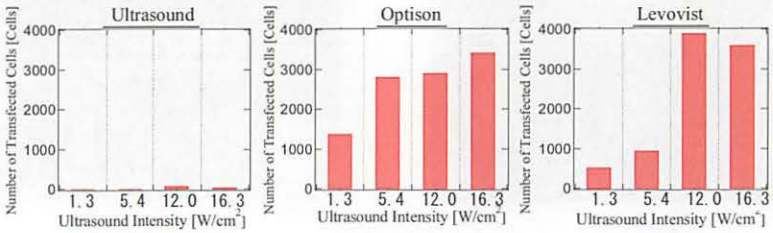
- Improvement of transfection efficiency with mirobubbles
- Need for high transfection efficiency and cell viability

FEL

スライド 45

US intensity and the number of gene transfected cells

US Exposure Time : 100 sec
DNA Concentration : 15 μg/ml



No micobubble　　Optison®　　Levovist®

FEL

スライド 46

Concluding Remarks

1. Collaboration between mechanical engineering and medical science is required to develop new diagnostics, therapeutic and clinical methodology.
2. Ultrasound with microbubble is utilized to develop new medical applications such as, Ultrasound Contrast Imaging, Micro Bubble Enhanced HIFU, Cavitation Controlled Lithotripsy, Drug Delivery System, Gene Therapy and so forth.
3. Diagnostic and therapeutic integrated system is developed utilizing ultrasound imaging techniques with micro- Nano-bubbles.

FEL

スライド 47

技術開発以外の レギュラトリーサイエンスに関する課題

- 革新的医療機器の早期実用化のためには、技術開発と並行して、科学的な技術評価・安全性評価手法の研究開発が不可欠である.
- 薬剤とは異なる性格・使用形態を持ち、さまざまな種類を有する医療機器に適合した科学的手法を体系化する取り組みが重要である.
- 革新的医療機器開発・実用化を推進するためのレギュラトリーサイエンス構築のための戦略策定が重要である.
- 未承認医療機器の臨床研究の促進・医療技術の適正な評価と共通の課題があり、包括的な議論が必要である.

FEL

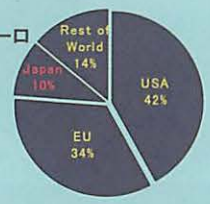
スライド 48

医療機器の市場規模

2000年
世界市場 1600億ユーロ
日本のシェア 15%

世界市場 約20兆円
国内市場 約 2兆円
シェアは低下傾向

2005年
世界市場;1870億ユーロ
日本のシェア;10%

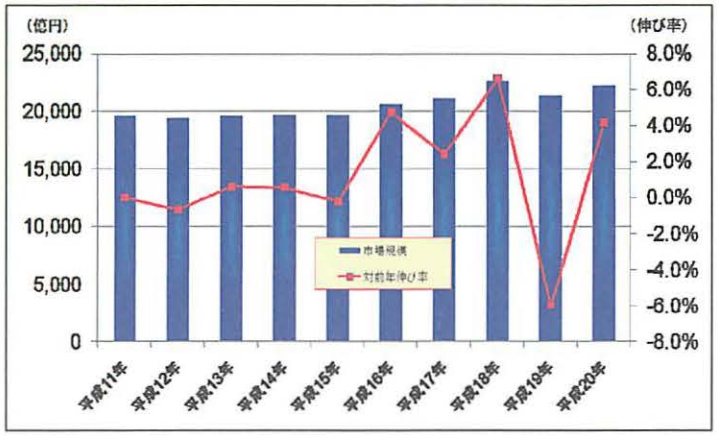


(出展)医療機器産業ビジョン
Eucomed "Medical Technology Brief 2007.5

FEL

スライド 49

日本の医療機器の市場規模と伸び率の推移

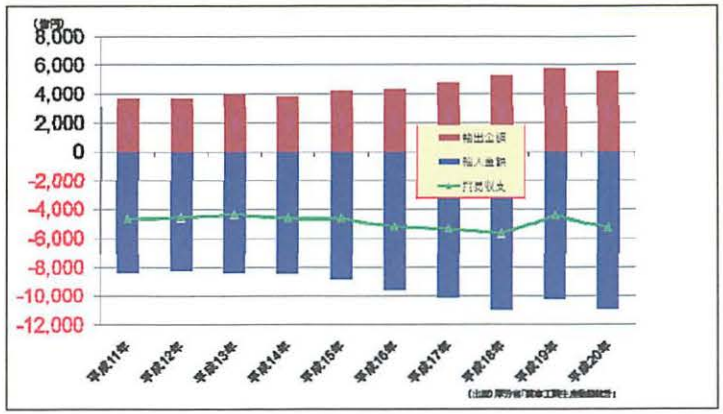


(出展)厚労省「平成20年度薬事工業生産動態統計」

FEL

スライド 50

医療機器の貿易収支の推移

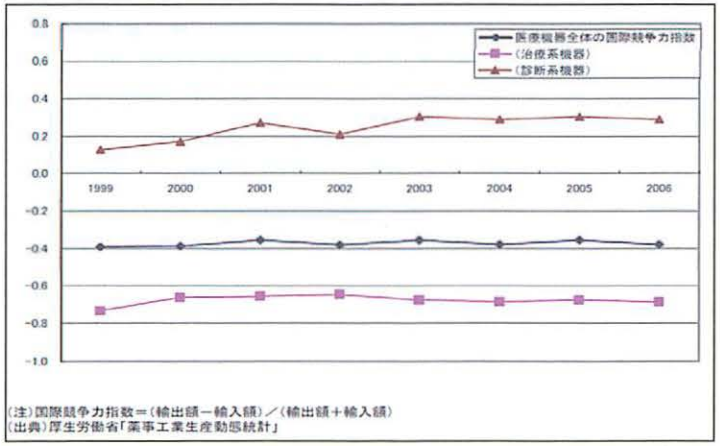


(出展)厚労省「平成20年度薬事工業生産動態統計」

FEL

スライド 51

医療機器の国際競争力指数



(注)国際競争力指数＝(輸出額－輸入額)／(輸出額＋輸入額)
(出典)厚生労働省「薬事工業生産動態統計」

(出展)医療機器産業ビジョンから

FEL

スライド 52

医療機器産業の成長性

- 日米独の3ケ国いずれも，医療機器産業の伸び率は概ねGDPの伸びを上回っている．
- 電気機器産業に占める医療機器の割合
  - 日本では映像機器関連の割合が最も高い
  - アメリカとドイツでは医療機器の割合がもっとも高い
- 医療機器の収益率 は他産業に比べて高い
  - 日本国内：売上高上位7社（東芝メディカルシステムズ，テルモ，オリンパスメディカルシステムズ，GE横河メディカルシステムズ，ニプロ，日立メディコ）
    2005: 6.11%, 2006:7.60%, 2007: 8.27%
  - 海外：ジョンソンアンドジョンソン：2007:17.3%,
    GE Health Care: 2007:18.0%, Medtronic: 22.8%
- 参考：自動車産業　約5%

出典：経済産業省　医療機器分野への参入・部材供給の活性化に向けた研究会日本能率協会調査資料

FEL

2012年 3 月30日

編集発行

(社)日本工学アカデミー

〒108-0023　東京都港区芝浦 3 － 9 －14
芝浦工業大学 7 F
Tel：03－5442－0481
Fax：03－5442－0485
E-mail：academy@eaj.or.jp
URL：http://www.eaj.or.jp/