

博士学位論文

レーザー血栓溶解治療の技術開発と  
デザイン思考に基づく事業性分析

Technological Development of Laser Thrombolysis and  
its Business Analysis Based on Design Thinking

光産業創成大学院大学 光産業創成研究科

高田洋平

2024年3月

# レーザー血栓溶解治療の技術開発とデザイン思考に基づく事業性分析

## 論文要旨

本論文は、光学機器メーカーに所属する筆者が開発を担当している医療機器である脳梗塞のレーザー血栓溶解方式治療システムに関して、臨床応用に必要な技術開発と、事業化におけるビジネス戦略の見直しをまとめたものである。

脳梗塞は脳卒中の一種であり、脳の血管が詰まる病気を指す。脳梗塞急性期の治療は、頭蓋内出血等の副作用を最小限に抑えつつ血栓を迅速に除去する必要がある。開発中の医療機器は、532 nm パルスレーザー照射で発生させた気泡（レーザー誘起気泡）により脳に詰まった血栓を除去し脳梗塞を治療する手法を用いており「レーザー血栓溶解治療システム」と呼ばれている。本手法は光ファイバを内蔵したカテーテルを脳血管内に挿入し閉塞している部位まで送達して静脈血栓に対して直接レーザーを照射することで除去しようとする手法である。血栓に対しては吸光度が高く、血管壁には吸光度が低い波長である 532 nm を使うことで、血管内壁を損傷することなく奥の細い血管を治療することを目指して開発が行われてきた。

本開発は 20 年以上にわたる歴史があるが、16 年目に行った約 2 年半にわたるヒトに対する治療の際、動物実験時には把握できていたパルスレーザーの血栓への照射の確認が困難であることが見いだされたため、常にパルスレーザーを血栓に適切な距離内で照射し続けておくようにカテーテルを操作するための手法を開発する必要が生じた。そこで、本研究の第一の目的として「血管内において波長 532 nm パルスレーザーを血栓に対して適切な距離内でレーザー照射し続けるための手法の開発」を設定した。

一方、市場に目を向けてみると、本手法は開発開始から 20 年以上を経過しており、臨床には開発開始時には存在しなかった競合手法が登場してきていた。それらは着々と医学的なエビデンスを蓄積してきていたため、レーザー血栓溶解治療システムの市場内でのポジショニングが危うくなってきている可能性があるといった大きなリスクを抱えつつあった。また、これまでの開発期間が長期に渡っており、今後の開発も手を打たなければさらに長期化することが予想された。そこで、近年注目を集めるデザイン思考をもとにした医療機器開発メソッド「バイオデザイン」がこれらの事業面の問題解決に貢献できるのではないかと考え、本研究の第二の目的として「長期化した医療機器開発をデザイン思考、特にバイオデザイン手法の視点で市場性を分析し長期化した医療機器開発に必要なビジネス戦略の立案」を設定した。

本論文は以下の 4 章で構成される。

第 1 章では、序論としてレーザー血栓溶解方式を説明し、我々のレーザー血栓溶解方式と同様に血管内でレーザーを照射する代表的な医療機器と比較した。現在の脳梗塞の治療法を示し、レーザー血

栓溶解方式と対比した。また日本において新規医療機器を開発する上での課題と、近年着目を集めているデザイン思考型の開発を紹介した。日本企業の治療機器分野での世界シェアは4%程度と低く、医工連携の推進が求められていた。しかし、市場ニーズと製品開発の乖離による失敗がしばしばあることが紹介されておりデザイン思考型の医療機器開発を取り入れていく必要がわかった。そして、本研究の目的、本論文の構成について述べた。

第2章では、本研究の第一の目的である技術開発について述べた。レーザー血栓溶解治療システムの臨床応用に必要な既存のカテーテル位置調整手法では対処できない532 nmレーザー照射中のカテーテル位置調整手法の開発である。まず、レーザー血栓溶解方式の特徴であるレーザー誘起気泡の先行研究について概説した。そして、開発の初期段階に行った、光ファイバ先端と血栓表面との距離が適切でなければならないことを光の伝搬のコンピュータシミュレーションにより明らかにした。さらに、戻り光に注目しその強度変化が光ファイバ先端に接触している物質に起因していることを明らかにした。コンピュータシミュレーションによって、戻り光は気泡内部での後方散乱光由来ではなく（約0.04%以下）、フレネル反射光由来であることを見いだした。擬似血栓にパルスレーザーを照射した際のレーザー誘起気泡を高速カメラで観察したところ、フレネル反射光量変化がレーザー誘起気泡の動態を反映していることを明らかにした。さらに、フレネル反射光量変化をカテーテル位置調整指標として利用できるかどうかを確認するために、カテーテル先端と擬似血栓との距離を変化させた場合のフレネル反射信号変化を評価した。結果としてカテーテル先端が血栓に近づくにつれて、フレネル反射光量の減衰の度合いが小さくなることがわかり、カテーテル位置調整指標として利用できる可能性が示された。そしてフレネル反射光量の減衰データから独自の指標値を導きだし、その指標値の変化をモニターすることで、レーザー照射によりカテーテル先端から血栓が消失したことを推測できることがわかり、カテーテル位置調整が可能となった。これをもって本手法開発により第一の目的が達成された。

第3章では、20年以上に及ぶ同システムの開発事例をバイオデザインの手法を用いて分析した。まず、レーザー血栓溶解治療システムの開発の歴史と外部環境の変化を整理した。また、医療機器ビジネスを考える上で必要になる関連法規制や保険制度を概説した。そして、事業性の分析として、着目しているニーズとその解決の方向性を示す「ニードステートメント」や、バイオデザインで用いられる主な手順・手法として「病態の基礎的理解」、「GAP分析」、「ステークホルダー分析」、「ニードクライテリア」を用いた。特に分析の中では各ステークホルダーの立場に立った収益性についても考察した。

これらの分析結果および考察により、当初のコンセプトである「既存の血栓溶解剤より合併症が少ない」の優位性が、近年の血栓回収療法に比べて低下しつつあり、対象患者数が限られコスト面の課題があることが明らかになった。また開発の長期化による臨床環境変化への対応の遅れも影響していることがわかった。今後の開発戦略においては、現在の臨床環境を再調査しニードステートメント及びニードクライテリアの再作成を行い、現在のレーザー血栓溶解治療システムとの乖離を明らかにする必要がある。そして、必要に応じて抜本的なコンセプトの見直しが必要であ

ることを確認した。本システム開発が所属企業にとって“多角化”の位置付けであり、経験のない分野での研究開発マネジメントが手探りで行われたことが開発が長期化した理由だと考えた。そのため、今後の開発を更に長期化させないためには段階的プロジェクト管理を導入すること、および段階的プロジェクト管理の中に医療機器開発の初期段階で開発後半のリスクをマネジメントするバイオデザインの手法をとり入れることが重要であると結論づけた。

第4章では、本論文の総括を行い今後の展望を述べた。本論文執筆時点での開発計画では、開発機器の市場適合性の調査や抜本的な機器改良を行う予定はなかった。しかしながら本研究の結果から、装置コストの抜本的なコストダウンが必要であることが明らかになり、また開発当初に想定していた患者の多くは、医学的に安全性と有効性のエビデンスの蓄積がされてきた血栓回収療法にて治療されてきていることも明らかになった。これらの分析結果を踏まえ、次の4要素からなる今後の計画を立案した。①今一度医療現場を観察し、血栓回収療法では満たされていない医学的問題や患者セグメントを明らかにすること、②バイオデザインの分析手法を中心に活用して観察結果を分析、③レーザ血栓回収療法が事業として成立する条件の選定、④開発の長期化を防ぐための各開発ステップにおけるステージゲート方式の採用である。

また、光産業創成のためのデザイン思考の活用に関しての展望を述べた。技術ありきの開発では、開発が開始すると技術的な課題と向き合う時間が長くなり、その技術開発の先にあるユーザーの姿が置き去りになってしまいがちであり、本研究でもそれが明らかになった。技術開発が進行する中で、企業がユーザーを置き去りにせず、顧客ニーズや市場の変化に柔軟に対応するために、常にユーザーの視点を意識するデザイン思考の手法を活用することが必要である。また、一つの分野に偏った専門知識だけでは、複雑化した現代社会における光産業の創出に必要な多様な課題に対処することは困難である。重要なことは、異なる専門性や背景を持つ人材との協力であり、多種多様な専門家でのチームづくりである。チームで取り組むことによって、光技術に固執することなく、互いの強みを活かしながら課題に取り組むことで、ユーザ・患者の抱える問題解決にマッチした製品やサービスを世に出すことができると確信するに至った。

# Technological Development of Laser Thrombolysis and its Business Analysis Based on Design Thinking

## Summary

This thesis describes the technological developments of a medical device for clinical applications and reviews the business strategies for commercialization of the device. These studies were undertaken by the author, working in the field of optical device manufacturing.

Cerebral infarction is a type of stroke in which a blood vessel in the brain is clogged. Treatment of acute cerebral infarction requires rapid removal of the thrombus while minimizing side effects such as intracranial hemorrhage. The medical device described in this thesis uses a 532 nm pulsed laser to remove a thrombus in the brain and treat cerebral infarction with a bubble generated by laser irradiation (laser-induced bubble) and is thus called a "laser thrombolysis treatment system." In this treatment, a catheter with a built-in optical fiber is inserted into a cerebral blood vessel and delivered to the site of the thrombus, after which direct laser irradiation removes the thrombus. Using the wavelength of 532 nm, which is a high-absorbance wavelength for thrombi and a low-absorbance wavelength for the vessel wall, small blood vessels can be treated without damaging the vessel wall.

This device development has a history of more than 20 years. The 2.5-year human trial that began in the 16th year of the development revealed that it was not easy to confirm whether the pulsed laser irradiation effectively hit the thrombus, which was possible in prior animal experiments. Thus, the author realized the need for a catheter manipulation method that keeps the distance between the pulsed laser and the thrombus within an effective range. Therefore, the initial objective of this study was "to develop a method of maintaining the 532 nm laser pulse within an appropriate distance of the thrombus in the blood vessel."

Meanwhile, turning to the clinical market, more than 20 years have passed since the start of the development, and competing methods that did not exist at the beginning of the development have emerged. These competitors have been steadily accumulating medical evidence of therapeutic efficacy; thus, we faced the severe risk that the position of our device in the thrombolytic therapy market might be in jeopardy. In addition, further development was anticipated to take even longer if no measures were taken. To address this business issue, the author focused on "Biodesign," a medical device development method based on design thinking, which has been attracting attention in recent years. Thus, the second objective of this study was set, aiming "to analyze the marketability of the medical device with prolonged development using Biodesign, and to formulate business strategies for developing the medical device."

This thesis consists of the following four chapters.

In Chapter 1, as an introduction, the author describes laser thrombolysis and compares

it with typical medical devices using intravascular laser irradiation, similar to laser thrombolysis. The purpose of this study and the organization of this thesis are described at the end of this chapter. Current treatments for cerebral infarction are presented and compared with laser thrombolysis. The author also mentions the challenges in developing new medical devices in Japan and 'design thinking,' which has been attracting attention in recent years. Japanese companies have a low global market share ( $\sim 4\%$ ) in the field of therapeutic devices. Moreover, there is a need to promote collaboration between medicine and industries. However, there are often failures due to the gap between market needs and products; thus, incorporating design-thinking-based medical device development is necessary.

Chapter 2 focuses on the first aim of this study concerning the technological development, that is, the development of a method for catheter positioning during 532 nm laser irradiation, which is not feasible with existing catheter positioning methods. The method is necessary for the clinical application of laser thrombolysis. First, past studies on laser-induced bubble generation, a characteristic of the laser thrombolysis system, are outlined. Computer simulation of light propagation confirmed that the distance between the tip of the optical fiber and the thrombus surface must be appropriate. The author focused on the returned light, the light traveling backward through the optical fiber, and clarified that the change in the intensity of the returned light was caused by contact of the tip of the optical fiber with some material. A ray-tracing computer simulation revealed that the returned light did not originate from backscattering inside the bubble ( $\sim 0.04\%$ ) but from Fresnel reflection. Using a high-speed camera, the author observed the dynamics of the laser-induced bubbles when a pseudo-thrombus was irradiated with a pulsed laser, demonstrating that the change in the Fresnel-reflected light intensity came from the dynamics of the laser-induced bubbles. Furthermore, to confirm whether the change in the Fresnel-reflected light intensity could be used for catheter positioning, the author evaluated the change in the Fresnel-reflected intensity with variation of the distance between the catheter tip and the pseudo-thrombus. The degree of attenuation of the intensity of the Fresnel reflected light decreased as the catheter tip approached the thrombus, indicating that the degree of attenuation could be used as an indicator for catheter positioning. Monitoring the change in this indicator enabled identification of the disappearance of the thrombus near the catheter tip under laser irradiation and thus allowed proper positioning of the catheter during laser irradiation.

In Chapter 3, the author describes the analysis of the laser thrombolysis system over 20 years of development based on Biodesign. First, the development history and changes in the external environment are summarized. The laws, regulations, and insurance related to the medical device business are outlined. To analyze the feasibility of the development from the business perspective, the author employed "Need Statement," which expresses the needs and the direction of the solution, "understanding target diseases," "GAP analysis," "stakeholder analysis," and "Need Criteria." Profitability from the viewpoint of each stakeholder was also considered.

Taken together, the results revealed that the initial concept for the developed system leads to fewer complications compared with existing thrombolytic agents, but the developed system has become less advantageous than recent mechanical thrombectomy in that the number of patients is limited and there are cost issues arising from the delay in responding to changes

in the clinical environment due to the prolonged development process. Future development strategies will require reinvestigating the current clinical environment, reformulating the need statement and the need criteria, unveiling discrepancies with the laser thrombolysis system, and ensuring that drastic revision of the concept is undertaken if necessary. It was concluded that the development was prolonged because the system was positioned as "diversification" for the company and because R&D management was performed in a field of inexperience. Therefore, the author concluded that to prevent further prolongation of the development, it is important to introduce phased project management and to incorporate Biodesign, which manages risks in the latter half of the development in its initial stage.

In Chapter 4, the author summarizes this thesis and discusses future prospects. At the time of writing this thesis, there are no plans to investigate the market suitability of the developed device or to make drastic improvements to the device. However, this study revealed that a drastic cost reduction of the device is necessary, and that many of the patients who were initially expected to be treated with the device were already being treated with mechanical thrombectomy, for which medical evidence of safety and efficacy has been accumulated. Based on the analyses in this study, a future strategy is formulated consisting of the following four parts: (1) Observing medical practice to identify medical needs and patient segments that are not being met by mechanical thrombectomy, (2) analyzing the observed data based primarily on Biodesign, (3) delineating the requirements for achieving economic success, and (4) utilizing the stage-gate process in each development step to prevent prolonged development.

The author finally describes the prospects regarding the use of design thinking for creating photonics industries. In technology-driven development, once development starts, companies tend to spend a lot of time confronting technological issues and lose sight of the customers/patients, as is the case in this study. For companies to respond flexibly to changes in customers' needs and markets without leaving customers/patients behind as technological development proceeds, design thinking is a necessary tool that is always aware of customers'/patients' perspectives. Moreover, addressing the diverse issues required for creating photonics industries in today's increasingly complex society is difficult as there is a bias toward a single field of expertise. Cooperating with people having different specialties and backgrounds and building a team of diverse experts is crucial. The author is convinced that by working as a team, we can commercialize products and services that match customers'/patients' needs by tackling the challenges while leveraging each other's strengths, rather than sticking solely to photonics technology.

# 目次

<b>第 1 章 序論</b>	<b>2</b>
1.1 はじめに	2
1.2 レーザ血栓溶解方式	4
1.3 レーザを用いた医療機器	6
1.4 脳梗塞と治療法	12
1.5 新規医療機器の課題	13
1.5.1 日本の新規医療機器開発における課題	13
1.5.2 医療機器の開発期間と成功率合い	15
1.5.3 デザイン思考の重要性	15
1.5.4 デザイン思考型医療機器開発実現の課題	16
1.6 研究目的	18
1.7 本論文の構成	19
<b>第 2 章 パルスレーザー照射中のカテーテル位置調整法の開発</b>	<b>20</b>
2.1 はじめに	20
2.1.1 生体内カテーテル位置調整の既存方式	21
2.1.2 レーザ誘起気泡の特徴	22
2.2 初期段階の手法評価	24
2.2.1 実験 1: 光ファイバ先端と血栓の距離とレーザー誘起気泡生成の関係	24
2.2.2 実験 2: 静的な状態での戻り光の強度変化	30
2.3 フレネル反射を利用したカテーテル位置調整法の開発	34
2.3.1 フレネル反射の利用と原理	34
2.3.2 フレネル反射を用いたセンシング	38
2.3.3 実験 3: 気泡中の後方散乱光の光学シミュレーション	39
2.3.4 実験 4: フレネル反射を用いたレーザー誘起気泡動態評価	43
2.3.5 実験 5: フレネル反射の時間変化とカテーテルの位置の関係	48
2.3.6 実験 6: パルスレーザー連続照射中の指標値 $t_N$ の変化	51
2.4 まとめ	52



<b>第 3 章 長期に亘る医療機器開発の事例研究</b>	<b>55</b>
3.1 はじめに	55
3.2 分析の枠組み：バイオデザイン (Biodesign)	55
3.3 医療機器の種別と保険償還	60
3.4 公的保険制度の特徴	61
3.5 事例研究	63
3.5.1 事例の概要	63
3.5.2 病態の基礎の理解	66
3.5.3 ニードステートメント	68
3.5.4 GAP 分析	68
3.5.5 既存市場の理解	72
3.5.6 既存治療法	74
3.5.7 ステークホルダー分析	78
(1) 国の視点	78
(2) 病院の視点	81
(3) 医師の視点	84
(4) 製造販売業者の視点	86
(5) 製造業者の視点	91
(6) ステークホルダー分析のまとめ	96
3.5.8 ニードクライテリア	97
3.5.9 レーザ血栓溶解方式のコスト構造	97
3.5.10 ビジネス戦略	99
3.6 本章のまとめ	103
<b>第 4 章 結論</b>	<b>104</b>
4.1 本研究のまとめ	104
4.2 本研究の結論	107
4.3 今後の事業計画	107
4.4 光産業創成におけるデザイン思考の位置付け	108
<b>第 5 章 業績</b>	<b>110</b>
<b>謝辞</b>	<b>113</b>
<b>参考文献</b>	<b>114</b>

# 目次

1.1	血栓と血管の吸収スペクトル. [2] を基に筆者作成 . . . . .	4
1.2	レーザー血栓溶解方式におけるレーザー誘起気泡の動態. [3] より引用 . . . . .	5
1.3	開発中のレーザー血栓溶解治療システム . . . . .	6
1.4	日本におけるレーザー関連医療機器の大別 . . . . .	7
1.5	CVX-300-P. [8] より引用 . . . . .	8
1.6	Leonardo Bonsai 1470. [12][13] より引用 . . . . .	9
1.7	VENOLASER. [14] より引用 . . . . .	10
1.8	エンドサームレーザー 1470. [15] より引用 . . . . .	11
1.9	診断機器・治療機器の市場規模と利益率の比較. [18] より引用 . . . . .	13
1.10	診断機器・治療機器の日系企業の世界シェア. [18] から筆者作成 . . . . .	14
1.11	デザイン思考のトレンドの推移 . . . . .	16
2.1	硬度の異なる壁面間でのレーザー誘起気泡の挙動. [43] より許可を得て引用 . . . . .	23
2.2	レーザー密度が一様分布の場合の血栓に対する吸収シミュレーション . . . . .	26
2.3	レーザー密度がガウス分布場合の血栓に対する吸収シミュレーション . . . . .	27
2.4	一様分布の場合における気化に必要な熱量に対する比率 . . . . .	28
2.5	ガウス分布の場合における気化に必要な熱量に対する比率 . . . . .	29
2.6	戻り光の検出光学系 . . . . .	30
2.7	戻り光強度と光ファイバ先端の状態変化 . . . . .	31
2.8	光ファイバ先端の状況 . . . . .	32
2.9	光ファイバ先端の状況と戻り光強度の違い . . . . .	33
2.10	入射光、反射光、透過光の関係 . . . . .	34
2.11	磁場成分の分解 . . . . .	35
2.12	フレネル反射 (垂直入射の場合) . . . . .	36
2.13	想定する気泡内での戻り光の例 . . . . .	40
2.14	光線シミュレーションの結果の一例 . . . . .	41
2.15	光源に戻るレーザーの相対強度 . . . . .	41
2.16	レーザー誘起気泡発生時のフレネル反射評価光学系 . . . . .	43
2.17	照射対象 . . . . .	44

2.18	シリコンチューブ内で擬似血栓に照射時のフレネル反射光変化と気泡動態 . . . . .	45
2.19	ガラス管内で擬似血栓に照射時のフレネル反射光変化と気泡動態 . . . . .	46
2.20	光ファイバもしくはカテーテル先端と擬似血栓の距離を変化させた場合のフレネル反射光の変化。B および D は指標値 $t_N$ の変化 . . . . .	49
2.21	パルスレーザー照射中にカテーテルを前進させた場合の指標値の推移 . . . . .	51
3.1	バイオデザインのフレームワーク. [62] より引用 . . . . .	56
3.2	GAP 分析の一例 . . . . .	59
3.3	診療報酬の仕組み . . . . .	61
3.4	脳梗塞の種類. [78] を参考に筆者作製 . . . . .	66
3.5	脳梗塞の内訳. [80] より引用 . . . . .	67
3.6	回収された脳血栓の組成. [84] より引用 . . . . .	68
3.7	GAP 分析:90 日後の転帰良好 × 償還価格 . . . . .	69
3.8	GAP 分析:90 日後の転帰良好 × カテーテル直径 . . . . .	70
3.9	GAP 分析:90 日後の転帰良好 × 有害事象 . . . . .	71
3.10	GAP 分析:90 日後の転帰良好 × 手技直後の再灌流率 . . . . .	71
3.11	脳血栓回収カテーテルの国内シェアの推移 . . . . .	76
3.12	脳血栓回収カテーテルの国内売上数量の推移 (本数) . . . . .	76
3.13	脳血栓回収カテーテルの国内売上金額の推移 . . . . .	77
3.14	新規特定保険医療材料の保険償還価格の枠組み . . . . .	79
3.15	病院が損をしないレーザー装置価格と診療報酬の関係 . . . . .	83
3.16	製造販売業の 10 年間の利益シミュレーション (病院あたりの患者年間 12 名) . . . . .	88
3.17	製造販売業の 10 年間の利益シミュレーション (病院あたりの患者年間 6 名) . . . . .	89
3.18	ペーパーユースの場合の製造販売業の 10 年間の利益 (年間患者数 12 名の場合) . . . . .	91
3.19	ペーパーユースの場合の製造販売業の 10 年間の利益 (年間患者数 6 名の場合) . . . . .	92
3.20	ロイヤリティ率 3.7 % の場合 (病院あたりの患者数 12 名) . . . . .	93
3.21	ロイヤリティ率 3.7 % の場合 (病院あたりの患者数 6 名) . . . . .	94
3.22	ロイヤリティ率 0.5 % の場合 . . . . .	95
3.23	レーザー発振部のコスト構造 . . . . .	98
4.1	これまでの計画と今後の計画 . . . . .	108

# 表目次

1.1	レーザー血栓溶解方式と他方式の対比 . . . . .	12
2.1	開発した方式と既存方式の比較 . . . . .	53
3.1	開発経過 . . . . .	65
3.2	血栓の形成に関わる要因 . . . . .	67
3.3	国立循環器病研究センターの急性期血管内治療 (脳血管部門) の治療実績 . . . . .	72
3.4	中部地域の急性期血栓回収療法の実施件数 [89] から筆者作成 . . . . .	73
3.5	ステークホルダーの影響力と考え . . . . .	78
3.6	原価計算方式の計算方法の一例 . . . . .	80
3.7	病院視点での変数 . . . . .	82
3.8	病院単位での年間実施手術数と利益化可能なレーザー装置価格の関係 . . . . .	84
3.9	製造販売側の視点での変数 . . . . .	87
3.10	ニードクライテリア . . . . .	97
3.11	量産設計モデルとコストの相対変化 . . . . .	98

# 第1章

## 序論

### 1.1 はじめに

筆者は所属企業である光関連の電子部品・機器メーカーにおいて、レーザを用いた新たな医療機器の研究開発に携わっている。所属企業の主たる製品は、光学センサや光源、それらの素子に駆動基板を加えたモジュールであり、BtoB ビジネス業態をとっており、医療機器は所属企業にとって主たる収益源ではない。このような中で所属企業がレーザを用いた新たな医療機器を開発する目的のビジョンは、光技術の新しい応用先を築くことで光技術に新たな価値をもたらし、世界に新たな産業を生み出すことである。

筆者に与えられた現在のミッションは、脳梗塞という重大な疾患に対して新しい光技術に基づいた従来の治療法よりも簡便かつ安全な治療法を提供し、より多くの人々の健康と幸せに貢献することである。当該ミッションとして、脳梗塞の原因となっている血栓を除去するために光ファイバを内蔵したカテーテルを血管に挿入し血栓近傍までカテーテルを送達し、血栓に対してレーザを照射することで血栓を除去する方法として開発を進めている。

一方で、当該機器開発は長期に亘っている。研究開発は筆者が入社する前から始まっており、現時点において20年以上を要している。長期化した要因の一つに、医療機器開発は機器を製造できればすぐに市場に投入可能とはならず、医療機器の種別によっては規制当局である独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)からの承認が必要である点が挙げられる。医療機器という特性上、他の事業領域と比べて上市までに時間を要してしまうことは致し方ないことではある。しかし、四半世紀近く経ち外部環境も大きく変化している中において当該機器の開発を継続したとして市場優位性があり、持続可能な事業が行えるのか漠然とした不安があった。

また、当該機器は過去に一度治験を実施し数人の患者に対して使用したが、ヒトへの使用経験から解決すべき問題点が明らかになった。それは、脳血管内という目視できない環境下において、パルスレーザを血栓に当て続けるようにカテーテルを操作することが想定よりも困難であるという点である。治験実施前の動物実験では、パルスレーザが血栓に照射された際に発生するレーザ

誘起気泡発生の有無を、破裂音やカテーテルを操作する手元に伝わる衝撃を利用して把握し、カテーテル操作の参考としていた。しかし、ヒト治験においてはこれらの把握が困難であることが明らかになったのである。

そこで本論文では、筆者が取り組んだ現在の機器が抱えるこのカテーテル操作における問題を解決するための技術開発と、デザイン思考を取り入れた医療機器開発メソッドの視点による現状分析により、開発が長期化した機器開発に必要な戦略を立案する。

本章では、筆者に与えられた医療機器開発に関わる背景を述べる。まず、医療機器事業の戦略立案に必要な法制度の理解、レーザを用いた医療機器の歴史、日本における医療機器開発の課題や重要な開発スキームについて述べる。

## 1.2 レーザ血栓溶解方式

レーザーを用いて血管に詰まった血栓を除去する手法は古くから注目されており、初期の研究の一つとして LaMuraglia らの研究が挙げられる [1]。彼らは波長 482 nm、パルス幅 1  $\mu$  秒の色素レーザーを用いて血栓や静脈・動脈組織へレーザー照射を行い、周囲の血管組織に損傷を与えずに血栓を除去できる可能性を示した。その後、Sathyam らは波長 400 nm から 600 nm における血栓溶解に最適な波長やレーザー発振のパラメータの検討を行い、波長 410 nm から 590 nm が血管内の血栓除去に適しているとした [2]。

筆者の所属企業は 2001 年ごろに Sathyam らの研究グループから本手法の紹介を受け、開発を開始した。諸般の事情により共同開発ではなく、所属企業の中央研究所研究員（非筆者）が、Sathyam らの手法や装置を参考に知的財産に抵触しないよう留意しながら基礎研究を進めた。この基礎研究の結果は Yamashita らによって報告されている [3]。Yamashita らのレーザー血栓溶解方式では、光ファイバを内蔵したカテーテルを血管に挿入し、532 nm のパルスレーザーを血栓に照射することで発生するレーザー誘起気泡により物理的に血栓を切削除去したとしている。

本手法は血管を傷つけずに血栓のみを除去できるという特徴を持つ。これは、心原性脳塞栓症の原因となる血栓が赤血球やフィブリンに富んだ赤色血栓で構成されていることに起因している [4]。図 1.1 に示すように、赤色血栓が 532 nm に高い吸収係数を持つ一方で血管壁は低い吸収係数を持つことから、532 nm のパルスレーザー照射が血管に対して影響を与えないのである [2]。

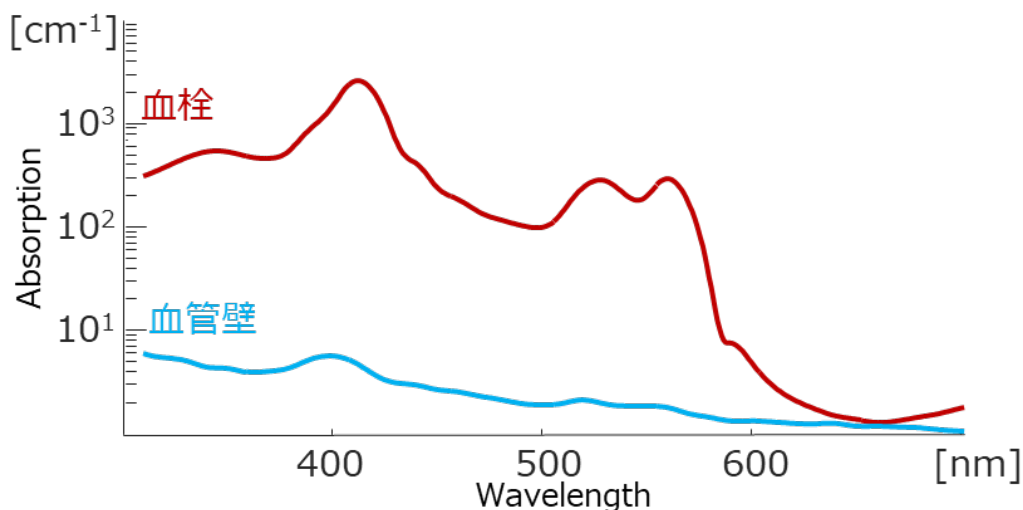


図 1.1 血栓と血管の吸収スペクトル. [2] を基に筆者作成

本方式における波長 532 nm レーザの血栓への照射のエネルギーは、主に赤血球により吸収されて熱となり周囲の水分を加熱して気泡（レーザー誘起気泡）を発生させると考えられる。レーザー誘起気泡は生成から 1000  $\mu$  秒以下で消失するものの（図 1.2）、気泡の拡張により血栓を構成するフィ

グリーンネットが破壊され血栓が切削され血栓を小さくできるものと解釈している。山下らは、532 nm パルスレーザーのパルス幅とエネルギーを変化させた場合の色素ゼラチンファントム内に生成されるレーザー誘起気泡の大きさを比較した。結果としてパルスあたりのエネルギーが4 mJ の場合にはパルス幅の違いによる気泡サイズの差は見られなかった。一方、8 mJ、16 mJ の場合にはパルス幅 100  $\mu$  秒は 200  $\mu$  秒に比べ有意に大きな気泡が生成されたと報告している [3]。

エネルギーの吸収は血液に対しても同様に起こる。しかし、治療時にはカテーテル先端と血栓との間の空間は、カテーテル先端から継続吐出される生理食塩水等の灌流液で充たされる。また、梗塞部より近位(心臓側)の頸動脈付近でバルーンカテーテルが展開されるため心臓からの血液流入が遮断される。これらの理由により、血栓近傍まで到達したカテーテル先端周囲において532 nm パルスレーザーに反応する物体は血栓のみになると考えている。

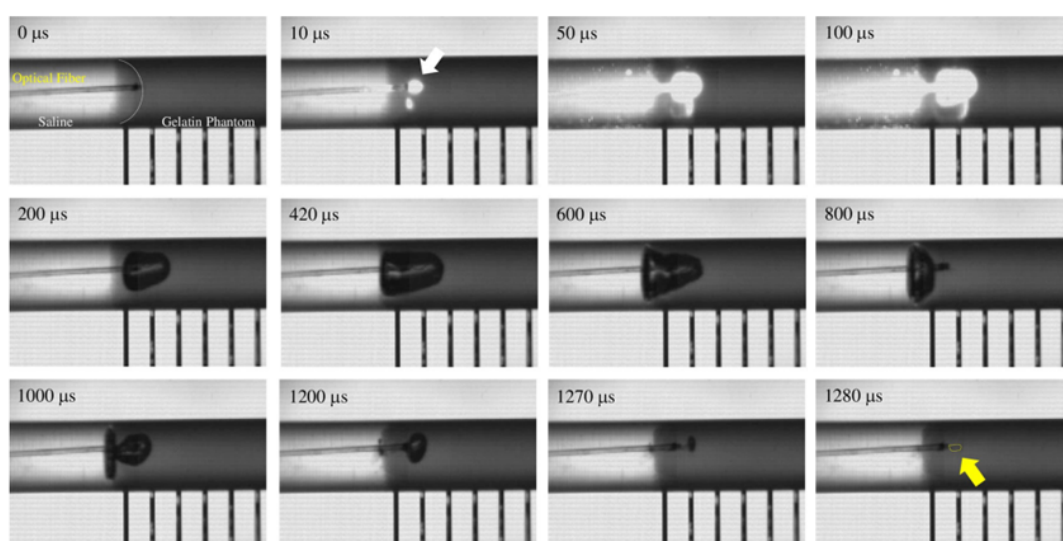


図 1.2 レーザ血栓溶解方式におけるレーザー誘起気泡の動態. [3] より引用

筆者らはこれらの背景をもとに、これまでレーザー装置及び光ファイバ一体型カテーテルの開発を行ってきた(図 1.3)。レーザー装置は、Nd:YAG の 2 倍高調波により生成した波長 532 nm レーザ、パルス幅 100  $\mu$ s、繰り返し周波数 5 Hz、平均出力 30 mW を用いた。光ファイバ一体型カテーテルは、血管内に挿入するシャフト部分はナイロン、ポリイミドで構成し、先端にプラチナ素材の X 線不透過性マーカを配置した。先端から約 15 cm をより柔軟になるような工夫を施し、表面全体を親水性コートした。シャフト部内部は異なるサイズのダブルルーメン(内腔)構造をもつ。大きい内腔は、532 nm レーザ照射中の排熱や破砕物排出を目的とする灌流液吐出機構に加えてガイドワイヤ挿入用のメインルーメンを備えた。シャフト先端の外径は 0.9 mm 以下とし、狭い内腔には光ファイバを封入した。NA 0.22 の光ファイバの先端は研磨されたものを用いている。レーザー装置に接続するため、光ファイバの逆端に FC コネクタを備えた構成とした。



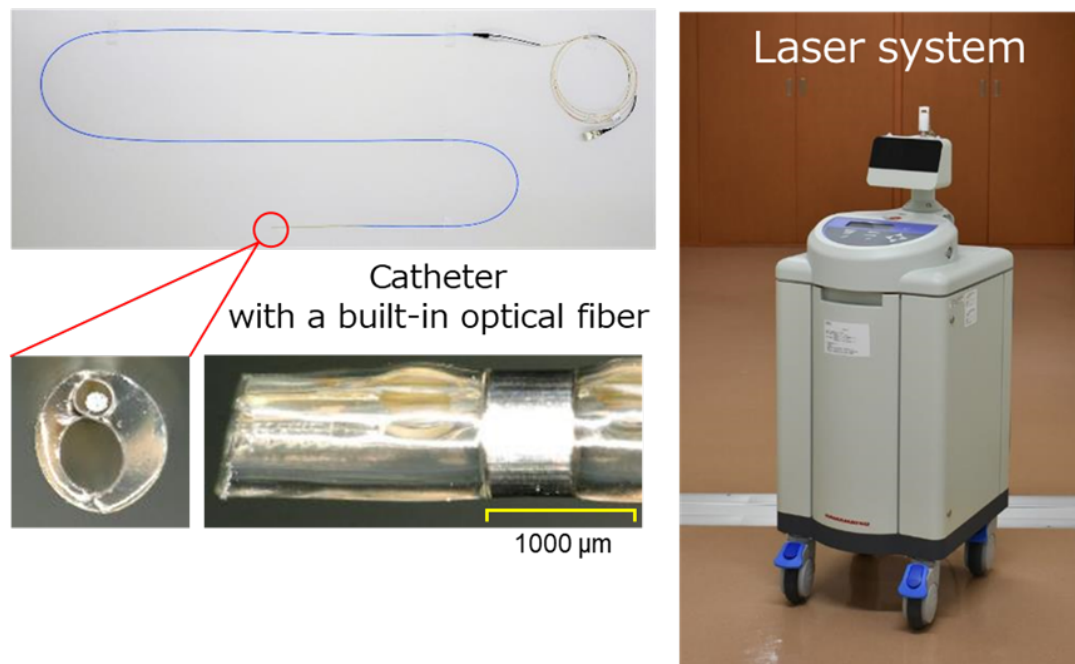


図 1.3 開発中のレーザー血栓溶解治療システム

### 1.3 レーザを用いた医療機器

現在の医療現場においてレーザーを用いた様々な医療機器が使用されている。レーザーを用いた最初の医療応用は 1960 年代前半に遡るといふ [5]。1961 年に米国の Charles J. Campbell らはルビーレーザーを用いて網膜上の腫瘍を除去した。1963 年には Leon Goldman らはルビーレーザーの皮膚に対する効用としてタトゥーの除去に使用したことを報告している。これらルビーレーザーから始まったレーザーの医療応用は、様々な光学的性質により今日においては、蛍光マーカ物質の励起源として用いることによる細胞の組織分析や生理学的検査、ビームプロファイルを工夫することによる光ピンセット、フェムト秒エキシマレーザーによるレーシック手術、そしてパルスレーザー、色素レーザー、CO<sub>2</sub> レーザ、Nd:YAG レーザによる皮膚疾患や美容医療への応用、Hol:YAG レーザによる腎臓結石の除去、Ho:YAG レーザや Tm:YAG レーザによる尿道、膀胱、尿管腎臓などからの腫瘍切除などに利用されている。

そして今日の日本においては 500 を超えるレーザーを用いた、もしくはレーザーに関わる何かしらの医療機器が独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以降 PMDA) の許認可を受けて市場に出回っている。筆者はこれらレーザー医療機器を一般名称を基に大別した (図 1.4)。日本における医療機器の一般名称は、その医療機器の一般的な名前やカテゴリを指す。“一般名称”は、医療機器の特定のブランドやメーカーに関係なく、その機器がどのような種類の医療用途に使用されるかを一般的に表すカテゴリである。これにより、異なるメーカーが同じタイプの医療機器を製造し

ている場合、それらの機器を同一の種類であると認識できる。最も多かったのは眼科領域だった。続いて、ダイオードレーザー、炭酸ガスレーザー、Nd:YAG レーザ、と続いた。光源名として表現される医療機器は、診療科や疾患に紐づく装置ではなく、レーザーにより焼灼や蒸散を様々な疾患に使う汎用的な医療機器といえる。

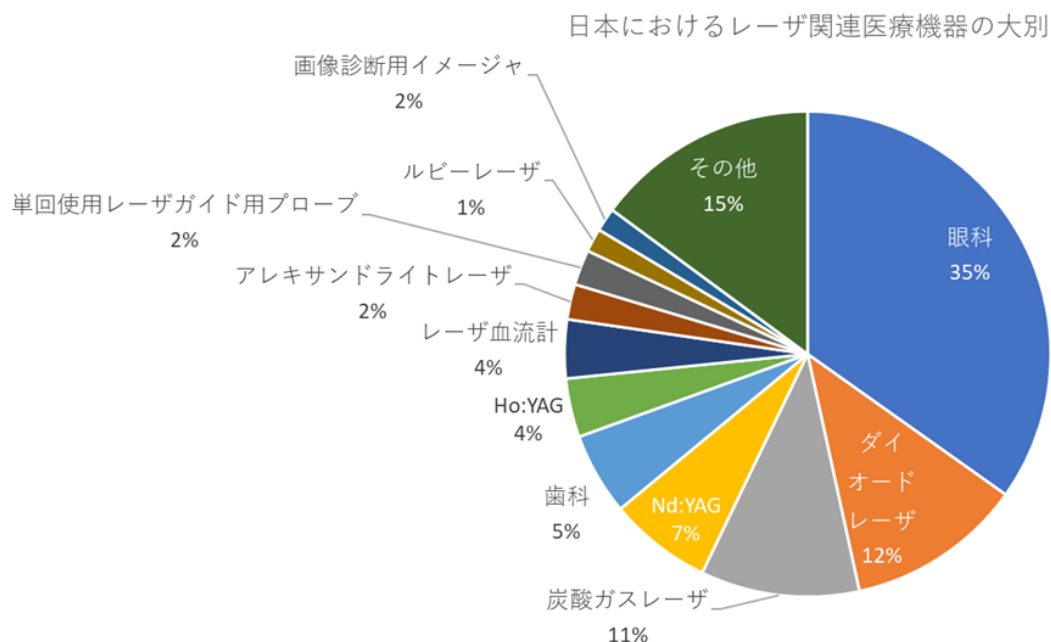


図 1.4 日本におけるレーザー関連医療機器の大別

近年承認されたレーザーを用いた医療機器に関しては土田が調査を行っている [6]。令和 2 年 1 月から令和 4 年 3 月までに承認された医療機器は 19 種類ある。19 種のうち 8 種が減毛に関する機器、6 種が母斑や刺青などの皮膚の疾患に関する機器、4 種が何らかの生体組織の切開・止血凝固・蒸散に関する機器、1 種が眼疾患に関する機器であった。

このように、レーザーを用いた医療機器は眼疾患、歯疾患、皮膚疾患に関わる物が大半であり、光産業を広げていくためにはこれまでレーザーが活用されていなかった疾患や治療領域への機器の導入が必要であるとも考える。

ここで、筆者が開発中の機器はカテーテルを用いた機器である。当該機器の詳細は後述するが、レーザーとカテーテルを組み合わせた手法で医療機器として認められているものは 2 種類ある。冠動脈形成のためのエキシマレーザー [7] [8]、下肢静脈瘤のための近赤外線レーザーである。以下これら 2 種に当てはまる医療機器の詳細を記述する。

#### 【エキシマレーザー】

名称	エキシマレーザー血管形成装置
型番	CVX-300-P
承認番号	21300BZY00528000

価格	\$250,000(1993 年時点)
波長	308 nm
重量	295 Kg
出力	30 ~ 60 mJ/mm <sup>2</sup>
カテーテル外径	2.0 ~ 2.3 mm



図 1.5 CVX-300-P. [8] より引用

-併用品-

名称	承認番号	償還価格
エキシマレーザ 心内リード 抜去システム	22000BZX00968000	311,000 円
リード ロッキング デバイス キット	22300BZX00190000	91,000 円
エキシマレーザ 血管形成用 OS カテーテル	21900BZY00070000	207,000 円
エキシマレーザ 血管形成用レーザ カテーテル	21300BZY00527000	207,000 円
Bridge オクリュージョンバルーンカテーテル	23000BZI00035000	18,400 円

本品は、PTCA(経皮的冠動脈形成術) 困難病変に対する冠動脈形成術、大腿膝窩動脈のステント内における再狭窄又は再開塞病変への血管内治療、あるいは植込み型ペースメーカー及び植込み型除細動器等のリード抜去術に対して使用される。装置(図 1.5)は高額であるが、治療件数は年間数百件程度あるため、病院は機器導入に掛かるコストの採算が取れていると考えられる。千葉西病院が公表している件数では 2019 年においてアテレクトミ件数として 228 件(ロータブレータ含む)、福岡徳洲会病院はエキシマレーザ冠動脈形成術の 2020 年実績として 64 件、長崎医療センターは 2014 年 9 月からの 6 ヶ月で 120 件としている [9] [10] [11]。消耗品であるカテーテルは特定保険医療材料であるため病院の財政に与える影響は無く、レーザ装置のコストは、年平均 100 件程度治療件数である中で”診療報酬 K548 経皮的冠動脈形成術(特殊カテーテルによるも

