

**厚生労働科学研究費補助金  
萌芽的先端医療技術推進研究事業**

**微細鉗子・カテーテルとその操作技術の  
開発に関する研究**

**平成14年度 研究報告書**

**主任研究者 垣添 忠生**

**平成15(2003)年4月10日**

## 目次

I. 総括研究報告	
微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発に関する研究 垣添忠生	1
II. 分担研究報告	
1. 微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発に関する研究 垣添忠生	1 4
2. 微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発に関する研究 小林寿光	2 7
3. 微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発に関する研究 荒井賢一	3 5
4. 微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発に関する研究 植田裕久	4 4
5. 微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発に関する研究 佐竹光夫	5 2
6. 微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発に関する研究 角美奈子	5 5
7. 微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発に関する研究 玉川克紀	5 8
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	6 5
IV. 研究成果の刊行物・別刷	6 8

厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）

総括研究報告書

微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発に関する研究

主任研究者 垣添忠生 国立がんセンター 総長

研究要旨 低侵襲で正確な診断・治療法における技術難度を低減して効果と安全性を高めるために、磁気を応用すると共に微細加工技術やナノテクノロジーを導入し、これらの医療技術の標準化をはかる。

磁気医療の早期具現化として、胃がんの内視鏡的粘膜切除時に病変を牽引して切除部位の展開を行う、磁気誘導微細鉗子（磁気アンカー）およびその駆動装置を開発し、動物実験において高い有効性を示した。また発展性のある開発としてカテーテル等に挿入可能な微細内視鏡の開発を行うと共に、将来の医療の自動化を念頭において磁気による自動誘導の動作実験に成功した。

磁気アンカーを臨床の現場に早期に導入することは、胃がん医療のみならず微細内視鏡の磁気誘導から、更には将来の自動診断・治療にも繋がると考えられる。

小林寿光・国立がんセンター中央病院内視鏡部医長  
荒井賢一・東北大学電気通信研究所教授  
植田裕久・ペンタックス株式会社医用機器事業部長  
佐竹光夫・国立がんセンター中央病院放射線診断部医長  
角美奈子・国立がんセンター中央病院放射線治療部医長  
玉川克紀・玉川製作所代表取締役社長

A. 研究目的

低侵襲で正確な診断・治療法は医療における理想であるが、要求される技術難度の高さから標準化が阻害されていると共に、普及を急げば効果と安全性が犠牲とされる。そこで対象物に非接触で動力を与えることのできる磁気を応用することで、これらの問題を解決すべくこれまで研究開発を進めてきた。この度、微細加工技術やナノテクノロジーを導入することで、さらに実用的な医療を目標に開

発を進める。

確かに磁気は身近で理解も容易とも考えられるが、本当に磁気医療が実際の医療に導入できるかに関しては不明瞭との懸念もある。磁気医療を標準的な医療とできるかは本研究開発にかかっており、そのためには磁気の応用が明確に見える形で早期具現化を行うことが必要である。同時に磁気を応用することで可能となる、将来の高度な医療技術の開発のための、基礎的な研究開発も行う。

明確な磁気応用医療の早期具現化としては、胃がんの内視鏡的粘膜切除（EMR）時に病変を把持、固定、牽引して切除を補助する、磁気誘導微細鉗子（磁気アンカー）およびその駆動装置の開発を行う。また発展性のある開発として、カテーテルなどのチューブに挿入可能な微細内視鏡の開発を行う。また将来の高度な医療の自動化を念頭に置き、微細鉗子やカテーテル、内視鏡の自動誘導の開発を開始する。

現在、標準的な手術に替わる治療法として、胃がんの内視鏡的粘膜切除（endoscopic

mucosal resection: EMR)があり、最近では多くの症例が開腹を要さずに胃がんの切除ができるようになってきた。しかし大きな問題は、内視鏡を介した電気メスのみの切除では鉗子や鑷子を使わずに手術することに近く、切除面が見えないために出血、穿孔の危険性が高く、普及を大きく制限している。

これまで粘膜に生理食塩水などの液体を注入して切除部位の体積を増やしたり、先端にセラミックのボールを装着することで穿孔を防止するITナイフを開発して対応してきたが充分とはいえなかった。また経皮的に胃内腔に鉗子を挿入して病変を牽引することもあったが、胃壁を含む体壁を穿孔する点で侵襲的かつ危険を伴っていた。そこで胃の内腔で独立して病変の把持等の切除補助ができる器具の開発は、EMRの難度低減のみならず、安全性を向上し、更に適応の拡大をもたらすと考えられる。

磁気は対象物に非接触で動力を与えることができ、EMR時の病変を固定した微細鉗子の牽引力として利用できれば、これまでの誘導補助と比較してより明確な形で医療補助が可能であると考えられる。そこでEMR時の病変把持、固定、牽引用磁気誘導微細鉗子(磁気アンカー)及びその駆動磁気誘導装置を開発する

低侵襲の診断・治療法において、内視鏡の挿入できない細い管腔ではこれまでカテーテルが使用されていた。これらの領域においても使用可能な微細内視鏡が開発されれば、更に高度な診断・治療が可能となると考えられる。しかし新たな医療器具としてそれぞれの臓器に特化した微細内視鏡を開発することや、更にその内視鏡を使用した新たな医療行為の開発を強いるのは、標準化の点で大きな問題

がある。

これらの管腔ではカテーテル等のチューブが既に挿入されていることを考え、その中に挿入できる微細内視鏡が開発されれば、既存の医療行為への上乗せ効果として、内視鏡による医療意義の追加が期待できる。

既に病変等に到達したカテーテル内に微細内視鏡を挿入する場合には、内視鏡に先端の屈曲機構を特に装備する必要はなく、このことによってさらなる細径化が可能である。また内視鏡の先端にはその保護のために金属キャップが装備されるが、これを磁性ステンレスなどの強磁性体で製作すれば磁気誘導を行うことも可能である。

このような微細内視鏡が開発されれば、これまで体内に挿入されていたチューブが全て内視鏡化されると考えられ、広い適応と高い普及性を持ち、新たな診断・治療手技の開発を促す発展的な医療器具となりうる。そこでこのような特徴を持った、カテーテル等の内腔に挿入可能な微細内視鏡を開発する。

以上のような磁気を用いた医療手技は、基本的に医師が操作するものであり、たとえ難度の低減を目的としたものであっても、最低限の技術は習熟する必要がある。しかし昨今の技術習得の難しさ、特にその機会の減少や、そもそも患者を使用して練習することの是非など、大きな問題があると考えられる。

以上のことから、目的の部位に対すルートを管腔内で検索し、そのルートをたどり目的まで誘導し、目的部位で所定の医療行為を行うまでの行為を自動で行うことができれば、医師の負担は大きく低減し、また医療効果に関しても一定の結果を期待できる医療の標準化が可能と考えられる。

さらにこれら開発された自動装置とそのソフ

トウェアは、僅かな変更でシミュレーターともなりうる。高度な医療行為をシミュレーターで習得することは、行為自体が重篤な結果をもたらし得ると同時にその機会が限られる、たとえば飛行機の操縦におけるシミュレーターと同様で、今後の医療においても重要な方向であると考えられる。

磁気を応用した誘導補助は、その行為をコンピューターで行うことができれば自動誘導となりうる。そこで将来の完全自動誘導およびシミュレーター開発を目的に、管腔内の対象物の磁気を使用した自動誘導技術の開発を開始する。

以上の、明確な磁気医療の早期具現化、発展性のある技術開発および医療の将来のあり方を考えたより高度な研究開発を行い、低侵襲かつ効果的な医療の標準化をはかるための研究開発を行う。

## B. 研究方法

### 1. 磁気アンカー

既存の内視鏡室への導入を考えた場合、これまでに開発された外径 350mm のポータブル型盤状磁気誘導装置が限界の大きさと考えられる。この装置は磁極から 150mm の距離で 100A の通電を行うことで、0.68kOe の磁場を発生することができた。体表から胃の内腔の磁気アンカー作用点までの距離を 10cm とした場合、この部位で発生できる 1.2kOe が実用的な磁界強度であると考えられる。