の)24270点”で賄っているとみられる。

【近赤外線レーザー】

名称	ELVeS レーザ 1470
承認番号	22600BZX00093000
型式	Leonardo Bonsai 1470、LB1470
価格	Rs 20 Lakhs, \$12,000
波長	1470 nm
重量	8.5 Kg
出力	6.5 ~ 10 W
製造販売元	株式会社インテグラル
製造元	セラムオプテック ゲーエムベーハ



図 1.6 Leonardo Bonsai 1470. [12][13] より引用

-併用品-

名称	ラディアル 2 リングファイバ、ラディアルスリム 2 リングファイバ
承認番号	22600BZX00093000
定価	50,000 円 (特定保険医療材料として保険点数はついていない)

_____	名称
VENOLASER TR 1470	
承認番号	30100BZX00042000
価格	750 万円
波長	1470 nm
重量	8 Kg
出力	15 W

製造販売元 株式会社ユニタック

-併用品-

名称 1 リングラディアルファイバ、1 リングラディアルスリムファイバ  
承認番号 30100BZX00042000  
定価 75,000 円 (特定保険医療材料として保険点数はついていない)  
カテーテル外径 1.27 ~ 1.85 mm



図 1.7 VENOLASER. [14] より引用

名称  
エンドサームレーザ、LSO1470 レーザ  
承認番号 22700BZX00311000  
価格 N/A  
波長 1470 nm  
重量 15 Kg  
出力 15 W  
製造販売元 株式会社メディコスヒラタ

-併用品-

名称 リングライト ファイバプローブ  
承認番号 22700BZX00311000  
定価 42,000 円 (特定保険医療材料として保険点数はついていない)  
カテーテル外径 1.0 ~ 1.8 mm

静脈弁不全を伴った伏在静脈内にレーザ光を照射し、熱的效果により血管を収縮・閉塞させて静脈逆流を止めることを目的としている (図 1.6、図 1.7、図 1.8)。レーザ光が静脈壁の水分に吸



図 1.8 エンドサームレーザー 1470. [15] より引用

収されて発熱することを原理として用いている。50 °C で静脈壁のコラーゲン遷移収縮が始まり、70 ~ 100 °C で壊死する。そして静脈壁の収縮と肥厚により血管内腔が収縮する。

診療行為は一足あたり”K617-4 下肢静脈瘤血管内焼灼術 10,200 点”で実施される。消耗品であるカテーテルは 42,000 円 ~ 75,000 円/本であり、特定保険医療材料として認められていないため、保険適用区分 A2(特定包括)(特定の診療報酬項目において包括的に評価されているもの)として診療報酬でカテーテル費用を賄っていると考えられる。定価と実売の乖離率は不明であり、実際にはより安価に販売されている可能性がある。

レーザー装置本体の価格は 750 万円 (VENOLASER) ではあるが、患者数が多いため装置コストを回収できている可能性が高い。お茶の水血管外科クリニックが公表している 2011 年 1 月から 2020 年 12 月までのレーザー治療件数は約 12,500 件である [16] ことから単純計算年平均 1,250 件と推定される。装置耐用年数が 6 年とされているため耐用年数期間中に 7,500 件が実施となることから患者一人当たり 1,000 円程度の装置価格負担と言える。治療自体は局所麻酔により 30 分程度で可能である。学会での認定を受けた医師と施設であれば小規模、中規模でのクリニックであっても実施が可能であることが脳血管治療と大きく異なる点である。

以上のように、既に市場に存在するレーザーとカテーテルを組み合わせたこれらの医療機器は、筆者らのレーザー血栓溶解方式とは想定する疾患、レーザー波長、エネルギー、カテーテル形状が異なっている。また、これらの医療機器の脳梗塞治療への応用を考えた場合、エキシマレーザー血管形成では発する紫外領域波長の光が生体を構成する蛋白質によく吸収され、分子結合に作用してこれを分解する。つまり血栓だけではなく血管にも影響が及ぶと考えられ、より一層の安全性が求められる脳の領域への適用は避けるべきだと考える。

また、赤外線を用いた方式では、熱により血管そのものを収縮・閉塞させることを目的としており、脳梗塞の治療に必要な血管の開通と逆の行為である。そのため本方式の脳梗塞治療への応用は難しいといえ、筆者らの方式の開発は医療現場にとって他のレーザーを用いた装置では対応できない全く新たな手法であるといえ、光産業の拡大にも寄与できると考える。

## 1.4 脳梗塞と治療法

脳梗塞は脳卒中の一種であり、脳の血管が詰まる病気を指す。詰まった血栓と血管の種類により、脳梗塞はさらに3種類に分類される。穿通枝と呼ばれる極めて細い血管が詰まる“ラクナ梗塞”、比較的太い動脈での動脈硬化やコレステロールの蓄積により血管が狭くなった場所に血流によどみにより血栓ができる“アテローム血栓性脳梗塞”、そして、心房細動などの心臓病により心臓でできた血の固まりがなにかの拍子に脳血栓まで移動し詰まる“心原性脳梗塞”である。詰まる血栓の性質はそれぞれで異なり、心原性脳梗塞を引き起こす血栓は静脈血栓と呼ばれる赤血球が豊富な血栓であると言われている。そして、レーザー血栓溶解方式は赤血球が豊富な血栓に対して有効であるため、これらの脳梗塞のなかでレーザー血栓溶解方式が対象とするのは心原性脳梗塞である。

現在の脳梗塞の治療法は投薬もしくは機械的血栓回収術の2種類に大別される。投薬では、遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator: rt-PA) が国内外で普及している。本薬剤は、血栓に特異的に吸着し血栓上でプラスミノゲンを、血栓溶解酵素活性を持つプラスミンに転化させる。安全度は93.9%、有用度は60%とされているが、静脈注射であるため全身性に作用し梗塞部位以外の予期せぬ場所での出血のリスクがある [17]。

機械的血栓回収術は、血栓とカテーテルを物理的に接触させ血栓を体外に取り出す方法である。2004年にらせん状のワイヤーを血栓に絡ませる方法が米国で認可され、2009年に日本にて承認された。その後、血栓を碎きながら吸引する方法も登場した。現在では自己拡張型と呼ばれる網目状の構造を持つワイヤーに絡ませる方法と血栓を直接吸引する方法が広く普及してきている。また、臨床上の工夫として、自己拡張型と直接吸引を同時に行う方法が Combined Method として採用されることもある。

これらの方式とレーザー血栓溶解方式の対比を表 1.1 に示す。有効性と安全性は治験にて統計的に評価する項目であるため“?”と表記した。レーザー血栓溶解方式は血管内壁の損傷リスクが低く手技が容易で局在性が高いという、既存の方法にはない特徴をもつ手法になると考える。

表 1.1 レーザー血栓溶解方式と他方式の対比

	レーザー血栓溶解方式	機械的血栓回収	投薬
局在性	○	○	×
有効性	?	◎	○
安全性	?	○	○
手技の容易度	○	△	◎
血管内壁の損傷リスク	低	中	低



なお、疾患の詳細に関しては 3.5.2 にて、個々の手法のコストや具体的な性能に関しては 3.5.6 にて述べる。

## 1.5 新規医療機器の課題

### 1.5.1 日本の新規医療機器開発における課題

経済産業省は 2023 年に日本における新規医療機器開発の課題として、①重点領域の設定、②競争優位性の確保の二点を挙げている [18]。①重点領域の設定では、事業化までに至らず死蔵されてしまった案件が多く存在し、エビデンスに基づいた開発ターゲットの決定より成功率を高める必要性を求めている。②競争優位性の確保では、国産診断機器は国際競争力がある一方で市場が成熟しているため大きな売上が期待できる治療機器に対する期待やソフトウェアを活用した新たな付加価値創造を求めている。

医療機器のうち診断機器と治療機器の市場規模の比較および推移を図 1.9 に示す。診断機器、治療機器も共に年々市場規模は増加しており、治療機器は診断機器の 2 倍近い市場規模を有していることがわかる。また、利益率も治療機器は診断機器よりも常に高いこともわかる。

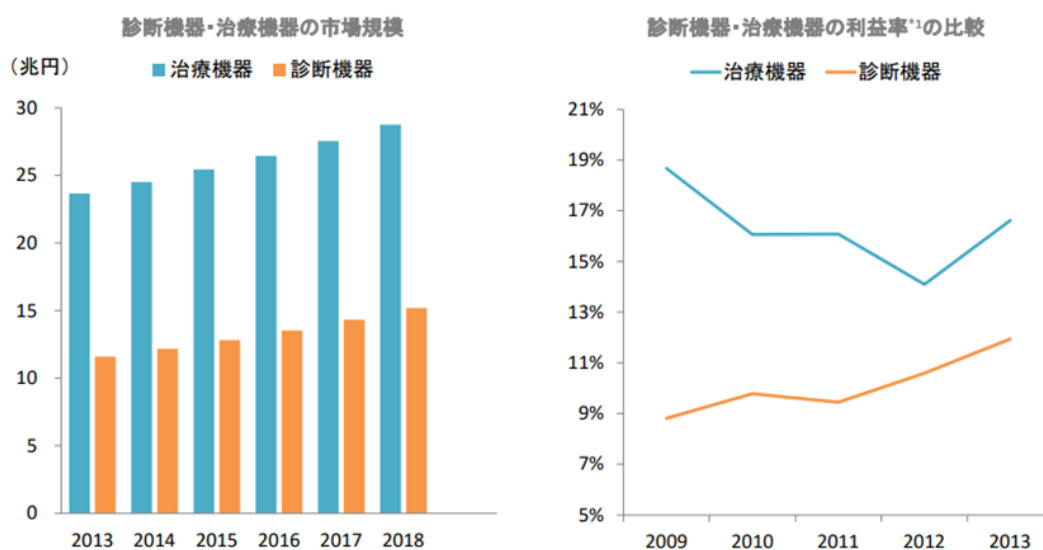


図 1.9 診断機器・治療機器の市場規模と利益率の比較. [18] より引用

しかしながら、この大きい市場規模、高い利益率を示す治療機器市場において、日本は診断機器で得られているほどのシェアを獲得できていない (図 1.10)。日系企業は、診断機器はグローバル市場において 15 % の市場を獲得できているのに対して、治療機器は 4 % 程度である。これを利益率の比較として単純計算した場合、売上金額は診断機器の約 25 % であり、利益率は 2013 年において診断機器の約 65 % であることから、日系企業の治療機器の利益金額は診断機器の利益金額の 16 % でしかない計算となる。



また、輸出入に関して輸入超過が継続していることも問題視されている。厚生労働省によると2015年の輸出額は約6,000億円であるのに対して輸入額は約1兆4,000億円、2020年は輸出額が約9,900億円に対して輸入額は約2兆6,400億円であったという [19] [20]。分野別にみると、診断系機器は輸出が上回っているが、治療系機器は輸入が上回っている。治療系機器を詳しくみると、心臓ペースメーカ、手術用機器、鋼製器具、冠動脈狭窄開通用ステント、人工関節などが国内市場の7割近くが輸入製である [21]。輸入超過は資金の国外流出であり特に、医療分野での輸入超過は公的保険の財源の国外流出である。そして他の分野での輸出超過による黒字により相殺されない場合には貿易収支に悪影響を及ぼし、時間の経過と共に通貨安に繋がる可能性がある。通貨安になると相対的に海外製の医療機器が高額になり、購入したくても購入できない状況や社会保障費のさらなる増加になる。そして海外製品への依存により国産治療機器で代替できない場合には、治療したいのにも関わらず機器を購入できないために治療ができないということになる。

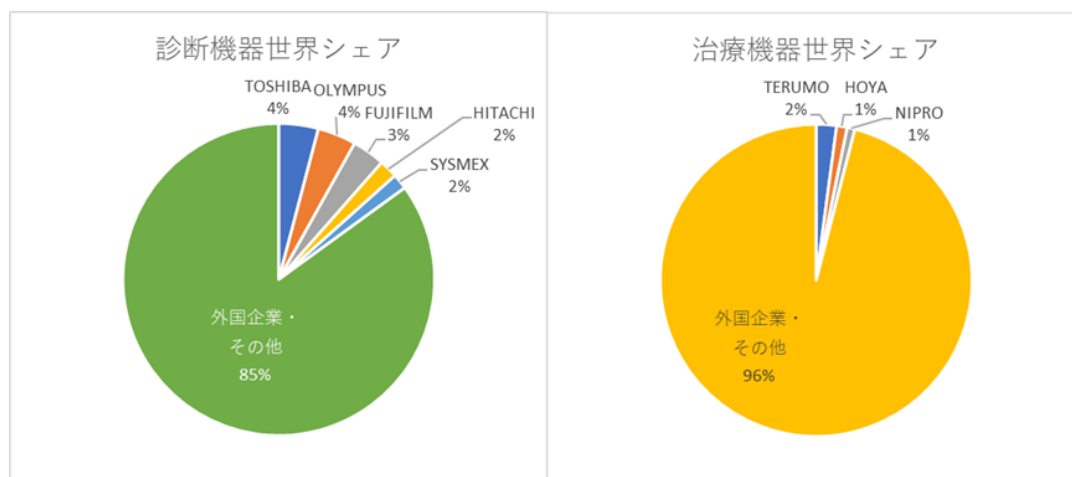


図 1.10 診断機器・治療機器の日系企業の世界シェア。[18] から筆者作成

このような情勢のなかで、日本医療研究開発機構 (AMED) は、市場競争力のある医療機器を創出していく必要があり、そのためには医工連携は不可欠だとしている。医工連携とは学問としての「医学」と「工学」ではなく、「医療現場 (医療機関) とものづくり企業 (工業界)」を指しており、日本のものづくり力を活かした医療機器の創出を強力に推進しようとしている [22]。一方で、医工連携においては典型的な失敗例が指摘されている。市場ニーズに合致しない機器やビジネスが成立しない医療機器を開発してしまう点である。特に異業種から医療機器業界に参入した場合に、実際の医療現場で求められているものを理解せずに技術本位で開発し、不必要に高性能・高価格となったり、法規制や治験への対応の難度が高くなり結果上市できないことがある。また、大学等の研究機関の研究者や医師自らが立ち上げた場合に、自身とその周囲しか使わないようなニッチ製品で開発費用を回収できない場合もあるという [23]。

## 1.5.2 医療機器の開発期間と成功率合い

自動車、重機械、化学、電気電子業界の研究開発事例を調査したところ、研究開発期間は業界、アンゾフのマトリックスでの位置づけ、開発牽引者の特性を反映している、つまり研究開発期間はその研究開発活動の経緯と状況を素直に反映するという。そして市場ニーズをもとに事業化開発を開始した場合には、発案・基礎研究から研究開発を開始した場合の半分の時間まで短縮できることがあることが報告されている [24]。

医療機器を含め新規機器の開発期間の長さビジネスとしての成功率に関して報告がなされている。たとえば、十分な試験と改良を行わずに新しい医療機器の市場投入を急ぐと、多くの場合、後々問題や失敗につながるが、逆に開発期間が長すぎることも問題となる。医療機器業界は変化のペースが速く競争が激しいため、製品開発に時間がかかりすぎると、機会損失や資源の浪費を招き、最終製品が市場に出回る頃には時代遅れになってしまう可能性がある。開発期間の短縮は、既存機器の漸進的な改善や反復と関連する傾向があるが、新しい機器やプラットフォームは、コンセプトから商業的なりリリースまで5年から10年という長い期間を必要とすることが多い [25]

## 1.5.3 デザイン思考の重要性

近年日本のビジネスの現場においてデザイン思考が注目を集めており、情報技術、製造業、サービス業など幅広い分野で導入が進んでいる。 [26]。図 1.11 に 2023 年 10 月時点での“デザイン思考”、“design thinking” の検索数の推移を示す。2023 年 10 月時点を 1 とした場合の相対値である。2014 年ごろから徐々に増加を見せている [27]。

デザイン思考とはデザイナーなどプロダクトをデザインする際の思考プロセスを課題解決に活用しようというもので、ユーザの満足・共感に重点を置くことなどが特徴である。日本においては“デザイン”という単語は“見た目”や“意匠”を指すものとして使われることが多いが、デザイン思考における“デザイン”とは“設計”に意味合いを置いている。また“設計”という単語もハードウェア/ソフトウェアの“モノ”の構造として物理的な意味合いよりも、“使われ方”、そしてその製品を使った人々の感情や暮らしそのものそして生き方までどう組み立てるか、という意味合いを持つと考える。

このデザイン思考には 1950 年代から 60 年代にまで遡る歴史があるがイノベーションを推進するためにデザイン思考を幅広く活用した事例として IDEO 社によるものがある [28]。IDEO の初期の成功の 1 つとして、1980 年の Apple の最初のマウスのデザインが挙げられる。IDEO の創設者である David Kelley は、Steve Jobs と共同で、ユーザーフレンドリーで視覚的に魅力的なマウスを開発した。その結果、画期的な今では当たり前と言えるデザインが生まれ、今日のパーソナル・コンピューティングをより身近なものにする上で重要な役割を果たした。1999 年に IDEO

は、スーパーマーケットチェーン Safeway のために、従来のショッピングカートの再設計に挑戦した。顧客とその行動を観察することで、IDEO はペインポイントを特定し、よりユーザーフレンドリーで効率的なショッピングカートを開発した。また特定のプロジェクトではないが、d.school (Stanford Institute of Design) が David Kelley と他のスタンフォード大学の教授陣によって設立され、デザイン思考教育とイノベーションの拠点となり、学生、教授陣、業界関係者のコラボレーションを促進している。これらの IDEO によるデザイン思考による製品開発は、人間中心設計やユーザーへの共感があったからこそ革新的なソリューションを生み出してきた実例と言える。

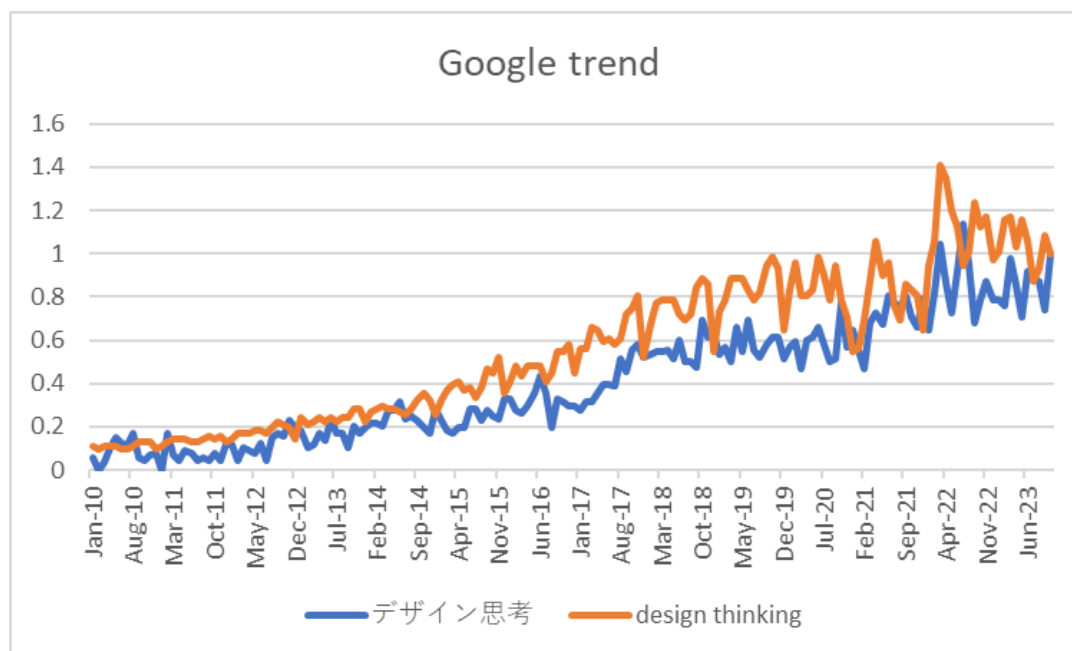


図 1.11 デザイン思考のトレンドの推移

#### 1.5.4 デザイン思考型医療機器開発実現の課題

デザイン思考が注目を集めている一方で、日本において多く採用される開発手法はウォーターフォール型であり、新製品や新サービス開発は技術 (シーズ) 志向になりがちであるといわれている [29]。また、日本では革新的な製品を生み出すことよりも漸進的な改善を重視する傾向にあるともいわれている [30]。ここでウォーターフォール型の開発はプロジェクト実行中の変更やフィードバックを許さない厳格な手法であり、チームが常に前進し続けることを前提としているため、予定外の問題点への対処や当初の予定にない変更や修正を加えることは困難であるといわれている [31]。そしてウォーターフォール型の開発アプローチは成果が明確な KPI である製造プロセスの改善には強いものの、顧客中心のアプローチを必要とするデザイン思考をこれらの手法に取り入れることは困難である可能性があるともいわれている [30]。技術 (シーズ) 志向においては、会社の強みと技術に焦点を当てており社内のアイデアや技術をもとに製品を開発するが、前提として

「顧客は製品がよくできていて優れた機能を備えていれば購入する」という考えに基づいている。そのため、ユーザのニーズや要望を考慮していない可能性があり作ってみたものの買ってもらえないという事態が起こりうる。

このような背景に加えて、デザイン思考を取り入れた医療機器開発が日本で普及する上での心理的な傾向の課題がある。原らはシリコンバレー流のクリエイティブな思考法を日本にそのまま導入することは難しいと述べており、その例にブレインストーミングや「Fail to First」を挙げている [32]。ブレインストーミングでは他者の意見を否定したり忤度したりすることなく意見を述べ合うことが推奨されるが、日本での年齢や立場といった縦の人間関係を中心とした環境では大胆な意見が出せなかったり、上司が期待する意見しか出せなかったりする。また、「Fail to First」とは「影響の小さいうちに早く失敗して次に繋げよう」という考え方であるが、心理的な不安や恐怖により軽々に実行できるものではない。このような心理的な影響に対してはシリコンバレーでは心理学の専門家が介入し対応しているが、日本ではビジネスの心理学の専門家が少なく開発の潜在的な失敗要因となっているケースも多いという。

根本的な心理的傾向の違いにおいては、日本人とアメリカ人の行動パターンの差異を Weisz らは主権的コントロール (primary control) と副次的コントロール (secondary control) の観点から比較検討している [33]。主権的コントロールとは現実を自分の望みに合わせるように変化させることで報酬を最大化し、副次的コントロールでは現実を受け入れることで報酬を最大化するという考えで、アメリカ人は主権的コントロールを、日本人は副次的コントロールを重視するという。主権的コントロールのビジネス分野での例として、アメリカ人の労働者が挙げられている。彼らはストライキをするなど使用者に対してより主張的で、現実を自分たちの望み通りに変えようとする傾向にあるという。副次的コントロールの例として日本の会社員が挙げられている。彼らは会社の成功を自分の成功として体験し上司や会社と一体感を得る傾向にあるという。このような心理的傾向の違いが、日本でデザイン思考のような現実をより良いものに変えていこうという行為への足かせになっている可能性がある。

## 1.6 研究目的

本研究の第一の目的は、現在レーザー血栓溶解治療システムが抱える技術的な課題である血管内において波長 532 nm パルスレーザーを血栓に対して適切な距離内でレーザー照射し続けるための手法の技術開発である。本研究の第二の目的は、長期化した医療機器開発をデザイン思考、特にバイオデザイン手法の視点で市場性を分析し長期化した医療機器開発に必要な戦略を示すことである。

第一の目的に対して、まず、レーザー照射と気泡生成の関係性を明らかにするために、光ファイバ先端と血栓表面との距離の変化が血栓に吸収されるエネルギーをどのように変化させるのかをコンピュータシミュレーションにより評価した。同時に既存の生体内でのカテーテル位置調整手法を比較し、既存の手法では目的に対応できないことを明らかにした。そして、血栓表面付近に配置した光ファイバ先端にレーザー照射によって発生するレーザー誘起気泡の光学特性を利用してカテーテル位置評価手法を開発・評価した。

第二の目的に対しては、まず分析の枠組みとして採用するバイオデザイン手法について調査した。そして、バイオデザイン手法で用いられる分析メソッドにて本開発事例を分析し、具体的な市場性について検討した。そして、それらの検討を通じて、長期化した医療機器開発が今後の開発で取れる戦略を示した。また、本来は開発開始時に持つべき視点であるデザイン思考を開発途中に用いることが有用であることについて考察し、光産業創成に有用であることについて論じた。

## 1.7 本論文の構成

本論文は以下の四章で構成される。

第一章では、序論として本研究の目的、本研究の事例が関わる事業領域である医療分野の特徴、新規医療機器開発の課題、および近年着目を集めている問題解決アプローチであるデザイン思考の概要について述べる。

第二章では、レーザー血栓溶解方式について概説し、本研究の第一の目標である技術開発について述べる。具体的には、光ファイバ先端で発生するレーザー誘起気泡の動態をフレネル反射光量変化として捉える手法を開発した。なお、本章で言及する技術的な内容は、国際学会での口頭発表内容を含んでいる。

第三章では、バイオデザイン手法を用いて分析し、レーザー血栓溶解治療システムを事例に長期化した医療機器開発の今後の戦略について述べる。

第四章では、本研究の振り返り、本研究の結論、今後の展望について述べる。

## 第2章

# パルスレーザー照射中のカテーテル位置調整法の開発

### 2.1 はじめに

レーザー血栓溶解治療システムは過去に一度治験を実施し数人の患者に対して使用しており、その中でカテーテル操作上の課題が医師から指摘された。それは、脳血管内という目視できない環境下においてパルスレーザーを血栓に当て続けるようにカテーテルを操作することが想定よりも困難であるという点である。治験実施前の動物実験時には、パルスレーザーが血栓に照射された際に発生するレーザー誘起気泡発生の有無を破裂音やカテーテルを操作する手元に伝わる衝撃によりパルスレーザーを血栓に照射できているかを把握しカテーテル操作の参考にできた。しかし、治験においてこれらの把握が困難であったのである。

そこで筆者はレーザー血栓溶解治療中にパルスレーザーを血栓に当て続けるための技術開発を行った。本技術開発に先立って、所属企業の研究所にていくつかの方式が検討されていた。その中で戻り光を利用する方法が筆者の所属部署に提案された。筆者は提案された手法を評価し、カテーテル位置調整法として利用するため、コンピュータシミュレーションや光学実験をおこなった。

まず、カテーテル先端を血栓表面近傍に位置し続けておく必要性を現場医師の意見だけでなく、コンピュータ・シミュレーションにより確認する必要がある。次に、研究所から提案された手法は原理が不明瞭であったため、提案手法の信号源を明らかにする光学実験やノイズとなり得る散乱光に関する光学シミュレーションを実施する。そして、本手法がカテーテル先端を常に血栓近傍に位置し続けておくための情報を提供可能かに関する擬似血栓を用いた実験を実施する。

なお、本章の記述や図表の一部は筆者の研究 [34] から許可を得て転載している。

### 2.1.1 生体内カテーテル位置調整の既存方式

レーザー血栓溶解方式を効率的に動作させるためには血管内にてカテーテル先端と血栓表面を近づけるようカテーテルの位置を調整しつづける必要がある。現行の医療現場におけるカテーテルの血管内での位置は、さまざまな技術や器具を用いて調整されることが多い。ここでは一般的な手法をいくつか述べる。

#### 透視

X線透視法は血管内のカテーテルの位置を可視化するために使用されるリアルタイムのX線画像技術である。X線に対して不透過な素材をカテーテルの素材として用いたり、主たる素材がX線に対して透過するものだとしても、先端付近にプラチナなどの生体に対して安全な金属を取り付けたりすることにより、X線透視下でも視認できるようにする。これにより、医師は必要に応じてカテーテルを誘導し、調整することができる。

#### 超音波

超音波画像はカテーテルの位置をモニタリングするために使用される。トランスデューサーと呼ばれる超音波プローブを目的とする血管付近の皮膚にあて超音波を照射し、反響音を取得し分析することで内部構造を画像化する。非侵襲的な方法であり、リアルタイムにカテーテルの位置を確認し、必要な調整を行うことができる。一方で、明瞭な画像が得られるかどうかはオペレーターの技量と経験に大きく依存する点や、深い深度の画像化が難しい点、解剖学的構造が複雑な領域では組織の区別が困難になる点が課題である。

#### 電磁ナビゲーション

体表面に装着したX-Y-Z座標軸に対応する3対の電極パッチから微小な電流を印加し、それぞれの座標で体内に挿入されたカテーテルの電極の電圧を測定しカテーテルの座標を決定する。もしくは、診察台に設置した3対以上の磁気発生装置からの距離をカテーテル先端の磁気センサで計測し、三点測量の原理より空間座標を決定する。患者付近の他の電子機器由来の電場の揺れや患者の体動が位置推定の精度低下に繋がる点、機器の高度な校正が必要になる点などが課題として挙げられる [35]。

#### 血管内画像診断

血管内超音波 (IVUS) や光干渉断層計 (OCT) は血管内部の高解像度画像を提供することができる。カテーテル側面方向周囲 360 度の血管内膜層の断層像を取得可能で、近年開発された Centuity 社の HF-OCT は先端の直径が 1.8 Fr の世界最小を実現している [36]。装置のセットアップや操作手技自体や、組織性状の読影に習熟が必要である点が課題として挙げられる [37]。

ここでレーザー血栓溶解方式においては、カテーテル先端と血栓との距離関係がパルスレーザー照



射の都度変化するため、透視法に基づく血栓位置に対してカテーテルの現在位置を調整するのは正確性において不十分である。超音波検査は、超音波が頭蓋骨を通過する際の大幅な減衰と位相の歪みにより正確に画像化することが困難である。そのため、脳梗塞で対象となる血管が頭蓋骨内部であることから、超音波検査の適用は難しい [38] [39]。電磁ナビゲーションや血管内画像診断は、カテーテル先端に追加のセンサや電極が必要となり、内径 1 ~ 2 mm 程度の脳血管内でレーザ血栓溶解方式のカテーテルとの併用は難しい。

これらの理由から、術者が造影剤を用いずにパルスレーザ照射中のカテーテル先端と血栓との位置関係が適切に保たれていることをリアルタイムに把握し、カテーテルを操作させる新たなモニタリングシステムの開発が求められていると考える。

## 2.1.2 レーザ誘起気泡の特徴

まず、レーザ誘起気泡の検出とカテーテルの位置調整の関係性について整理する。レーザ血栓溶解方式に関しては 1.2 にて言及しているが、レーザ血栓溶解方式は”パルスレーザを血栓に照射しレーザ誘起気泡を生成し血栓を除去する”という特徴をもつ。治療中において血栓に近づけたカテーテル先端周辺に存在する 532 nm パルスレーザに反応する物体は血栓のみである。これは、閉塞部近位側 (心臓側) はバルーンカテーテルにより心臓から流入する血液を遮断しており、さらに光ファイバ一体型カテーテル先端からは生理食塩水を主とする灌流液が持続的に吐出している。そのため、血栓とカテーテル先端付近の血液が灌流液により置換され、532 nm パルスレーザのエネルギーを吸収する物体は血栓のみとなる。つまり、この条件下においてレーザ誘起気泡が発生していることは、パルスレーザを血栓に当てられているということである。

一方で、レーザ誘起気泡の動態に関しては未解明な部分が多く、様々な研究が行われている。Wu らは凸形状の自由表面近傍での気泡ダイナミクスの実験的研究を行い、自由表面の凸形状の影響によりレーザ誘起気泡の崩壊時間が異なる特徴が現れたことを示した [40]。Sugimoto らは Ho:YAG レーザによって固体壁面付近でレーザ誘起気泡の挙動を観察し、光ファイバ先端と壁面の距離に依って気泡の挙動が異なることを示した [41] [42]。Sugimoto らは柔軟な壁付近でのレーザ誘起気泡の動態も評価している [43]。彼らは異なる変形能を持つ 2 つの壁面に挟まれた狭い空間にてレーザ誘起気泡を作り、結果として図 2.1 に示すように同じ硬さの壁であれば気泡は左右対称に 2 つに分裂し崩壊することを示した。一方で異なる硬さの壁面の場合には壁面中央に初期の気泡が生成されても非対称に分裂、移動、崩壊したことを示し、レーザ誘起気泡周辺の壁面のわずかな違いでも気泡崩壊パターンが変化することを明らかにした。

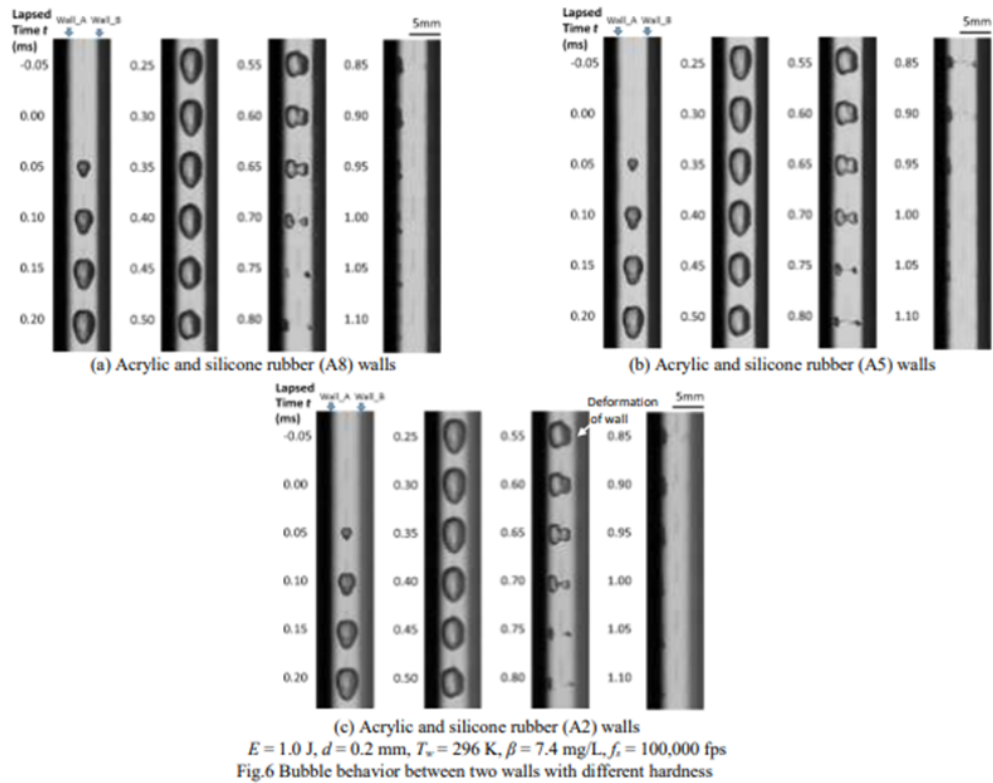


図 2.1 硬度の異なる壁面間でのレーザー誘起気泡の挙動. [43] より許可を得て引用

以上のように、レーザー誘起気泡が生成されてから消失に至るまでの挙動は周囲の物体の有無や形、物体の硬さなどの性質により変化することが明らかになっている。よって、気泡の有無だけでなく気泡の挙動の評価によってカテーテル先端周囲の情報が入手できる可能性を秘めていると考える。

## 2.2 初期段階の手法評価

カテーテル位置調整法の開発として、所属企業の研究所においては、当初はレーザー誘起気泡の発生・消失時の衝撃をFBG (Fiber Bragg Grating: ファイバ・ブラッグ・グレーティング) を用いて検出する方法が検討された。FBGは光ファイバのコア内部に回折格子を作製し戻り光の性質変化を評価する方法である。回折格子が外部からの何かしらの圧力や力学的作用により格子間隔が変化すると戻り光の波長(ブラッグ波長)が変化する性質の利用である[44]。このFBGを利用したレーザー誘起気泡の衝撃の検出による位置調整法は精度やコストの面などの理由から採用されなかった。FBGの検討過程において、FBGを使用しなくても戻り光を評価することで気泡の生成・消失に関わる情報が得られ、コスト面でも許容可能であるということになった。そこでFBGを使わずに戻り光を評価する光学系でいくつかの初期的な評価が行われたのち、筆者所属部署に技術移管された。

技術移管時においては、得られた信号変化とレーザー誘起気泡の変化が関係している可能性があるということはわかっていたが、信号が何に由来し、どのような変化が生じるかの詳細は明らかになっていなかった。そこで筆者は技術移管を受けた手法をカテーテル位置調整法として利用していくための基礎的な評価を行った。

### 2.2.1 実験 1: 光ファイバ先端と血栓の距離とレーザー誘起気泡生成の関係

筆者らが開発してきているレーザー血栓溶解用カテーテルの光ファイバ先端はNA 0.22の広がり角を持っており、光ファイバ先端から出射されるレーザー光は集光されない。そのため、光ファイバ先端からの血栓までの距離が遠ざかるに従いエネルギー密度が低下することが予想される。レーザー血栓溶解方式では、レーザーのエネルギーが赤血球に吸収され発熱することにより気泡が発生することを想定している。そのためエネルギー密度の低下による気泡発生に必要な熱量に達しないことは避ける必要がある。これまでの開発において光ファイバ先端と血栓表面の距離によってエネルギーの吸収がどのように変化するのかは評価されてきていなかった。そこで、光学シミュレーションにより光ファイバ先端と血栓表面の距離と吸収されるエネルギーの関係性を計算した。

シミュレーション領域は $1.5 \times 1.5 \times 1.5$  mmとし、レーザー照射方向をZ軸、照射方向に垂直な面をX-Y平面とした。また、空間格子サイズは $5 \mu\text{m}$ の等方性とし、光子数は12,000,000個とした。光ファイバから放出されたレーザーは、NA 0.22の広がり角を持ち、照射面は一様もしくはガウス分布で血栓に照射されると仮定した。光源は円形で直径は $100 \mu\text{m}$ 、波長は $532 \text{ nm}$ とした。組織モデルは、透明層が水の光学的性質を持ち、濁った層が全血の光学的性質を持つ2層の透明-濁りモデルとした。光源から血栓表面までの距離Lは、0、100、200、300、400、 $500 \mu\text{m}$ とした。光伝播シミュレーションは、オレゴン・メディカル・レーザー・センターが配布しているモ

ンテカルロ法を用いたオープンソースのソフトウェアをベースとした。光子数などのシミュレーション条件は西村らの研究 [45] を参考にした。

配布時のソフトウェアではビームは集光させることしかできず、NA 0.22 でのビームの広がりを再現することができなかったため、ビームの広がりや照射密度分布にガウス分布を可能にするために配布ソフトウェアに、筆者が追加の修正を加えた。光伝播シミュレーションに用いる組織モデルデータの作成には計算ソフトウェア (MATLAB2019b, MathWorks Inc) を用いた。

シミュレーションにより得られるエネルギー吸収量と対比させる 1bin 内の水を 36 °C から 1 気圧での水が気化する温度である 100 °C まで加熱するために必要な熱量のジュール  $J_a$  への変換は下記の通りとした。

$J_a$ :	1bin の体積 × 温度変化 × 水の比熱
A:	相対的エネルギー蓄積量 $\text{cm}^{-3} = \text{J} \cdot \text{cm}^{-3} \cdot \text{J.delivered}^{-1}$
1bin の体積:	$1.25 \times 10^{-16} \text{ m}^3$
温度変化:	64 °C
水の比熱:	$4.184 \text{ J} \cdot \text{K}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$
平均出力:	30 mW
繰り返し周波数:	5 Hz

bin ごとの気化に必要な熱量  $J_a$  に対する比率  $R_a$  は以下の通りとなる。

$$R_a = A \times 1bin \text{ の体積} \times \text{平均出力} \times \text{繰り返し周波数}^{-1} \times J_a^{-1} \quad (2.1)$$

図 2.2 および図 2.3 に吸収シミュレーション結果を示す。図 2.2 は X-Y 平面での照射分布を一様とした場合、図 2.3 はガウス分布とした場合である。レーザーは広がり角を持って照射されているため、光源と血栓表面の距離が離れるほど、X-Y 平面における照射領域は広がる。図 2.4 及び図 2.5 に照射面で中心となる  $X = 0, Y = 0$  における深さ方向と気化に必要な熱量に対する比率  $R_a$  との関係性を示す。光源と血栓表面との距離が長くなるにつれて気化に必要な熱量を超えるエネルギーが吸収される深さは減少し、ガウス分布の場合には  $L = 0 \text{ cm}$  では血栓表面から 0.014 cm の深さであった。一方、 $L = 0.05 \text{ cm}$  では血栓表面から 0.008 cm の深さであった。