径 10×6mm の純鉄を使用して 1.2kOe では約 60g の物体の挙上が可能であった。このことから EMR で対象となる病変の重量および必要な牽引力を合計 50g と仮定した場合、十分な牽引力となると考えられる。しかし微細鉗子のみでは強磁性体の体積、つまり径 10×

6mm を確保することができず、これから磁気アンカーには強磁性体からなるウェイト部分が必要であると考えられる。

内視鏡の処置チャンネルを使用して径 10×6mm の物体を挿入することは難しく、そのため内視鏡の先端に装着して胃の内腔まで誘導する必要がある。現在の内視鏡の挿入部外径が約 1cm であることを考え、磁気アンカーのウェイト部分の外径を 1cm とした。また形状は最大の磁性体体積を得るため円柱に近くすると共に、磁気トルクによる回転力を受けづらくし、また固定した病変の反対側、つまり自由面が胃壁と接することを考慮して図 1 のようにした。

病変を把持するためのクリップは、これまでに内視鏡下で使用されてきた止血クリップを基本とした。これは磁気アンカーという新たな医療器具と概念の検証を目的とする初期の器具において、不確定要素をできる限り減らすことで、動作や有効性、さらに新たな医療技術としての概念自体をより適切に検証するためであり、後日の大きな開発項目であると考えられる。

病変把持用微細鉗子と磁気ウェイトの連結は、微細鉗子の挿入方法及び操作性、磁気発生装置までの距離を考え、十分な張力を持ち自由に屈曲することが可能な糸によって行うこととした(図 1)。

初期動物実験用磁気アンカー駆動装置は、前述のポータブル型盤状磁気誘導装置を基本として開発を行うが、既存の内視鏡室にそのまま駆動装置を導入して使用することを考えれば、電源は単相 100V、15A 以下である必要がある。これを可能とするためには、電磁石と希土類磁石(ネオジウム磁石など)の複合装置も一つの解決法であると共に開発目標となる。

磁気発生部は患者体表の最も近い位置で、任意の 3 次元的方向に磁気アンカーを牽引する

必要があるため、患者周囲をレール状支持機構で囲んで磁気発生部を走行させる構造とした。また、磁気発生部の重量とバランスをとるため、レール状支持構造上にベルトを二重に巡らせ、磁気発生装置の回転と反対側に動かすカウンターウェイトを装備した(図2、特願 2002-268239)。

動物実験を念頭に置いた初期装置では以上の内容にも配慮すると共に、必要に応じて十分な磁力を発生することを目的に電源は三相 200V、35A を使用した。また磁気発生部を安定に支持するために、その支持機構を床上に設置し、内部に内視鏡検査台及び被験者を収容可能とした(図2)。

動物実験によって磁気アンカーの動作及び有効性を検証した。動物は、磁気アンカーが動作するために十分な胃の内腔容積が確保でき、かつ製作した磁気アンカー駆動装置の磁気発生部が適切な角度と距離を保ち周回することが可能である必要から、約 45kg のブタを選定した。

ブタは静脈麻酔で自発呼吸を維持し、台上に左側臥位で体位を維持した。検査台は磁気アンカー駆動装置との高さ調節のため、汎用の高さ調節の可能なベッドを使用した。

内視鏡は通常の内視鏡用電子内視鏡を使用して、磁気アンカーの胃内への挿入、病変への装着、牽引、切除補助を行い、磁気アンカーを使用した内視鏡的粘膜切除手技への有用性を検証した。

## 2. 微細内視鏡

カテーテルなどの内腔に挿入可能なほど細く、かつ十分な画質(十分な光ファイバー数)を確保し、更にガイドワイヤーに近い扱いを受けることを考えて強靱な構造とするためには、新たな概念の内視鏡とする必要がある。

既に誘導されているカテーテルなどに挿入するために、通常の内視鏡のように先端を屈曲しながら誘導する必要はないと考え、内視鏡内の屈曲機構(ワイヤー等)を省略して細径化をはかる。また誘導が必要な場合は、先端の保護用に装着する金属キャップを磁性ステンレスに置き換え、磁気によって誘導を行う。