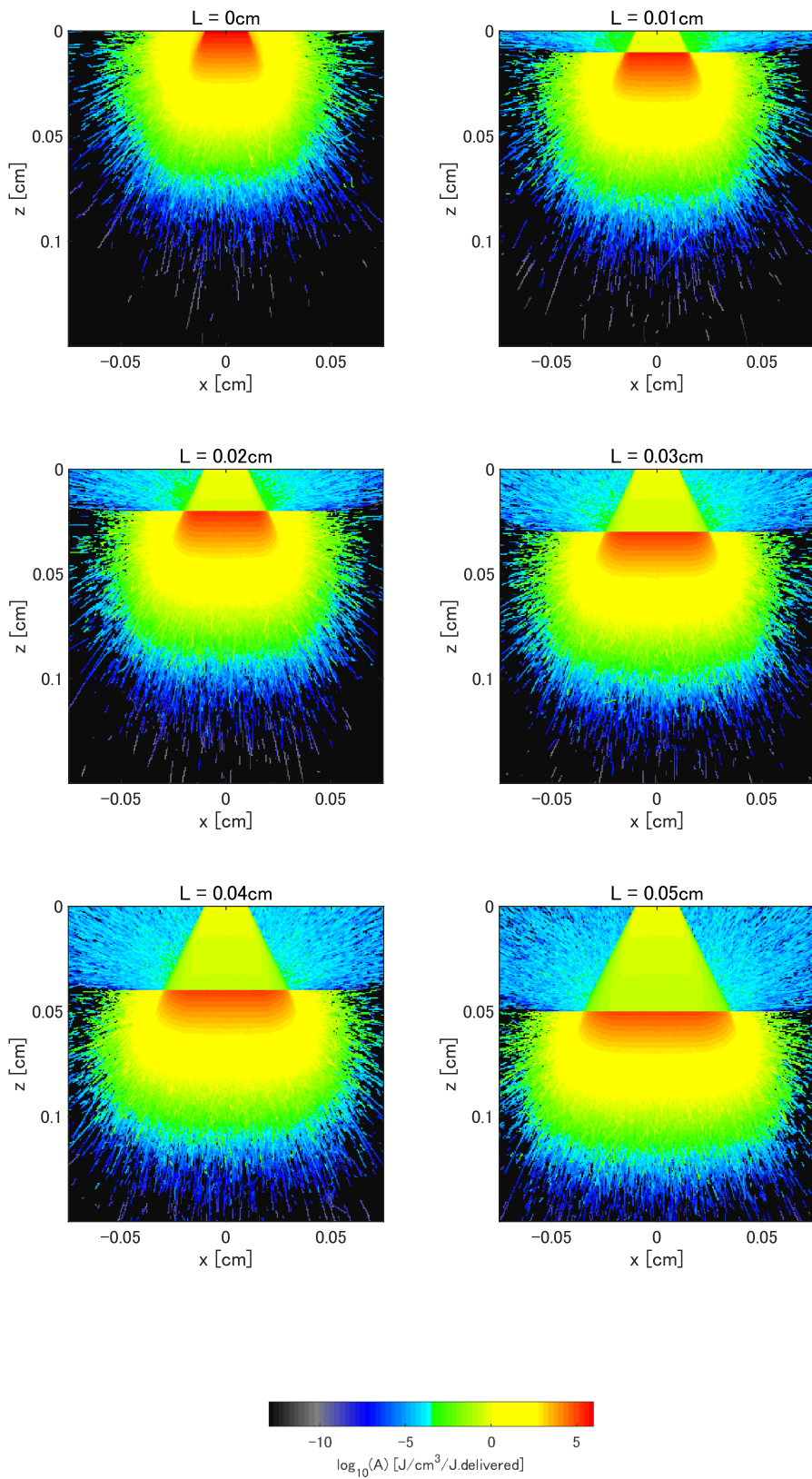


図 2.2 レーザ密度が一樣分布の場合の血栓に対する吸収シミュレーション

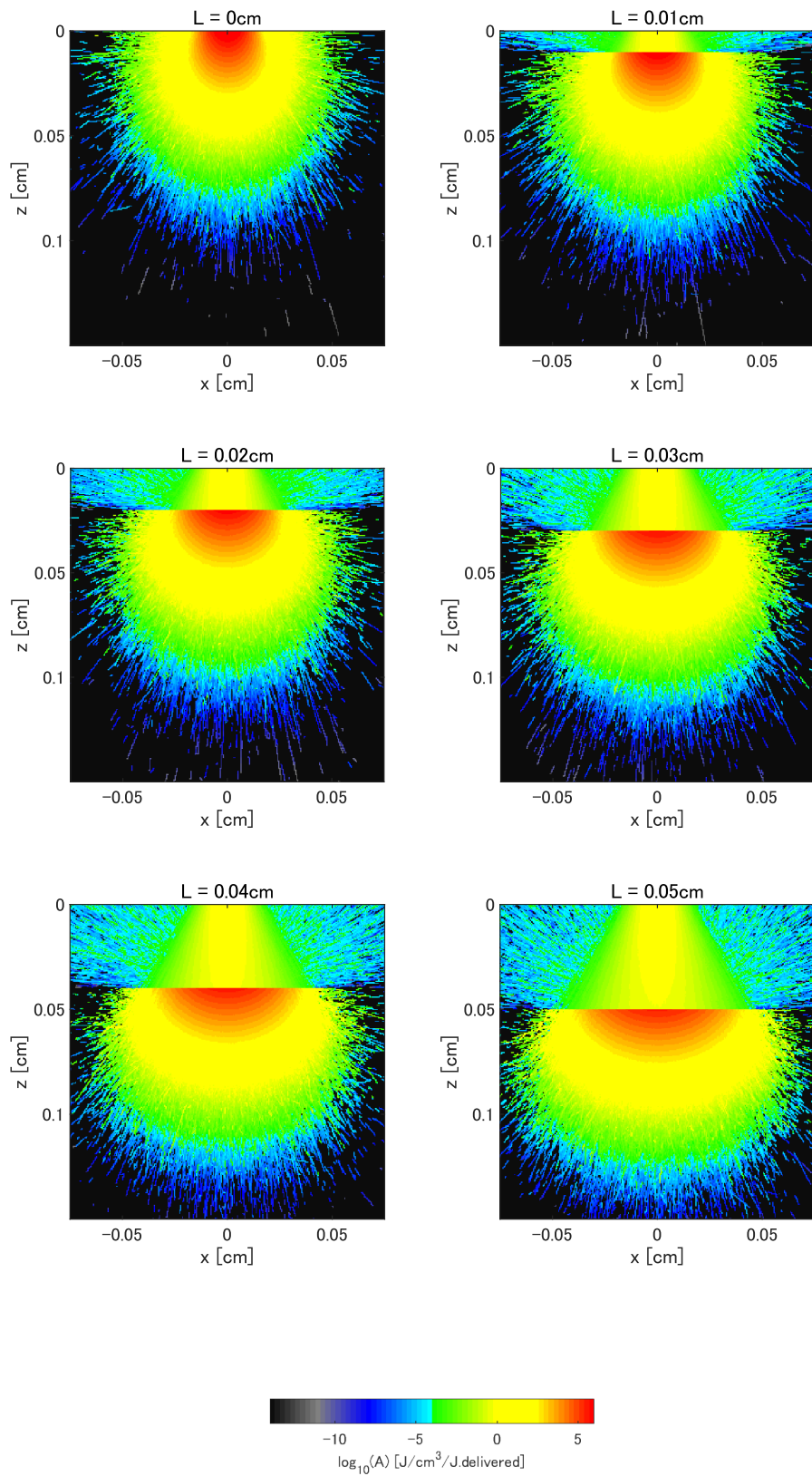


図 2.3 レーザ密度がガウス分布場合の血栓に対する吸収シミュレーション

図 2.4 や図 2.5 に示すように、レーザにより血栓に与えられる気化に使われるエネルギーは、血栓表面からの深さが深くなるにつれて急激に非線形に減少する。したがって、レーザ誘起気泡を効率よく発生し続けるためには、光ファイバの先端と血栓表面との距離をできるだけ短く保ち続けることが重要であることが本シミュレーションから確認された。

なお、本シミュレーションでは、血栓表面を平坦と仮定し、垂直にレーザを照射したが、実際の生体内の血栓の形状や表面は平坦ではなく [46] [47]、様々な角度でレーザを照射することになる。また、血栓が必要な気化エネルギーを得た瞬間に気泡が発生するため、血栓と水の間に気体の層がある状態でレーザをパルス照射し続けたとき、1 パルスで血栓の深部まで気化する可能性があり、これらは実施したシミュレーションの限界として考慮する必要がある。

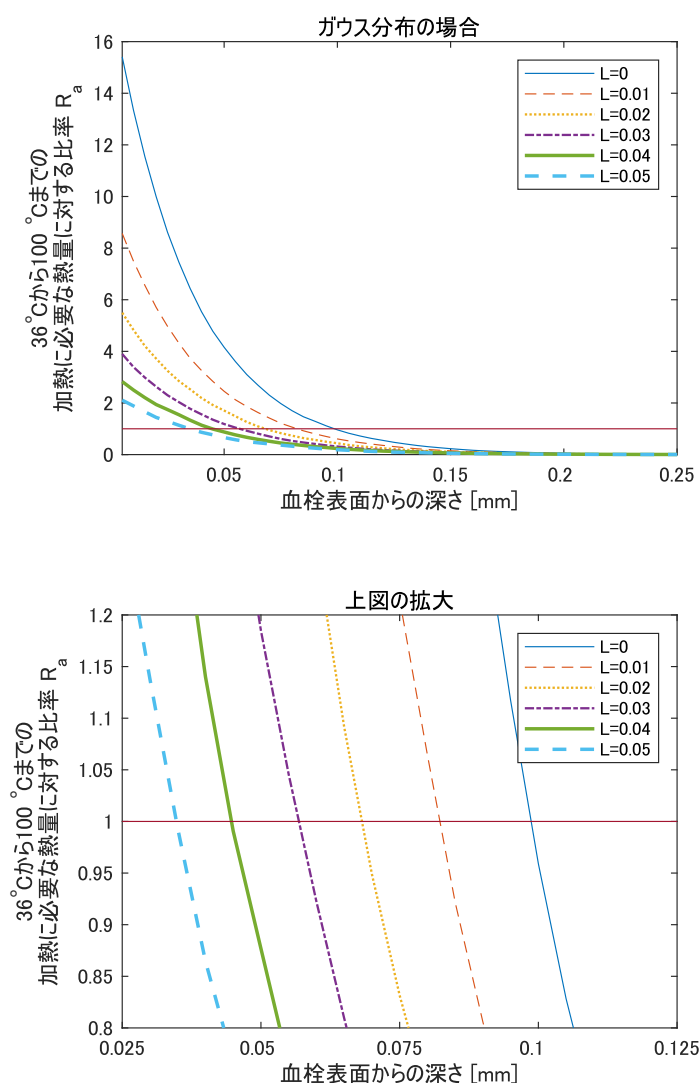


図 2.4 一様分布の場合における気化に必要な熱量に対する比率

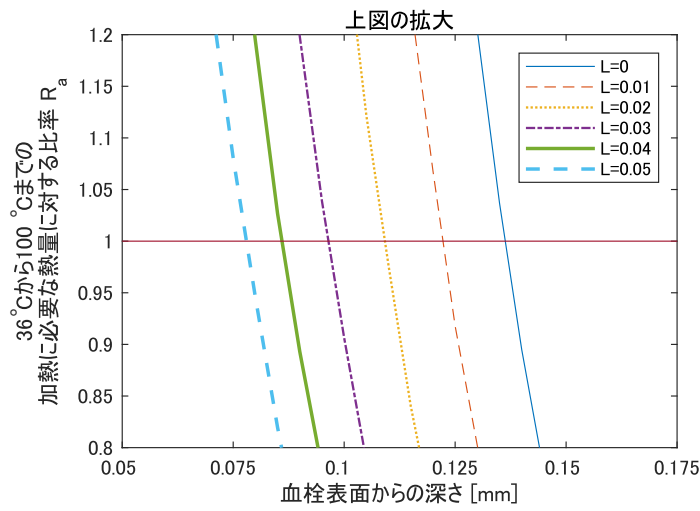
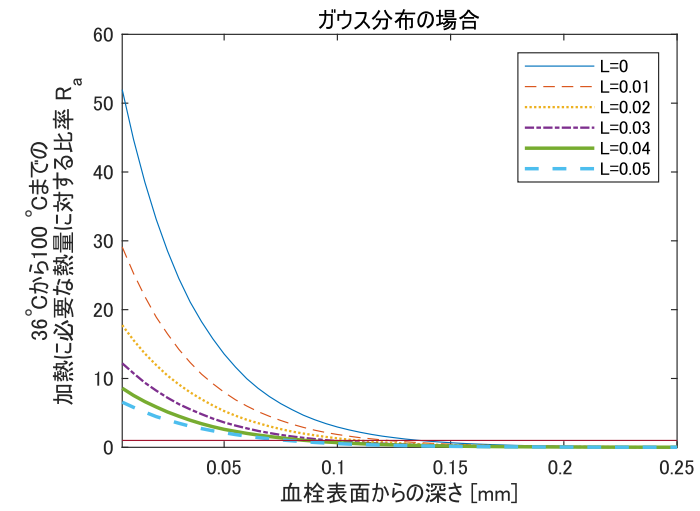


図 2.5 ガウス分布の場合における気化に必要な熱量に対する比率



## 2.2.2 実験 2: 静的な状態での戻り光の強度変化

研究所から移管を受けた戻り光を検出する手法について、戻り光の強度変化の原因を評価した。図 2.6 に光学系を示す。光源はレーザ光源 (LDI-785-FP-100-BR-18-SM05-FU, LASERSCOM, ベラルーシ) を使用し、照射条件は波長 785 nm、連続発振、平均出力 3 mW とした。光ファイバは、合成ポリアミド樹脂製カテーテルに封入したカテーテル形状である。NA 0.22 の光ファイバの先端は研磨され、他方の先端は FC コネクタを組み上げた。光路をもどった CW レーザ光は、フォトダイオード (S6801-01、浜松ホトニクス株式会社、日本) と A/D 変換器 (AIO-160802GY-USB、CONTEC、日本) を用いて電気信号に変換した。A/D 変換機のサンプリングタイムは 4  $\mu$ s とした。カテーテル先端は水中に浸す、もしくは空中に静置し、カテーテル先端を顕微鏡 (VHX-5000, 株式会社キーエンス, 日本) にて観察した。

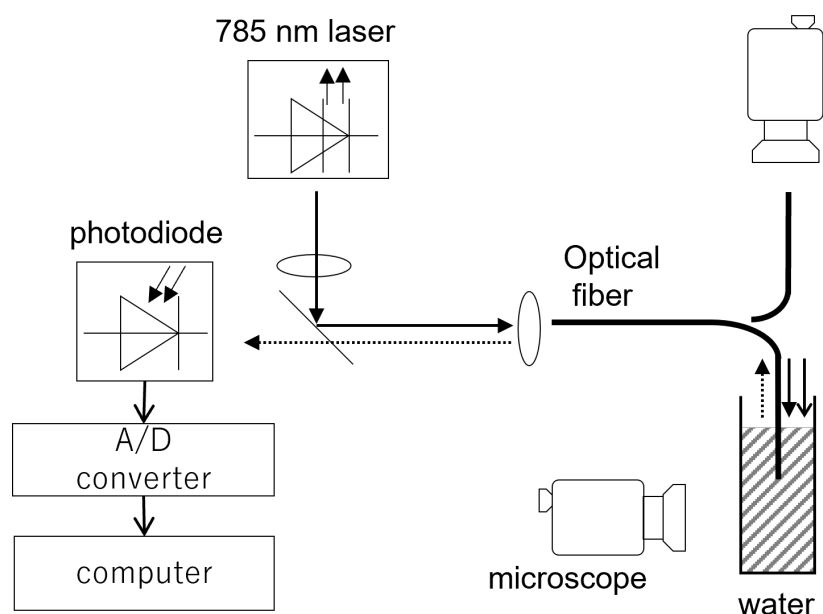


図 2.6 戻り光の検出光学系

図 2.6 にカテーテル先端（光ファイバ先端）に水を滴下し、光ファイバ先端から水が揮発していく様子（図 2.6 下）と同時に得られた戻り光の強度（図 2.6 上）を示す。図 2.6 上の撮影時点と図 2.6 下の画像中の番号が一致しており、撮影時点 1 から昇順に時間が経過している。撮影時点 1 においては光ファイバ先端全てが水に接している。そこから徐々に水が揮発し、撮影時点 8 において光ファイバ先端が空気に露出してきていることがわかる。図 2.6 下の撮影時点 8 の赤線が水と空気の境目であり、赤線右が空気、赤線左が水である。その時点において戻り光強度の増加がみられ、そこから水が揮発していくに応じて戻り光強度の増加が認められた。撮影時点 16 においては光ファイバ先端全てが空気に露出しており、戻り光強度は最大になった。

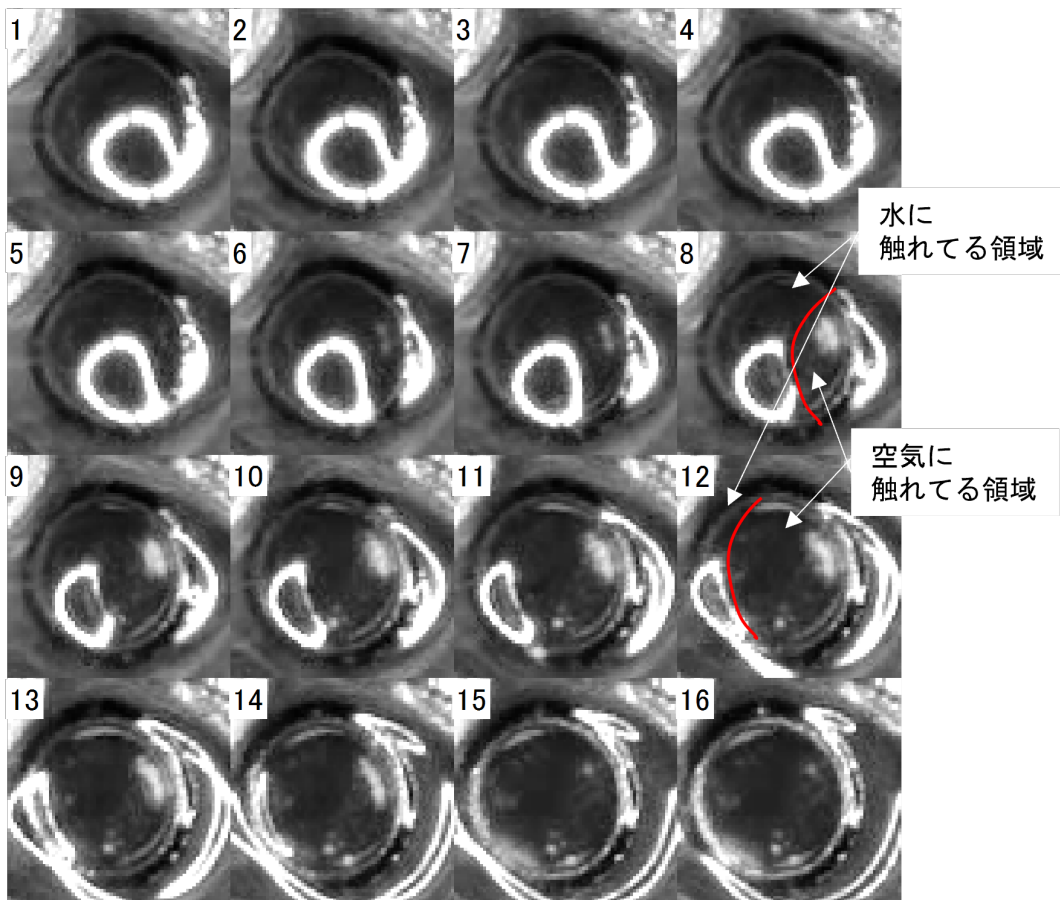
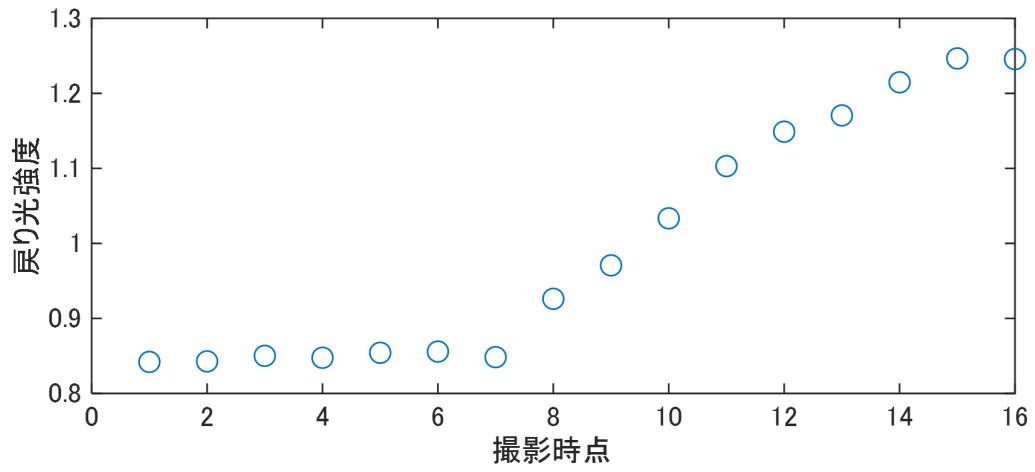


図 2.7 戻り光強度と光ファイバ先端の状態変化

続いて、カテーテル先端を水に浸した場合 (図 2.8) の戻り光強度の違いを図 2.9 に示す。カテーテル先端を空気中に静置した場合、カテーテル先端を水中に静置し光ファイバ先端に故意に気泡を付着させた状態、及び水中に静置し光ファイバ先端は水に接している場合の戻り光強度である。空中に静置した際の戻り光強度が最も高く、次に気泡の付着がある場合で、最も戻り光強度が小さかったのが光ファイバ先端が水に接している場合であった。図 2.7 に示した結果を踏まえると、気泡を故意に付着させた際には光ファイバ先端全体が気泡中の空気に接していたのではなく、部分的には水に接していたことが推測される。

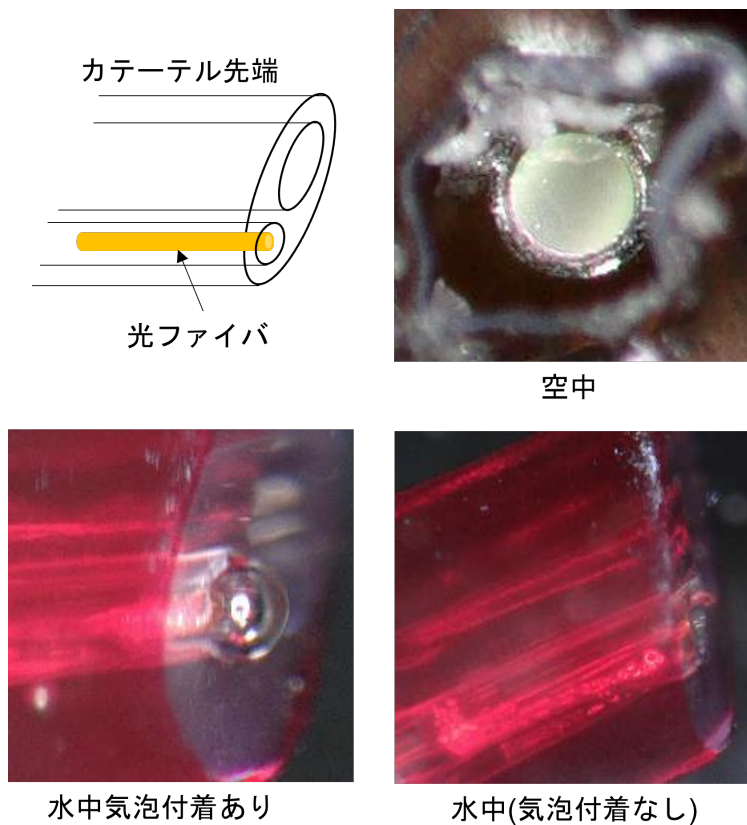


図 2.8 光ファイバ先端の状況

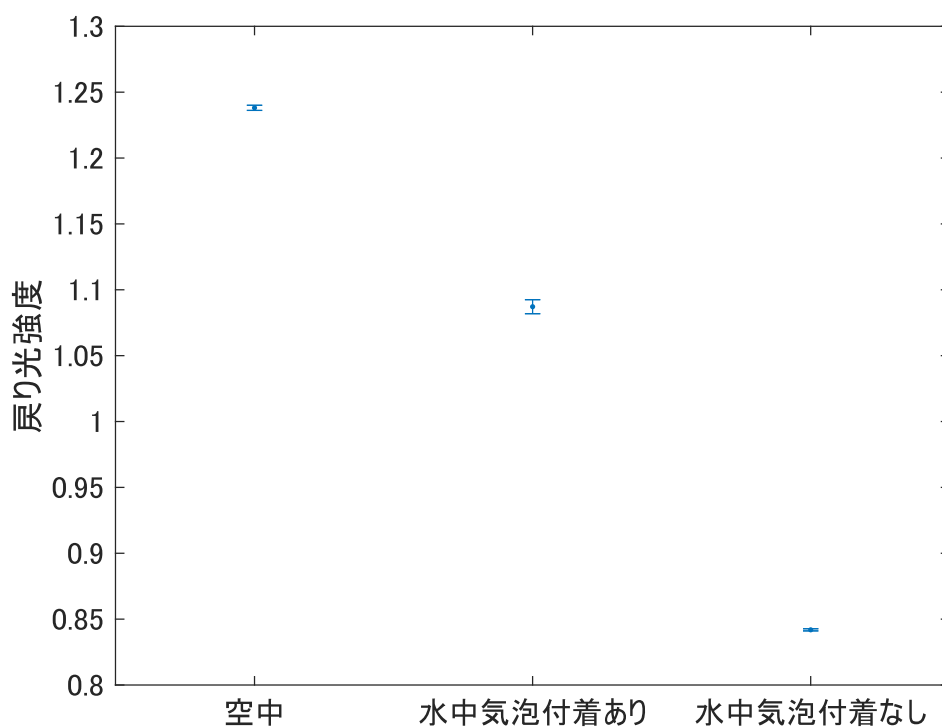


図 2.9 光ファイバ先端の状況と戻り光強度の違い

ここで、光ファイバ先端における気泡の有無を評価した先行研究がある。松田ら [48][49] は光ファイバコアと気相・液相の屈折率の差による光ファイバ先端でのフレネル反射光量の変化を評価し、光ファイバ先端に気泡や液滴が付着していることを検出していた。筆者らの実験結果もこれらの先行研究結果に沿うものであり、本方式で取得していた信号は光ファイバ先端でのフレネル反射を基にした信号であると結論付けた。

## 2.3 フレネル反射を利用したカテーテル位置調整法の開発

### 2.3.1 フレネル反射の利用と原理

フレネル反射について概説する。フレネル反射とは屈折率の異なる物質が接触している境界面に光を入射させると一部の光が反射される現象である。反射される光の量は、入射角、偏光、2つの媒体間の屈折率の差に依存する。この現象は、1823年にフランスの物理学者オーギュスタン・ジャン・フレネルによって初めて言及された。彼は、界面における光の反射と屈折が媒体内のさまざまな波面からの反射の組み合わせとして分析できることを示した。フレネル方程式は、反射波と透過波の振幅を角度と偏光の関数として計算することを可能にする [50] [51] [52] [53]。

2つの誘電体があるとする。誘電体1と、誘電体1に接した誘電体2において誘電体1から誘電体2に対して光が入射するものとする。この時、誘電体1の屈折率  $n_1$ 、誘電体2の屈折率  $n_2$ 、入射光  $E_i$ 、透過光  $E_t$ 、反射光  $E_r$ 、入射角  $\theta_i$ 、反射角  $\theta_r$ 、透過角  $\theta_t$  とする (図 2.10)。

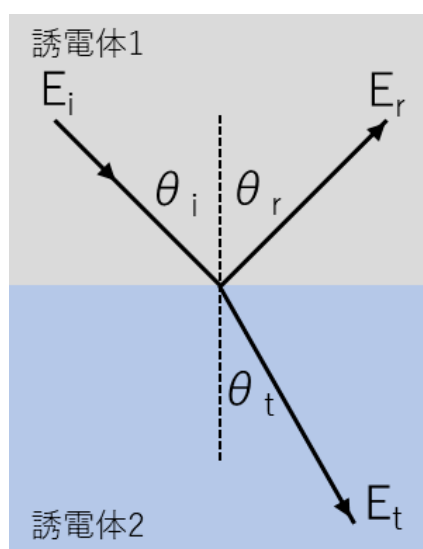


図 2.10 入射光、反射光、透過光の関係

光は進行方向に対して垂直な方向に電場が振動しており、紙面に対して垂直 (orthogonal) な方向での振動と平行 (parallel) な振動とを分けて考える。また磁場は電場の振動方向に対して直交しており、 $E_i$  の磁場成分を  $B_i$ 、 $E_r$  の磁場成分を  $B_r$ 、 $E_t$  の磁場成分を  $B_t$  とすると、

$$B_{ih} = B_i \cos \theta_i \quad (2.2)$$

$$B_{iv} = B_i \sin \theta_i \quad (2.3)$$

となる (図 2.11)。

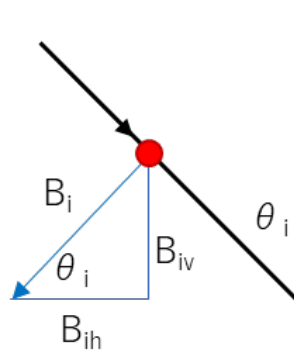


図 2.11 磁場成分の分解

マクスウェル方程式から導かれる境界条件としては、境界面に平行な電場成分と磁場成分は連続である必要があり、境界面に垂直な電束密度成分と磁束密度成分は連続である必要があるため、2つの誘電体間において、

$$E_{h1} = E_{h2} \quad (2.4)$$

$$B_{h1} = B_{h2} \quad (2.5)$$

となる。そしてまず垂直成分だけを考えてみた場合には、

$$E_i + E_r = E_t \quad (2.6)$$

$$B_i \cos \theta_i - B_r \cos \theta_r = B_t \cos \theta_t \quad (2.7)$$

となり、

$$B = E \times \frac{1}{v} = E \times \frac{n}{c} \quad (2.8)$$

と記述できる。なお、 $v$  は速度、 $n$  は屈折率、 $c$  は光速である。そのため、

$$n_1 E_i \cos \theta_i - n_1 E_r \cos \theta_r = n_2 E_t \cos \theta_t \quad (2.9)$$

となる。入射角と反射角は一致し  $\theta_i$  および  $\theta_r$  は誘電体 1 にあるため、

$$\theta_i = \theta_r = \theta_t \quad (2.10)$$

とし、 $\theta_t$  は誘電体 2 にあるため

$$\theta_t = \theta_2 \quad (2.11)$$

と記述し直した場合に、

$$n_1 E_i \cos \theta_1 - n_1 E_r \cos \theta_1 = n_2 E_t \cos \theta_2 \quad (2.12)$$

$$\frac{E_r}{E_i} = \frac{n_1 \cos \theta_1 - n_2 \cos \theta_2}{n_1 \cos \theta_1 + n_2 \cos \theta_2} \quad (2.13)$$

$$\frac{E_t}{E_i} = \frac{2n_1 \cos \theta_1}{n_1 \cos \theta_1 + n_2 \cos \theta_2} \quad (2.14)$$

となる。同様に parallel の成分を考えると、

$$E_{ih} = E_i \cos \theta_i \quad (2.15)$$

$$E_{iv} = E_i \sin \theta_i \quad (2.16)$$

境界条件は同様に

$$E_{h1} = E_{h2} \quad (2.17)$$

$$B_{h1} = B_{h2} \quad (2.18)$$

であるため、磁場と電場はそれぞれ、

$$B_i + B_r = B_t \quad (2.19)$$

$$E_i \cos \theta_i - E_r \cos \theta_r = E_t \cos \theta_t \quad (2.20)$$

となる。結果として、

$$\frac{E_r}{E_i} = \frac{n_2 \cos \theta_1 - n_1 \cos \theta_2}{n_1 \cos \theta_2 + n_2 \cos \theta_1} \quad (2.21)$$

$$\frac{E_t}{E_i} = \frac{2n_1 \cos \theta_1}{n_1 \cos \theta_2 + n_2 \cos \theta_1} \quad (2.22)$$

と記述できる。

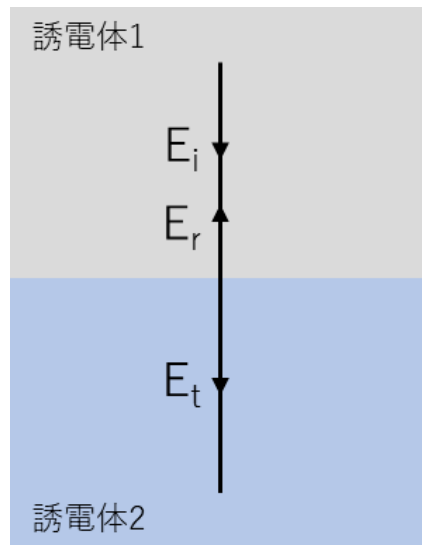


図 2.12 フレネル反射 (垂直入射の場合)

ここで、界面に対して垂直に入射した場合 (図 2.12) には、

$$\theta_i = \theta_r = \theta_t = 0 \quad (2.23)$$

となり、フレネル反射としての振幅 (amplitude) の変化は次の式で計算されることになる。

$$\frac{E_r}{E_i} = \frac{n_1 - n_2}{n_1 + n_2} \quad (2.24)$$

$$\frac{E_t}{E_i} = \frac{2n_1}{n_1 + n_2} \quad (2.25)$$

反射光強度  $I_r$  と透過光強度  $I_t$  は、

$$I_r = \left(\frac{E_r}{E_i}\right)^2 \quad (2.26)$$

$$I_t = \frac{n_2 \cos \theta_t}{n_1 \cos \theta_i} \times \left(\frac{E_t}{E_i}\right)^2 \quad (2.27)$$

と記述される。ここで、たとえば  $n_1$  を光ファイバの屈折率 1.46、 $n_2$  を水の常温における屈折率 1.33 もしくは空気の屈折率 1.0 の場合を考える。上述した式にこれらの値を代入し、ファイバから空気への反射率は  $((1.46 - 1)/(1.46 + 1))^2 \doteq 3.50 \%$ 、ファイバから水への反射率は  $((1.46 - 1.33)/(1.46 + 1.33))^2 \doteq 0.22 \%$  となる。このように屈折率の差が大きいほど、差が小さい場合と比べ多くの光が戻ってくることがわかる。



## 2.3.2 フレネル反射を用いたセンシング

フレネル反射を利用した既存のセンシングと筆者の方式について比較する。光ファイバ先端でのフレネル反射を利用したセンシングはさまざま提案されており、一般的な例としては、以下のようなものがある。

### 屈折率センシング

光ファイバの先端を測定対象の媒質中に置くと、媒質の屈折率の変化を検出できる。光ファイバ先端に接触している物質が変わると、ファイバ先端でのフレネル反射強度に影響を与える。反射光の強度をモニタリングすることで、屈折率の変化を測定することができ、これは液体中の分析物の濃度検出、液滴や気泡検出に用いられている。

### 温度センシング

ファイバ先端を取り巻く環境の温度変化は、媒質の屈折率を変化させ、ファイバ先端のフレネル反射に影響を与える。この反射の変化をモニタリングすることで、光ファイバセンサは、工業プロセスや環境モニタリングなどに使用することができる [54]。

### 圧力センシング

感圧媒体の中に光ファイバの先端を置くことで、屈折率の変化を検出して圧力の変化をモニタリングすることができる [55]。これは、血圧測定用の医療用カテーテルや油井監視システムなどの用途に有用である。

これらのケースではいずれも、フレネル反射の変化によって示されるファイバ先端における周囲の媒質との光の相互作用が、感知される特定のパラメータに関連する測定値やデータに変換できる情報を取得可能である。筆者の方式は光ファイバ先端での液相・気相の屈折率変化に基づく信号であることから屈折率センシングの応用事例であるといえる。

### 2.3.3 実験 3: 気泡中の後方散乱光の光学シミュレーション

2.2.2 にて使用した光学系は、光ファイバ先端内部から光ファイバ外に向かう光のフレネル反射を評価しようとするものであった。しかしながら、光ファイバ外に出てから、気泡内部や気泡-液体界面で散乱・反射した光が再度光ファイバ先端面に到達し検出される程度を考慮する必要があると考え、筆者は光学シミュレーションを実施した。

レーザ誘起気泡内の光線追跡のシミュレーション設定は以下の通りである。レーザ誘起気泡の形状は様々なものが考えられるが、本シミュレーションではシミュレーション条件の簡素化のために液滴形状を仮定した (図 2.13)。ここで、 $R(A, \theta)$  は液滴形状の丸みを決定し、 $R(B, \theta)$  は液滴形状の長手方向の長さを決定する。A が大きくなるに従い、液滴は尖った形状になる。シミュレーション空間は血液と同じ光学パラメータを持つ血栓で満たされていると仮定し、屈折率 1.369、前方散乱と後方散乱の相対量を制御する Henyey-Greenstein 値 (g 値) 0.9、透過率 0.767206、吸収係数  $\mu_a$   $0.265 \text{ mm}^{-1}$ 、散乱係数  $\mu_s$   $141.3 \text{ mm}^{-1}$ 、平均自由行程 (MFP)  $0.007077 \text{ mm}$  とした。これらの光学特性値は使用したシミュレーションソフトのマニュアルを基に設定した。気泡の内部は空気で満たされていると仮定した。光線数は 5000 とし、光線追跡には LIGHT TOOLS (Version 2022.3, Synopsys Inc, U.S.A.) を使用した。

$$R(A, \theta) = \frac{1}{A \sin \frac{\theta}{2} + 1} \quad (2.28)$$

$$(2.29)$$

$$R(B, \theta) = B \frac{R(A, \theta)}{R(A, 0) + R(A, \pi)} \quad (2.30)$$

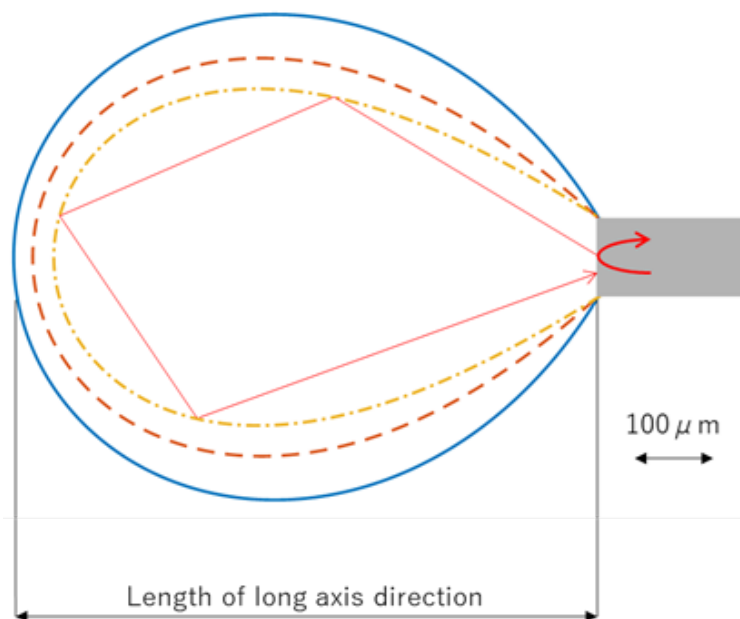


図 2.13 想定する気泡内での戻り光の例

図 2.14 に光線追跡シミュレーションの結果の一例を示す。図に見られるように、一部の光線は気泡の外に出て、気泡の外や血栓の内部で散乱し、光源である光ファイバ先端に戻らなかった。逆に、気泡と血栓の境界面で反射する光線もあった。図 2.15 は、放出されたエネルギーの相対強度と光源に戻るレーザーの大きさを示している。気泡が長手方向に 0.5 mm 以上の場合、戻ってくる光は放出光の 0.005 % 以下であった。

一方で、気泡の大きさが光源の直径と同じ約 0.1 mm の場合は、約 0.035 % の光が戻ってくるということがわかった。さらに、ここからフレネル反射も起こるため実際に光ファイバ内に戻り Photodiode-A で検出される光量は更に小さくなると言える。従って、今回提案したリアルタイムモニタリングシステムでは、気泡内部での反射光は考慮する必要がないと考える。しかし、他の研究では、レーザー誘起バブルの形状はファイバー先端周囲の条件によって複雑に変化することが示唆されている [41][56]。

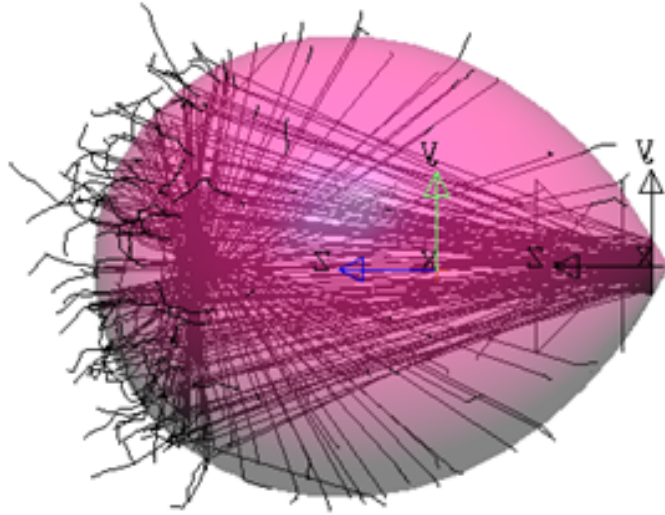


図 2.14 光線シミュレーションの結果の一例

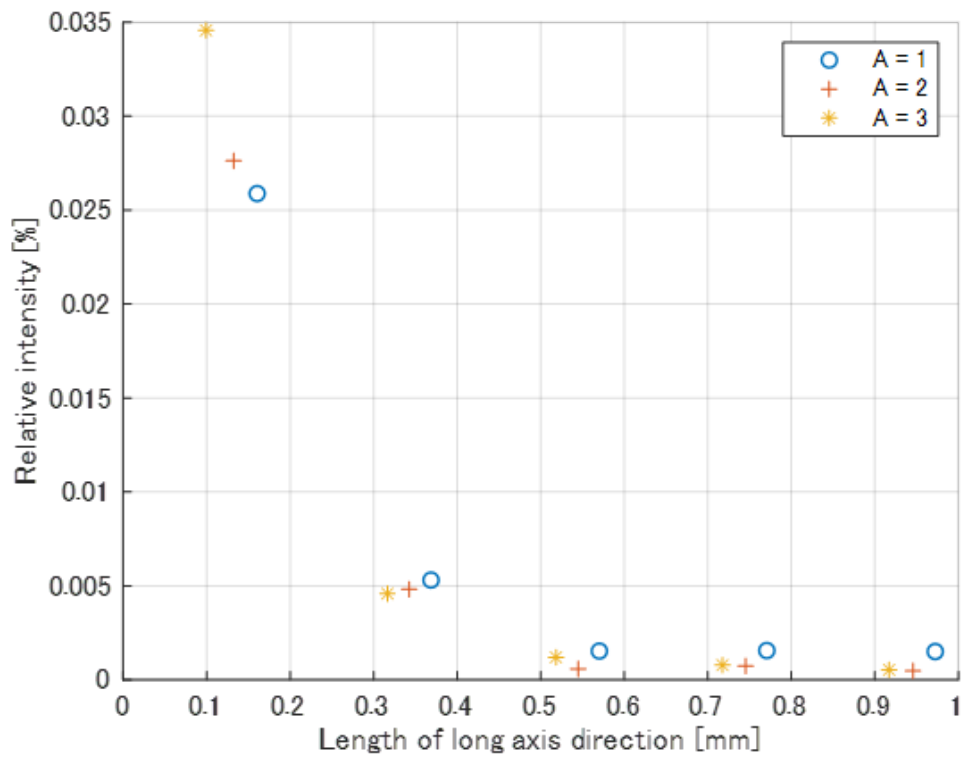


図 2.15 光源に戻るレーザーの相対強度

また、気泡のサイズをさらに小さくした場合には、Mie 散乱や Rayleigh 散乱を考慮する必要性が生じる可能性がある。Mie 散乱は粒子径が波長と同程度の場合、Rayleigh 散乱は粒子サイズ

が波長よりも小さい場合の散乱現象である [57]。光路上にナノメートルサイズの気泡が単一もしくは、仮に収縮の過程で複数に分裂するとしても、Mie 散乱の場合には散乱が前方に集中することもあるため、気泡サイズに由来する後方散乱の検出量は極めて小さいのではないかと考える。しかしレーザ誘起気泡の生成・消失の過程は未解明な部分が多いため、今度の検討課題であるといえる。また、気泡形状においても本シミュレーションは単純な液滴形状を仮定しており、将来的にはより複雑な形状を評価する必要がある。

### 2.3.4 実験 4: フレネル反射を用いたレーザー誘起気泡動態評価

フレネル反射の強度変化とレーザー誘起気泡の動態との対応を評価した。波長 532 nm のパルスレーザーを血栓除去のための光源としているので、これとは別の波長 785 nm を用いた。波長 785 nm は水に対する吸収係数が低く血液中のヘモグロビンの酸素化や脱酸素化状態に依らず同程度の吸収係数を示すためである [58]。図 2.16 に示す光学系にてこれら 2 種のレーザーを照射対象に照射し、レーザー誘起気泡動態とフレネル反射光変化を取得した。

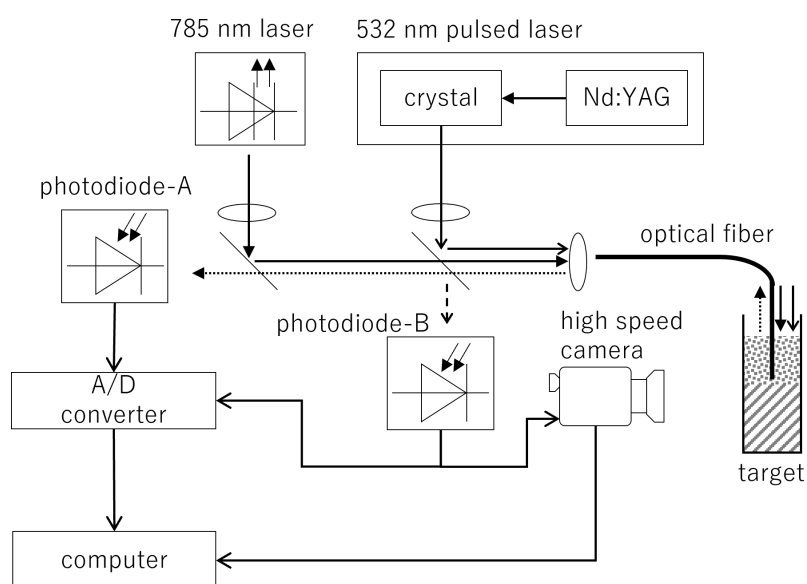


図 2.16 レーザ誘起気泡発生時のフレネル反射評価光学系

血栓除去用光源としてパルスレーザー光源 (BD1071, 浜松ホトニクス株式会社, 日本) を使用した。照射条件は波長 532 nm, パルス幅 100  $\mu$ s, パルスレート 3 Hz, エネルギー 6 mJ とした。フレネル反射用光源としてレーザー光源 (LDI-785-FP-100-BR-18-SM05-FU, LASERSCOM, ベラルーシ) を使用し、照射条件は波長 785 nm, 連続発振, 平均出力 3 mW とした。