通常の内視鏡には処置用のチャンネルがあり、鉗子の挿入や検体の採取を行う。しかし微細内視鏡の鉗子チャンネルは外径より遙かに細くなるため、実際に機能するかは疑問である。そこで挿入するカテーテルなどの内径と微細内視鏡の外径との口径差(間隙)を処置チャンネルとして利用することで、更なる微細化をはかる。また外径 1mm の微細内視鏡を内径 1.5mm のカテーテルに挿入した場合の口径差 0.5mm によって得られる空間は、内視鏡内の処置チャンネルの 1.1mm に相当するなど、かえって有用な処置チャンネルとなりうる(特願 2002-16371)など、処置チャンネルを内視鏡内に取って装着する必要はないと判断した。

内視鏡の外径を規定するにあたり、市販の細径カテーテルを調査すると、外径 0.038 インチ(0.97mm)もしくは 0.035 インチ(0.89mm)のガイドワイヤーが多く使われており、5Fr.のカテーテルにも挿入可能であることにも配慮して 0.8mm に設定した。

画素つまり画像用光ファイバー数は、多成分ガラスを使用した場合は外径 0.25mm のファイバー束には 200~300 本しか入らず、高い解像度は期待できない。そこで石英ファイバーを使用して 3000 本の画像用光ファイバーを確保する。

先端のレンズは微細になると加工が非常に難しくなる。そこで中心から周辺にかけて放射状に屈折率の勾配を持つセルフロックレンズを使用して、まず試作機を作製する。

カテーテルに挿入する内視鏡の最大の問題点は、カテーテルと内視鏡が固着して挿入や抜去が困難となることである。

この対策として、本来表面の滑り性が良くないシリコンの表面にポリパラキシリレンを蒸着することで滑り性が改善されることが知られており、シリコンから成る $\phi 0.7 \times \phi 0.8\text{mm}$ のチューブの表面にポリパラキシリレンを厚さ750nm蒸着したチューブを試作して外皮とした。なお、シリコンチューブを使用した試作機では、チューブ自体では形状を確保できないため、補強として内径 $\phi 0.35$ 、外径 $\phi 0.7\text{mm}$ のコイルシースを用い、上記シリコンチューブを被覆したものを外皮として使用した。

### 3. 自動誘導

自動誘導の最終的な目的は、経路の認識して目的地までのルートを検索し、被誘導物を検出して目的地までの経路の誤差を補正し、障害物等を回避して完全に誘導し、必要な医療行為を行うことである。しかし本年度は可能な限り条件を簡易化し、磁場による自動制御が可能かどうかをまず確認することを目的とした。

#### 1) システム構成

定量的な自動誘導を実現するために情報を統括し計測／制御を統合的に行うためのコンピュータ系と、これによって電流を制御される磁界発生装置、磁界によって駆動される被誘導物、被誘導物の動きを検出しその情報をコンピュータ系に伝える撮像系によって、整合のとれた閉ループを構成した(図3)。

#### 2) 計測／制御用コンピュータ系

計測／制御用コンピュータ系では、画像的位置計測アルゴリズムとその計測結果と誘導の経路情報を照合し、その時々で必要な磁界

発生装置に指令するアルゴリズムの開発と、ハードウェアの開発要件として、これらのアルゴリズムを実装・実現するためのコンピュータ系の構築を行った。

#### 3) 撮像系

生体系の画像情報の基本はX線透視であるが、実験系では被曝の問題などがある。しかしX線透視の撮像系と画像処理は可視光におけるそれらと同じであることから、生体系が可視光に対して透過性を有することで全く同一の実験系を構成できる。

そこで誘導経路を可視光に対して透過性のある実験系を作成することで、可視光源と可視光撮像系を用い、その動画透視画像処理で自動誘導が可能か検証した。また実際にこれを臨床に適用する場合は、可視光をX線に置き換えるだけで全く同一の処理が可能である。

#### 4) 被誘導物系

本年度は基礎的検討として強磁性体片(2.5×5.0mm、円筒形炭素鋼片、S40C)を自動誘導するものとした。被誘導物の抽出は手動で行った。また摩擦抵抗を減じて自動誘導そのものの可能性を検討するために、誘導経路である生体系モデルに振幅0.5mm、周波数80Hzの加振を行った。