パルスレーザーと CW レーザは同軸上に複数のビームスプリッター、レンズを介してマルチモード光ファイバ (F78318, 古河電工, 日本) に集光した。光ファイバは、光ファイバ単体形状もしくは合成ポリアミド樹脂製カテーテルに封入したカテーテル形状の 2 種類を用いた。光ファイバの先端は NA 0.22 で研磨し、他方の先端は FC コネクタを組み上げた。CW レーザは光ファイバの先端でフレネル反射により光路に戻り、フォトダイオード A (S6801-01, 浜松ホトニクス株式会社, 日本) と A/D 変換器 (AIO-160802GY-USB, CONTEC, 日本) を用いて電気信号に変換した。A/D 変換機のサンプリングタイムは 4  $\mu$ s とし、各パルスレーザー発振直後から 1500 個のサンプルを取得した。パルスレーザーからの迷光を、フォトダイオード B (S6801, 浜松ホトニクス株式会社, 日本) により取得し、高速度カメラ画像 (FASTCAM SA5, Photron, 日本) とフォトダイオード

A の信号と同期するために使用した。高速度カメラのフレームレートは 100,000 fps とした。

照射対象には水、擬似血液、擬似血栓を使用した。擬似血液には 0.18 wt% の色素 (Direct Red 81 Dye content 50 %, Sigma-Aldrich, USA) と水を混合したものを使用した [8]。擬似血栓は、擬似血液に対して最終濃度 5 wt% となるようゼラチン (G2500, Sigma-Aldrich, USA) を混合して作製した。混合後、ゼラチンが完全に溶ける温度まで湯煎し、チューブに充填してから室温 (23 ~ 26 °C) で 1 時間以上放置して固化させた。擬似血栓の作製にあたっては Yamashita らの研究 [3] を参考にした。

照射対象はシリコンラバー製 (SR1554、タイガースポリマー、日本) もしくはガラス製 (83-0536、株式会社三商、日本) のチューブ (内径:2.0 mm) に充填した。Yamashita らの研究 [3] では、ガラス管内で擬似血栓にパルスレーザーを照射し血栓溶解能を評価していたが、レーザー誘起気泡の動態は気泡を生成する周囲環境によって変化することが知られており [43]、異なる気泡挙動を期待し二種類の材質のチューブを用いた。

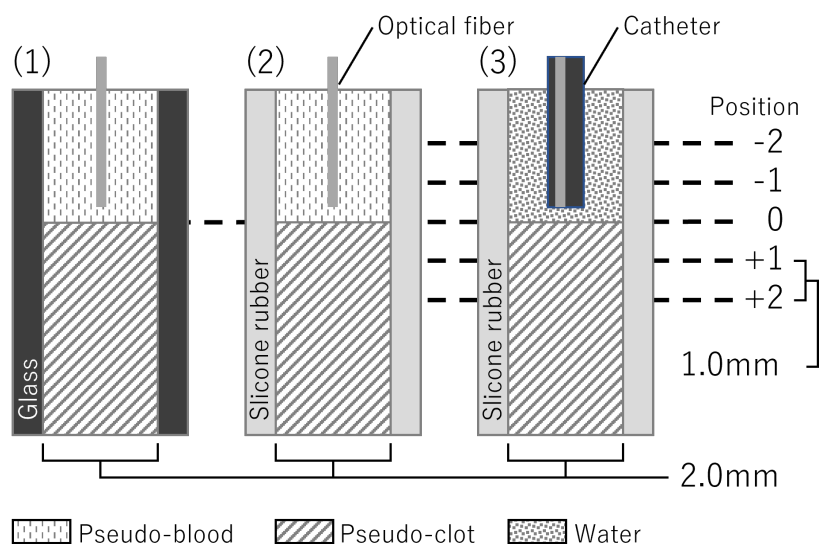


図 2.17 照射対象

チューブ内の擬似血栓の上方は擬似血液、もしくは水を充填し二層構造とした。二層構造が擬似血液-擬似血栓の場合には光ファイバ単体をチューブ内に挿入し、水-擬似血栓の場合にはカテーテル形状をチューブ内に挿入した (図 2.17)。光ファイバ (カテーテル) と擬似血栓の位置関係を 1.0 mm ずつ変化させ、各位置において 532 nm パルスレーザーを照射し、同時に 785 nm のフレネル反射光を取得した。図中の位置-2、-1、0、+1、+2 の順に実施し、各位置で 5 ~ 10 パルスを照射し、評価には照射開始から 5 パルス分を用いた。

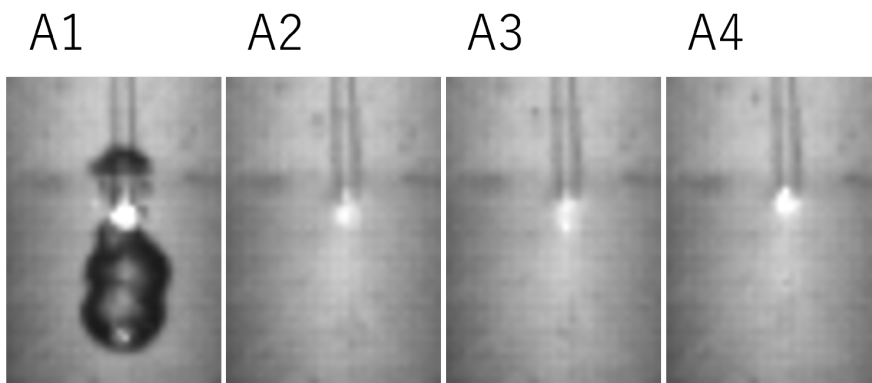
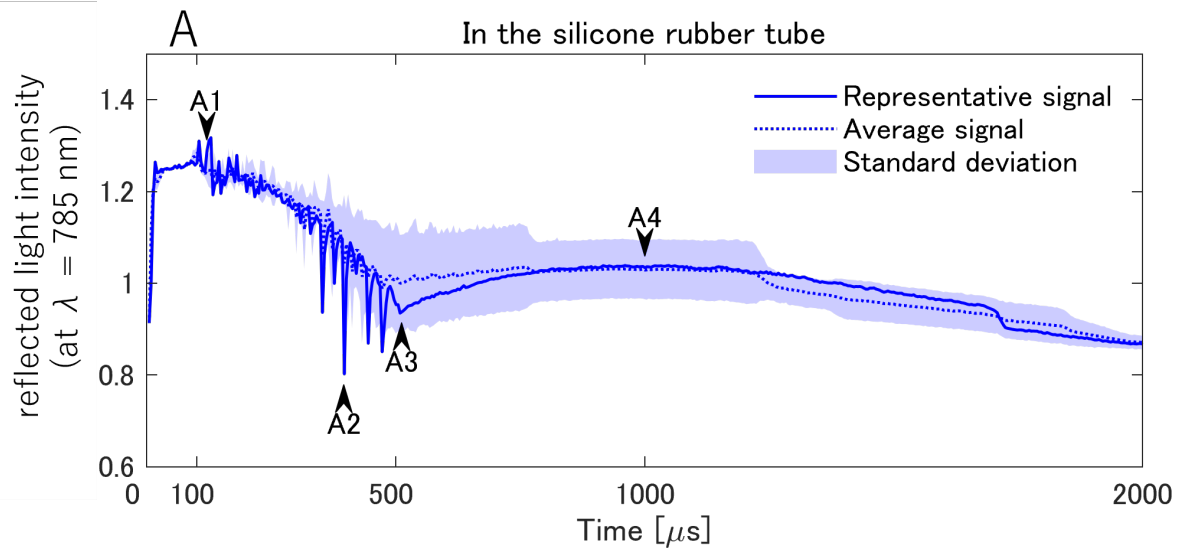


図 2.18 シリコンチューブ内で擬似血栓に照射時のフレネル反射光変化と気泡動態



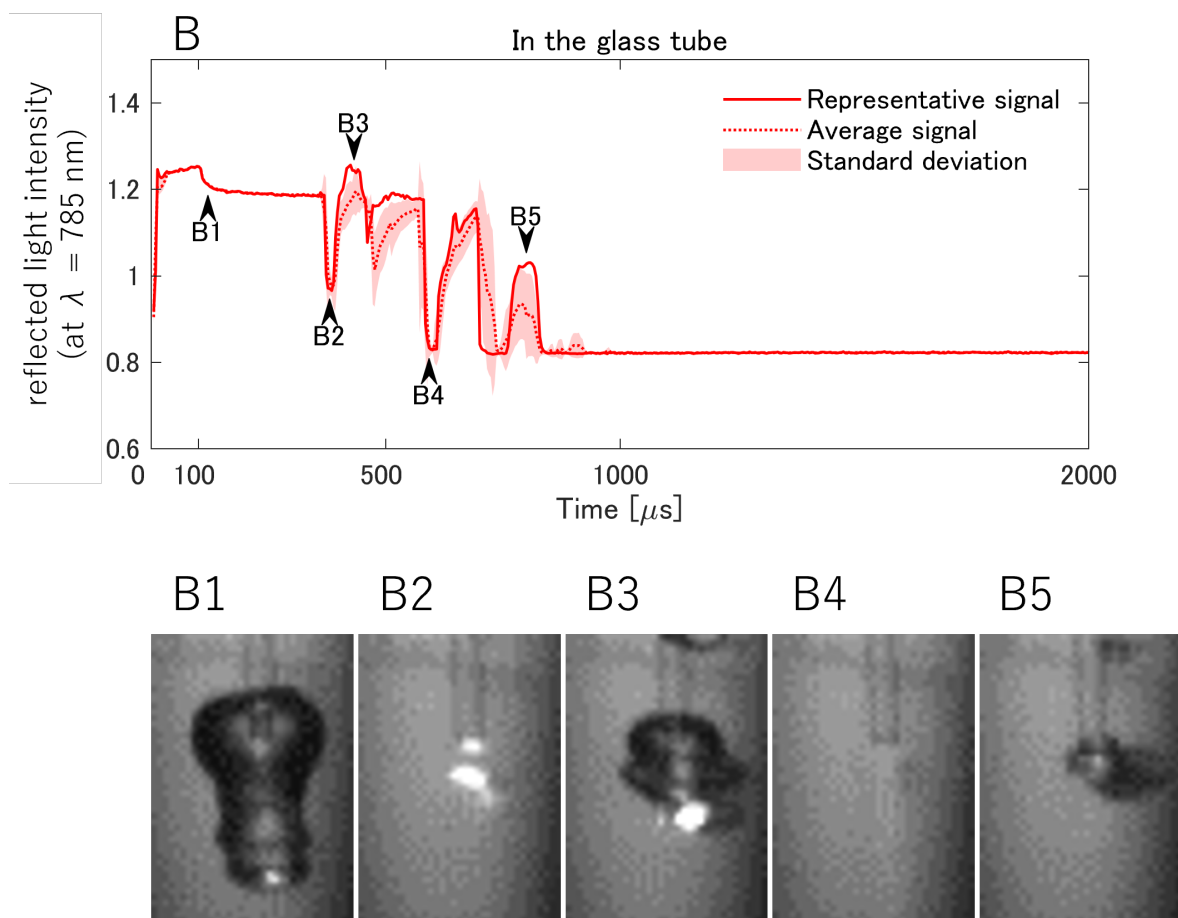


図 2.19 ガラス管内で擬似血栓に照射時のフレネル反射光変化と気泡動態

レーザ誘起気泡の動態とフレネル反射光変化の関係性を評価するために異なる管種による評価を行った。図 2.18 にシリコンラバー製、図 2.19 にガラス製のチューブに充填した擬似血液中で 532 nm パルスレーザを照射した際のフレネル反射光量の変化と同期した高速度カメラ画像を示す。照射位置はいずれも位置 0 であり、532 nm パルスレーザの発振直後を 0 s と定義する。実線は代表する一波形、破線は平均波形、薄色部は標準偏差である。

まず、シリコンラバー製チューブ内のフレネル反射光量変化 (図 2.18, A) は、パルスレーザ発振終了直後である 120  $\mu\text{s}$  には光ファイバ先端でレーザ誘起気泡が発生しており、フレネル反射光量は 0  $\mu\text{s}$  の光量に対して高値を示した (図 2.18, A1)。フレネル反射光量が瞬間的に低下した 396  $\mu\text{s}$  時では光ファイバ先端には目視可能な大きさでの気泡は消失していた (図 2.18, A2)。減衰傾向にあったフレネル反射光量が増加に転じ始めた 512  $\mu\text{s}$  時や減衰傾向に転じ始めた 1000  $\mu\text{s}$  時にも光ファイバ先端には高速度カメラで観察可能な大きさの気泡は存在していなかった。(図 2.18, A3 および A4)。

一方ガラスチューブ内では、シリコンラバー製チューブ内での変化と同様に、パルスレーザ発振終了直後である 120  $\mu\text{s}$  には光ファイバ先端でレーザ誘起気泡が発生しており、フレネル反射光

量は 0  $\mu\text{s}$  の光量に対して高値を示した (図 2.19, B1)。その後、シリコンラバー製チューブ内での変化とは異なり、380  $\mu\text{s}$  付近で気泡の消失とフレネル反射光量の減衰が見られ (図 2.19, B2)、430  $\mu\text{s}$  頃に気泡の再発生とフレネル反射光量の増加がみられた (図 2.19, B3)。それ以降も、気泡の再発生と消失、およびフレネル反射光量の増減が複数回観察された (図 2.19, B4 および B5)。

なお、高速度カメラ画像 (図 2.18 および図 2.19, A1-A4, B2-B3) に見られる光ファイバ先端や気泡先端での輝点は、微小な気泡や擬似血栓界面における波長 785 nm の散乱光である。図 2.18 および図 2.19 に示された結果からは、チューブの材質が異なることによる気泡動態およびフレネル反射光量の変化の差異が明らかとなった。本実験から、光ファイバ先端でのフレネル反射光量の変化がレーザー誘起気泡の動態を反映しており、本方式がパルスレーザー照射中のカテーテル位置調整法としてなりうる可能性を得た。

### 2.3.5 実験 5: フレネル反射の時間変化とカテーテルの位置の関係

前項までにおいて、光ファイバ先端と血栓表面との距離が開くと気化に必要な熱量が吸収されないことがあること、光ファイバ外部へ照射され気泡内で反射や後方散乱により再度光ファイバ内に到達する光の出射光に対する強度は極めて低いこと、およびフレネル反射光量がレーザ誘起気泡の動態変化を反映していることを示した。

これらの実験を通して、レーザ誘起気泡が消失するまでの時間を評価することで、光ファイバ先端(カテーテル先端)を血栓表面近傍に位置させ続けることが可能になるのではないかと考えた。レーザ誘起気泡の消失はフレネル反射光量の減少に置き換えることができるため、フレネル反射光の減衰評価を目的として、フレネル反射光量の測定データを以下の方法で指標値  $t_N$  へと変換することとした。単位  $\mu$  秒の時間を  $t$ 、フレネル反射光信号を  $I(t)$  とし、まず特定の時間内での最大値  $M$  と平均値  $A$  を算出する。

$M; \text{Max}(I(t)), \text{ただし } 160 \leq t \leq 6000$

$A; \text{Average}(I(t)), \text{ただし } 5800 \leq t \leq 6000$

次に、下記式を満たす  $t$  を順に  $t_N$  とする。

$$I(tn) \geq (M - A) \times 0.1 + A \quad (2.31)$$

そして最大の  $n$  を  $N$  とし、 $t_N$  を指標値とする。

$t_N; \text{Max}(n) = N$

これらの算術計算と統計解析には Mathworks 社の数値解析ソフトウェア Matlab(バージョン:2022b)を使用した。照射位置ごとの指標値  $t_N$  の比較には照射位置を因子として一因子分散分析および多重比較検定を行った。一因子分散分析ではすべての照射位置での  $t_N$  の平均が互いに等しいという帰無仮説を、少なくとも一つのグループ平均が他とは異なるという対立仮説に対して検定した。多重比較検定では、どの照射位置のペアに有意差があり、どのペアがそうでないかに関して検定した。いずれも有意水準は 0.05 とした。

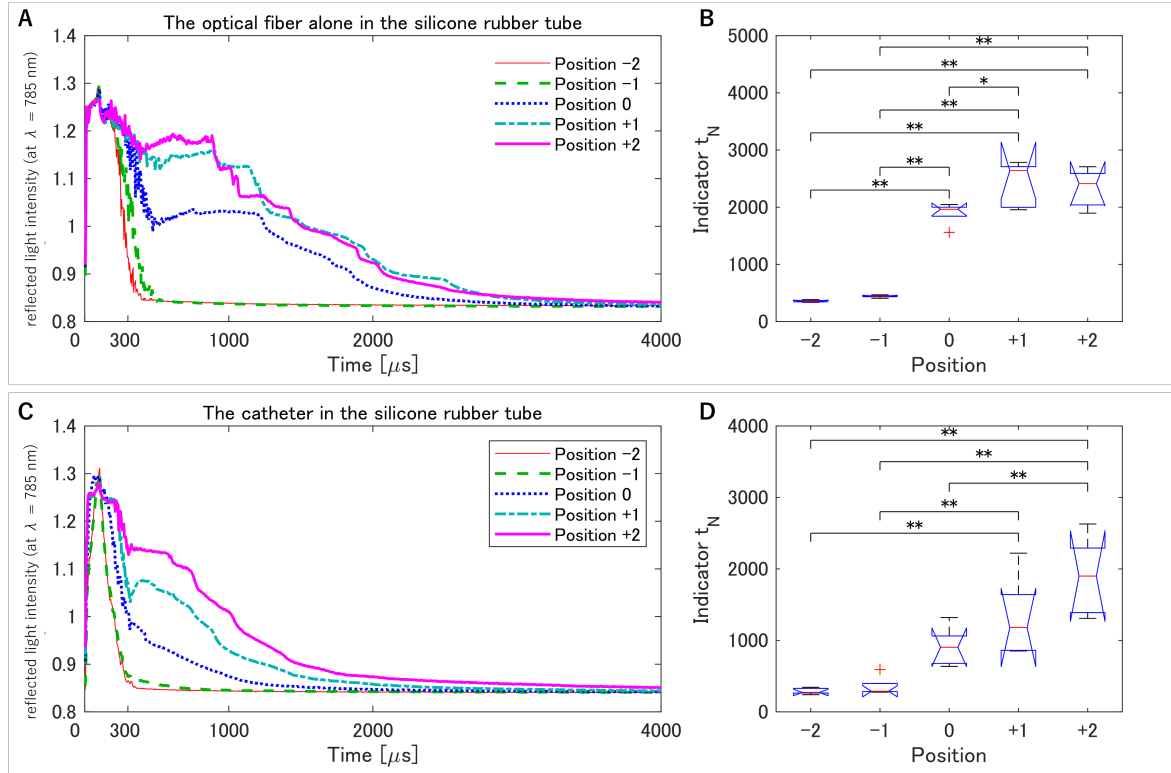


図 2.20 光ファイバもしくはカテーテル先端と擬似血栓の距離を変化させた場合のフレネル反射光の変化。B および D は指標値  $t_N$  の変化

図 2.20 の上段がシリコンラバー製チューブ内にて光ファイバ単体と擬似血栓までの距離を変化させてレーザを照射した際のフレネル反射光量の時間変化 (図 2.20, A) と指標値の変化 (図 2.20, B) である。下段が光ファイバをカテーテル状にした際に擬似血栓までの距離を変化させてレーザを照射した際のフレネル反射光量の時間変化 (図 2.20, C) と指標値の変化 (図 2.20, D) である。レーザ照射における位置や照射環境は図 2.20-A および B が図 2.17-(2) に、図 2.20-C および D が図 2.17-(3) に対応する。各照射位置それぞれで 5 パルス分の計測データを使用し、時間変化波形 (図 2.20, A 及び C) は平均波形である。0  $\mu\text{s}$  は、532 nm のパルスレーザの照射開始時刻である。すべての位置条件で、0  $\mu\text{s}$  から約 100  $\mu\text{s}$  まで信号の立ち上がりが確認された。擬似血栓表面から離れた擬似血液ないし水中での位置である [位置-2] と [位置-1] はほぼ同じ形状を示すが、擬似血栓表面である [位置 0]、擬似血栓内にある [位置 +1] および [位置 +2] では立ち上がった信号の減衰が徐々に緩やかになる傾向があった。

照射位置ごとの指標値  $t_N$  の比較結果を示す (図 2.20, B および D)。レーザ照射位置が擬似血栓に対して接触ないし侵入した際の指標値  $t_N$  は擬似血液ないし水中の  $t_N$  よりも高いことが確認された。特に、カテーテル形状の場合には擬似血栓表面から内部に侵入するに従って指標値が増加する傾向がみられた (図 2.20, B)。また指標値  $t_N$  に照射位置を因子として一因子分散分析を行った結果、光ファイバ単体の場合には p 値が  $3.5007\text{e-}12$ 、カテーテル形状の場合には p 値が

5.4243e-06 となり、 $t_N$  が照射位置に依って少なくとも一つの照射位置が他と有意に異なっていた。また、照射位置同士の  $t_N$  の平均値について多重比較をおこなった結果、光ファイバ単体の場合には、[位置-2]-[位置 0]、[位置-2]-[位置 +1]、[位置-2]-[位置 +2]、[位置-1]-[位置 0]、[位置-1]-[位置 +1]、[位置-1]-[位置 +2]、[位置 0]-[位置 +1] において有意差が認められた (図 2.20, B)。カテーテル形状の場合には [位置-2]-[位置 +1]、[位置-2]-[位置 +2]、[位置-1]-[位置 +1]、[位置-1]-[位置 +2]、[位置 0]-[位置 +2] において有意差が認められた (図 2.20, C)。

これらの図 2.20 に示された結果から、フレネル反射光量の変化は光ファイバ単体やカテーテル状の光ファイバ先端と擬似血栓との距離によっても変動することが明らかとなった。また、光ファイバ先端もしくはカテーテル先端が血栓表面に近づくほどフレネル反射光量は減衰しづらくなり、その傾向は指標値  $t_N$  として記述できることが明らかになった。

### 2.3.6 実験 6: パルスレーザー連続照射中の指標値 $t_N$ の変化

指標  $t_N$  を用いてパルスレーザーを照射しながらカテーテルを前進させ擬似血栓表面との距離を変化させた実験結果を示す。光学系はここまで用いてきている図 2.16 に示すものから高速度カメラを除いたものを用いた。擬似血栓は、より実際の血栓の弾性に近づけるため、ポリビニルアルコール(クラノール、ウエハラ化学)、ホウ砂(194-01415、和光純薬工業)、水、ダイレクトレッド 81(195251、sigma-aldrich)を用いた。ポリビニルアルコールを用いた擬似血栓は血栓回収法のトレーニング機材として使用されている。ダイレクトレッド 81 水溶液(濃度 17.25 mg/mL)とホウ砂水溶液(濃度 0.083 g/mL)を作成し、PVA、ダイレクトレッド 81 水溶液、ホウ砂水は 2:1:2 の比率で混合し、90 °C 以上で加温しながら転倒混和した。混合液はシリコンチューブ(内外径:2 mm × 4 mm、SR1554、タイガースポリマー)に分注後、室温にて最低 3 時間以上静置し固化させた上で実験に使用した。シリコンチューブ内はゲル化した擬似血栓と水の二層構造となる。

カテーテル操作としては、光ファイバー一体型カテーテルを水の層から挿入し、パルスレーザーを照射しながら徐々に前進させた。その際の指標値の推移を図 2.21 に示す。パルスレーザー照射開始を 0 秒として、約 6 秒後まで指標値は 500 程度を推移していた。その後、指標値が増加し始めカテーテルの前進を中止した。その後、7 ~ 8 秒からは指標値は 2000 ~ 3000 の間を推移し、13 ~ 14 秒からは低下し始め、約 14 秒後からは初期の値を推移した。指標値が低下し始めた理由は、カテーテル先端と擬似血栓表面との距離が、パルスレーザーがレーザー誘起気泡生成不可能な距離まで開いたためであると考えられる。このように指標値の時間変化を評価し、指標値が増加した時点でカテーテルの前進を停止し、指標値が低下した際には再度前進させることを繰り返すことでパルスレーザー照射中にカテーテル先端と血栓表面をレーザー誘起気泡生成距離内に維持し続けることができると考える。

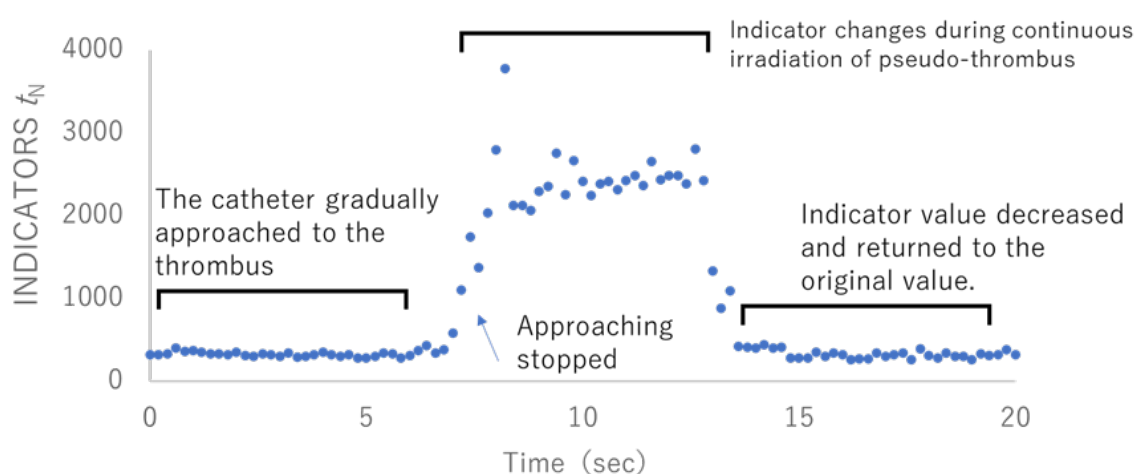


図 2.21 パルスレーザー照射中にカテーテルを前進させた場合の指標値の推移

## 2.4 まとめ

本章において、レーザ血栓溶解方式の主たる特徴であるレーザ誘起気泡の動態の特徴や、レーザ誘起気泡生成においては光ファイバ(カテーテル)先端を血栓表面近傍に位置し続けておくことの必要性を述べた。そして既存のカテーテルの体内での位置調整法ではレーザ血栓溶解方式のレーザ照射中の位置調整には不適當であるため、カテーテル先端と血栓との位置関係が適切に保たれていることをリアルタイムに把握し、カテーテルを操作させる新たなモニタリング手法が必要であるとした。

そこで筆者は、所属企業の研究所から提案された手法の原理検証と評価を進めた。光ファイバ先端の戻り光を評価する本方式に関して、光ファイバ先端の状態と信号量を比較し、先行研究と比較し本方式がフレネル反射を計測しているとした。また、本方式がレーザ誘起気泡に伴う光ファイバ先端近傍の相状態の変化を捉えているとした場合に、レーザ誘起気泡内部での後方散乱光が計測信号に加わる可能性を光学シミュレーションにて検討した。結果として、レーザ誘起気泡内部での後方散乱光は計測信号に影響を与えないと結論づけた。

フレネル反射を用いることでレーザ誘起気泡の動態評価が可能であると考えいくつかの実験をおこなった。結果としてレーザ誘起気泡の生成と消失の過程がフレネル反射の特性を用いて検出可能であることが示された。さらに、フレネル反射の減衰の仕方を評価することによって、光ファイバ単体もしくはカテーテル形状の光ファイバの先端が、血栓相当の光吸収を持ちゼラチン程度の柔らかさを持つ物体の表面もしくは内部にあることを推定可能であることを明らかにした。図 2.18 および図 2.19 に示された結果からは、チューブの材質が異なることによる気泡動態およびフレネル反射光量の変化の差異が明らかになった。図 2.20 に示された結果からは、フレネル反射光量の変化は光ファイバ単体やカテーテル状の光ファイバ先端と擬似血栓との距離によっても変動することが明らかとなった。

これらのレーザ誘起気泡動態の差異は、気泡の生成と崩壊は気泡が発生する環境の圧力、流動粘性、液体中の不純物、および硬度や物質間の物理的な境界特性だけでなく、幾何学的状況にも強く依存というキャビテーション現象の影響を受けていると考えている [40] [43]。つまり本研究結果は、モニタリング機能の実現とは違う側面としてレーザによって細いチューブの中で発生した気泡の動態というキャビテーションの要素を、気泡動態を反映したフレネル反射光量変化として捉えることができたとも言える。

なお、今回の実験で用いた細管はガラス管もしくはシリコンラバー製の管であるが、実際の血管は今回用いた管よりも柔軟である [59]。さらに、血管の部位や動脈硬化等による血管内壁の状態によっては弾性や伸張性は変化し、血栓の形状や性状も様々であると考えられる [46] [47]。そのため、フレネル反射光量の減衰の仕方や指標値  $tN$  は、血管や血栓の状態によっても変わる可能性があると考えられる。加えて、実際の生体内では心臓の拍動による心臓からの流入血液、血管

収縮と拡張がある。本研究では1回のレーザー誘起気泡の生成/消失に対して6000  $\mu\text{s}$  のフレネル反射光量を評価しており、これは1~2 Hz程度の心拍に対しては極めて短い時間での事象の評価であり、本方式の心拍による影響は軽微であると考えられる。以上のことより、本手法が部分的には生体内の現実的な状況に対応する可能性があるものの、完全には生体内を模していないことに留意する必要がある。

しかしながら、今後研究を進めることで血管の状態によって異なるフレネル反射光量の減衰パターンや指標値  $t_N$  が得られた場合には血管内部の異常部位を探知したり、尿路結石のレーザー治療など他のレーザーを用いた治療法 [41] [56] の効果を評価したりすることができる発展性があるとも考える。

本研究にて開発したフレネル反射を用いた本方式と既存の方式を比較する(表 2.1)。フレネル反射方式は、4  $\mu\text{s}$  と高い時間分解能を持ち、造影剤が不要で、レーザー照射カテーテルと同じ光ファイバを使用でき脳血管への利用も可能である。さらに、シンプルな光学系であるためコストは低い。得られる情報量は気泡動態であるため、既存方式で得られる”構造”という画像情報に比して情報量は劣るが、レーザー血栓溶解治療中のカテーテル操作のための情報としては十分であると考えられる。

表 2.1 開発した方式と既存方式の比較

項目	フレネル反射方式	透視	超音波	血管内画像診断
時間分解能	○	×	△	△
造影剤	不要	必要	不要	必要
脳血管への利用	○	○	×	○
レーザー照射カテーテルとの共存	○	○	○	×
コスト	○	×	×	×
情報種	気泡動態	構造	構造	構造

本研究では、レーザー誘起気泡動態をフレネル反射の変化として捉えることによるレーザー血栓溶解中のカテーテルの位置調整を行う新規手法としての基礎検討を行った。光ファイバ(カテーテル)先端が血栓表面もしくは内部にある場合には、フレネル反射光量が減衰する時間が増加することが明らかとなった。信号減衰時間は指標値  $t_N$  として算出し、有意な現象として評価された。指標値  $t_N$  はパルスレーザー照射ごとに算出可能であり、術者はパルスレーザー照射中に指標値  $t_N$  の増減が把握可能となる。指標値  $t_N$  が高値の場合には血栓と十分接近しており、低値の場合に血栓と距離があるためカテーテルを前進すべきという情報を術中リアルタイムに得られるということである。

疑似血栓表面に対してカテーテル先端を離れた位置からパルスレーザーを照射し、徐々に疑似血栓に近づけその際の指標値  $t_N$  の推移の傾向から、指標値  $t_N$  がカテーテル操作の指標となり、



レーザー血栓溶解方式が抱えるパルスレーザー照射中のカテーテル操作の課題解決に可能性が見えた。一方で、レーザー誘起気泡動態は周囲の環境に影響を受けることから、実際の血管内では本研究でのシリコンラバーや擬似血栓を用いた結果とは異なる可能性もある。そのため、本手法の実用化を進めるにあたっては摘出血管やモデル動物を用いた評価が必要と考えられる。

## 第3章

# 長期に亘る医療機器開発の事例研究

### 3.1 はじめに

本章では前章までに示した技術開発に関わる長期に亘る医療機器開発を事例として事業性の分析を行う。分析手法には医療機器開発プログラムとして近年着目を集めている”Biodesign”を用いる。この手法は、医療機器開発プログラムとしてその効果的な性質が示され、新たな製品を市場に投入するための戦略的アプローチを提供している。当該医療機器が関与する治療領域においては、既に競合他社が多くの治療機器を供給しており、さらに競合品に関する医学的なエビデンスが蓄積されており、その有効性や安全性に関する情報が豊富に存在してきていることから、競争の激化が予想される。このような市場環境下で、当該医療機器が競争可能であるかどうかを評価する必要があると考えた。また、なぜ機器開発が長期化したのかという要因の抽出や、機器開発が長期化しないための対策を構築したことを論ずる。

### 3.2 分析の枠組み：バイオデザイン (Biodesign)

デザイン思考を踏まえた医療機器開発手法にバイオデザインがある。1999年にスタンフォード大学にてジョシュ・マコーワーとポール・ヨックが共同で始めた取り組みであり、同大学にて教育プログラムとして多くの人材育成と事業化に貢献してきた。2000年11月にはジョンソン・エンド・ジョンソン社とガイダント社(後にボストン・サイエンティフィック社に買収)からの後援を受けている。取り組みは世界中に広がり、2023年現在では日本、インド、シンガポールなどでバイオデザインを拡大する活動が進められている。スタンフォード大学での育成プログラムでは年間500人以上が学び、これまで56社(2023年10月時点)が設立され、開発された医療機器により940万人以上が恩恵を受けているとされている。なお、バイオデザインには“バイオ”という単語が含まれているがバイオエンジニアリングのみを指すものではない。1998年にスタンフォード大学内で、バイオエンジニアリングのみならず生物医学や生物科学の学部横断的・学際的な研究や教育の促進を目的とした”Bio-X”という取り組みを開始した。その中の一つの取り組みとし

てバイオデザイン (Biodesign) と命名されたのが発端である [60] [61] [62]。



図 3.1 バイオデザインのフレームワーク. [62] より引用

バイオデザインはデザイン思考のプロセスである“共感”、“定義”、“アイデア”、“プロトタイプ”、“テスト”を医療機器開発の視点で見直したものである(図 3.1)。医療機器は業界の特性上、開発を開始する前に具体的に事業の実現性や懸案事項を分析可能である。例えば、市場規模の核となる疾患数は公的な機関により公表されている疾患数そのものや償還された保険の件数等の統計調査結果により入手することができる。加えて、患者属性をより具体化するにあたっては疾患や診療領域ごとに学会や患者団体が存在しており、競合他社製品の価格は償還価格として、性能は“注意事項等情報(令和3年8月1日までは添付文書等記載事項と呼称)”や学术论文や学会ガイドラインで公表されている。また、承認時に大きなコストとなる治験において、どのような内容を実施必要があるか、どのような規格に対応する必要があるのかについては関連省庁への開示請求にて把握することが可能である。

一方で、新規医療機器の開発者本人が医師である場合を除き、開発者本人が機器のユーザになることはできず、同様に開発者本人が患者でなければ機器の効果を実感することができない。また医療はプライバシーの保護が高度に求められる場であり、医療現場を容易に見ることができないため、現場の理解が不十分になってしまう恐れがある。これらの特徴から医療機器開発においては真のニーズを把握できないまま開発を進めてしまう可能性が指摘されてきた。

このような業界構造を踏まえて、より価値の高い製品開発を効率的に進めるために、バイオデザインでは(図 3.1)に示すステップを採用している [63]。

#### 【ニーズの特定:Identify】

本段階では、まず満たされていない重要な医療ニーズを見つけ出す。診断から治療、回復、支払いに至る過程の全サイクルを直接観察することで、開発者は問題と好機を発見に取り組む。開発者は、現状に疑問を投げかける鋭い質問を投げかけながら、そこで何が行われ、

それが医療提供者、患者、システムにどのような影響を与えるかを観察する。最初は発見した課題に対して良し悪しの判断をしたり優先順位をつけたりせずに、何百ものニーズを集めるのが理想的である。そして、考える全ての利害関係者(ステークホルダー)を考慮に入れて、厳密な客観性をもって課題を絞り込んでいく。これを繰り返し、最終的に最も有望な2~3のニーズに絞り込む。

### 【コンセプトの創出:INVENT】

開発者は技術のプロトタイプとテスト、特許取得、薬事承認、保険償還へのアプローチ、イノベーションの市場可能性の図面化、資金源の探索などを行う。本段階は長期間を要し、最も複雑なプロセスである。

これらのフレームワークを実施する上で、バイオデザインで最も多く使用されていると考えられるニーズ分析・アイデア選別のフレームワークには「ニードステートメント(ニーズステートメント)」、「病態の基礎の理解」、「GAP分析」、「ステークホルダー分析」、「ニードクライテリア」が挙げられる [62][64]。

### 【ニードステートメント】

「Yにとって、Zをもたらすために、Xする方法」のようにニーズを一文として記述する。英語原文では“A way to address problem(X) in population(Y) that outcome(Z)”となる。たとえば、Xにはニードステートメントでの医療上の課題を記述するが、ここに限定的な手法(例えば、“~するカテーテル”など)は記述しない。これは解決策のアイデアを狭めてしまったり問題点の範囲を狭めてしまったりすることに繋がってしまうためである。対象者を表現するYは漠然とした表現ではなく、年齢や性別、疾患や治療の状況などいくつかの修飾により特異性を持つ集団としての表現が望ましい。最終的にもたらされる価値を表現するZは、臨床的効果や経済的価値などを定量化できる指標として表現可能な言葉を用いることが望ましい。

ニードステートメントを構成する三要素のX、Y、Zを修正することでニーズに対するフォーカスを調整すべきである。たとえば、Yへの修飾語を用い対象者(患者)の解像度を上げれば、提供すべき価値や解決すべき課題を明確にすることが可能になるが、対象者が少なくなり市場規模が小さくなる可能性がある。XとYを適切に設定することで価値に対するフォーカスを定義する。例えば、「Y<sub>0</sub>にとって、Z<sub>0</sub>をもたらすために、X<sub>0</sub>する方法」というニードステートメント(NS<sub>1</sub>)があった際に、ここで使われているX<sub>0</sub>をニードステートメントのZに当てはめた場合は、新たなX<sub>0</sub>を考えることとなる。すると「Y<sub>0</sub>にとって、X<sub>0</sub>をもたらすために、X<sub>1</sub>する方法」という新たなニードステートメント(NS<sub>2</sub>)が生まれる。NS<sub>2</sub>はNS<sub>1</sub>でフォーカスした価値によりフォーカスしていると考えられる。これを“スコープダウン”と呼ぶ。

一方でより広い根本の価値を考える場合には、Z<sub>0</sub>をニードステートメント(NS<sub>3</sub>)のXに当てはめる。すると「Y<sub>0</sub>にとって、Z<sub>1</sub>をもたらすために、Z<sub>0</sub>する方法」となる。この時、NS<sub>3</sub>で新たに検討するZ<sub>1</sub>はNS<sub>1</sub>における価値であるZ<sub>0</sub>よりも広義の価値となる。これ

を“スコープアップ”と呼ぶ。このようにして、発見したニーズ候補に対して最も価値が高くなるニードステートメントをブラッシュアップしていく。明確なニードステートメントは、その一文で開発者が実現しようとしている将来像を他者が認識しやすくなるため、その後の資金獲得や仲間集めにおける有効な手段となりうると考えられる。

#### 【病態の基礎的理解】

疾患の原因や症状、病態生理などについて深く理解しておかなければ、その疾患に効果的な医療機器を設計することができない。例えば、糖尿病患者の血糖値を常時モニタリングすることに価値をもつ装置を開発する際には、糖尿病の発症機序や血糖値の日内変動などについて理解が必要であると考えられる。飛沫による感染症に対する機器開発においては、免疫系や呼吸器への理解に加えて、人と人との行動や動作、服装といった要素への理解も必要になる可能性もある。

また、疾患によっては重症度や合併症の有無などで治療方法が異なることがあり、こうしたニーズの違いに対応できる医療機器を開発するためには臨床像を詳細に把握している必要がある。病態理解に向けては、解剖学、生理学、臨床症状、臨床的な帰結、疫学、経済的な影響を中心に調査を進める。これにより、後のステップで行う製品コンセプトの選定においても最適な選択がとれるようになるだけでなく、専門医や有識者へのインタビューをより意味のあるものすることができる。

#### 【GAP 分析】

着目している疾患における現在の市場・医療機器業界において、どのような治療手法、機器、薬剤が存在しているかを可視化する((図 3.2))。これにより現在の市場での穴・隙間(GAP)があるか否かを確認する。マッピングは価格軸と効果軸の二次元で行うことが多いが、他の要素を軸に据えても構わない。マッピングの他に、着目している疾患のどの症状に対する手法やどの作用機序に対する方法があるのかを樹形図にする方法、患者集団の属性に応じてどのような治療法が適用されているのかをプロットする方法などがあるが、少なくともどこかに GAP を見つける必要がある。GAP がない状態は、市場が既にニーズで満たされていることを示唆しており、その状態で製品開発をしたとしても既存製品に置き換わることは難しいといえる。

#### 【ステークホルダー分析】

医療業界での事業は売り手と買い手の一対一のみで行われることは極めて稀である。医療機器の治療効果を受けるのは患者本人であるが、医療機器を使うのは医師であったり看護師や技師であったりする。さらには機器の代金を支払うのは患者本人に加えて保険団体であったり、医療機器が設備である場合には病院経営陣が購入の意思決定者であったりする。また医療機器の市場流通においては製造メーカーだけではなく、販売メーカーが介在する場合もある。患者団体や学会、政治家が影響力を持っている場合もある。

とある疾患の治療においては複数の診療科、施設が介在することも多いため、患者が病院に来てからどのような人、科、施設を経て治療を進めていくのかを理解する必要がある。こ

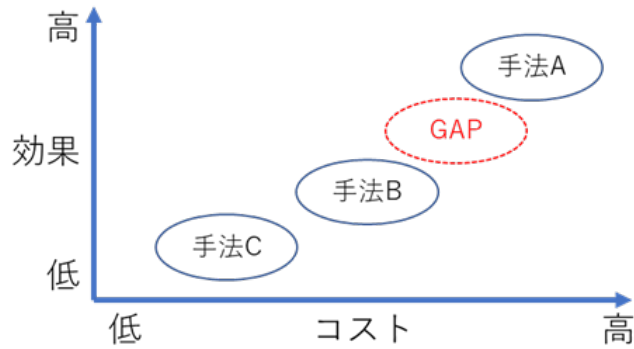


図 3.2 GAP 分析の一例

の分析により見つけ出したステークホルダーにおいて、新たな機器や手法を導入する際に最も影響力のあるのはどのステークホルダーなのかを明らかにする。それらの影響力を持つステークホルダーらに、新たな自分たちが開発する医療機器が与える利益、不利益をまとめ、市場導入時の障壁とならないような注意を払いながら開発を進める必要がある。

#### 【ニードクライテリア】

ニードクライテリア (ニーズクライテリア) は、ニードステートメントで表現した課題を解決するためのコンセプト (機器) が達成すべき要件である。ニードクライテリアを考える時点ではまだどのようなコンセプトを開発するのかは決まっていないが、この後のステップで考え出すコンセプトを選定する際に、ニードクライテリアを満たしているのかが重要な判断基準になる。ニードクライテリアでは、「ユーザビリティ」、「有効性」、「安全性」、「価格」に対し、最大 5~6 個の要件を定義する。各項目の定義は定量化できる指標として示せることが望ましく、この時点で定量値として示すことができない場合には“既存品よりも安い”、“既存品の 80 % 以下”などの相対的な表現でも構わない。

そして、各項目は“MUST HAVE”と“NICE TO HAVE”の 2 段階のレベルを設定する。“MUST HAVE”は絶対に達成すべきもの、“NICE TO HAVE”は可能であれば達成したい値であり、後者の方が前者に比べ高難度の指標値が設定される。これらの設定によりコンセプトが持つべき機能が過度に高性能になりすぎることや、治療に必要な最低限の能力を発揮できないことを防ぐことができる。

### 3.3 医療機器の種別と保険償還

医療機器の事業性を分析する上で、関係法規制を無視することはできない。そこで本項では医療機器に関わる法規制を概説する。日本では医療機器はそのリスクに基づいて4つのクラスに分類されている [65] [66]。

#### クラス1

低リスクの医療機器で一般医療機器とも呼ばれる。不具合が生じた場合でも人体へのリスクが極めて低いもの。例えば、絆創膏、体温計など。PMDAによる承認は不要だがPMDAへの届出が必要である。

#### クラス2

中リスクの医療機器で管理医療機器とも呼ばれる。不具合が生じた場合も人体へのリスクが比較的低いと考えられるもの。例えば、注射針、歯科用エックス線装置などが該当し、認証基準に適合する場合には、第三者登録認証機関における認証対象となる。

#### クラス3

高リスクの医療機器で高度管理医療機器に該当する。不具合が生じた場合に人体へのリスクが比較的高いと考えられるもの。例えば、人工臓器、人工関節、放射線治療器など。厚生労働省への申請とPMDAによる承認が必要。

#### クラス4

最もリスクが高い医療機器でクラス3と同様に高度管理医療機器とも呼ばれる。患者への侵襲度が高く、不具合が生じた場合に命の危機に直結する可能性があるもの。例えば、心臓ペースメーカーや冠動脈ステント、中心静脈カテーテルなど。クラス3同様に厚生労働省への申請とPMDAによる承認が必要。

この分類に基づき、医療機器に対する規制が行われている。クラスが高くなるほど、安全性と有効性を確認するためのデータ提出などの要件が厳しくなる。この仕組みにより、医療機器の安全性確保が図られている。

これらの医療機器が保険診療に使われることになるが、病気の種類や機器によって保険償還の枠組みが異なってくる。(図 3.3) に診療報酬の構造を示す。保険診療を行った医療機関が保険者から受け取る報酬を診療報酬と呼び、診療報酬は“技術・サービスの評価”と“物・薬の価格評価”の合算である [67]。これらの評価は点数として表記され、1点が10円である。点数をつけるにあたっての項目は詳細に分類されており、疾患の種類、入院、外来、初診、再診などの違いにより、組み合わせる。技術・サービスはHospital fees(施設管理料)とDoctor fees(技術料)、物(医療機器)と薬は、薬価と特定保健医療材料に分けられるが、縫合糸や注射針などの廉価であり医療行為全般に包括して使用されるものは、“A1”という区分にて、技術料に平均的に包括して評価さ

れるため医療機器個々に点数はつかない。心電計や筋電計などの、その医療機器と技術料が一体的であって密接不可分の関係にある医療機器や、在宅の酸素ボンベなどの医療機関からの貸し出しであったりする場合などの医療機器は“A2”という区分にて特定の技術料の加算として評価されるため、A1と同様に医療機器個々に点数は付かない。そして、ステントやペースメーカー、人工心臓弁などの価格が高いものや市場規模が大きいものは特定保健医療材料と呼ばれ区分“B、C1、C2”という扱いで医療機器個々に点数が定められる [68] [69] [70] [71]。

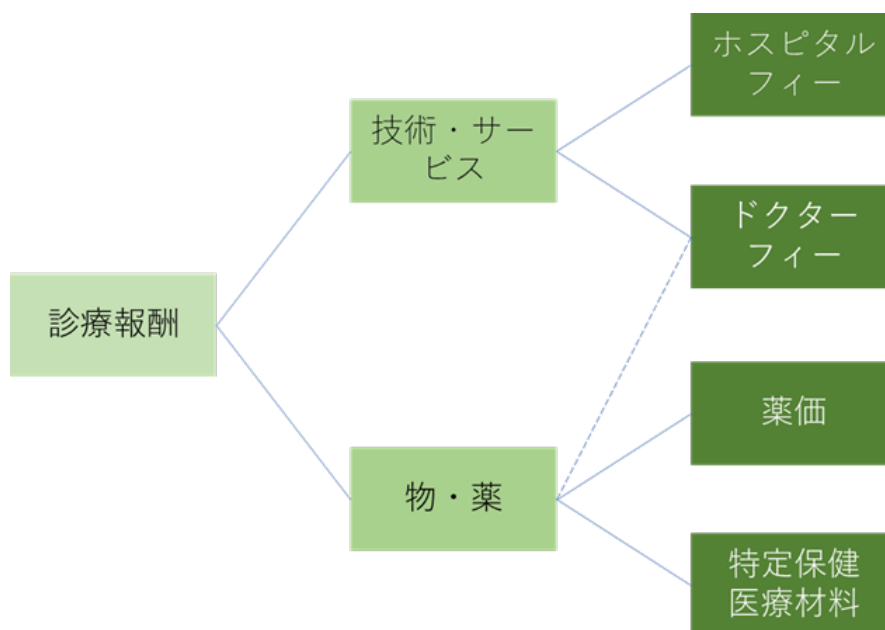


図 3.3 診療報酬の仕組み

### 3.4 公的保険制度の特徴

医療機器とビジネスを考える上で公的医療保険を無視することはできない。日本では 1961 年に国民皆保険制度が導入された [72]。これは全ての国民が公的医療保険に加入することを義務付けたもので、全ての国民が経済的理由で医療サービスを受けられないことがないようにすることが目的である。本制度では全員が保険料を支払うことでお互いの負担を軽減する。アメリカなどの諸外国では国民皆保険制度は導入されておらず、たとえば虫垂炎の治療では、日本において 30 万円程度の負担で治療が受けられるのに対して、アメリカのニューヨーク州では 150 万円以上の治療費が掛かると言われている [73]。日本の公的医療保険には主に以下の 3 つの種類がある。

#### 被用者保険

会社員や公務員などの被用者やその扶養家族が加入する健康保険とその被扶養者が加入する保険であり、保険料は被用者の給与水準によって定められ、企業と折半して支払う。

#### 国民健康保険



市町村が運営し自営業者や無職者など被用者以外の人が加入する保険であり、保険料は世帯ごとの収入や資産や世帯人数に応じて算出され世帯主が負担し、金額は自治体によって異なる。

### **後期高齢者医療制度**

75 歳以上、もしくは 65 歳以上で障害を持つ高齢者が加入する保険制度。対象者は個人単位で保険料を支払う。現役世代並みの収入がある場合には窓口負担は 3 割となるが通常は 1 割負担である。年金額が年額 18 万円以上の場合には保険料は年金から天引きされる。該当者の保険料と患者負担に加え現役世代から徴収する後期高齢者支援金と公費で賄われている。

本制度下で、日本において診療行為はこれらの公的医療保険が適用される保険診療と適用されない自由診療に大別され、以下の特徴を持つ。

### **保険診療**

公的医療保険に加入している患者に提供される医療サービスであり、保険診療は公的保険からの支払いが適用され、患者の負担は一般的に低く抑えられている。患者は医療費の一部を支払うことがあるが、公的保険が大部分をカバーする。自己負担は一般には 3 割である。乳幼児や 75 歳以上の人は基本的には三割以下の負担割合となる。それぞれの病気に対して検査内容や治療内容が決められており、その制限内で検査と治療をしなければならない。

### **自由診療**

自由診療は、公的保険に加入していない患者や、公的保険が適用されない特定の医療サービスに対して提供される。自由診療では、医療機関や医師が料金を自由に設定でき医療費が一般的に高額になることがある。たとえば、特定の高度な医療サービスや美容整形手術、予防接種など、公的保険がカバーしない領域であることが多い。

### **混合診療**

保険適用の診療と保険適用外の診療を併用することを“混合診療”と呼び、日本においては原則として混合診療は認められていない。そのため、保険診療と自由診療を併用した場合には保険診療実施部分も自由診療とみなされ、要した医療費は全額自己負担になる。

## 3.5 事例研究

### 3.5.1 事例の概要

本事例は、筆者が所属する光技術を扱う精密機器メーカー企業による新規医療機器開発である。2000年代に光技術の新しい応用としてレーザーを用いた脳梗塞治療法の開発に着手した。以降は本医療機器をレーザー血栓溶解治療システムと呼称することとする。この企業はレーザー血栓溶解治療システムとは別に、1990年代後半に一度レーザーを用いた血管内治療機器の開発を行っており、一定の成果のもと当該開発は終了し、別の方式としてレーザー血栓溶解治療システムに関わる開発が開始された。レーザー血栓溶解治療システムで採用した血栓溶解方式は日本国外で行われた基礎研究 [2] を参考にして行われた新しい方式であり、所属企業においても基礎研究として開始された。その後、外部の研究費獲得により機器開発・研究は加速し、臨床での使用にむけ数バージョンのレーザー発振装置および光ファイバを内蔵したカテーテルを開発した。これらの機器を用いて非臨床試験を実施し、PMDA との協議の末、近隣の医療機関とともに医師主導治験を開始するまでに至った。約2年半の医師主導治験では目標とする症例数の確保が出来なかったことや、いくつかの技術的な課題がみつかったことなどから医師主導治験は終了した。

(表 3.1) にレーザー血栓溶解方式と本方式に関わる外部環境それぞれの主な出来事を時系列に示す。レーザー血栓溶解方式は先行研究 [2] などを参考に開始されていた。最初期はこれらの先行研究の再現実験から始まり、レーザー発振装置の開発、汎用カテーテルと光ファイバを組み合わせての実験、in-vitro 実験モデル、in-vivo 実験モデルの作成法の検討などを手探りで行っていた。開発開始から +4 年目に現在では治療の最優先選択肢となっている血栓溶解薬 rt-PA が承認された。その後、ウサギを用いた実験や機器改良を続け、+9 年時には外部資金 A を獲得しそこから臨床応用にむけてさらなる機器開発 (レーザー発振装置、カテーテル) や非臨床実験を続けていた。+9 年時には本邦初の血栓回収カテーテル (ワイヤー型) が、+10 年時には吸引型が承認された。しかし、+12 年時にホノルルで開催された国際脳卒中学会にて 3 つのワイヤー型を多く使用したランダム化試験にて血栓回収術が rt-PA 単独治療よりも劣っているという結果が報告された (ホノルル・ショック)。この時、レーザー血栓溶解治療法は外部資金 A による開発と PMDA との面談を行い、治験に向けて必要な事項を明らかにしようとしていたところだった。ホノルル・ショックにより血栓回収術は下火になってしまうのか、というところで +14 年時のナッシュビルでの国際脳卒中学会ではステント型を多く用いた 5 つのランダム化試験において血栓回収術が有効な治療効果を示したという報告がされ、その後の血栓回収術の広がり契機となった (ナッシュビル・ホープ) [74] [75]。

ナッシュビル・ホープと同時期に、レーザー血栓溶解方式は外部資金 B、C を獲得し非臨床試験を実施し、+15 年時に PMDA から治験実施の許可が下り外部資金 D、E などを用いて治験を実

施した。治験実施中の +17 年時には国産の血栓回収カテーテル (ステント) の承認や、血栓回収法の治療法としてグレード A の獲得があった [76]。そして +18 年時に、レーザー血栓溶解治療システムの治験は終了を迎えたが、残念ながら登録症例未達により安全性・有効性の評価には至らなかった。その後、治験再開に向けての追加の開発としてレーザー照射中に血栓に適切な距離で照射し続けるためのリアルタイムモニタ機能の開発 (第 2 章を参照) とそれに必要な非臨床試験を実施してきている。+22 年時の血栓回収術の適正利用指針改版において、それまで rt-PA 静注療法を行わずに血栓回収術を実施することにグレード設定がされていなかったが、rt-PA 静注療法を行わずに血栓回収術を実施することに対してグレード C が設定された [77]。今後より一層血栓回収術 (ステント・吸引) が使われていくことが予想される。

表 3.1 開発経過

経過年	レーザー血栓溶解方式の主な出来事	外部環境の関連出来事
+0年	本方式の基となる社外研究情報の調査	
+1年	基礎研究開始、現方式とは違う波長による検討	
+2年	532 nm を用いた他社方式の再現実験。最初のレーザー発振装置開発が行われる	
+3年	上記装置の改良を進め、所属企業近隣の機関との共同研究を開始	
+4年	ラットでの原理検証や実験モデルの作成、安全性の検討。基本特許出願	薬剤 (rt-PA) の適用
+5~6年	これまでとは異なる血栓作成方法にて実験継続	
+7~8年	ウサギでの原理検証、レーザー発振装置の改良。レーザー照射条件の探索	
+9年	外部資金 A 獲得 (5 年間)。臨床応用にむけた新規レーザー発振装置やカテーテルの開発。各種実験の実施	血栓回収カテーテル (ワイヤー型) の本邦初承認
+10年	規格に対応したレーザー装置やカテーテルの開発	血栓回収カテーテル (吸引型) の本邦初承認
+11年	同上	rt-PA の適用拡大
+12年	PMDA との初の面談	経皮経管的脳血栓回収用機器適正使用指針公開。ホノルル・ショック
+13年	PMDA との面談	現在大きなシェアを占めている血栓回収カテーテル (ステント) 2 種の承認
+14年	外部資金 B 獲得	経皮経管的脳血栓回収用機器適正使用指針改版。ナッシュビル・ホープ
+15年	外部資金 C 獲得。PMDA から許可を得て治験の実施 (2 年半)	
+16年	外部資金 D 獲得	
+17年	外部資金 E 獲得	国産の血栓回収カテーテル (ステント) の承認。経皮経管的脳血栓回収用機器適正使用指針改版、血栓回収法がグレード A
+18年	治験終了	血栓回収カテーテル (ステントリトリバー) の適用拡大
+19年	PMDA 面談。リアルタイムモニタ機能の応用開発開始	内径 1.0-1.5mm に対応したステントリトリバーの承認。経皮経管的脳血栓回収用機器適正使用指針改版、血栓回収療法の使用推奨場面増加
+20年	PMDA 面談。リアルタイムモニタ機能の装置化及び実験	
+21年	PMDA 面談。リアルタイムモニタ機能の装置化及び試験	
+22年	PMDA 面談。リアルタイムモニタ機能の試験	経皮経管的脳血栓回収用機器適正使用指針の改版、rt-PA を実施せずの血栓回収実施がグレード C となり血栓回収法がより推奨

### 3.5.2 病態の基礎の理解

レーザー血栓溶解方式が対象とする疾患は脳卒中の一種である脳梗塞である。“卒中”とは卒然(いきなり)と中(あ)たるという意味、つまり突然悪いことが起こるという意味である。脳卒中は大きく3種類に大別される。脳出血、くも膜下出血、そして脳梗塞である。先二つは脳血管が破れることで発症し、脳梗塞は脳血管が詰まることで発症する。そしてさらに脳梗塞は大きく3種類に大別される。ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、そして心原性脳梗塞である(図3.4、図3.5)。

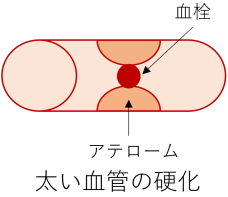
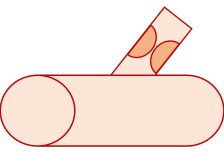

脳梗塞の種類	アテローム血栓性梗塞	ラクナ梗塞	心原性梗塞
成因	 血栓 アテローム 太い血管の硬化	 細い血管の硬化	 心内血栓による塞栓
危険因子	高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、喫煙	高血圧	心房細動などの塞栓源疾患

図 3.4 脳梗塞の種類. [78] を参考に筆者作製

これら3種類それぞれの脳梗塞は、原因となる血栓発生の機序や、発生する血栓の性質が異なる。アテローム血栓性脳梗塞は、動脈硬化により脳や頸部の太い血管に徐々に狭窄することで起こる。アテローム血栓は血小板に加えて多くのフィブリンから形成されている [79]。コレステロールなどの脂質成分やマクロファージなどの炎症細胞が多数見られるプラークでは、血栓に占めるフィブリンの割合が大きいとされ、白色血栓とも呼ばれる。

ラクナ梗塞は太い脳血管から分岐する内径 0.9 mm 以下の細い血管(穿通枝とも呼ばれる)の血管壁が高血圧によって厚くなったり、壊死を起こすことでその内腔が狭くなり、そこに血の固まりが詰まったりすることで生じる [81]。

心原性脳塞栓症は、不整脈が起こって心臓の働きが悪くなり、血流が悪くなることで心臓内の血液が固まってしまうことで生成された血栓が、何かの拍子に脳血管へ移動し塞栓となることで発生する。突然発症することや梗塞範囲が広いことが特徴で、明らかな麻痺や意識障害を起こしやすく再発の可能性も高いため、命に関わる危険な脳梗塞である。脳梗塞の 15 ~ 20 % がこの心原性脳梗塞といわれている [82]。

血栓の種類は大きく2種類に分けられる。動脈血栓は白色血栓、静脈血栓は赤色血栓と呼ばれ

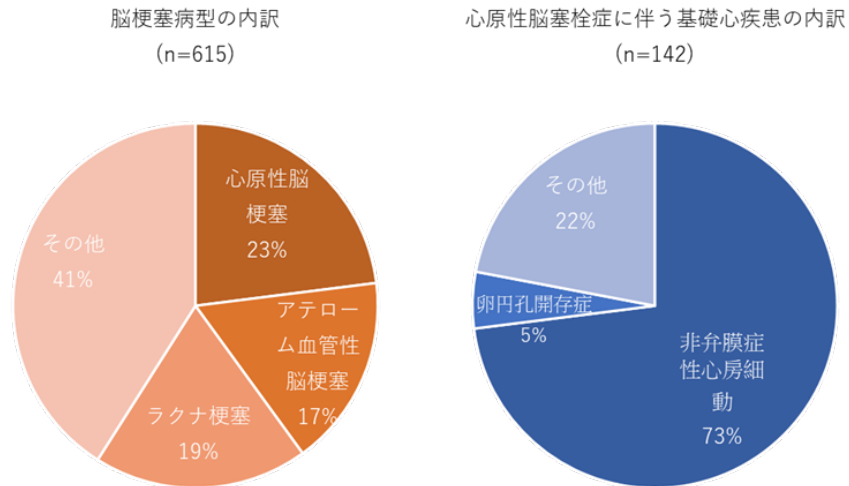


図 3.5 脳梗塞の内訳. [80] より引用

ることもある。心原性脳塞栓症は、塞栓が起こるのは動脈であるが心臓内で生成された血栓であるため、静脈血栓の特徴を持つことが多いとされている。しかしながら、心原性脳塞栓だったとしても心内膜炎に由来した場合などには動脈血栓となる場合もある [83]。また、既承認医療機器である血栓回収用カテーテルにより回収した血栓の分析結果から、実際の塞栓となった血栓は様々な種類、組成比率のものが含まれていることが判明している (図 3.6)。

表 3.2 血栓の形成に関わる要因

特徴	動脈血栓	静脈血栓
発生部位	右記以外の場所	心房・大動脈
血流速度	高ずり応力	低ずり応力
血小板系	著明亢進	正常
凝固系	軽度亢進	著明亢進
線溶系	正常	亢進
出来上がる血栓の様態	血小板の作用により硬い芯が出来上がるが血栓表面の皮は薄い ため、凝固・線溶系は亢進しない。	血栓に硬い芯がなく、皮が厚くなるため凝固・線溶系が亢進され。 DIC 近似状態といえる。

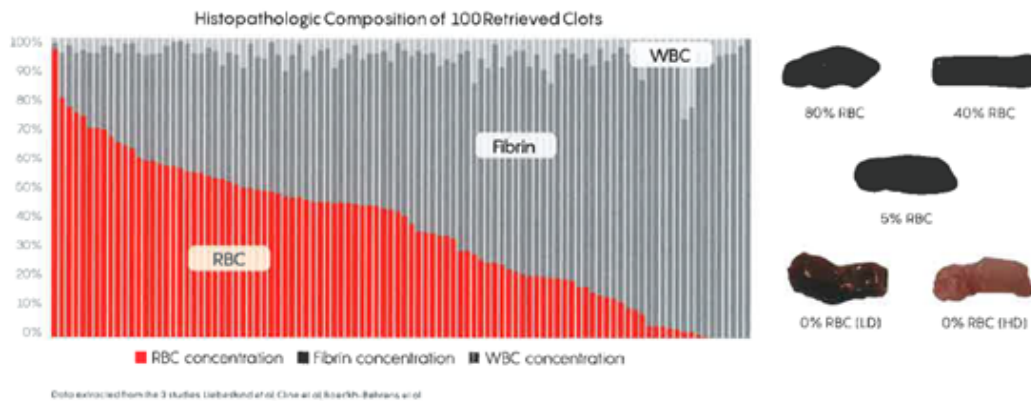


図 3.6 回収された脳血栓の組成. [84] より引用

### 3.5.3 ニードステートメント

本項では、レーザ血栓溶解方式のニードステートメントを考察する。本来ニードステートメントは現場観察や現場インタビューなどから得た気づきを基に作成し、作成時には具体的な解決策を考えることは避けるべきである。しかしながら、レーザ血栓溶解治療システムは既に開発が進んでいるものであるため、ここでは開発開始時の想定を元にニードステートメントを作成する。開発開始当初に着目していた臨床上の課題は“血栓溶解剤による出血性合併症”であった。そのため、ニードステートメント上の価値を表す項目には“血栓溶解剤による出血性合併症を防ぐために”とおくことができると考える。手法においては、開発開始時において、「光技術(レーザ)を使うこと」「カテーテルを使うこと」が前提として存在していたことより、“血栓にレーザを直接照射し血栓を除去する方法”となる。対象者は、“発症後8時間以内の急性期脳梗塞患者中のrt-PA無効者及び適応外の者”としていた。以上から、レーザ血栓溶解治療システムは、

「発症後8時間以内の急性期脳梗塞患者中のrt-PA無効者及び適応外の者にとって、血栓溶解剤による出血性合併症を防ぐために、血栓にレーザを直接照射し血栓を除去する方法」

というニードステートメントであったと考えられる。

### 3.5.4 GAP分析

GAP分析により、既承認医療機器の性能や機能を2次元にマッピングし、対象疾患へのアプローチに対するギャップ(隙間)がないかを検討した。ギャップがあれば満たされていないニーズがあることが示唆される。対象とした既承認医療機器は、日本で承認されている血栓回収カテーテルTronFX、Embotrap、ReviseSE、Solitare、Trevor、Sofia、Pebnumbraとした。Penumbraに関しては、上市後当初は破碎吸引型として血栓を破碎しながら吸引するという手法をとって

いたが、その後破碎せずに直接吸引する手法へと移ったため、前者を Penumbra 1st、後者を Penumbra2nd と表記することとする。

(図 3.7) に 90 日後の転帰良好と償還価格の関係性を示す。現在日本では特定保険材料名称ごとに価格が設定されている。直接吸引型の性能が TronFX や Embotrap などの自己拡張型に比べて低い転帰良好効率を示しているが、学会ガイドラインにおいてはステントリトリーバーと吸引カテーテルは同等の有効性であると記されている。これは学会ガイドラインが 2020 年前後に発売された自己拡張型の性能向上を反映できていない可能性が挙げられる。TronFX や Embotrap といった 2020 年前後に発売された自己拡張型が高い性能を示していることがわかる。

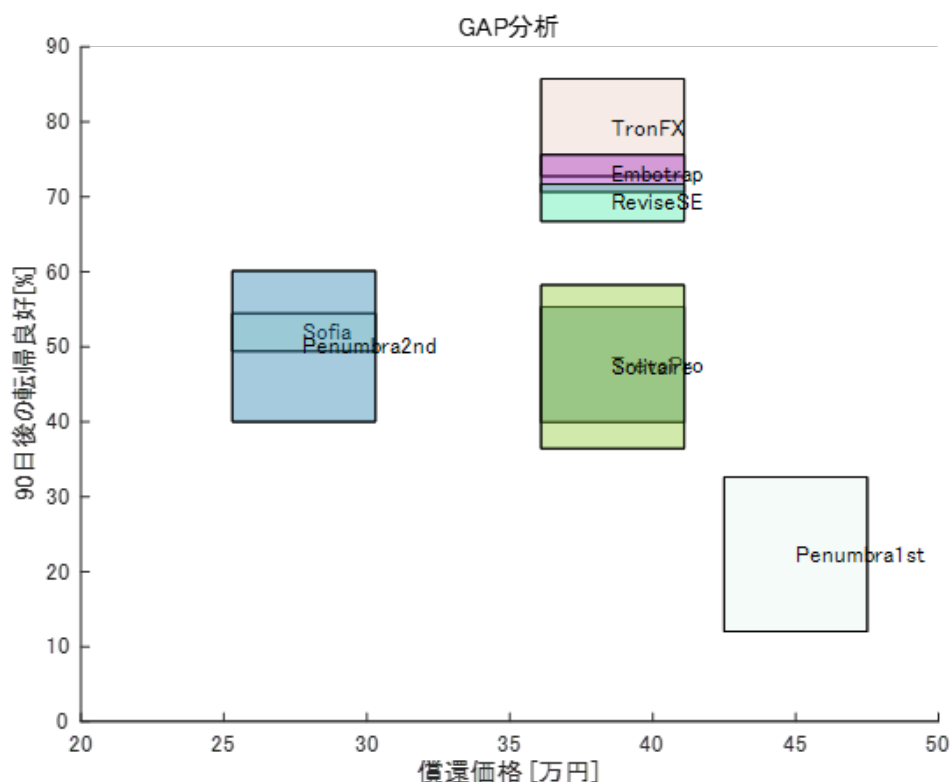


図 3.7 GAP 分析:90 日後の転帰良好 × 償還価格

(図 3.8) に 90 日後の転帰良好とカテーテル直径の関係性を示す。実線は製品自体の径や添付文書記載のステントリトリーバー自体の直径もしくは推奨血管径、破線はステントリトリーバーを入れるマイクロカテーテルの径での範囲である。緑色の破線はレーザー血栓溶解方式が対応可能な領域である。レーザー血栓溶解方式は治験未実施であるため有効性や安全性に関わる性能を示すことはできない。各メーカーで複数の直径を持つカテーテルを販売していることがわかる。特に TronFX は 1 mm ~ 6 mm までと広いラインナップを持つ。ステントリトリーバータイプはマイクロカテーテルに挿入された状態で閉塞部位まで送達される。そのため原理的にはマイクロカテーテルの直径まではアクセス可能であると言える。



レーザー血栓溶解方式はカテーテル先端の直径が 0.86 mm であるため、1 mm 以下の領域まで送達可能である。一方でレーザー血栓溶解方式ではレーザー照射範囲が限られるため、2 mm 以上の太い領域に対しては現行のカテーテルでは対応不可であるといえる。

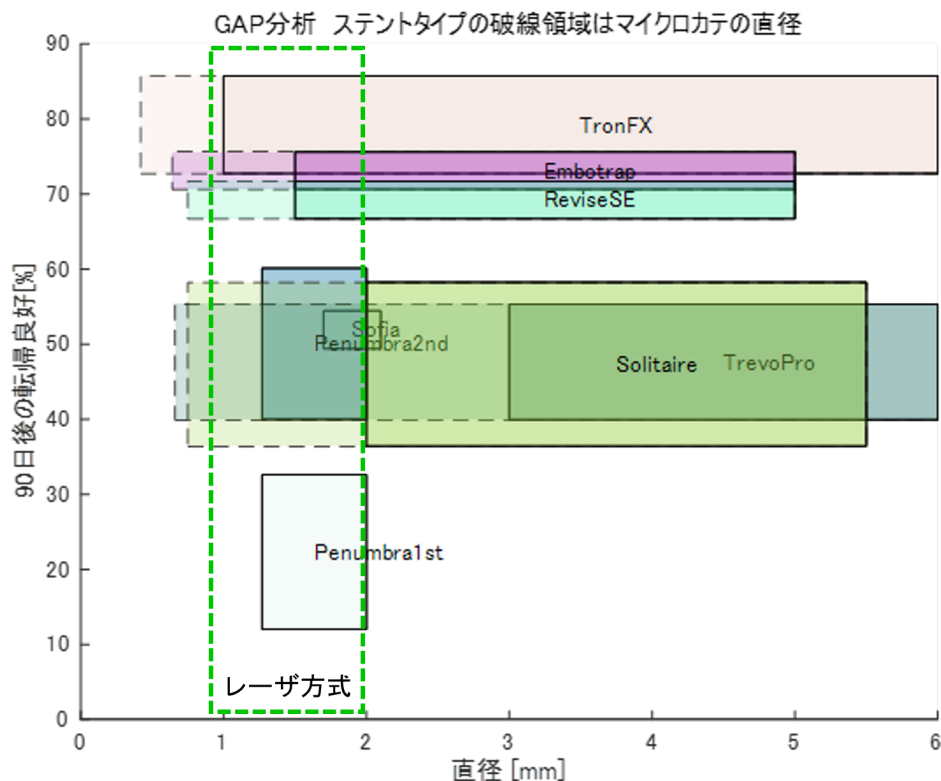


図 3.8 GAP 分析:90 日後の転帰良好 × カテーテル直径

(図 3.9) により TronFX などの最新のステントリトリーバーは有害事象率も低く、90 日後の転帰良好率も高いことがわかった。

(図 3.10) により TronFX などの最新の自己拡張型は、再灌流率と 90 日後の転帰良好率の両方が 80 % 程度と高い性能を示していることがわかった。

以上の GAP 分析により、最新の自己拡張型は有害事象の発生率は 5 % 程度であり、90 日後の転帰良好割合が 80 % になり性能が向上していることが明確になった。新しい医療機器が承認されるためには既存の医療機器に対して劣っていないこと (非劣性) を満たしている必要があるため、レーザー血栓溶解方式もこれらの有効性・安全性の性能を有している必要があり、これらの性能基準が後述するニードクライテリアに用いることができる。本 GAP 分析においては明確な GAP があったとは言い難く、レーザー血栓溶解方式が市場に受け入れられるためには性能や価格以外の項目での GAP を見つけなければならないといえる。

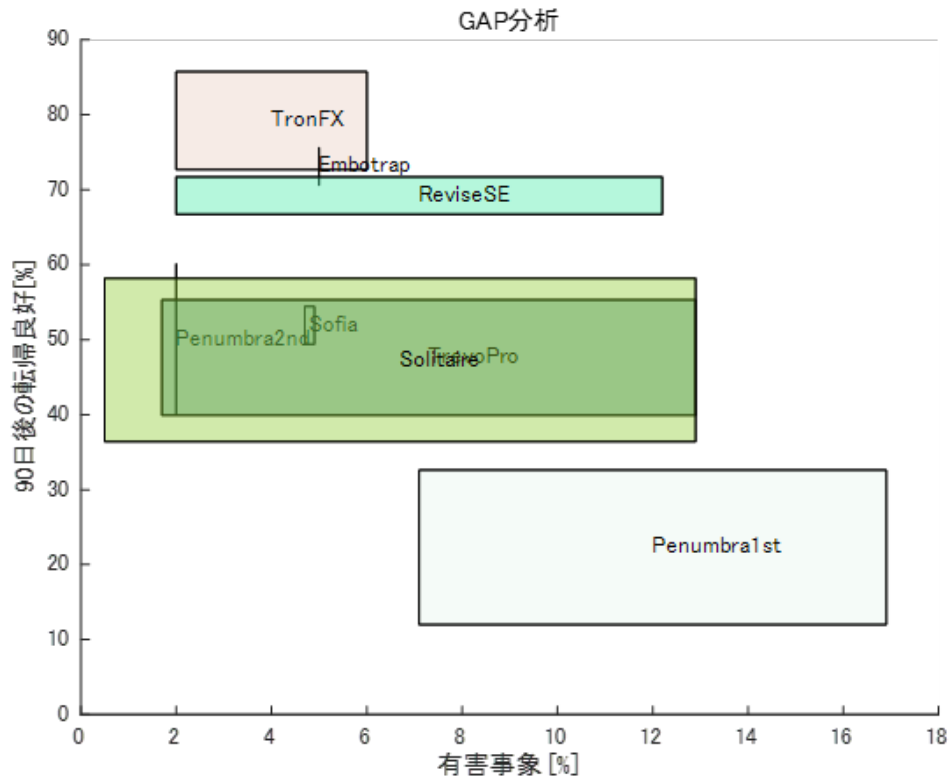


図 3.9 GAP 分析:90 日後の転帰良好 × 有害事象

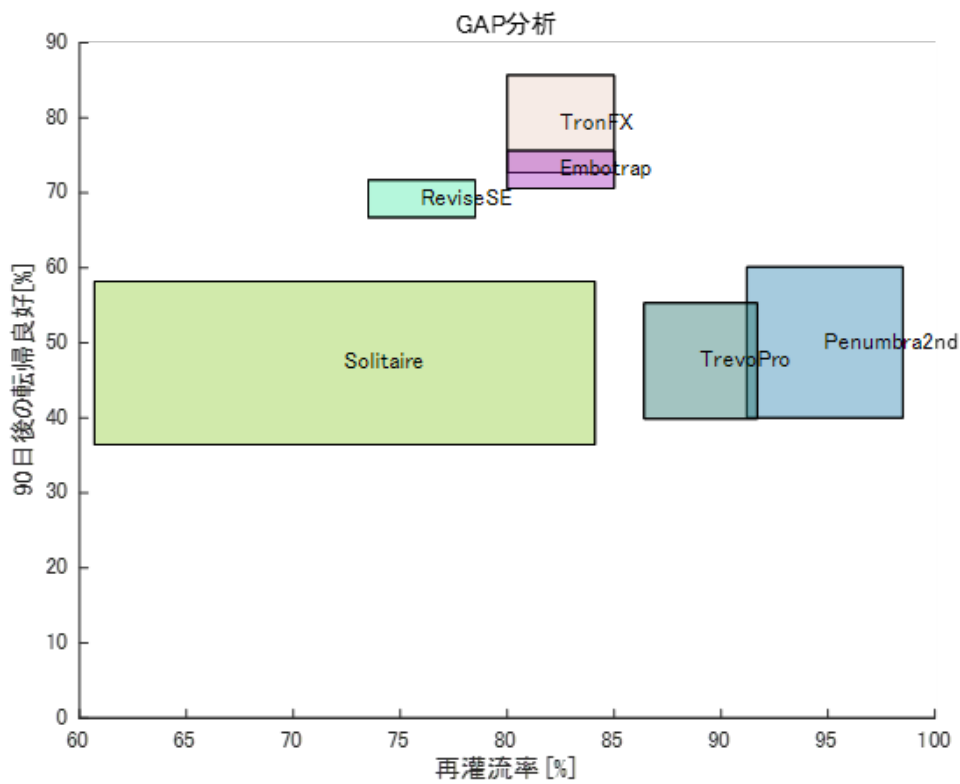


図 3.10 GAP 分析:90 日後の転帰良好 × 手技直後の再灌流率

### 3.5.5 既存市場の理解

レーザー血栓溶解方式の収益性を分析するために現在のマーケットを調査する。レーザー血栓溶解治療システムが対象とする疾患は M1 遠位から M3 を想定している。まず、日本国内で年間に発症する脳卒中の患者数は 29 万人とされている。そして、脳卒中は脳梗塞、脳出血、くも膜下出血の 3 種類に分けられ、脳梗塞は脳卒中全体の 60 % である。脳梗塞のうち心原性脳梗塞は 28 % である [85]。M1 遠位から M3 を総じて M2 以遠と捉え、M2 以遠閉塞は 16 % である [86]。血栓溶解剤グルトパ添付文書によると、t-PA の効果が得られないのは 40 % 程度である。よって、29 万人  $\times$  0.6  $\times$  0.28  $\times$  0.16  $\times$  0.4 として約 3,100 人がレーザー血栓溶解治療システムの年間対象患者数の全体であると考えられる。しかしながらステントリトリーバーないし吸引による血管内治療の医療的エビデンスが溜まってきており、レーザー血栓溶解方式の位置付けは血栓回収療法に対するセカンドチョイスにならざるを得ない。また既に遠位血管を治療可能なステントリトリーバーがあることから、本品の対象患者数は全体数 3,100 人から更に少なくなると言える。

病院単独で見た場合には、最も多くの血管内治療を行っていると考えられる国立循環器病研究センターの実績としては、2017 年～2018 年の実績から年間平均約 77 件の血管内治療を実施している (表 3.3)。

表 3.3 国立循環器病研究センターの急性期血管内治療 (脳血管部門) の治療実績

実施年	2017 年	2018 年	2019 年
rt-PRA 実施人数 (人/年)	107	118	92
このうち退院時の日常生活自立率			
(mRS 0-2)	46 %	59 %	49 %
脳卒中地域連携パス使用数 (人/年)	462	455	362
急性期血管内治療数 (脳血管部門)			
治療数 (人/年)	70	89	71

静岡県西部での実績として、浜松医療センターでは血栓回収療法の実績が 2019 年に 8 件、2020 年 (11 月まで) に 3 件であった。聖隷浜松病院については 2019 年に 31 件、2020 年に 63 件であった。豊橋医療センターでは年間約 20 例、名古屋市立大学医学部附属東部医療センターでは閉塞性血管障害 (内 ステント使用) として、28 件 (8 件) としている [87] [88]。桑山らの研究 [89] では中部地方の急性期血栓回収療法の件数を調査しており、治療施設あたりの治療件数は全国平均で約 13 件、中部地方で約 9 件、静岡県では約 9 件という報告している (表 3.4)。なお、これらの件数は閉塞部位を限定していないことに留意する必要がある。

表 3.4 中部地域の急性期血栓回収療法の実施件数 [89] から筆者作成

	専門医所属施設数	治療件数	治療施設数	10万人あたり治療件数	治療件数/治療施設数
愛知	34	415	34	6.69	12.21
石川	7	38	11	3.8	3.45
岐阜	13	111	12	6.17	9.25
静岡	13	89	10	4.05	8.9
富山	7	24	8	2	3
長野	9	124	13	11.27	9.54
福井	7	50	8	5.56	6.25
三重	10	152	10	7.24	15.2
中部地方	100	1003	106	6.08	9.46
全国	594	7702	596	7.12	12.92

保険診療での医療行為は学会が発行するガイドラインに則って行われる。脳卒中ガイドライン 2019(追補)においては、前方循環系の主幹脳動脈(内頸動脈/中大脳動脈 M1)の場合、内科的治療(rt-PA、アルテプラザーを含む)に追加した発症 6 時間以内のステントリトリバーはグレード A、血栓吸引カテーテルはグレード B、できる限り治療開始や再開通を早くすることはグレード A、6 時間を越えたとしても、16 時間以内ならグレード A、24 時間以内ならグレード B、アルテプラザー静注療法が非適応の場合も血栓回収用機器の使用はグレード C とされている。(細かい条件はガイドライン本文を参照のこと)

アルテプラザー静注療法が非適応の場合も血栓回収用機器の使用はグレード C とあるが、SWIFT-DIRECT 試験では機械的血栓摘出術単独で治療した場合、IV t-PA と血栓摘出術の併用で治療した場合と比較して、90 日で機能的転帰が劣ることはなかったという結果が示されている [90] ことから、ステントないし吸引による血栓回収療法の使用対象は広がっていくものと考えられる。

M2 以遠への適応に対しては、HERMES 試験の副次解析では、ASPECTS  $\leq$  5、NIHSS  $\leq$  10、M2 閉塞では調整共通オッズ比は有意な効果を示さなかったとされており、現状“十分な科学的根拠はないが、症例ごとに適応を慎重に検討し、有効性が安全性を上回ると判断した場合には主に発症 6 時間以内において、本療法の施行を考慮しても良い【グレード C1】”とされる [91]。しかしながら、発症 8 時間以内の M2 閉塞 522 例を血栓回収療法 (288 例) と内科治療例 (234 例) で比較したところ、背景因子で調整しても血栓回収療法は有意に転帰が良好であったとする研究 [92] や、RESCUE Japan Registry 2 の事後解析では、M2 閉塞 372 例 (血管内治療群 184 例、内科治療群 188 例) において、前者で転帰が有意に良好であったという報告もある。これらのことから、臨床現場では医師の判断により M2 以遠への血栓回収療法が実施されていると思われる。さらに、M3 血管などの脳の遠方の領域に焦点を当て、症状の発症から 24 時間以内に介入する DISTALS

研究も実施されている。DISTALS 研究では TIGERTRIEVER を用いている [93]。

血栓回収療法の試行回数に関する調査も行われている。Hassenn らの調査により、血栓回収に試行数 (パス数) は理想的にはシングルパスで再開通を成功されることが望ましく、試行回数が増えるほど、血栓の断片化を生み初期閉塞部位以外の位置で新たな閉塞を生じさせるとしている [94]。しかしながら、初期閉塞部位での再開通が成功した場合は、パス数が多かったとしても、再開通がない場合よりも転帰が良好だったとしている。

### 3.5.6 既存治療法

脳梗塞急性期に対して現在どのような治療法が存在するのかを概説する。医薬品を用いた治療法としては遺伝子組み換え組織プラスミノゲン・アクティベータ (rt-PA、アルテプラーゼ、承認番号:203000AMZ00233、203000AMZ00234、203000AMZ00235) が用いられ、発症から 4.5 時間以内に対してはグレード A とされている。除外項目や慎重投与項目など詳しい条件は、「静注血栓溶解 (rt-PA) 療法 適正治療指針第三版 (2019 年 3 月)」に定められている。アルテプラーゼ以外の医薬品としてモンテプラーゼや Tenecteplase(日本未承認) の静脈内投与は十分な科学的な根拠が無いため進められていない [95]。2022 年 2 月時点においては、日本では下記の医療機器が脳血栓回収カテーテルとして承認かつ保険収載を受けている。

製品名	製造/製造販売企業	承認・認証番号
Merci	日本ストライカー株式会社	22200BZX00596000
Solitaire FR	日本メドトロニック株式会社	22500BZX00543000
Trevo Pro	日本ストライカー株式会社	22600BZX00166000
サルバ	ニプロ株式会社	30200BZX00362000
REVIVE SE	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	22800BZX00001000
Tron FX	株式会社 Biomedical Solutions	23000BZX00378000
EmboTrap	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	30100BZX00035000
Penumbra	株式会社メディコスヒラタ	22300BZX00269000 22300BZX00268000
Sofiaflow	テルモ株式会社	23000BZX00367000
AXS Catalyst	日本ストライカー株式会社	30100BZX00018000
REACT	日本メドトロニック株式会社	30200BZX00009000 30200BZX00056000
EmboVac	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	30300BZX00026000

これらは、特定保険医療材料として下記名称にて償還価格が付与されている。

名称 血栓除去用カテーテル④脳血栓除去用ア) ワイヤー型  
償還価格 286,000 円  
製品 Merci のみだが全て販売中止

名称 血栓除去用カテーテル④脳血栓除去用ア) 破砕吸引型  
償還価格 450,000 円  
製品 Penumbra

名称 血栓除去用カテーテル④脳血栓除去用ア) 自己拡張型  
償還価格 386,000 円  
製品 Solitaire、Embotrap、REVIVE、Torevo、TronFX

名称 血栓除去用カテーテル④脳血栓除去用ア) 直接吸引型  
償還価格 273,000 円  
製品 React、サルバ、EmboVac、AXS Catalyst、Sofiaflow

図 3.11、図 3.12 及び図 3.13 に脳血栓回収カテーテルの会社別の国内シェアと売上の推移を示す [96]。ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社 (略称:J&J) のシェアの伸びが見えるのは、ReviveSE を 2016 年後半に投入し、2019 年中頃に EmboTrap を投入し、異なる特徴をもつ自己拡張型 2 製品を投入していることによると考えられる。さらに製品ポートフォリオに EmboVac も加わり今後もシェア拡大が進むとみられる。さらに、テルモ株式会社は 2019 年に SofiaFlow として、TronFX を投入し、TronFX シリーズは他の血栓除去用カテーテルにはない内径 1.0 mm ~ 1.5 mm の血管での治療可能なタイプを有しており、これからシェアが伸びていくと考えられる。なお、日本メドトロニック株式会社は“メドトロ”、日本ストライカー株式会社は“ストライカー”と略す。

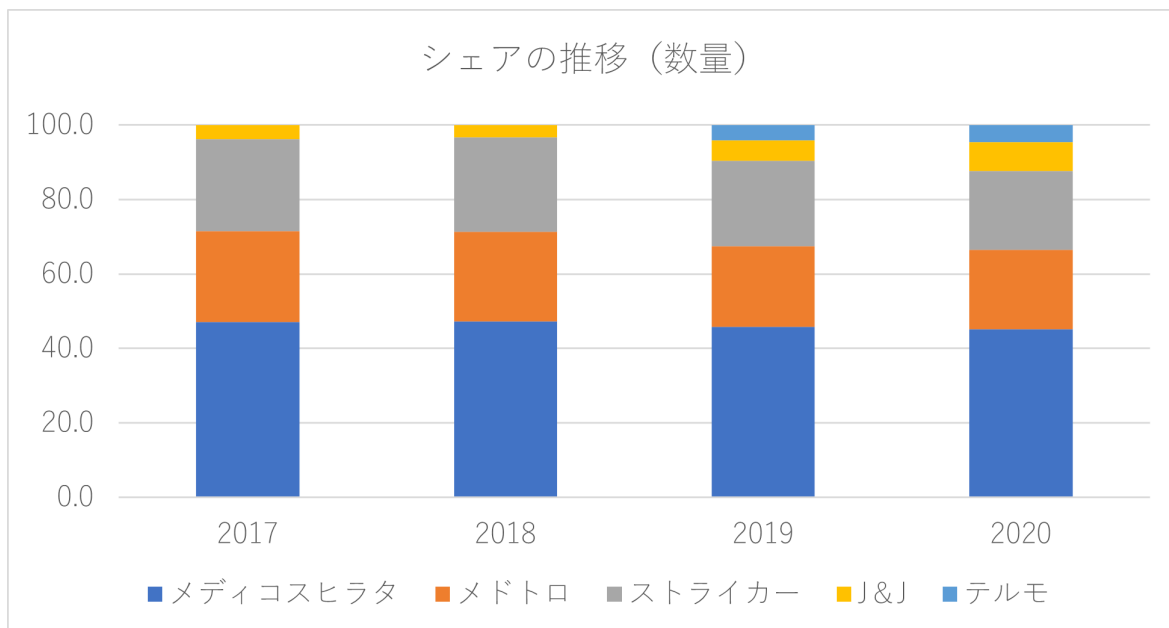


図 3.11 脳血栓回収カテーテルの国内シェアの推移

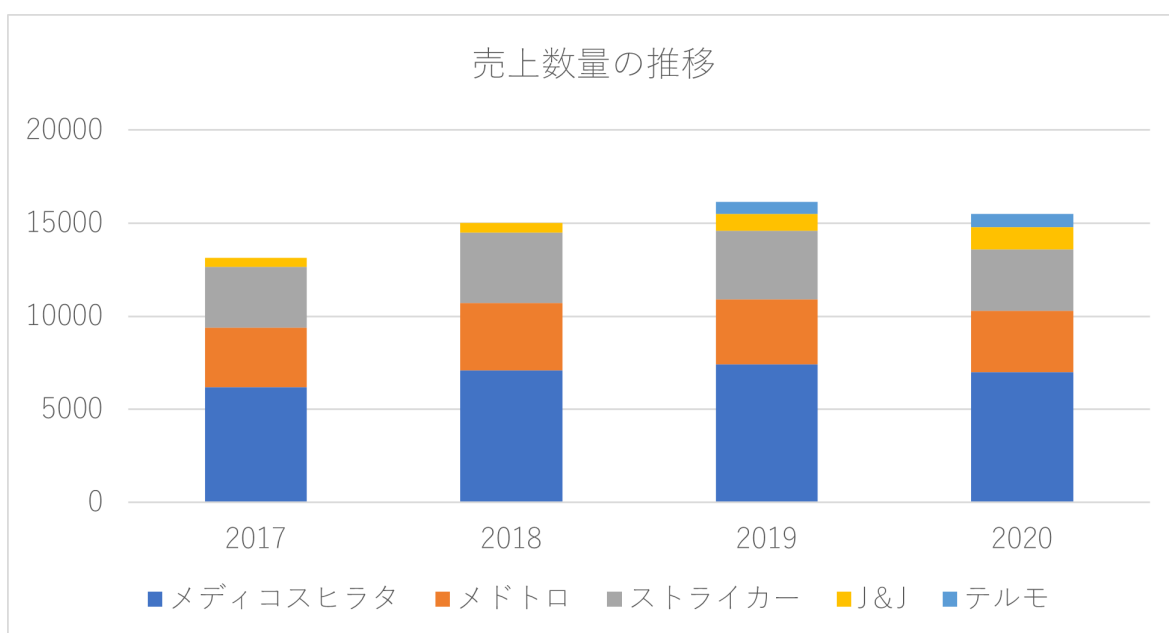


図 3.12 脳血栓回収カテーテルの国内売上数量の推移 (本数)

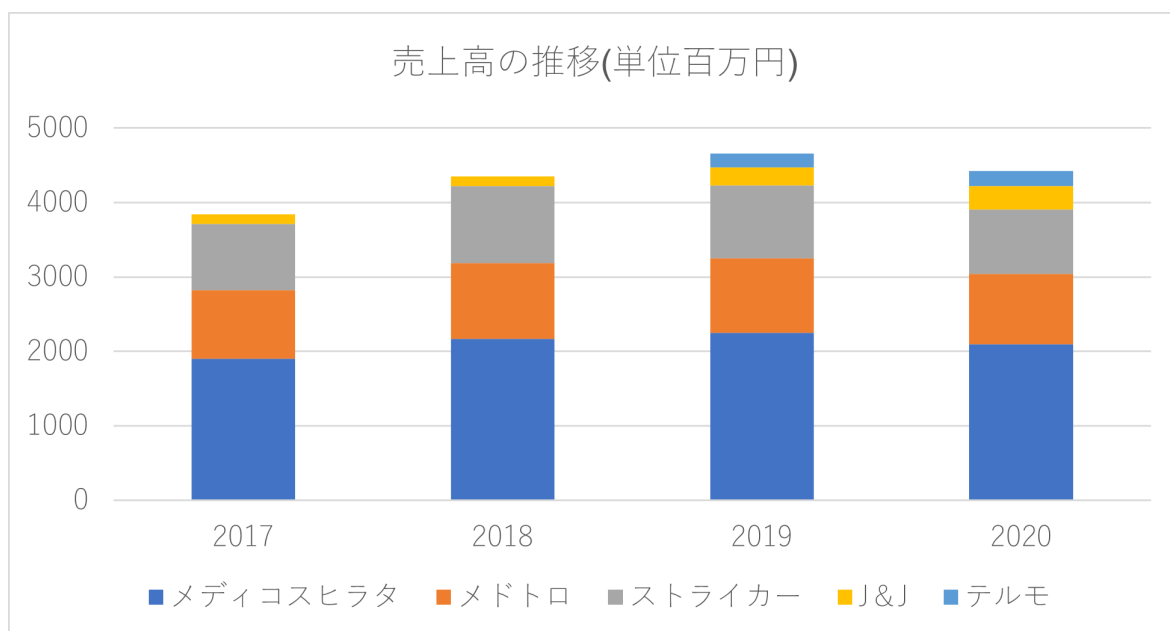


図 3.13 脳血栓回収カテーテルの国内売上金額の推移



### 3.5.7 ステークホルダー分析

ステークホルダー分析によって、急性期脳梗塞の治療における重要なステークホルダーを明らかにした。表 3.5 に筆者が選出したステークホルダーとそれぞれの影響力および考えを示す。レーザー血栓溶解治療システムはレーザー発振装置という高額設備を持つため病院経営層の影響力は大きいといえる。どの治療法を使うかは医師に委ねられているため医師の影響力も大きい。また、医療機器になり保険償還を受けるためには国の影響力も大きいといえる。患者の視点においては、急性期脳梗塞は生死に関わる重篤な疾患であることから患者にとっては命が救われることが重要であるが、発症時に患者本人が使用機器の選択をできる状態ではない。

表 3.5 ステークホルダーの影響力と考え

立場	影響力	考え
病院 (経営側)	+++	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 経営を圧迫しないこと</li> <li>・ 医療事故が起こりづらいこと</li> </ul>
医師	+++	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者を救えること</li> <li>・ 簡単に使えること</li> <li>(ミスが起こりづらいこと)</li> </ul>
患者	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ どんな方法でも命が助かればよい</li> <li>・ 後遺症はできるだけ少ない方がよい</li> </ul>
国	+++	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 社会保障費を削減したい</li> <li>・ 医療機器の輸入超過を改善したい</li> </ul>
医療機器販売業 (代理店)	++	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特定保険医療材料は薄利なので沢山売りたい</li> </ul>
医療機器製販業・製造業	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 特定保険医療材料は薄利なので沢山売りたい</li> <li>・ 既存品からの置き換えを狙いたい</li> </ul>

これらのステークホルダーにおいて、国、病院、医師、医療機器製造販売業者、製造業者の視点を深掘りした結果を以下に示す。

#### (1) 国の視点

医療機器は定義として、「医療機器は、疾病の診断、治療若しくは予防に用いられるものであり、臨床上的有効性及び安全性の評価が必要である。」となっており [97]、新しい手法の医療機器の場合には既承認医療機器の安全性及び有効性の性能に対して劣っていない (非劣性) ことを示すことが医療機器承認を得る上で必要である。

また、医療機器承認が得られたとしても広く医療現場で使用してもらうためには保険償還を受ける必要がある [98]。しかしながら、少子高齢化に伴う医療費の増加に伴い、医療経済学的に有

益であることを示さなければ保険償還を受けることは困難である。既承認品よりも高額な保険償還を希望する場合には、コスト増に見合った価値(既存品では対応できない症例への対応、社会的価値や人道的価値など)がなければ保険償還はありえないと考えられる。

診療報酬に関しても同様と考えられる。既承認品による脳血栓回収は「K178-4 経皮的脳血栓回収術 33,150 点」で実施されているが、レーザを用いた本手法は血栓を回収する手法ではないため、K178-4 の要件には該当しない。そのため、レーザ血栓溶解方式は新たな診療報酬名称が必要になる。新たな名称の診療報酬点数が認められたとしても、既存手法には無い全く新たな医療的価値や医療経済学的な価値が無い限り、K178-4 と同額かそれ以下の点数しかつかないと言える。そして、新規の特定保険医療材料の償還価格算定にあたっては、原則は類似機能区分比較方式で算定されるが、特例として原価計算方式にて計算される。最終的な価格調整段階では、外国平均価格との比較や希少性疾患用である場合の画期的度合いにより最終的な加算が決定される(図 3.14)。

レーザ血栓溶解方式と類似機能区分比較方式に該当した場合においては、カテーテルが特定保険医療材料として分類されると考えられるため、

- ・血栓除去用カテーテル④(脳血栓除去用ア)ワイヤー型 286,000 円
- ・血栓除去用カテーテル④(脳血栓除去用ア)破砕吸引型 450,000 円
- ・血栓除去用カテーテル④(脳血栓除去用ア)自己拡張型 386,000 円
- ・血栓除去用カテーテル④(脳血栓除去用ア)直接吸引型 273,000 円

のいずれかが類似品としての対象機器として選定される可能性が高いと考える。補正加算に関しては、実績として補正加算された場合の平均が7%であるため、大きな加算を期待するのは難しい。よって、30万~40万円前後の償還価格が現実的な金額であるといえる。

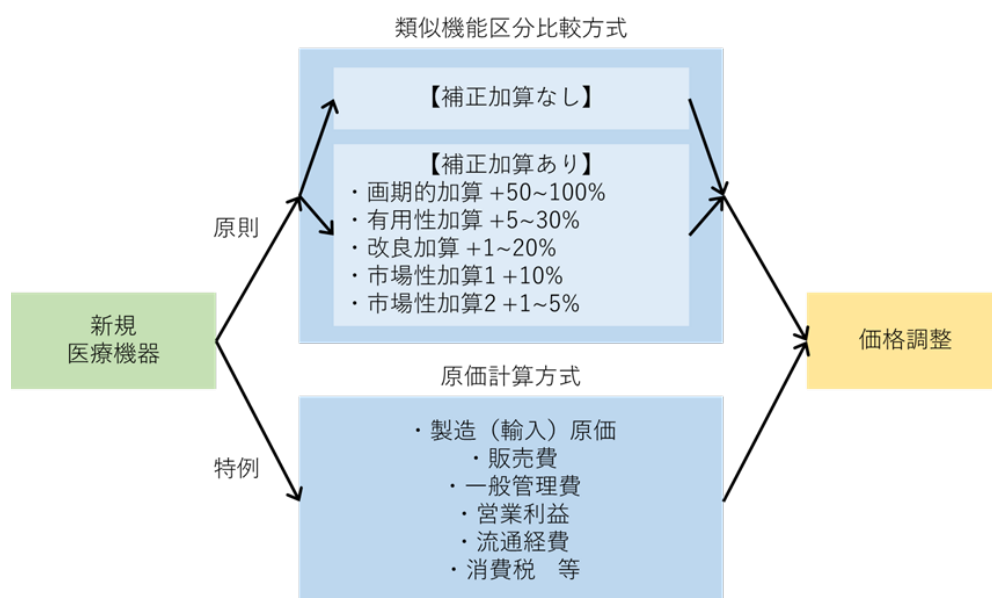


図 3.14 新規特定保険医療材料の保険償還価格の枠組み

原価計算方式に当てはまった場合には原価や販売費や各種経費と営業利益などを踏まえて表 3.6 に示す計算式や指標などから各種項目の金額を算定し申請する。

表 3.6 原価計算方式の計算方法の一例

		項目名	根拠等
製造業者	製品製造原価	①原材料費	有効成分、賦形剤、容器、箱など
		②労務費	打錠作業、箱詰め作業など労務費単価×労務時間により算出
		③製造経費	光熱費・試験検査費等
	⑤一般管理販売費	研究開発費(治験、PMS(製造販売後調査)費など)※、適正使用資材費など ⑤/(④+⑤+⑥) ≤ 平均的な一般管理販売比率(45.9%) ただし、患者数が極めて少ない等の妥当な理由があれば上限超えを認める。	
	⑥営業利益	⑥/(④+⑤+⑥)=平均的な営業利益率(14.6%) ただし、革新性等の程度に応じて-50～+100%の範囲で補正	
卸業者	⑦流通経費	⑦/(④+⑤+⑥+⑦)=平均的な流通経費(7.0%)	
	⑧消費税	(④+⑤+⑥+⑦)×消費税	
	算定薬価	④+⑤+⑥+⑦+⑧	

\*研究費の積み上げ方法

$$\text{研究開発費} = \frac{\text{研究開発費総額}}{\text{償却期間 (再審査期間を目安とし概ね 10 年程度)}} \times \text{予想販売数量}$$

## (2) 病院の視点

病院経営からの視点を考察する。レーザ血栓溶解治療システムは、単回使用で消耗品であるファイバー一体型カテーテルとレーザ発振装置とで構成される。レーザ発振装置は資産設備機器となるため、医師から「この装置を導入してほしい。」という希望がトリガーとなり購入するか否かの経営判断が行われる。病院経営側は組織として持続可能性が求められ、装置の購入に掛かった金額を早期に回収できるかが経営上重要である。とある疾患に対する治療法が複数ある場合には、医師は診療報酬が高い方を優先的に使用すると考えられる。

個々に保険償還が可能な特定保険医療材料に関しては、医師がどの特定保険医療材料を（過度な使用を除き）どれだけ使おうが病院の損失にはならないため、病院経営側は特定保険医療材料の選択には関与しないと考えられる。しかしながら、特定保険医療材料を病院が購入するにあたっては、商業的な実態として償還価格と実売価格に差（乖離）があり、償還価格よりも安く仕入れることできる。この差額は病院の収益になるため、乖離率が大きい特定保険医療材料を使ってほしいというのが本音であると考えられる。ただし、乖離率が大きい場合には診療報酬改定時の減点に繋がっていく。現に、多くの特定保険医療材料の点数は年々減点されている。

このような背景下において、病院経営において初期投資を回収するには“機器の耐用期間に十分な手術件数が行われるか”という視点が重要になる。手術件数に関しては、日本で最も血栓回収療法に積極的な国立循環病研究センターの場合、2017-2019 にかけて行われた急性期血管内治療件数は年間平均 77 人であった。また、桑山による調査（表 3.4）によると血栓回収療法の全国平均は約 13 名であった。これらから、M2 閉塞（中大脳動脈島部）の割合を 16 % かつ全例をレーザ血栓溶解方式に適用した場合の病院あたりの年間実施数は最大 12 人/年（ $\cong 77 \text{ 人} \times 0.16$ ）、平均 2 人/年（ $\cong 13 \text{ 人} \times 0.16$ ）となる。

一方、病院経営は赤字続きであり、初期投資（メンテナンス費含む）を回収できる見込みのない装置購入は困難であると言える。2018 年度において医療法人が運営する病院の利益率は 2.8%、国立病院の利益率はマイナス 2.3 %、公立病院がマイナス 13.2 % である [99]。

これらの状況をふまえて、病院が投資可能な診療報酬金額とレーザ装置価格を以下の計算式で考える。

X1: 診療報酬利益

X2: 特定保険医療材料の乖離金額での利益

Y1: 病院が購入可能なレーザ発振装置価格

Y2: メンテナンス費用総額

$$X_1 + X_2 = Y_1 + Y_2 \quad (3.1)$$

表 3.7 病院視点での変数

変数	値	説明
A	2, 4, 6, 8, 10, 12 件	年間手術件数
B	10 年	レーザー装置耐用年数
C	Y 軸変数	診療報酬
D	100 万から 1500 万円まで 50 万円ずつ変化	レーザー装置購入額
E	300,000 円	年間メンテナンス代
F	10 %	乖離率
G	386000 円	保険償還価格
H	2.8 %	利益率
I	1.3 本	手術 1 件あたりのカテーテル消耗数

$$X_1 : A \times B \times C \times H$$

$$X_2 : A \times B \times I \times G \times F$$

$$Y_1 : D$$

$$Y_2 : E \times B$$

となるため、

$$X_1 + X_2 = Y_1 + Y_2 A \times B \times C \times H + A \times B \times I \times G \times F = D + E \times B \quad (3.2)$$

式変形により、

$$C = \frac{D + E \times B - A \times B \times I \times G \times F}{A \times B \times H} \quad (3.3)$$

とする。本式は、診療報酬による利益とカテーテル購入における保険償還価格との乖離差による利益の合計利益が、レーザー装置購入に伴うイニシャルコストとレーザー装置保有期間のメンテナンス費用の総和と一致する診療報酬金額を求めるものである。

図 3.15 に、10 年間でレーザー装置購入費を回収可能とする装置価格と診療報酬の関係を示す。“レーザー装置の購入金額が X 円 (横軸) のときに、Y 円 (縦軸) の診療報酬額が付与されていれば、病院はレーザー装置購入に要した X 円を 10 年間で回収可能である”ということあらわしたグラフである。下図は上図の部分拡大図であり、横軸黒の実線が「K178-4 経皮的脳血栓回収術 33,150 点」に相当する金額を示している。年間実施例数によって金額が変化するため年間適用数を 2 例から 14 例として計算している。図 (3.15) から、病院がレーザー装置を購入して装置を 10 年使い続け毎年年間 14 例に対して適用する場合において、レーザー発振装置価格が 4,000,000 円以下であれば、いかなる診療報酬価格が付こうと病院はレーザー装置購入におけるコストを賄えることがわか

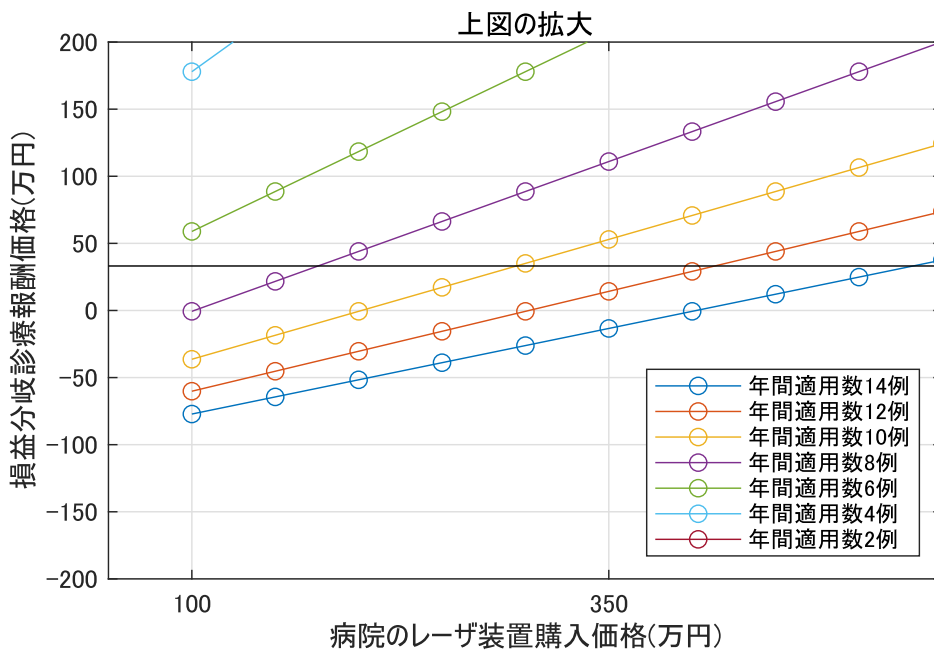
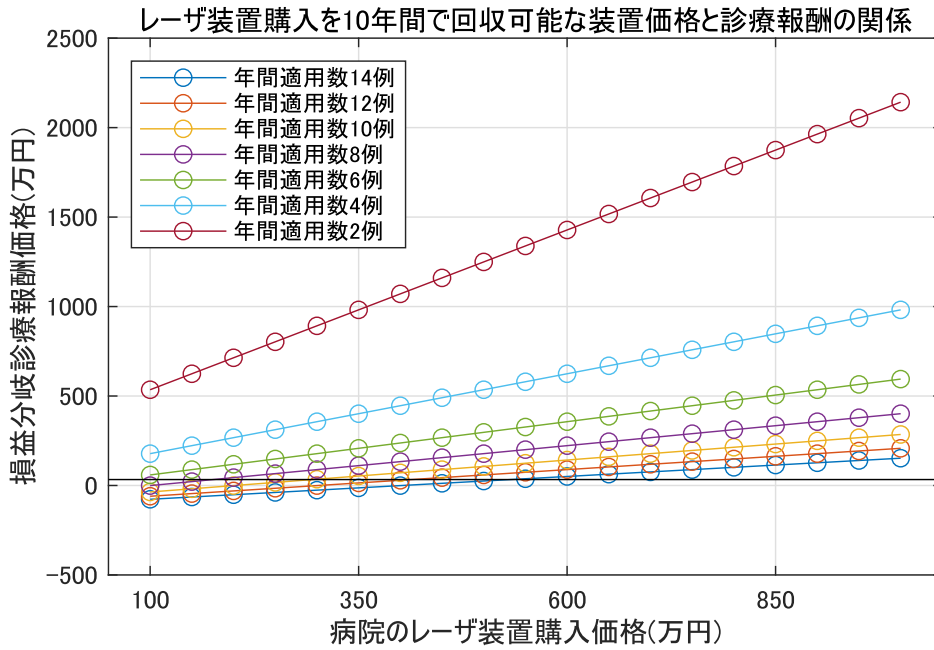


図 3.15 病院が損をしないレーザ装置価格と診療報酬の関係

る。なお損益分岐診療報酬価格がマイナスであることは、病院が常に利益が得られることを意味している。

既存の脳血栓回収療法の診療報酬「K178-4 経皮的脳血栓回収術 33,150 点」と同程度の金額の場合に、病院が回収可能なレーザー装置購入金額を表 3.8 に示す。診療報酬が既存法と同額かつ年間実施数が 14 件以上あれば、レーザー発振装置購入価格が 5,324,680 円以下の場合に病院は 10 年間で装置購入価格を回収できることになる。一方、年間実施数が 5 件以下の場合にはレーザー装置購入コストがマイナスであるという結果であった。つまりレーザー発振装置の導入に掛かる費用を、病院が受け取って装置を導入しなければ、病院は損をするということである。桑山らの研究結果 [89] より、施設ごとの急性期血栓回収療法の全国平均が約 13 件であることを踏まえると、中大脳動脈の遠位血管閉塞症例は施設ごとに年間 1～2 件であるということが推測される。つまり年間実施数が 6 件を下回ると病院が装置の導入コストを回収できないため、本システムをいくら安価にしたとしても病院が購入することは現実的ではないといえる。そのため、対象とする症例を症例数の少ない中大脳動脈遠位血管に限定せずに、少なくとも年間 5 例に実施できるよう多くの患者を対象とする機器としていく必要があることがわかった。

表 3.8 病院単位での年間実施手術数と利益化可能なレーザー装置価格の関係

年間実施数	10 年間で利益化可能なレーザー装置価格 (円)
2	-1,810,760
3	-1,216,140
4	-621,520
5	-26,900
6	567,720
7	1,162,340
8	1,756,960
9	2,351,580
10	2,946,200
11	3,540,820
12	4,135,440
13	4,730,060
14	5,324,680

### (3) 医師の視点

ここでは、医師の視点での脳梗塞治療における判断基準を考察する。血管内治療時の医療機器選択に関しては、医師は閉塞部位によって使用するデバイスを決めている。脳血管内治療の指導

医である H 医師は製品選択に関して以下の基準を持っていた。

• **内頸動脈 (ICA) 閉塞】**

閉塞血管径が最も大きいので、血栓も大きく血栓量も多いことが推測されるため、拡張力・血栓捕捉力が高い Solitaire X(6 mm/40 mm) Stent retriever を第一選択とし、これに吸引力が強い大口径の吸引カテーテル (REACT71, REACT68, Catalyst 7) を併用して Stent の血栓捕捉・保持しながら、閉塞部位まで吸引カテーテルも誘導し、ポンプで吸引する。Stent retriever と吸引カテーテルの両者の組み合わせが主流となってきている。これは Combined technique と呼ばれる。

• **MCA(M1) 閉塞**

中口径の吸引カテーテル (Catalyst 6)+Solitaire X(4 mm/40 mm)、あるいは Trevo NXT(4 mm/ 41mm) での combined technique を実施する。

• **MCA(M2) 閉塞**

中口径の吸引カテーテル (Catalyst 6)、あるいはさらに細かい内腔の 5Fr の SOFIA FLOW+Solitaire X(4/40 mm)、あるいは Trevo NXT(4 mm/41 mm)、あるいは Stent サイズをさらに小さくした Solitaire(3 mm/20 mm)、あるいは Trevo NXT(3 mm/32 mm) を用いた combined technique を実施する。

• **MCA(M3) 閉塞**

Small サイズの Stent 単独が主体 (Tron FX[2 mm/15 mmm] stent retriever)、吸引カテーテル (Catalyst 6 あるいは 5Fr の SOFIA FLOW) は M1 遠位に誘導して上記 Stent を用いることも多い。

現在の血栓回収カテーテルに対する不満として、H 医師は、「柔らかい血栓は回収しやすいが、症例によっては硬い血栓も存在し、硬い血栓には既存の血栓回収カテーテルでは難しい場合がある。また血管の屈曲病変に血栓が存在する場合にステントリトリーバーにしても、吸引カテーテルにしても、カテーテルデバイスが血管の走行に対して軸がずれているために、有効に働かないことがあり、複数回トライしてもどうしても血栓が回収できないことがある」と述べていた。

N1 医師はステントリトリーバーや吸引とは違う手法の機器が加わることに関する医学的なメリットとして、「とあるアプローチでうまく行かない場合に、他の方法に切り替えることができることがメリットだ」と述べている。ただし、「金額的にいくつもの方法や装置を持てるかは別の問題である」とも述べていた。整形外科医である N2 医師は、似たような製品があった場合の医療機器選択の基準に関しては以下の優先順位で考えているという。

【前提】 保険適用があり、かつ採算が取れる。

優先順位第一位： 医師のもとに頻回に来る企業

優先順位第二位： 周囲の医師の評価が良いもの

優先順位第三位： 扱いやすいもの。性能が良いもの。オプションが豊富なもの。



優先順位第四位： 病院が買うため、病院と値段の交渉し、買えるものを買う。

医者はできるだけ高く良いものから交渉し、駄目だったら安いものにする。

また、ガイドラインに乗っていない治療、ガイドライングレードが低い治療法、エビデンスが乏しい治療法に対しては、既存の手法で効果が得られなかった症例や、効果が得られないであろう症例の場合に治験で良い結果がでていた場合に、使用を検討するということであった。そうして徐々にガイドライン外の治療法の性能の結果を溜めていき、新たな手法・機器が既存手法に対して優れていれば標準治療が置き換わることになる。

ガイドラインであるか否か、エビデンスグレードが高いか低いかに限らず、治療法の選択に際しては患者へのインフォームドコンセントにて方針が決定される。通常は患者に標準治療を2～3種類提示して患者本人に選んでもらう、もしくは医師が提示した治療を承諾してもらうことになる。患者の年齢や全身状態、既往歴、社会環境(通院可否、入院可否)などによりオプションの治療も提示する。エビデンスのない場合には、できる限り誠実に説明し、効果が得られないこともありえると説明するという。しかしながら、医師本人が良いと思う治療法を選択するように誘導することある。救急医療においては、患者本人ではなく家族に選択してもらう場合もあるが、基本的には同意のもとでしか処置は行わない。しかし、緊急を要することが多いため、その病院でできる治療しかやらないこともあるとのことであった。また、医師が治療法を提示するときには、現代の医療としてできる治療ではなく、その病院や担当医師ができる治療しか提示しないことがあるため注意が必要であるという。

現在の脳血管治療に際してH病院においては、医師3名、看護師1～2名、放射線技師1名で対応しており、レーザ血栓溶解治療システムが採用された場合においても、この人数は変わらないという。また、治療時にはカテーテル業者が1名同席するという。これは、患者の状態に応じて色々なカテーテルが必要となるが、全てのカテーテルを常に病院に常備しておくことはできないために、その都度カテーテル業者に持ってきて貰う必要があるためであるとのことであった。

#### (4) 製造販売業者の視点

製造販売業者側の単年度利益を考える。条件としては、まず表3.8に従い病院が装置導入コストを回収可能な金額  $P_{LaserBuy}$  円にてレーザ発振装置を購入するとする。つまり  $P_{Laser}$  円のレーザ装置を  $P_{LaserBuy}$  円で病院に設置するものとし、レーザ装置製造コストとの差額は製造販売業者が負うものとする。この仮定は病院の視点でのステークホルダー分析結果から、病院が高額なレーザ発振装置を購入することは難しいことがわかったために設定した。一方で、公正取引の観点から、医療機器製造販売業者が無料で機器を貸し出すことは認められていないことに留意する必要がある。

表 3.9 製造販売側の視点での変数

変数	値	内容
$N_{Cathe}$	1.3	手術ごとのカテ使用本数
$N_{Sug}$	5,12	施設年間術数
$N_{Laser1}$	1, 5, 10, 10, 10, 10, 10, 10, 10	レーザー装置の年間投入数
$N_{Laser2}$	1, 6, 16, 26, 36, 46, 56, 66, 76, 86	レーザー装置の累計投入数
$V_{Dis}$	0.9	割引価格係数
$V_{Pro}$	0.07	営業利益率
$V_{Ment}$	0.1	メンテナンス利益率
$P_{Laser}$	100 万 ~ 1500 万円	レーザー発振装置の実際のコスト
$P_{LaserBuy}$	250 万円	レーザー発振装置の購入価格
$P_{Ment}$	300000	メンテナンス額/年
$P_{Roy}$	0.037	ロイヤリティ率
$P_{Cathe}$	386000	カテーテル償還価格
$P_{PayU}$	17000	ペーパーユース額

計算式は以下とする。

$$\begin{aligned}
 Profit(X, Y) = & N_{Laser2}(X) \times P_{Cathe} \times N_{Cathe} \times N_{Sug} \times V_{Dis} \times V_{Pro} \\
 & + P_{Ment} \times N_{Laser2}(X) \times V_{Ment} + N_{Laser1}(X) \times P_{LaserBuy} \\
 & - N_{Laser1}(X) \times P_{Laser}(Y)
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

$X$ ; 上市後年数

$Y$ ; レーザ装置価格

つまり、カテーテルの利益とメンテナンス利益で、レーザー装置コスト  $P_{Laser}(Y)$  円を  $P_{LaserBuy}$  円で卸した負債を賄えた場合に黒字であるという指標である。図 3.16 に年間実施件数 12 件時の計算結果を示す。レーザー装置コストが 300 万円だった場合に、初年度から単年度黒字化が達成され、600 万円だった場合には 10 年後も単年度利益は赤字のままであるという結果であった。累積利益を見た場合には、レーザー装置製造コストが 300 万円だった場合には上市初年度から黒字になるという結果であった。500 万円以上の場合には 10 年目も累積赤字であり、レーザー発振装置が 1500 万円だった場合には 10 年後の累積利益は約 10 億円弱の赤字であるという結果であった。

しかしながら、全国平均で考えた際には病院あたりの患者数は 12 件よりも少なくなること (表 3.4) に推定されることに留意する必要がある。また、(2) の結果から年間実施数は 6 件は必要であることから、年間実施件数を 6 件にした場合の結果を図 3.17 に示した。累積利益に着目すると、

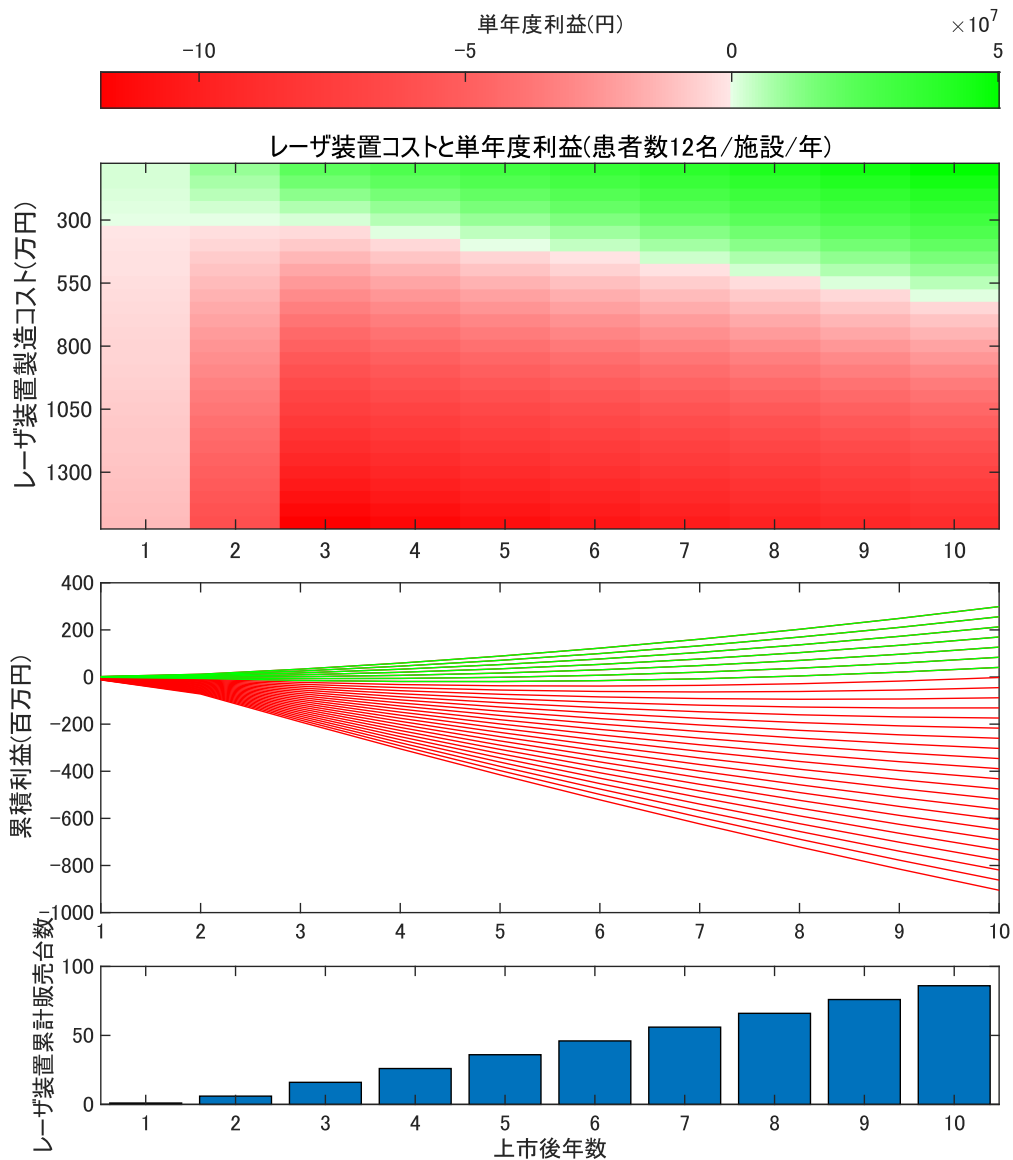


図 3.16 製造販売業の 10 年間の利益シミュレーション (病院あたりの患者年間 12 名)

レーザー装置製造コストが 300 万円だった場合には年間患者 12 名の時と同様に上市初年度から黒字になるとの結果だった。一方でレーザー装置製造コストが 400 万円以上の場合には 10 年目も累積赤字であり、レーザー発振装置が 1500 万円だった場合には 10 年後の累積利益は約 10 億円の赤字であるとの結果だった。これらの結果から年間患者数の違いは、累積利益とレーザー装置製造コストに影響を与えることがわかった。

図 3.16 と図 3.17 の備考：

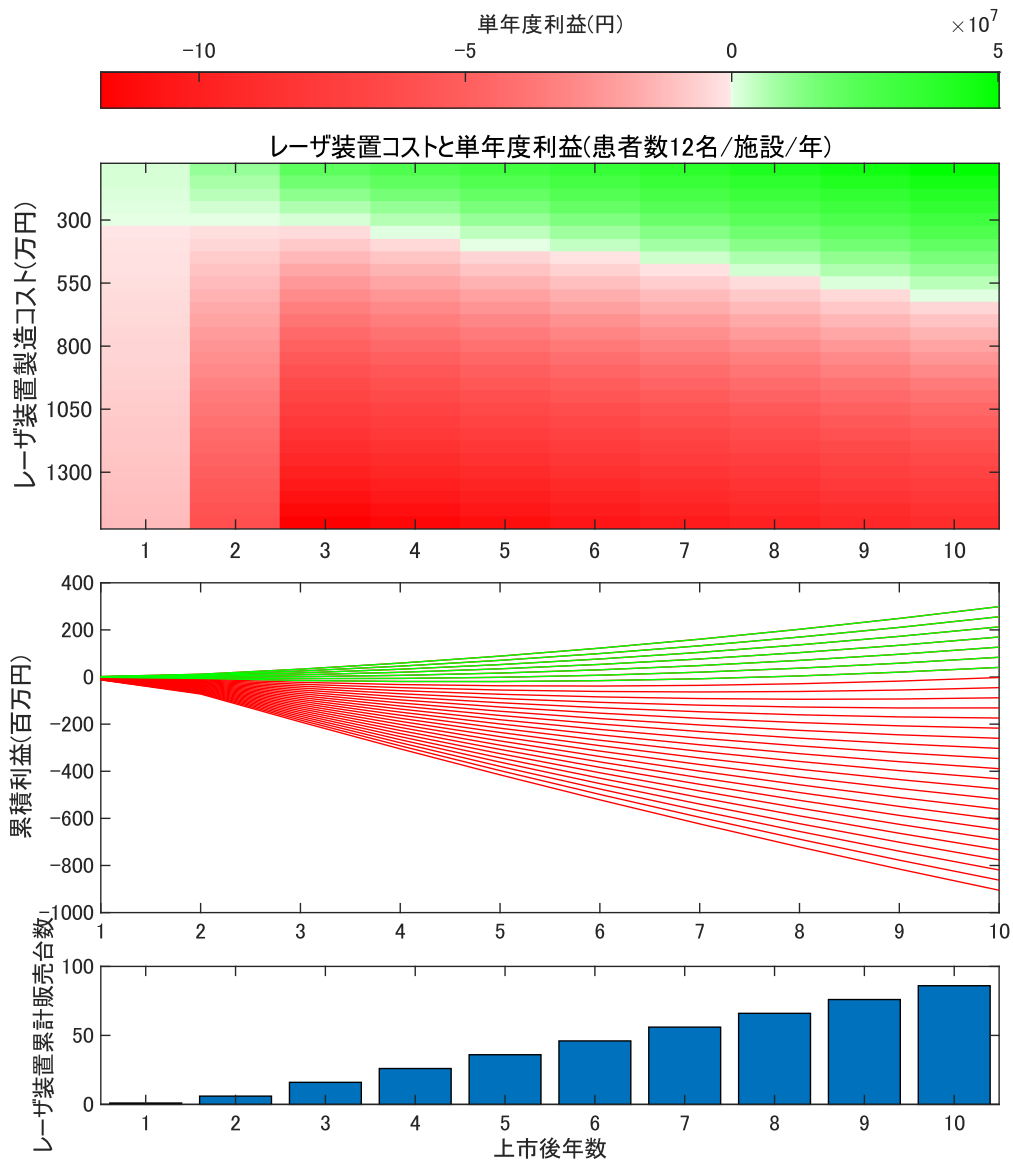


図 3.17 製造販売業の 10 年間の利益シミュレーション (病院あたりの患者年間 6 名)

- 上段** レーザ装置製造コストと単年度利益の関係。赤色は単年度で赤字、緑が単年度で黒字を示す。最上段はカラーバーである。
- 中段** レーザ装置製造コストと累積利益の関係。折れ線グラフが上からレーザ装置原価が 100 万円、最も下の折れ線グラフが 1500 万円の場合である。10 年間で累積利益が黒字化された場合に線の色が緑、赤字の場合には赤色としている。
- 下段** 10 年間ででのレーザ装置の累計販売台数の設定である。

次にレーザー装置を病院に購入してもらわないものの、病院にペーパーユース (Pay Per Use) でのレーザー装置使用費用の支払いを求める場合を考える。病院はレーザー発振装置を 0 万円で導入し、診療報酬は K178-4 と同額とし、レーザー血栓装置を使用した場合の病院の利益は、表 3.7 の変数を用いて、下記計算式で求めることとした。

$$\{(A \times B \times C \times H + A \times B \times I \times G \times F) - (D + E \times B)\} / 10$$

上記式での計算結果が病院の年間利益額となる。計算結果として年間 12 名の患者に実施した場合の病院としての年間利益は 413,544 円と、年間 6 名の場合には 56,772 円と算出された。そこで、病院の利益の半額をペーパーユース金額  $P_{PayU}$  に割り振った場合を考える。

年間患者数 12 名の場合

$$P_{PayU} = 413544 \text{ 円} \div 12 \text{ 件} \times 50 \% \cong 17,000 \text{ 円}$$

年間患者数 6 名の場合

$$P_{PayU} = 56772 \text{ 円} \div 6 \text{ 件} \times 50 \% \cong 5,000 \text{ 円}$$

となり、ペーパーユースを考慮した収益計算 Profit2 は以下ようになる。

$$Profit2(X, Y) = Profit(X, Y) + N_{Sug} \times P_{PayU} \times N_{Laser2}(X) \quad (3.5)$$

$X$ ; 上市後年数

$Y$ ; レーザ価格

計算結果として、年間患者数 12 名の場合、レーザー発振装置の製造コストが 200 万円以下だった場合に 4 年目での単年度黒字化が可能となることがわかった。年間患者数が 6 名の場合には、レーザー発振装置の製造コストが 100 万円以下だった場合に 6 年目での単年度黒字化が可能となることがわかった。しかしながら、病院あたりの患者数が少ないため病院がレーザー発振装置を購入する場合と比較して黒字となる場合が少なく、ペーパーユースでのビジネスモデルは選択すべきではないと言える (図 3.18、図 3.19)。

図 3.18 と図 3.19 の備考：

**上段** レーザ装置原価と単年度利益の関係。赤色は単年度で赤字、緑が単年度で黒字を示す (最上段はカラーバー)

**中段** レーザ装置原価と累積利益の関係。折れ線グラフが上からレーザー装置原価が 100 万円、最も下の折れ線グラフが 1500 万円の場合である。10 年間で累積利益が黒字化された場合に線の色が緑、赤字の場合には赤色としている。

**下段** 10 年間でレーザー装置の累計販売台数の設定である。

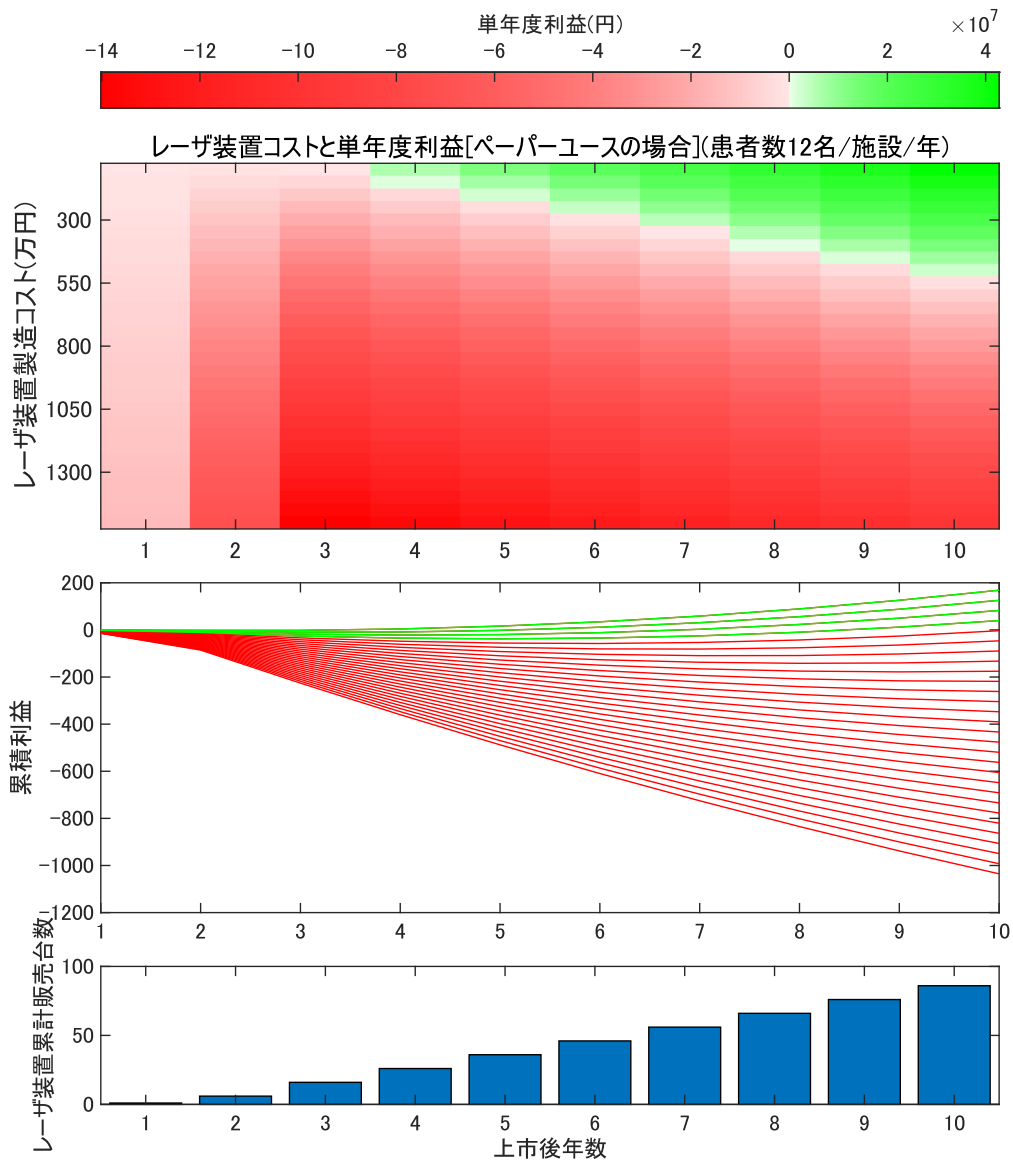


図 3.18 ペーパーユースの場合の製造販売業の 10 年間の利益 (年間患者数 12 名の場合)

### (5) 製造業者の視点

所属企業がレーザー血栓溶解治療装置により収益を得る構造は、どのような業態で医療機器業界に参入するかによって変化してくる。医療機器業界への参入を考えた場合に以下の 3 つの選択肢が考えられる。③の知的財産の提供に関しては②③の選択肢と併せての実施も考えられる。

①: 最終製品製造販売

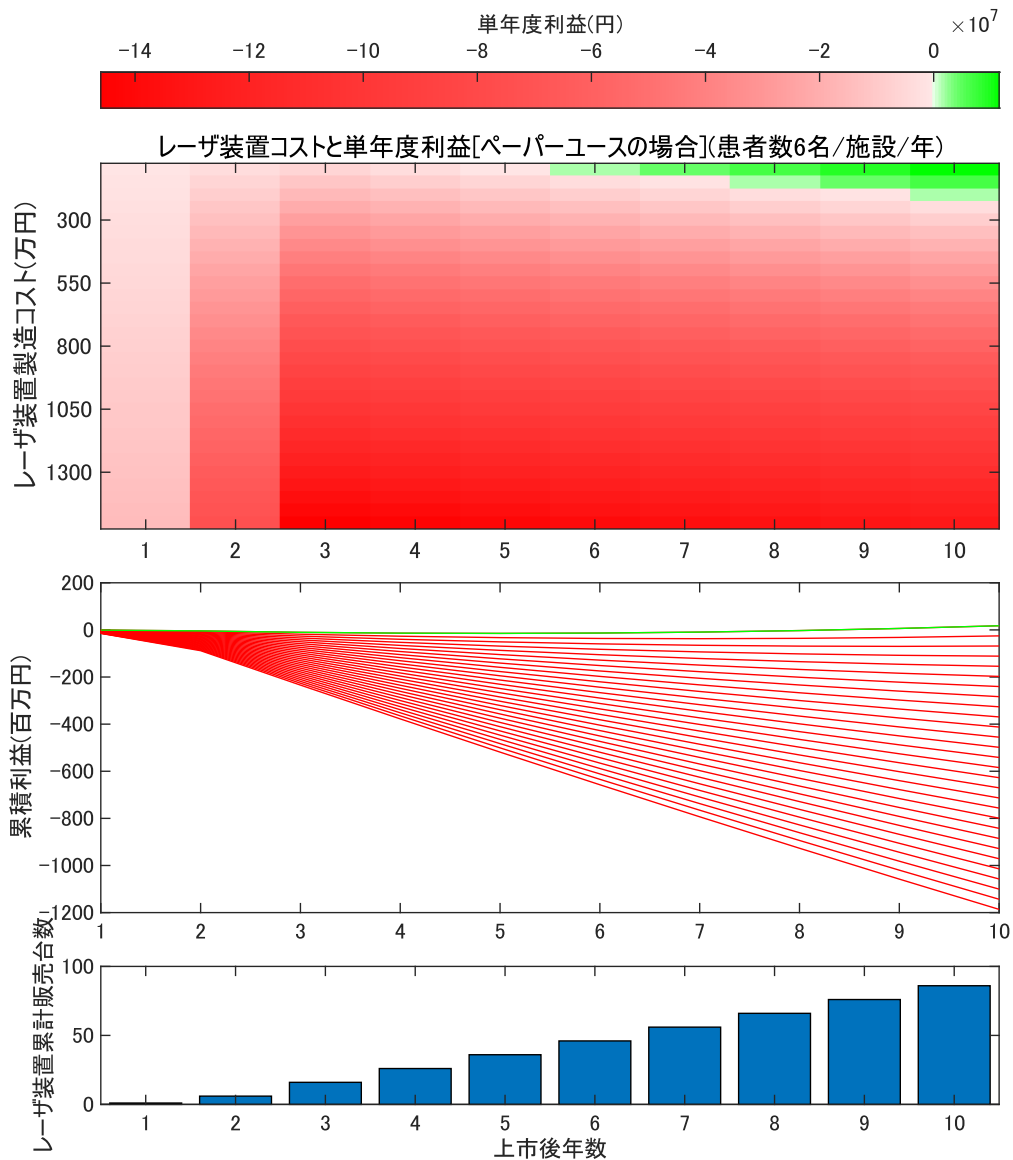


図 3.19 ペーパーユースの場合の製造販売業の 10 年間の利益 (年間患者数 6 名の場合)

②:OEM 製造品供給

③: 知的財産の提供

まず、所属企業が製造販売業として本システムの最終製品を市場に直接出す場合の利益計算に関しては、(4) にて述べた。②の OEM 製造品供給のビジネスモデルの場合の利益計算での条件設定を考えてみる。まず、例えば医療機器の OEM メーカーである JOHNNAN 株式会社は売上高 66 億

円に対し純利益が 9,849 万円であり、株式会社タカトリは売上 65 億円に対して経常利益 5 億 2 千万円であった [100]。両社とも医療機器 OEM 製造のみでの業態ではないため単純比較はできず、純利益か経常利益かという違いもあり、また比較対象が 2 社のみであり利益率も 1.5 % ~ 8 % とばらつきも多いが、医療機器 OEM メーカーの利益率を 5 % と仮定する。10 年間でレーザー装置の累計販売台数は 86 台と、ペーパーユース条件下において 500 万円以下であれば製造販売業は 10 年後に黒字化が可能となるため、500 万円を OEM 価格と設定する。その場合において OEM 供給による 10 年間の総利益は  $500 \text{ 万} \times 86 \text{ 台} \times 5 \% = 2,150 \text{ 万円}$  となる。

③の知的財産の提供に関しては、特許権におけるロイヤリティ率は平均値 3.7 % との結果が出ている [101]。カテーテル販売本数ごとにロイヤリティが発生する場合には、単年度ロイヤリティ収入の計算式を以下のように考える。変数の条件は表 3.9 の条件に沿うものとする。

$$\text{ロイヤリティ収入} = N_{\text{Cathe}} \times N_{\text{Sug}} \times P_{\text{Cathe}} \times V_{\text{Dis}} \times P_{\text{Roy}} \times N_{\text{Laser}2}(X)$$

X; 上市後年数

Y; レーザ価格

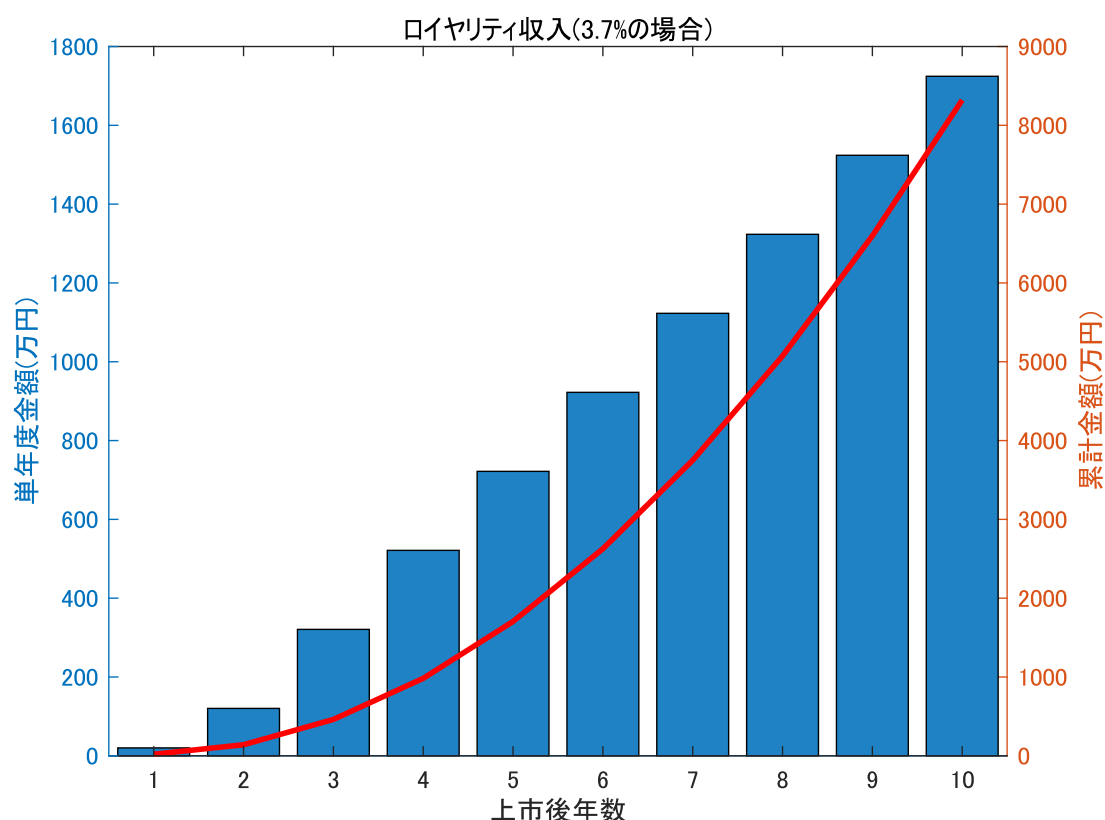


図 3.20 ロイヤリティ率 3.7 % の場合 (病院あたりの患者数 12 名)



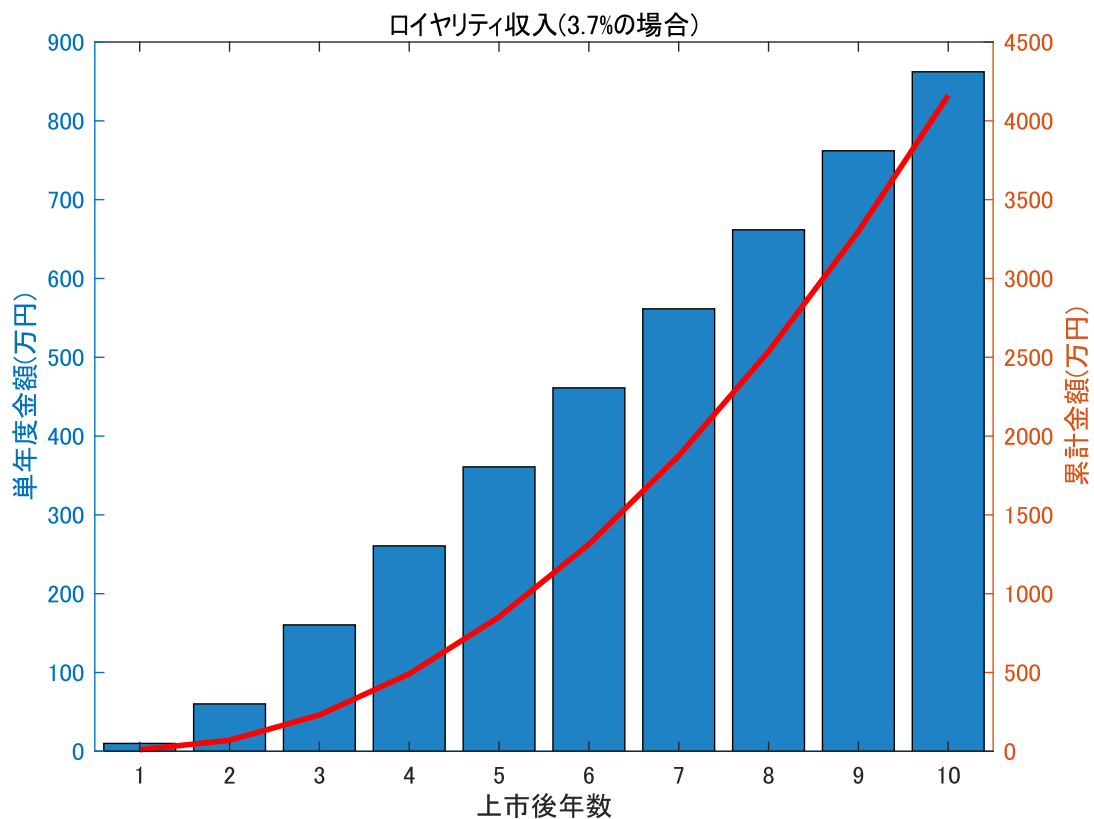


図 3.21 ロイヤリティ率 3.7 % の場合 (病院あたりの患者数 6 名)

上段：単年度ロイヤリティ収入 下段：累積ロイヤリティ収入

結果として、上市後 10 年間で受け取るロイヤリティ収入 (3.7 % の場合) の総額は年間患者数 12 名の場合約 83,000,000 円であり (図 3.20)、6 名の場合には約 4,000 万円であった。一方でロイヤリティ収入があるということは、ロイヤリティを受ける製造販売業側はロイヤリティ支払いをした上で黒字である必要がある。そのため、製造販売業が 10 年以内に単年度で黒字化できるロイヤリティ金額に減額することを考えてみる。

理想的な患者数として患者数 12 名の場合において、レーザー装置コストが 500 万円だった場合には製造販売業の 10 年目の単年度利益は約 275 万円である。よって、 $275 \text{ 万円} / (86 \text{ 台} \times 12 \text{ 件} \times 1.3 \text{ 本}) / 386,000 \text{ 円} \approx 0.53 \%$  が製造販売業の単年度利益がプラスマイナス 0 円となるロイヤリティ率である。0.53 % 以下であれば製造販売業は単年度黒字化可能であるため、ロイヤリティ金額を 0.5 % とした場合の計算を行った。結果として、10 年目のロイヤリティ収入は約 2,300,000 円、10 年間の累計ロイヤリティ収入は約 1,100 万円となることがわかった (図 3.22)。ただし、ロイヤリティ率が 0.5 % かつレーザー装置が 500 万円のときには、製造販売業の単年度利益がほぼゼロであるため、さらなるレーザー装置の減額ないしロイヤリティ率の引き下げをしなければ、製造販売業は単年度利益をあげることはできないことがわかった。

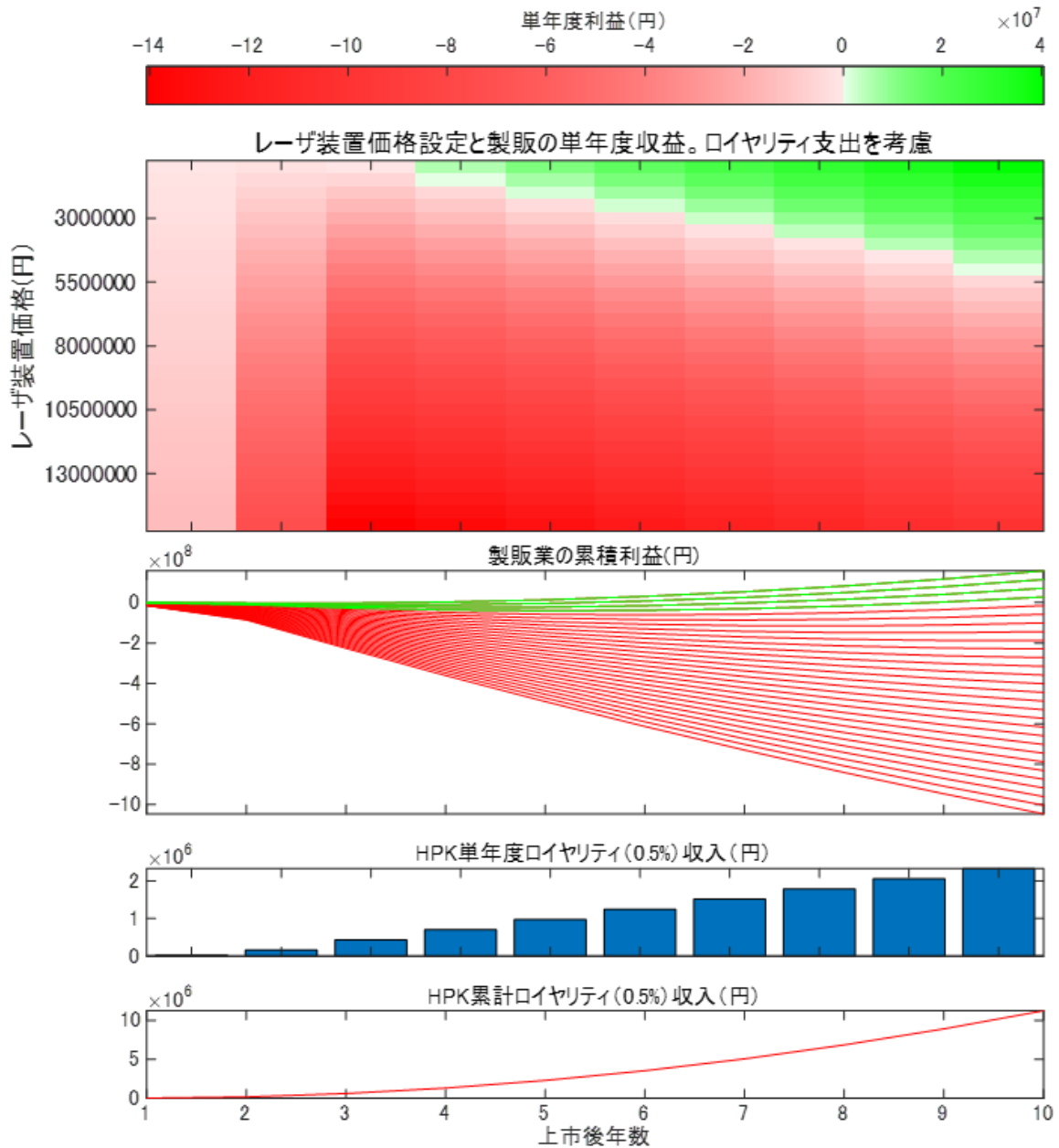


図 3.22 ロイヤリティ率 0.5 % の場合

図 3.22 の備考：

- 一段目 レーザ発振装置原価と単年度利益の関係。赤色は単年度で赤字、緑が単年度で黒字を示す（最上段はカラーバー）
- 二段目 レーザ発振装置原価と累積利益の関係。線は上からレーザ発振装置原価が 100 万円、最も下の線が 1500 万円の場合である。10 年間で累積利益が黒字化された場合に線の色が緑、赤字の場合には赤色としている。
- 三段目 所属企業の単年度ロイヤリティ収入想定額

#### 四段目 所属企業の累積ロイヤリティ収入想定額

以上の結果より、所属企業の10年間の総利益は知的財産の提供(ロイヤリティ0.5%)で利益1,100万円と計算されることがわかった。

#### (6) ステークホルダー分析のまとめ

レーザー血栓溶解治療システムの事業性を国、病院、医師、製造販売業、製造業それぞれの視点において検討した。結果として、国は社会保障費抑制のため既存の血栓回収療法よりも高い金額での診療報酬や保険償還をつけることが難しいため、レーザー血栓溶解方式は血栓回収療法と同額以下で実現しなければならないということが明らかになった。

医師の視点においては、医師が新しい方法を使用するためには学会ガイドラインに記載されることが重要で、エビデンスの乏しい治療法が広がるためには、既存の治療法で効果が得られない症例などで少しずつ症例数を増やしていくことがわかった。そのため、レーザー血栓溶解方式が治療を臨床で使用可能になったとしても、広く使われるようになるためには10年程度の時間が必要になるといえる。これは、血栓回収療法が日本で承認されてから学会ガイドラインでグレードAとなるために要した期間が約8年であったためである。

病院の視点においては、レーザー血栓溶解方式に用いるカテーテルは特定保険医療材料であることから価格に対する意見はないものの、レーザー発振装置は年間症例数が14件以上の際に装置購入価格を約500万円以下であることが示された、一方、遠位塞栓だけでは年間14件の実施件数は満たせないため、レーザー血栓溶解方式はより患者数が多くなるような機器の位置付け、治験プロトコルとする必要があるといえる。

製造販売業、製造業の視点においては、事業モデルをペーパーユースとし、病院のレーザー発振装置購入を不要とした場合には黒字化が困難であることが計算された。レーザー発振装置を売り切りとした場合において、レーザー装置価格を一台300万円程度までコストダウンできれば年間症例数が6件程度であっても黒字化は可能であるという結果が得られた。

### 3.5.8 ニードクライテリア

ここまでの分析により筆者が考えるニードクライテリアを表 3.10 に示す。最右列にレーザ血栓溶解治療システムの現在の状態を示す。有効性と安全性に関しては、レーザ血栓溶解治療システムが治験を終えていないため不明であるが、安全性に関しては血栓回収療法の安全性が高いことが GAP 分析により明らかになったため (図 3.9)、“MUST HAVE”でも有害事象 10 % 以下という高い安全性が求められている。大きく違う点はコストである。レーザ血栓溶解治療システムがステントリトリーバーと大きく違う点は、カテーテルの他に保険償還されない高額なレーザ発振部を有している点である。血栓吸引カテーテルである Penumbra はカテーテルと別に吸引用ポンプ装置が必要であるが、小型かつレーザ発振部に比べ極めて安価である。

表 3.10 ニードクライテリア

項目	MUST HAVE	NICE TO HAVE	現状
有効性	90 日後の転帰良好 50 %	90 日後の転帰良好 80%	不明
安全性	有害事象 10 % 以下	有害事象 5 % 以下	不明
侵襲性	血栓回収カテーテル治療と同程度	静脈注射程度	血栓回収カテーテル治療と同等
コスト	血栓回収カテーテル治療と同程度	t-PA 静脈注射費用以下	血栓回収カテーテルよりも高額。別途高額なレーザ発振装置が必要
ユーザビリティ 1	数回の訓練で使えるようになる	特別な訓練を必要としない	数回の訓練で使えるようになる
ユーザビリティ 2	既存治療法と同程度	手術室外でも使える	手術室内で行う

### 3.5.9 レーザ血栓溶解方式のコスト構造

レーザ血栓溶解治療システムにおけるレーザ発振部の 1 台あたりの価格に対するコストの内訳は以下の円グラフのとおりである (図 3.23)。

レーザに直接関係する部分に着目してみる。レーザ発振部に搭載されているレーザユニットを 50 台/年で製造した場合、および量産性を考慮した場合の製造台数に対する価格の変動を表 3.11 に示す。現行モデルの価格を 100 とした場合の相対的な変化である。光学部品は一つ一つが精密部品であり電子部品に比べて高額であるためか、製造台数増加や設計変更によるコストダウン効

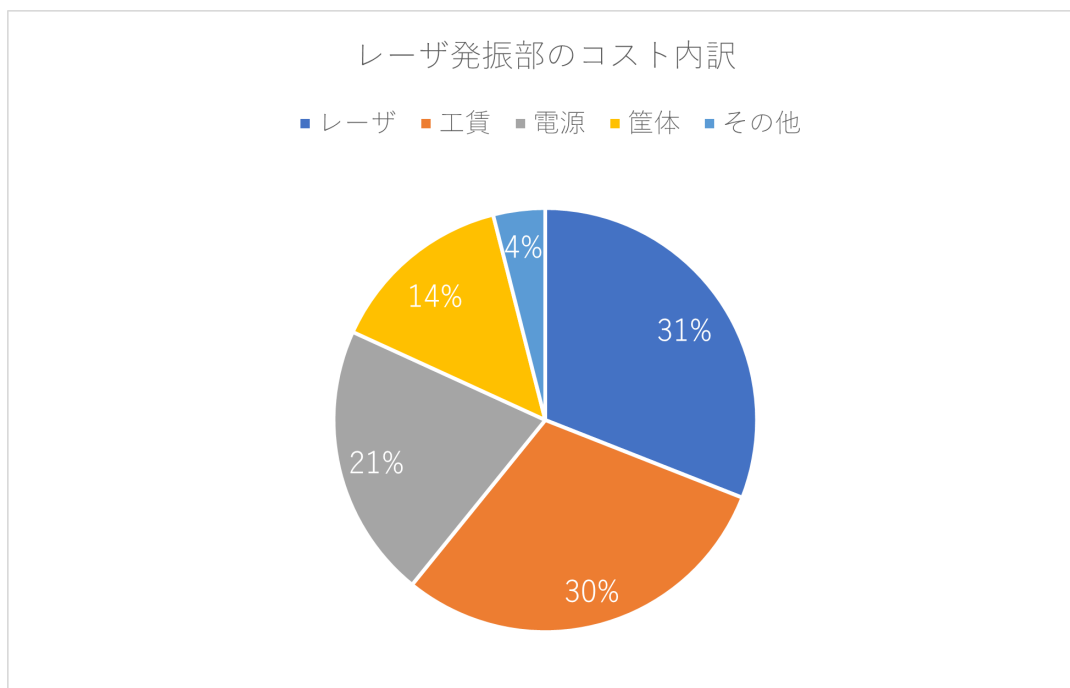


図 3.23 レーザ発振部のコスト構造

果は薄いことがわかる。

表 3.11 量産設計モデルとコストの相対変化

	量産設計モデル			
	50台	5台	10台	25台
年間製造台数	50台	5台	10台	25台
LD モジュール	100	182	146	97
レーザ発振器	100	124	110	96
ファイバモジュール	100	45	40	31
合計	100	117	99	75

### 3.5.10 ビジネス戦略

#### バイオデザイン視点を基にした戦略見直し

##### ニードステートメントの視点

レーザー血栓溶解治療システムは、ニードステートメントとして「発症後 8 時間以内の急性期脳梗塞患者中の rt-PA 無効者及び適応外の者にとって、血栓溶解剤による出血性合併症を防ぐために、血栓にレーザーを直接照射し血栓を除去する方法」として開発を進めてきていた。

まず、“対象者”として想定した「発症後 8 時間以内の急性期脳梗塞患者中の rt-PA 無効者及び適応外の者」の場合においてはステントリトリーバーなどの血栓回収法の対象患者と競合する。そして、GAP 分析の結果として血栓回収法の性能は向上してきているため(図 3.7, 図 3.9, 図 3.8, 図 3.10)、真正面から後発手法であるレーザー血栓溶解手法が対抗することは難度が高いといえる。また、対象患者の解像度も高いとは言えないため、より解像度を高める必要があるとも考える。非医療機器の一般商品のマーケティングにおいても、市場を細分化し購入者の解像度を高めることは重要だとされており、代表的な分析手法としてフィリップ・コトラーが提唱した STP 分析が知られている [102]。

STP 分析では、Segmentation(市場の全体像)を明らかにし、その中で Target(狙うべき市場)を定め、Positioning(競合他社との位置関係)を見極めながら競合他社と比較して、顧客が最終的に製品やサービスをどのように見るかに焦点を当て市場競争上の優位性を明らかにする。選択しようとしている細分化した市場が十分なサイズを持っているかどうかも重要な点である [103]。レーザー血栓溶解治療システムが細いカテーテルであることを特徴としているが、細い血管が閉塞する患者が少ないことが本研究の分析により明らかになった(表 3.3)。これらのことから、患者の人数が増えかつ血栓回収法とは競合しない具体的な患者セグメントをニードステートメントの対象者に据えることが必要であると考えられる。

次に、“価値”として設定した「血栓溶解剤による出血性合併症を防ぐために」においては、開発期間中にステントリトリーバーなどの血栓回収法の登場により治療環境が開発開始当初とは変化していることを考慮する必要がある。最新のステントリトリーバーは有害事象発生確率が極めて低いことが明らかになった(図 3.9)ものの、統計上の数値には出ていない課題が治療現場には含まれている可能性は十分にあると考えられる。バイオデザインやデザイン思考でも現場観察・行動観察から潜在ニーズを発見することを最初に行う [104]。血栓回収法が浸透した臨床現場において隠されているニーズを見つけに行き、ニードステートメント上での価値として設定する必要があると考える。

最後に、“方法”として設定した「血栓にレーザーを直接照射し血栓を除去する方法」においては、上述する「価値」との連動してくるため、必要な見直し策を立てることは難しい。所属企業は光技術を扱う企業であるため“レーザー”を解決策として採用する必要がある可能

性があるが、ニードステートメントとしては解決策に具体的な手法を含めることは望ましくないことを考慮しなければならない。デザイン思考やバイオデザインにおいて解決策を考え出すタイミングは課題を発見した後であり、解決策の考案は質より量を出すことが重視される [105]。そして自身の体験、経験や知識に当てはめるだけでは限界が生まれる。そのため、多種多様なメンバーでの議論が必要である。

## ニードクライテリアの視点

表 3.10 に示すニードクライテリアと現状のレーザー血栓溶解治療システムの大きな乖離はコストである。また、臨床の特徴として、病院は前もってカテーテルを購入して保管するのではなく、手術室の一角に流通メーカ所有のストック品を保管しておく、もしくは患者が来院してから医師が流通メーカに連絡をとり必要なカテーテル等を持って来させるという点がある。つまり、病院は前もって医療機器購入、導入のコストを負っていないという点である。このような特徴を持つ治療分野において、病院あたりの患者数が少なく (表 3.3)、使用頻度が限られ高額なレーザー発振部を病院が予め購入して維持し続けることは難しい。そのため、レーザー発振部のコストを Penumbra のポンプ装置と同額程度まで下げることもしくは、レーザー発振部を簡素化および小型化することで、単回使用のカテーテルと一体化し、光ファイバー体型カテーテルとレーザー発振部を合わせて一つの特定保険医療材料とすることである。

また、ニードクライテリアに含まない項目も含めて装置仕様や機能が過剰に高性能であったり高品質であったりしないかの確認も必要である。過剰な高品質や機能は、製品の製造コスト上昇だけでなく、操作が複雑になりユーザビリティを低下させる可能性、メンテナンスコストの増加、実際の消費者ニーズとの乖離につながる可能性があるともされる [106]。いずれにせよ、ニードクライテリアの視点においては、レーザー血栓溶解治療システムがニーズ解決に合致した解決策となるためには、ファイバー体型カテーテルとレーザー発振部の大幅なコストダウンが必要であると言える。

光学機器の一般的なコストダウン手法に関して、所属企業のシステム製品開発の製品設計に関わる 2 名から聞き取りを行った結果を以下にまとめる。

### 【光学系】

- 製造数を増やして単価を下げる。
- 組み立て調整を簡便にすることを考慮した設計にする。
- レンズは数量が出なければ市販品から選定する。数が多くなるなら特注し、精度がそこまでいなければガラスモールド成形にする。非球面レンズも数量に応じて切削や型を作るなどの製造方法を使い分ける。フィルタ・ミラー類も求めるスペックに依る部分があるが、必要数量がワンバッチで作れる窯があるメーカが効率がよい。
- 買い込みのレーザーが高くコストが下がらないため、レーザーダイオードのみを買い込み、制御基板を社内で作って内製化することはコストダウンに効果的である。

### 【電気系】

- 放熱を極力抑えるために効率の良い電源回路を設計することで筐体費を抑えられる。
- 信頼性の高い回路設計により良品率を向上させる。

#### 【筐体】

- 数量がでるのであれば、切削よりも型による成型を選択する。ただし、型のイニシャル費が必要である。
- 市販品で流用できるものがあれば使用する。
- 組立時間短縮を考慮した筐体設計にする。

#### 【工賃】

- 組立時間を削減するような光学設計にする。
- 自動調整により光学調整の工数を削減する。

コストダウンへの汎用的な取り組みとしては、開発初期に作業を前倒ししてできる限り早い段階で多くの問題点やリスクを洗い出し、設計品質を高めつつも開発期間短縮するフロントローディングがある [107]。フロントローディングとしては設計段階から組み立てや製造を考慮する DFM(Design for Manufacturing) と DFA(Design for Assembly) が知られている。DFM は Boothroyd により体系化され [108]、形状、大きさおよび機能の要件に応じて、製造・組み立て容易性を最適化しコストを最適化する。例えば DFM では材料選択、部品構成、加工方法などの観点から部品製造工程におけるコストを削減する。DFA では部品を組み合わせて製品を作る際の組み立ての流れを考慮した設計により組み立て性を向上させる。たとえば、ネジを締め付けるドライバーや六角レンチは容易に差し込めるか、光学製品でいえば光軸調整を容易に行えるかなどが DFA に当てはまるといえる。

### 開発長期化の影響と対応戦略

開発の長期化がレーザー血栓溶解治療システムの、市場内でのポジショニングに与えた影響を評価し、今後採用すべき戦略を立案する。まず、所属企業にとってレーザー血栓溶解治療システムの開発は既存事業には含まれず、新たな技術開発が必要であった。そのため、アンゾフのマトリクス [109] における「新規市場」×「新製品」にあたり、“多角化”という最もリスクの高い戦略であるといえる。“多角化”はほとんど経験のない市場への挑戦のため、マーケティングのコスト、開発コスト(費用・時間)がかかるなどのリスクがあるとされるが、新しい収益源を求める時・求めなくてはならない時に多角化戦略をとる。そのためレーザー血栓溶解治療システムの開発が“多角化”であった以上、開発の長期化は避けられなかったとも考えられる。

開発が長期化したことによる最も大きな影響は、ステントリトリーバーや血栓回収術の医学的エビデンス蓄積が進んだことだと考える。2013年のホノルル・ショックにおいて血栓回収術の否定的な報告が出たものの、ステント型の登場や効果的な血栓回収術の治療条件が明らかになり始め、現在では治療ガイドラインでグレード A を得るに至っている。また、併せて血栓回収術に掛



かる診療報酬や特定保険医療材料の償還価格が定まってしまったため、レーザ血栓溶解治療システムが受けることができると考えられる保険点数や償還価格の上限が決まってしまったこともビジネス面で大きな影響であるといえる。

このような中における戦略見直しには、まず、徹底した市場認識により成長と収益性の重視が必要であると考え。なお、市場見直しの観点における開発方針見直しについては3.5.10にてニードステートメント、ニードクライテリアを使うことで解決できる可能性を述べている。その上で、開発を継続する場合には段階的プロジェクト管理を導入すべきと考える。小野らの調査結果 [110] から、プロダクト・イノベーションを実現した企業の約 65 % が段階的プロジェクト管理を実施しており、プロダクト・イノベーションを実現していない企業の段階的プロジェクト管理の導入割合約 36 % を大きく上回っていたことが示された。ここでの段階的プロジェクト管理とは、「ステージ・ゲート・プロセス」である。

そして、段階的プロジェクト管理を行っている企業では、マイルストーン設定や中間評価結果のフィードバックが広範に行われており、マイルストーンについては、とくにプロジェクトの後期段階にプロジェクトの中止・中断もしくは継続を判断する際に考慮している企業が多かったとした。そもそもステージ・ゲート・プロセスは、1986年にロバート・G・クーパーにより開発された、“研究から開発に至るプロセスを5~6段階のステージに区切り、ステージの間にゲートを設け、研究開発テーマを絞り込んでいく仕組み”である [111] [112]。本来は研究テーマを明確な基準を用いて絞り込む手段であったが、80年代後半にステージ・ゲート・プロセスの導入によりモトローラ社は開発期間を半分に短縮したという。レーザ血栓溶解治療システムの開発の開発期間は20年を越えており、今後の開発期間を短縮する必要がある、このようなステージ・ゲート・プロセスの導入は必須であると考え。

さらに、医療機器開発においてはステージ・ゲート・プロセスにバイオデザインの視点を加えることで、より良いプロジェクトマネジメントが可能であると考え。これは、バイオデザインが開発初期の段階で開発後半に訪れるであろうハードルやリスクを分析する点、医療統計的根拠に基づく市場分析、第三者が開発の方向性や仕様を客観的に理解可能なニードステートメントやニードクライテリアの存在、が挙げられる。特に、ニードステートメントやニードクライテリアは、ステージ・ゲート・プロセスでの意思決定者となる社内の経営層、関連部門、社外のアドバイザーにプロジェクトの方向性や位置付けの理解を促進させる効果があると筆者は考える。その結果、開発プロセス全体、ステージゲートプロセス全体が効率化され、開発期間を短縮することができる。と考える。

バイオデザインとステージゲートプロセスの組み合わせは、医療機器開発における効率的なプロジェクトマネジメントに不可欠であり、バイオデザインの視点を取り入れることで、プロジェクトの方向性を明確化し、リスクを最小限に抑えながら、革新的で市場に受け入れられる製品を開発することが可能となると考える。

## 3.6 本章のまとめ

本章では、長期にわたる医療機器開発の事例を分析した。この事例は、所属企業によるレーザー血栓溶解治療システムの開発である。所属企業は2000年代前半から本システムの開発を開始したが、20年以上経過した現在も上市するには至っていない。分析の手法として、医療機器開発手法の一つであるバイオデザインを使用した。バイオデザインはデザイン思考を医療機器開発の視点で考慮すべき事項を加えたフレームワークであり、ニードステートメント、疾患理解、GAP分析、ステークホルダー分析、ニードクライテリアという主な分析手法を用いた。本事例を分析することで、当該医療機器の市場競争力を評価し、また、なぜ機器開発が長期化したのかという要因の抽出や、機器開発が長期化しないための戦略を立てた。

まず分析結果として、血栓溶解剤に比べ出血性合併症が少ないという当初の開発コンセプトは、レーザー血栓溶解治療システム開発中に登場した血栓回収療法のエビデンス蓄積により、優位性が低くなっていることが明らかになった。また、治療対象とする脳梗塞患者数も限定的であることから、病院にとってレーザー発振装置の導入コスト負担が大きいことも課題であることが示された。

開発が長期化した要因が、本システムの開発が所属企業にとって、「新製品」×「新市場」という組み合わせでありアンゾフのマトリクスにおける“多角化”の位置付けであったことが大きな理由であった。これまでに所属企業が取り扱ったことのない技術を用いての原理検証や動物実験モデルの作成、規制に則った装置開発など、所属企業にとって初めてのことが多かったことが長期化の主な原因であるとした。

今後の開発においては、まず現在の市場環境・ステークホルダーの理解を新たにし、ニードステートメントとニードクライテリアの見直しが必要である。そして新たに見出したニードステートメントやニードクライテリアと現在のレーザー血栓溶解治療システムに差異がある場合には機器の抜本的な改良及び機器コンセプトの見直しが必要である。そして開発を少しでも早く進めるためには段階的プロジェクト管理の導入による開発期間の短縮も重要である。

## 第4章

# 結論

### 4.1 本研究のまとめ

本研究では所属企業のレーザー血栓溶解治療システムの臨床応用に向けたカテーテル位置調整のための技術開発、及び開発期間が長期化したことによる影響評価のための市場内でのポジショニングや収益性の分析とビジネス戦略の立案を行った。

日本の医療機器を取り巻く背景として、日本はグローバル市場において、診断に用いる医療機器は国際的な競争力があるが、診断機器に比べて2倍近く大きな売上が期待できる治療機器のシェアが低いことが課題視されている。また、医療機器の貿易赤字も拡大しており、特に治療機器は輸入超過であることも問題である。そこで、日本の医療系研究を支援しているAMEDは、医療機関と工業界の連携を強力に推進しようとしている。しかし、市場ニーズに合致しない機器やビジネスが成立しない医療機器を開発してしまう失敗事例が散見されている。

ここで、近年ビジネス業界で注目を集めている製品・サービス設計の考え方にデザイン思考がある。元来日本が得意としていた、漸進的な進歩や技術を中心とした開発ではなく、ユーザーを中心として、ユーザーが真に必要としている価値から必要な解決策を提案することがデザイン思考型開発である。しかしながら日本は欧米と比べ、国民性や教育的背景などからくる心理的傾向の違いからデザイン思考型開発が浸透しづらい環境であることが示唆されている。

本研究で得られた成果について以下にまとめる。

第2章にて、レーザー血栓溶解治療システムが抱える課題の一つである532 nmレーザー照射中のカテーテル位置調整法の基本概念を実証した。まず、血栓溶解用光源として光ファイバ先端から照射される532 nmパルスレーザーは拡がり角を持っているため、光ファイバ先端と血栓表面との距離が開くにつれて血栓に吸収されるエネルギーが減少することをコンピュータシミュレーションした。これにより光ファイバ先端と血栓表面との距離を近づけ続けておくことの必要性を確認した。

また、位置調整法として所属企業研究所から提案された手法の不明瞭であった箇所を明らかに

する実験を行い、評価対象の戻り光強度変化の要因が光ファイバ先端に付着する物質に依るものであり、これがフレネル反射由来であったことを明らかにした。続いて、レーザ誘起気泡内部での後方散乱光がフレネル反射光量変化を評価する上でノイズとなり得るかをコンピュータシミュレーションにて評価した。複数の形状や大きさの気泡内部での後方散乱光を評価した結果、後方散乱光は気泡が小さいほど増加したが、フレネル反射光量と比べて極めて低い値であり考慮する必要がないことを示す結果を得た。

そして、擬似血栓を用いた実験により、フレネル反射強度の時間変化が血栓表面と光ファイバ先端の距離によって変化することを発見した。パルスレーザ照射時の光ファイバ先端でのフレネル反射光量の減衰度合いを指標値とすることで、光ファイバ先端と血栓表面との距離を推定可能であることを示した。

第3章では、20年以上に及ぶ同システムの開発事例をバイオデザインの手法を用いて分析した。まず、レーザ血栓溶解治療システムの開発の歴史と外部環境の変化を整理した。そして、分析手法としては、着目しているニーズとその解決の方向性を示す「ニードステートメント」、バイオデザインで4分析と呼ばれる「疾患の理解」、「GAP分析」、「ステークホルダー分析」、「ニードクライテリア」を用いた。

GAP分析では、近年の血栓回収術（ステントリトリーバー、吸引）の安全性、有効性が向上しており、より細い血管を治療できる機器が市場に登場していることが明らかになった。

ステークホルダー分析では、ステークホルダーとして、国、病院、医師、医療機器製造販売業者、製造業者を取り上げた。各ステークホルダーの立場での考え方に加えてそれぞれの収益性について考察した。レーザ血栓溶解治療システムが高額なレーザ発振部を持つことから、設備導入における重要な存在である病院経営陣が重要なステークホルダーであることがわかった。これは競合品であるステントリトリーバー・吸引カテーテルにはない特徴である。そして、様々なビジネスモデルにおける収益性の試算から、この高額なレーザ発振部の存在が所属企業収益性に負の影響を与えていることをあぶり出した。

これらの分析結果を総合して、当初のコンセプトである「血栓溶解剤より合併症が少ない」が近年の血栓回収療法と競合してきたことから、対象患者数が限られコスト面の課題があることが明らかにされた。また開発の長期化による臨床環境変化への対応の遅れも影響していることを示した。

今後の開発戦略においては、現在の臨床環境を再調査しニードステートメント及びニードクライテリアの再作成を行い、現在のレーザ血栓溶解治療システムとの乖離を明らかにする必要がある。そして、必要に応じて抜本的なコンセプトの見直しが必要であることを確認した。本システム開発が所属企業にとって“多角化”の位置付けであり、経験のない分野での研究開発マネジメントが手探りで行われたことが開発が長期化した理由だと考えられた。そのため、今後の開発を更に長期化させないためには段階的プロジェクト管理を導入すること、および段階的プロジェク

ト管理の中に医療機器開発の初期段階で開発後半のリスクをマネジメントするバイオデザインの手法をとり入れることが重要であるとまとめた。

## 4.2 本研究の結論

本研究の目的は以下の2つであった。

研究目的 1: 血栓に対して適切な距離内でレーザー照射し続けるための手法の技術開発。

これまでのレーザー血栓溶解治療システムは、造影剤と X 線透視装置にてレーザー照射開始前に大まかにカテーテル先端位置を決定しレーザーを照射していた。そのため、レーザーを血栓に正しく当てて血栓溶解ができているのか否かを適時に評価する術がなかった。そこで、カテーテル先端を血栓に吸収される波長 532 nm のパルスレーザーが、血栓溶解に有効な距離内に光ファイバ先端を位置させてレーザー照射できているかを把握する手法を開発する。

研究目的 2: 長期化した医療機器開発をデザイン思考、特にバイオデザイン手法の視点で市場性を分析し必要なビジネス戦略を示す。

レーザー血栓溶解治療システムの開発が 20 年以上に亘っており、市場環境が開発開始時に比べ変化していることが考えられる。今後の開発においては、現在の市場環境に本品が競争力を持っていることが必要である。そのため、近年着目を集めているバイオデザイン手法にて具体的市場性の分析を行い必要なビジネス戦略を立案する。

研究目的 1 については、第 2 章にて、532 nm パルスレーザーを血栓に照射した際に光ファイバ先端で生成される気泡の動態変化をフレネル反射を利用し評価することで課題解決ができる可能性があることを示した。

研究目的 2 については、第 3 章にて、レーザー血栓溶解治療システムの今後の開発において必要なビジネス戦略を立案した。バイオデザインのフレームワークに則った市場性・臨床の現状分析とこれまでの開発経緯とを対比し今後の開発に必要な取り組みが立案できた。

以上、2つの研究目的の達成によって、本研究の目的は達成できたと結論づける。

## 4.3 今後の事業計画

現在の計画は図 4.1 左に示すように非臨床試験を行っており、その結果をもって PMDA との面談を行う。そして、再度医師主導治験を行い、医師主導治験で良好な結果が得られることを想定し、医師主導治験と並行して量産性とコストを考慮した機器の再設計を移管先企業と行う。そして再設計後の機器をもって移管先企業が企業治験を行い医療機器承認を目指す、という計画である。

一方で、本研究の結果から装置コストの大幅なコストダウンが必要であることが明らかになり、また開発当初に設定していた患者が既に血栓回収療法にて治療されてきていることも明らかになった。これらの分析結果を踏まえた今後の計画を図 4.1 に示す。まず、今一度医療現場を観察

し、血栓回収療法では充たされていない医学的問題や患者セグメントを明らかにする。そして観察結果をバイオデザインの分析手法を中心に活用して分析し、レーザー血栓溶解療法が事業として成立する条件を見出す。

次にニードクライテリアを反映し、尚且つ量産性を考慮したレーザー装置とカテーテルの大きな設計を行い、設計結果が目標コストを下回ることを確認する。そして機器を開発し、PMDA 面談と非臨床試験を進め治験実施可否の判断を行い、所属企業が主体的に企業治験を行う。なおかつ、今後の計画においては開発の長期化を防ぐために各開発ステップにおいてステージゲート方式によって開発継続の客観的判断を行う。現在の計画に比し後戻りする印象を持つ場合も考えられるが、現在の計画では事業性が薄いことが明らかになった以上、今一度開発の方向性や事業性を立ち止まって再認識することは必要であるといえる。

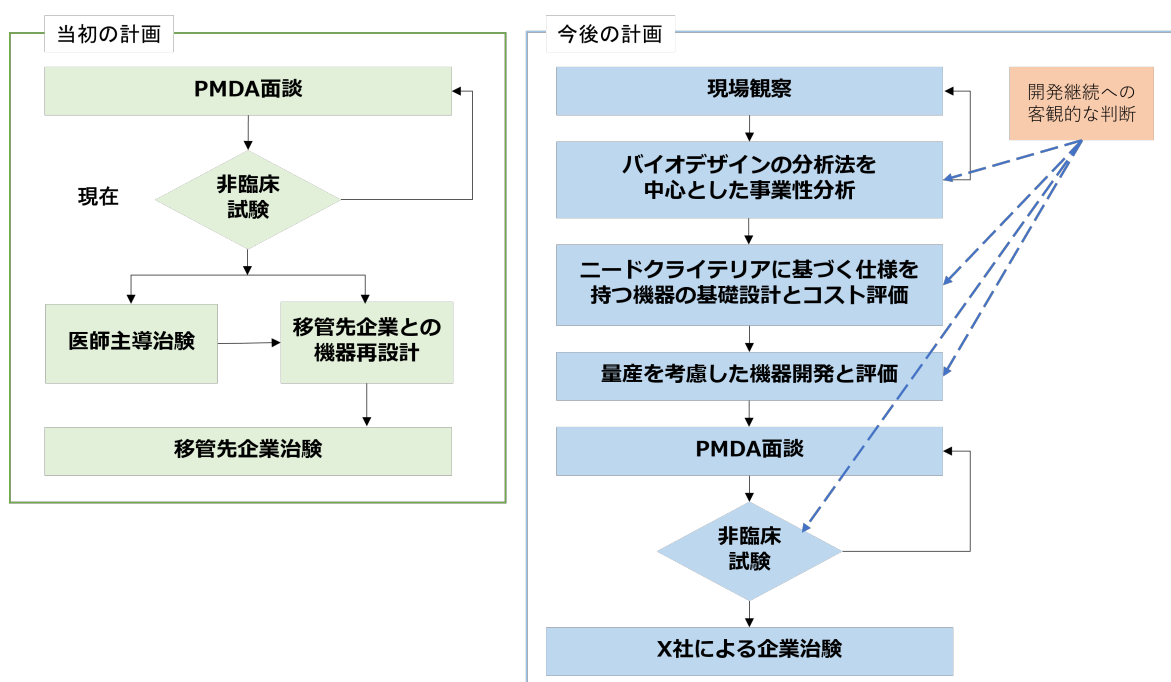


図 4.1 これまでの計画と今後の計画

## 4.4 光産業創成におけるデザイン思考の位置付け

3.5.10 節にて、ニードステートメントの視点における今後に必要な戦略を提言した。その中において、解決策を考え出すのは課題を明らかにした後、なおかつ解決策を考え出すには自身の経験、知識、体験の枠を超える必要があることを述べた。デザイン思考、バイオデザインにおいて選ばれる解決策は、問題を解決する最適な手段であり、どのような物理的現象、化学的現象を用いても構わない。一方で光技術を扱う人材は光技術を扱うが故に光技術で解決しようとしてしまう。これは本論文の事例研究の経緯 (3.5.1) において”脳血栓をレーザーで除去する”という光技術あ

りきで開発が開始されたことから言える。

しかしながら、企業に属する者が新規事業を興す上で自社の事業ドメインから逸脱していくことは並大抵のことではない。開始した開発が社会ニーズに沿いつづけているかどうかの確認にはデザイン思考による定期的な振り返りが効果的であると筆者は考える。開発が開始すると技術的な課題と向き合う時間が長くなり、その技術開発の先にあるユーザや医療においては患者の姿が置き去りになってしまうことがある。これは本論文の事例研究において、外部環境が変化する中において開発の方向性が大きく変更されることがなかったことから言え、開発プロセスが変化する外部環境に対応し、ユーザのニーズを十分に理解することの重要性を示唆している。技術開発が進行する中で、企業がユーザを置き去りにせず、社会ニーズや市場の変化に柔軟に対応するためには、常にユーザの視点を意識するデザイン思考の手法を活用することが必要である。本研究においても客観的な分析ができたことから開発途中であってもデザイン思考に基づく分析手法は有用であったといえる。

また、光産業創成には”光と生命体、物質、情報等のかかわりに関する学理と知見を基礎に置きつつ、光の発生、変換・制御、利用に関する最先端技術を駆使し、光の各種機能を連携・融合、さらにそれらの技術と経営の融合に関する研究開発を教授研究し、その深奥をきわめ、新産業を自ら実践しうる人材”が必要とされている [113]。しかしながら一つの分野に偏った専門知識だけでは、複雑化した現代社会における光産業の創出に必要な多様な課題に対処することは困難である。そこで重要なことは、異なる専門性や背景を持つ人材との協力である。デザイン思考・バイオデザインでは多種多様な専門家でのチームづくりが重要であるとされている。多種多様な専門家との協力によって光技術の良い側面だけでなく、その苦手な側面も理解し、互いの強みを活かしながら課題に取り組むことで、ユーザ・患者の抱える問題解決にマッチした製品やサービスを世に出すことができると考える。



## 第5章

# 業績

### 【主論文】

- 高田 洋平, 江田 英雄, 岡田 裕之, 血栓近傍でのレーザー誘起気泡動態変化を用いた光ファイバ位置調整法, 生体医工学, 2023, 61 巻, 4-5 号, p. 73-78, 公開日 2023/12/15, Online ISSN 1881-4379, Print ISSN 1347-443X, <https://doi.org/10.11239/jsmbe.61.73>

### 【筆頭著者以外の査読付き学術論文】

(英名表記で” Yohei” が” Youhei” の場合、名字の” 高” が旧字体の” 高” の場合がある。)

- Tomoyasu Bunai, Tetsu Hirosawa, Mitsuru Kikuchi, Mina Fukai, Masamichi Yokokura, Shigeru Ito, **Yohei Takata**, Tatsuhiro Terada, Yasuomi Ouchi, “tDCS-induced modulation of GABA concentration and dopamine release in the human brain: A combination study of magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography”, Brain Stimulation, Volume 14, Issue 1, 2021, Pages 154-160, ISSN 1935-861X, <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.12.010>.
- 太田 希美, 飯田 朝美, 星川 佳広, **高田 洋平**, 中嶋 由晴, 小杉 壮: “大腰筋断面積 (FFM 補正) の性差と横断的年齢変化”, 体力科学, 2021, 70 巻, 1 号, p. 125-132, 公開日 2021/01/13, Online ISSN 1881-4751, Print ISSN 0039-906X, <https://doi.org/10.7600/jspfsm.70.125>

## 【学会発表:Proceeding あり】

- Yohei Takata, Hideo Eda, Hiroyuki Okada, "Positioning of catheter with optical fiber using dynamics of laser-Induced bubbles near thrombus," Proc. SPIE 12372, Optical Fibers and Sensors for Medical Diagnostics, Treatment and Environmental Applications XXIII, 1237205 (6 March 2023); <https://doi.org/10.1117/12.2648714>

## 【特許】

- [1] 特許第 7337690 号 (令和 5 年 8 月 25 日)  
「光測定装置、カテーテルキット及び光測定方法」  
登録確定国：日本、中国、アメリカ
- [2] 特許第 7267195 号 (令和 5 年 4 月 21 日)  
「カテーテルキット」  
登録確定国：日本、中国、アメリカ
- [3] 特許第 7267194 号 (令和 5 年 4 月 21 日)  
「カテーテルキット」  
登録確定国：日本、中国、アメリカ
- [4] 特許第 6971848 号 (令和 3 年 11 月 5 日)  
「純粋なチオフラビンTを精製する方法、純粋なチオフラビンTの製造方法、チオフラビンTを含有する組成物、及びアミロイドの検出方法」  
登録確定国：日本、アメリカ
- [5] 特許第 6833371 号 (令和 3 年 2 月 5 日)  
「光出力モニタ装置、光出力モニタ方法、保護キャップおよびアダプタ」  
登録確定国：日本、中国、オランダ、フランス、イギリス、アメリカ
- [6] 特許第 6832283 号 (令和 3 年 2 月 3 日)  
「アミロイドβオリゴマーの検出方法、アミロイドβオリゴマー検出装置及びアミロイドβオリゴマー検出プログラム」  
登録確定国：日本、アメリカ
- [7] 特許第 6727245 号 (令和 2 年 7 月 2 日)  
「レーザ血栓溶解装置」  
登録確定国：日本
- [8] 特許第 6333909 号 (平成 30 年 5 月 11 日)  
「カテーテル」

登録確定国：日本

[9] 審査請求中 特開 2022-21076(令和 4 年 2 月 2 日)

「脳画像診断システム及び脳画像診断方法」

[10] 審査請求中 特開 2021-173578(令和 3 年 11 月 1 日)

「脳画像診断システム及び脳画像診断方法」

[11] 出願公開中 特開 2022-148209(令和 4 年 10 月 6 日)

「光照射装置及び光照射方法」

# 謝辞

本研究に取り組み、学位論文をまとめるまでには、多くの方々のご支援とご指導を賜りました。博士論文を上梓するにあたり、お世話になった皆様方にこの場をお借りして感謝の意を申し上げます。

光産業創成大学院大学江田英雄先生からは、本研究を進めるにあたり、終始あたたかいご指導と励ましを賜りました。入学当初の研究テーマを変更しようかどうかどうするかの方向性を悩む中、江田先生には的確な方向づけを頂き、丁寧なご指導をいただきましたことを深く感謝申し上げます。また、横田浩章先生、内藤康秀先生には、論文全体の構成や最適な語句の選択の提言といった細部に亘ってご指導いただきましたことを深く感謝申し上げます。

本研究の遂行ならびに本論文の執筆にあたり、多様な視点からの有益なご助言や個別のご指導を賜りました伊藤博康先生、坪井昭彦先生、藤田和久先生、増田靖先生、姜理恵先生、長谷川和男先生、沖原伸一朗先生、花山良平先生、林寧生先生に心より謝意を表します。石井勝弘先生には光学シミュレーションの実施に際して専門的なご助言を頂きましたことに感謝申し上げます。森芳孝先生には日頃の励ましに加え、FUSE 周辺でのランチ談義など、思い出深い時を過ごしました。蓑島伸生先生、水野誠一郎先生、宇佐美健一先生には、ゼミで多くのご助言をいただきましたことに感謝申し上げます。八木雅和先生、田上未来先生にはバイオデザインの視点から多くのご助言やご指導をいただきましたことに感謝申し上げます。入学当初からコロナ禍であった中、快適な研究環境をご提供頂きました葛山雅弘様、長井享悟様、浅井克彰様、菅沼聖子様、加藤奈穂様、鈴木朝子様、森秋子様、伊藤千恵様、野中雅子様ら事務局の皆様方に心より謝意を表します。岡田晃行様とストーブ前や研究室で交わした議論からは多くの気づきをいただきました。

光産業創成大学院大学に進学する貴重な機会を与えていただいた浜松ホトニクス株式会社の岡田裕之様、小杉壮様に深く感謝いたします。また、本研究にあたっては、光学系を提示して頂いた山下大輔様、システム化にあたっては松田俊輔様、米田光慶様、浦上恒幸様にお力をお貸しいただけたことに深く感謝申し上げます。いつも気にかけてくださった野崎健様、高田浩茂様、そして業務のご支援を賜りました受川舞様、山内秀元様、伊藤雅典様をはじめとする職場の皆様方に深く感謝申し上げます。

最後に、博士論文を執筆するにあたり帰宅が遅くなったり週末に不在となったりする中で家庭を支え続けてくれた妻の美帆、娘の夏希に心からの感謝の気持ちを捧げます。

## 参考文献

- [1] LaMuraglia GM, Anderson RR, Parrish JA, Zhang DY, and Prince MR. Selective laser ablation of venous thrombus: implications for a new approach in the treatment of pulmonary embolus. *Lasers in surgery and medicine*, Vol. 8, No. 5, pp. 486–493, 1988.
- [2] Sathyam US, Shearin A, Chastaney EA, and Prah SA. Threshold and ablation efficiency studies of microsecond ablation of gelatin under water. *Lasers in surgery and medicine*, Vol. 19, pp. 397–406, Apr 1996.
- [3] Yamashita d, matsumoto y, tamaoki y, ueda y, okada h, kawashima t, et al. (2022) in vitro analysis of mechanism of pulsed-laser thrombolysis. *plos one* 17(1): e0262991. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262991>.
- [4] Kazuo Kitagawa and Saburo Sakoda. Mechanism underlying thrombus formation in cerebral infarction. Vol. 49, pp. 798–800, Nov 2009.
- [5] Gary Hayes. How Lasers Got Their Start in Medical Technology, *Photonics News* No 79. <https://www.lasercomponents.com/de-en/news/how-lasers-got-their-start-in-medical-technology/>.
- [6] 土田敬明. 令和 4 年診療報酬改定におけるレーザー治療. *日本レーザー医学会誌*, Vol. 43, No. 1, pp. 30–58, 2022.
- [7] TheGrayStreet. SPECTRANETICS CVX-300 EXCIMER LASER SALES BEGIN FOLLOWING FDA APPROVAL FOR USE IN CORONARY ARTERIES. <http://medtech.citeline.com/articles/1993/03/01/spectranetics-cvx300-excimer-laser-sales-begin-following-fda-approval-for-use-in-coronary-arteries-f>, Mar 1993.
- [8] PHILIPS. CVX-300. <https://www.usa.philips.com/healthcare/product/HCIGTDCVX/cvx-300-excimer-laser-system>.
- [9] 医療法人徳洲会千葉西総合病院. 循環器内科の実績. <http://www.chibanishi-hp.or.jp/pages/link/%E5%BE%AA%E7%92%B0%E5%99%A8%E5%86%85%E7%A7%91%E3%81%AE%E5%AE%9F%E7%B8%BE>, Dec 2020.
- [10] 独立行政法人国立病院機構長崎医療センター. 診療科特集 循環器内科, 2016.
- [11] 医療法人徳洲会福岡徳洲会病院. 循環器内科. <https://www.f-toku.jp/magazine->

- pickup/2021\_103.php, 2021.
- [12] BiolitecIndiaPrivateLimited. Laser for Varicose vein and Colo proctology. <https://www.indiamart.com/biolitec-india/laser-for-varicose-vein-and-colo-proctology.html>.
  - [13] IntegralCorporation. 製品概要 - Leonardo Bonsai 1470. <https://www.varixlaser.jp/product/product.php?type=elveslaser>.
  - [14] 株式会社ユニタック. 下肢静脈瘤治療用ダイオードレーザー venolaser tr 1470. <https://unitac.net/med-04//>, 2024.
  - [15] MEDICOSHIRATAINC. 下肢静脈瘤レーザー治療 ENDOTHERMELASER 1470. [http://www.medicoshirata-products.com/article.php?p\\_id=66&b\\_id=4#pickup-4](http://www.medicoshirata-products.com/article.php?p_id=66&b_id=4#pickup-4).
  - [16] お茶の水血管外科クリニック. 下肢静脈瘤の専門病院 グルー治療・血管内レーザー・ラジオ波治療. <https://www.kekkangeka.com/media/results.html>, Jan 2023.
  - [17] 田辺三菱製薬株式会社. 血栓溶解剤 (静注用 rt-PA 製剤) アルテプラゼ (遺伝子組換え) 静注剤グルトパ 添付文書.
  - [18] 経済産業省商務・サービスグループ医療・福祉機器産業室. 医療機器産業を取り巻く課題についてー第1回 WG 資料ー, Jun 2023.
  - [19] 厚生労働省医政局総務課医療国際展開推進室. 医療機器の海外展開について. <https://www.mhlw.go.jp/content/10801000/000507449.pdf>, Apl 2019.
  - [20] 貿易.com. 医療機器の輸出入の基本、近年の動向は? <https://boueki.standage.co.jp/medical-equipment-trading/>, Apl 2023.
  - [21] 日本の医療の未来を考える会. 第12回「日本の医療と医薬品等の未来を考える会」レポート. [https://www.iryounomirai.com/wp-content/uploads/2017/10/iryounomirai\\_12.pdf](https://www.iryounomirai.com/wp-content/uploads/2017/10/iryounomirai_12.pdf), Oct 2017.
  - [22] 国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 産学連携部医療機器研究課. 医工連携による医療機器事業化ガイドブック (2020年3月版). 日本医療研究開発機構委託 医工連携イノベーション推進事業, 2020.
  - [23] 内閣官房 (健康・医療戦略室) 文部科学省 厚生労働省経済産業省. 医療機器開発支援ハンドブック 令和3年施策紹介を中心に～別添医療機器の部材供給に関するガイドブック (改訂版), 2021.
  - [24] 佐久間啓, 太田健一郎, 仲澤英憲. 産業技術における研究開発期間の考察. 開発工学, Vol. 30, No. 1, pp. 45–52, 2010.
  - [25] Lasso Angel. 3 Ways to Speed Up the Medical Device Development Timeline.
  - [26] SELECK 編集部. 【国内外・事例5選】いまさら聞けない「デザイン思考」徹底解説!注目度上昇の理由とは. <https://seleck.cc/design-thinking>.
  - [27] Google. Google Trends. <https://trends.google.co.jp/trends/>.
  - [28] IDEO. CREATING THE FIRST USABLE MOUSE. <https://www.ideo.com/works/>

creating-the-first-usable-mouse.

- [29] Yu Namie. Teaching Design Thinking to Japanese Corporations — What I See in Their Innovation Process. <https://yunamie.medium.com/teaching-design-thinking-to-japanese-corporations-what-i-learn-from-my-experience-296809b89012>, internetsitetitle = Medium, 1 2019.
- [30] Shun Chokki, Hiroshi Odawara, Rocha André, Christoph Sandler, and Takuya Tsuda. A new era for industrial R&D in Japan. <https://www.mckinsey.com/capabilities/operations/our-insights/a-new-era-for-industrial-rnd-in-japan>, May 2020.
- [31] Lucidchart. The pros and cons of Waterfall methodology. <https://www.lucidchart.com/blog/pros-and-cons-of-waterfall-methodology>.
- [32] 原陽介. 医療機器開発のための技を伝える. リハビリテーション・エンジニアリング, Vol. 36, No. 2, pp. 118–121, 2021.
- [33] J. R. Weisz, F. M. Rothbaum, and T. C Blackburn. Standing out and standing in: The psychology of control in America and Japan. *American Psychologist*, Vol. 39, No. 9, pp. 955–969, 1984.
- [34] 高田洋平, 江田英雄, 岡田裕之. 血栓近傍でのレーザ誘起気泡動態変化を用いた光ファイバ位置調整法. 生体医工学, Vol. 61, No. 4-5, pp. 73–78, 2023.
- [35] 平尾見三. 平成 26 年度次世代医療機器・再生医療等製品評価指標作成事業 心臓カテーテルアブレーション審査 WG 報告書. Mar 2015.
- [36] GenuityLLC. genuity.
- [37] 久保隆史, 片山陽介, 江守裕紀, 寺田幸誠, 赤阪隆史. 血管内 oct にかかわる最新の知見. 日本冠疾患学会雑誌, Vol. 23, No. 1, pp. 41–47, 2017.
- [38] Yan Liu, Ruizhi Cao, Jian Xu, Haowen Ruan, and Changhui Yang. Imaging through highly scattering human skulls with ultrasound-modulated optical tomography. *Opt. Lett.*, Vol. 45, No. 11, pp. 2973–2976, Jun 2020.
- [39] Thomas S. Riis, Taylor D. Webb, and Jan Kubanek. Acoustic properties across the human skull. *Ultrasonics*, Vol. 119, p. 106591, 2022.
- [40] *Dynamics of a Laser-induced Bubble Near a Convex Free Surface*. cav2018, 2018.
- [41] Yasuhiro Sugimoto, Yoshiaki Yamanishi, Keiichi Sato, and Manabu Moriyama. Measurement of Bubble Behavior and Impact on Solid Wall Induced by FiberHolmium:YAG Laser, Journal of Flow Control. *Journal of Flow Control, Measurement & Visualization*, Vol. 3, No. 4, pp. 135–143, Oct 2015.
- [42] 杉本康弘, 山西由哲, 佐藤恵一, 森山学. 固体壁面に対向するファイバ先端近傍におけるファイバ形レーザ誘起気泡の成長・崩壊挙動と衝撃. 日本機械学会論文集, Vol. 82, No. 843, pp. 16–00196–16–00196, 2016.
- [43] Yasuhiro Sugimoto, Daichi Nagata, and Keiichi Sato. Behavior of Bubble Induced by

- Fiber-Type Laser for TUL near Soft Wall with Deformability. 12 2018.
- [44] 中島富雄, 荒川敬弘. Fbg センサによる高速動ひずみ計測技術について. *IIC REVIEW*, Vol. 38, pp. 37–44, Oct 2007.
- [45] 西村隆宏, 下条裕, 間久直, 栗津邦男. 熱損傷シミュレーションに基づく皮膚良性色素疾患治療用ナノ秒パルスレーザー装置の計算機臨床試験方法. *日本レーザー医学会誌*, Vol. 40, No. 4, pp. 301–308, 2020.
- [46] Staessens S, Fitzgerald S, and Andersson T. Histological stroke clot analysis after thrombectomy: Technical aspects and recommendations. *International journal of stroke : official journal of the International Stroke Society*, Vol. 15, No. 5, pp. 467–476, 2020.
- [47] Antonious Attallah and Herman Kado. Novel Mechanical Thrombectomy Tools for Venous Thromboembolism. Nov 2018.
- [48] 松田桂輔, 小澤佑輔, 大石真吾, 青島紳一郎, 真田俊之, 齋藤隆之. 光ファイバプローブによる微小液滴計測法. *レーザー研究*, Vol. 37, No. 7, pp. 528–534, 2009.
- [49] Y Mizushima and T Saito. Newly developed method for determining a touch position in sub-millimeter bubble/droplet measurement via a Single-Tip Optical fiber Probe, Atomization. *Atomization : journal of the ILASS-Japan*, pp. 76–83, Jul 2012.
- [50] 星詳子, 山田幸生. 生体ひかりイメージング 基礎と応用. 2021.
- [51] Eugene Hecht, 尾崎義治, 朝倉利光. ヘクト 工学 I -基礎と幾何光学-. 丸善出版, 2002.
- [52] Van Meter Rodney. 9-1 フレネルの式 I.
- [53] Van Meter Rodney. 9-2 フレネルの式 II. <https://www.youtube.com/watch?v=xUgP7NVIh5I>.
- [54] Tejaswi Tanaji Salunkhe, Ho Kyung lee, Hyung Wook Choi, Sang Joon Park, Ji Hyeon Kim, and Il Tae Kim. High sensitivity temperature sensor based on Fresnel reflection with thermosensitive polymer: control of morphology and coating thickness. *Japanese Journal of Applied Physics*, Vol. 59, No. SG, p. SGGG06, feb 2020.
- [55] *Miniature Fresnel-Based Fiber Optic Pressure Sensors for Human Disc Pressure Measurement*, 2009.
- [56] Milad Mohammadzadeh, Julian Martinez Mercado, and Claus-Dieter Ohl. Bubble dynamics in laser lithotripsy. *Journal of Physics: Conference Series*, Vol. 656, No. 1, p. 012004, nov 2015.
- [57] 多加谷明広. プラスチック成形加工技術者のための光学講座. *成形加工*, Vol. 27, No. 8, pp. 332–336, 2015.
- [58] V. V Barun, A. P Ivanov, A. V Volotovskaya, and V. S Ulashchik. Absorption spectra and light penetration depth of normal and pathologically altered human skin. *J Appl Spectrosc*, No. 74, pp. 430–439, 2007.
- [59] 岡本貴行. 血管組織と血管内皮細胞の硬さとその役割. *日本血栓止血学会誌*, Vol. 30, No. 3,



- pp. 496–504, 2019.
- [60] STANFORDBYERSCENTERFORBIODESIGN. <https://biodesign.stanford.edu/>.  
<https://biodesign.stanford.edu/>.
- [61] StanfordUniversity. <https://biox.stanford.edu/>.
- [62] ポール・ヨック, ステファノス・ゼニオス, ジョシュ・マコーワー, トッド・ブリントン, ウ  
ダイ・クマール, ジェイ・ワトキンス, リン・デネンド. BIODESIGN バイオデザイン 第2  
版 (日本語版). Jul 2022.
- [63] Thomas N Robinson. A Biodesign Approach to Designing, Packaging, and Scaling a  
Pediatric Weight Management Program: The Stanford CORD 3.0 Project. *Childhood  
obesity*, Vol. 17.S1, pp. S79–S85, 2021.
- [64] 国立研究開発法人日本医療研究開発機構. 医療技術国際展開のための医療機器開発人材育成  
プログラム プログラム教材. <https://www.amed.go.jp/content/000041654.pdf>, Mar  
2018.
- [65] BiomedicalJapanInc. 日本の薬事法に基づく医療機器のクラス分類. [https://www.  
biomedjapan.com/works/regulatory/PMDA/medical-device-classes.html](https://www.biomedjapan.com/works/regulatory/PMDA/medical-device-classes.html).
- [66] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医療機器とは. [https://www.pmda.go.jp/  
review-services/drug-reviews/about-reviews/devices/0028.html](https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/about-reviews/devices/0028.html).
- [67] 厚生労働省. 診療報酬制度について. [https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryouhoken/  
iryouhoken01/d1/01b.pdf](https://www.mhlw.go.jp/bunya/iryouhoken/iryouhoken01/d1/01b.pdf).
- [68] サナメディ株式会社. 保険診療における医療機器の評価. [https://www.sanamedi.jp/  
2018/09/2113.html](https://www.sanamedi.jp/2018/09/2113.html), Sep 2018.
- [69] 大阪商工会議所産業部ライフサイエンス振興担当. 超・初心者のための医療機器ビジネ  
スの概観 (ビジネスと保険診療). [https://www.osaka.cci.or.jp/mdf/upload/news/  
file00000278.pdf](https://www.osaka.cci.or.jp/mdf/upload/news/file00000278.pdf).
- [70] 広島県. 医療機器の保険適用. [https://www.pref.hiroshima.lg.jp/uploaded/  
attachment/262710.pdf](https://www.pref.hiroshima.lg.jp/uploaded/attachment/262710.pdf).
- [71] 厚生労働省. 中医協 総-2-1 参考 保険医療材料の評価区分. [https://www.mhlw.go.jp/  
stf/shingi/2r9852000001bu83-att/2r9852000001c5s1.pdf](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001bu83-att/2r9852000001c5s1.pdf), May 平成 23.
- [72] 厚生労働省. 国民皆保険制度の意義. [https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/  
000377686.pdf](https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/000377686.pdf).
- [73] 太陽生命保険株式会社. 種類や仕組みを知ろう! [https://www.taiyo-seimei.co.jp/  
net\\_lineup/colum/basic/002.html](https://www.taiyo-seimei.co.jp/net_lineup/colum/basic/002.html).
- [74] 大島共貴. 急性期血栓回収術におけるエビデンスと治療適応. 脳神経外科ジャーナル,  
Vol. 30, No. 11, pp. 773–777, 2021.
- [75] 吉村紳一, 白川学, 内田和孝, 桧山永得, 黒田淳子. 急性期脳梗塞に対する血栓回収療法の進  
歩. 脳神経外科ジャーナル, Vol. 25, No. 10, pp. 813–819, 2016.

- [76] 日本脳卒中学会 日本脳神経外科学会日本脳神経血管内治療学会. 経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針 第3版, 2018.
- [77] 日本脳卒中学会, 日本脳神経外科学会, 日本脳神経血管内治療学会. 経皮経管的脳血栓回収用機器 適正使用指針 第5版, 2023.
- [78] 医療法人防治会いずみの病院脳神経外科. [http://www.izumino.or.jp/sick/past/20150501\\_nerve52.html](http://www.izumino.or.jp/sick/past/20150501_nerve52.html), May 2015.
- [79] 浅田祐士郎. アテローム血栓症の成り立ちと予防・治療へのアプローチ.
- [80] 山口武典, 矢坂正弘. 我が国における脳梗塞の現状と予防の重要性. [http://www.stop-afstroke.jp/project/our\\_country.html](http://www.stop-afstroke.jp/project/our_country.html), Feb 2023.
- [81] 大塚製薬. 脳梗塞の種類. <https://www.otsuka.co.jp/health-and-illness/stroke/types-of-cerebral-infarction/>.
- [82] 厚生労働省. 健康用語辞典”心原性脳梗塞”.
- [83] 中西郁, 河野浩之, 天野達雄, 大森嘉彦, 菅間博, 平野照之. 回収した血栓により診断した感染性心内膜炎の1例. 臨床神経学, Vol. 58, No. 1, pp. 35–40, 2018.
- [84] CERENOVUS. EMBOTRAP II, 2019.
- [85] 小林祥泰. 脳卒中データバンク 2015. 中山書店, 2015.
- [86] JA Matias-Guiu. Large artery occlusion diagnosed by computed tomography angiography in acute ischaemic stroke: frequency, predictive factors, and safety., Jun 2014.
- [87] 独立行政法人国立病院機構豊橋医療センター. 豊橋医療センターニュース. Jan 2020.
- [88] 名古屋市立大学医学部附属東部医療センター. 名古屋市立大学医学部附属東部医療センター脳神経外科のwebサイト. <https://w3hosp.med.nagoya-cu.ac.jp/toubu/department/neurosurgery/>.
- [89] 桑山直也, 榎本由貴子, 宮地茂, 間瀬光人, 太田圭祐, 浅井琢美, 小山淳一, 当麻直樹, 平松久弥, 内山尚之, 松田謙, 秋岡直樹, 泉孝嗣, 郭泰彦, 中原一郎, 根来真, 滝和郎. 神戸宣言, その後: 急性期脳梗塞に対する血管内治療の普及の取り組み—中部地方における急性期血栓回収療法の現状と取り組み—. 脳血管内治療, Vol. 4, No. 4, pp. 185–199, 2019.
- [90] NEURONEWS. Direct mechanical thrombectomy fails to show non-inferiority compared with IV t-PA plus thrombectomy for LVOs. <https://neuronewsinternational.com/swift-direct-trial-results-esoc-2021/>.
- [91] 日本脳卒中学会 日本脳神経外科学会日本脳神経血管内治療学会. 経皮経管的脳血栓回収用機器適正使用指針第4版, Mar 2020.
- [92] Amrou Sarraj, Navdeep Sangha, Muhammad Shazam Hussain, Dolora Wisco, Nirav Vora, Lucas Elijevich, Nitin Goyal, Michael Abraham, Manoj Mittal, Lei Feng, Abel Wu, Vallabh Janardhan, Suman Nalluri, Albert J. Yoo, Megan George, Randall Edgell, Rutvij J. Shah, Clark Sitton, Emilio Supsupin, Suhas Bajgur, M. Carter Denny, Peng R. Chen, Mark Dannenbaum, Sheryl Martin-Schild, Sean I. Savitz, and Rishi Gupta. En-

- dovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke With Occlusion of the Middle Cerebral Artery M2 Segment. *JAMA Neurology*, Vol. 73, No. 11, pp. 1291–1296, Nov 2016.
- [93] NEURONEWS. Rapid Medical to initiate trial expanding thrombectomy treatment across distal regions of the brain. <https://neuronewsinternational.com/rapid-medical-distals-study-expand-thrombectomy-treatment/>, Nov 2021.
- [94] Wagih Ben Hassen, Caroline Touloupas, Joseph Benzakoun, Gregoire Boulouis, Martin Bretzner, Nicolas Bricout, Laurence Legrand, Christine Rodriguez, Alice Le Berre, Pierre Seners, Guillaume Turc, Charlotte Cordonnier, Catherine Oppenheim, Hilde Henon, and Olivier Naggara. Impact of repeated clot retrieval attempts on infarct growth and outcome after ischemic stroke. *Neurology*, Vol. 97, No. 5, pp. e444–e453, 2021.
- [95] 日本脳卒中学会脳卒中ガイドライン委員会. 脳卒中治療ガイドライン 2021[改訂 2023]. 株式会社協和企画, 2023.
- [96] アールアンドディ. 医療機器・用品年鑑 2020 年版 No.1 市場分析編. アールアンドディ, 2020.
- [97] 公益財団法人医療機器センター. 医療機器の迅速かつ的確な承認及び開発のための治験ガイドダンス, Mar 2017.
- [98] 三菱 UFJ リサーチ. 平成 28 年度厚生労働省医政局経済科委託事業医療機器の保険適用に関するガイドブック, Mar 2017.
- [99] 日本経済新聞社. 病院の利益率低く 18 年度 2.8%、医師の報酬上げ要求へ, Nov 2019.
- [100] 株式会社タカトリ. 第六十五期有価証券報告書. <http://www.takatori-g.co.jp/ir/65yu-ka.pdf>, Dec 2021.
- [101] 中井博. 特許のロイヤリティーの相場は 3.7%。ただしバイオ・製薬は高利率も. <https://mbp-japan.com/kagawa/chizai/column/3700530/>, Aug 2015.
- [102] 仁平京子. Stp の理論的枠組に関する特質とその限界. 日本経営診断学会論集, Vol. 6, pp. 369–380, 2006.
- [103] 東京大学 IPC. STP 分析とは?マーケティングで重要な理由、やり方、注意点を解説. <https://www.utokyo-ipc.co.jp/column/stp-analysis/>, May 2022.
- [104] 中野明. デザイン思考に欠かせない「行動観察」とは何か. Jun 2016.
- [105] 安藤幸央. 技術者・開発者のための「デザイン思考」超入門～今日から手軽にできる、design thinking の心掛け～. <https://atmarkit.itmedia.co.jp/ait/articles/1505/25/news019.html>, 2015.
- [106] 丹霞王, DanXia Wang. 中国炊飯器市場をめぐるパナソニックの拡大戦略：中国の「ボリュームゾーン」市場に挑む. 大阪産業大学経営論集, Vol. 15, pp. 205–238, Jun 2014.
- [107] 稲川卓治. 電子回路製造業における設計方法論としての DFM. Feb 2010.
- [108] トビアスタウバー. ものづくりプロセスを革新する dfm(製造性を考慮した設計). 精密工

- 学会誌 = Journal of the Japan Society for Precision Engineering / 会誌編集委員会 編,  
Vol. 87, No. 5, pp. 410–412, 2021.
- [109] 経済産業省中小企業庁. ミラサポ plus 「アンゾフの成長マトリクス」. <https://mirasapo-plus.go.jp/hint/15043/>.
- [110] 小野有人, 羽田尚子, 池田雄哉, 乾友彦. 日本企業の研究開発マネジメントとイノベーションの現状—「研究開発マネジメントに関する実態調査」結果概要—. 2006.
- [111] 金子浩明, 久保裕史. 化学系ブティック型（領域特定型）日本企業へのステージゲート法適用の課題と提案. 国際 P2M 学会誌, Vol. 9, No. 1, pp. 95–106, 2014.
- [112] 金子秀. 研究開発マネジメントの理論的考察. 社会科学論集/埼玉大学経済学会編, No. 122, pp. 27–50, Sep 2007.
- [113] 光産業創成大学院大学. 建学の精神・ポリシー. <https://www.gpi.ac.jp/guidance/gpi/spirit/>, 2024.
- [114] 日本経済新聞社. 国産初の下肢静脈瘤レーザー治療装置、広大病院など開発. <https://www.nikkei.com/article/DGXMZ048010260R30C19A7LC0000/>, Jul 2019.
- [115] 国立研究開発法人日本医療研究開発機構. 平成 29 年度医工連携事業化推進事業成果報告書「低侵襲かつ安全性を高めた改良型国産下肢静脈瘤治療用レーザー装置の開発・事業化」, 2018.
- [116] 株式会社日本メディックス. 医療機器の税法上の法定耐用年数は? <https://www.nihonmedix.co.jp/faq/details/000127.php>.
- [117] Janis AD, Buckley LA, Nyara AN, Prael SA, and Gregory K. A reconstituted in vitro clot model for evaluating laser thrombolysis. *J Thromb Thrombolysis*, Vol. 13, No. 3, pp. 167–75, Jun 2002.
- [118] Koji Nakao, Mitsuo Umezu, and Kiyotaka Iwasaki. Biodesign program introduction in japan: promotion of entrepreneurship and viewpoints of education on medical technology innovation. *Journal of Artificial Organs*, Vol. 25, No. 4, pp. 350–359, Dec 2022.
- [119] *Positioning of catheter with optical fiber using dynamics of laser-Induced bubbles near thrombus*, Vol. 1237205. Proceedings of the SPIE, Mar 2023.
- [120] 長尾毅彦. 脳梗塞における血液凝固異常 治療法選択のための基礎知識 . Nov 2003.
- [121] 柳沢樹里. 大企業におけるオープンイノベーション～生きた出島戦略～. *NRI Public Management Review*, Vol. 191, , Jun 2019.
- [122] GemMed. 原価計算方式における薬価算定、製薬メーカーの営業利益率などどう考えるか. <https://gemmed.ghc-j.com/?p=13255/>, 2017.