#### 5) その他

磁気誘導装置は昨年度開発された4極磁気誘導装置の1/2モデルを使用し、磁極を水平方向として二次元的な誘導を行った。経路の自動検出、検索は磁気開発項目として、本年度は手動で行った。

## C. 研究結果

### 1. 磁気アンカー

磁気アンカーは内視鏡先端に固定して胃内に挿入したが、オーバーチューブを使用すれば円滑に、また使用しなくても特に問題なく挿入が

可能であった。

磁気アンカーのウェイト部分を固定しているシースを内視鏡先端から延ばし、シース内の微細鉗子を押し出してウェイトを放出し、微細鉗子先端を開いて切除予定粘膜の辺縁を把持して固定するなど、微細鉗子の動作に問題はなかった。

磁気アンカー駆動装置の電力を増すことで徐々に磁力を増加させたが、ウェイトが挙上されると共に十分な牽引力が発生して病変も挙上された。また腹部を押すことで、そのままでは挙上しないウェイトをまず挙上させ、そのまま牽引を行うことも可能であった。

磁気発生装置を中心からずらすことで、側方への牽引を行っても切除部位の展開が可能であり、このことにより体の下方からの牽引を行うことなしに、全ての部位で有効な牽引を行うことができた。

胃内の代表的な胃角部前壁、体部小弯側、胃角部後壁、体部大弯の粘膜の切除を行ったが、どの部位においても磁気アンカーは切除操作を補助、促進した。切除は通常の電気メスで安全に施行することができ、血管の確認や止血操作も素早く適切に行うことができた。

磁気アンカー駆動装置の作動開始から切除の終了まで、同装置及び電源に温度上昇などの異常は一切発生しなかった。切除時に必要な磁気発生装置への電力は、常時 50A 以下であった。

## 2. 微細内視鏡

前述の仕様をもとに、以下の仕様の微細内視鏡を試作した。

- ・挿入部外径：φ0.8mm、
- ・挿入部有効長：1170mm、
- ・全長：1500mm
- ・視野角：42～46°

・観察深度：1～30mm

試作した2種類の内視鏡を5Fr.のアーガイル社製 Angiographic Catheter とメディキット社製 Introducer Set に挿入した結果、ストレスなく挿入可能であり、抜去の際の固着もなかった。

## 3. 自動誘導

生体の気管支形状を4次の気管支まで模した可視光透過性の2次元気管支樹模型を、平面ガラス板(300mm×253mm×3mm)上に形成した発泡スチロール(厚10mm)を接合することによって作製し、この中で被誘導物の誘導実験を行なった。気管入口から目的の末梢気管支まで、コンピュータ制御下に位置計測しながら自動誘導することが可能であった。平均誘導速度は6試行で $4.5 \pm 1.9$ mm/sであった。磁界発生に用いた電流は単極あたり0～18A(磁極中心部で $0 \sim 2.5 \times 10^{-2}$ T、被誘導物への駆動力 $0 \sim 2 \times 10^{-4}$ N程度)であった。

システムの画像計測系から磁界発生装置に制御信号を送る系まで(計測制御系)の誘導距離誤差を実測した。自動追尾の方法として1) 閾値学習法および2) フレーム間差分法の2法を用いたが、システムの計測制御の誤差は、前者で $1.1 \pm 0.5$ mm、後者で $1.2 \pm 0.7$ mmであった。

計測制御系の現時点での最大誘導可能速度は、追尾法に閾値学習法を使用した場合に約10mm/sであった。

## D. 考察

磁気アンカーは胃内の代表的な部位での内視鏡的粘膜切除を補助し、難度を低減させて切除を促進した。術者の新たな手技への習熟には時間を要さず、磁気アンカーを使用したEMRを経験した術者は通常のEMRに不満を覚えるようになるなど、必須の器具として標準化される可能性が高いことを示していると考えられた。



磁気発生装置を病変から僅かにずらす、体位を変える、検査台と腹部の間にスペーサーを挟むなどして病変を側方へ牽引することで、どの部位における切除をも適切に補助することができた。以上より、磁気アンカー駆動装置の磁気発生部を患者周囲の上方、つまり第一、第四象限のみに設置すれば良いことを示している。

切除に必要であった磁力は  $0.6kOe/10cm$  と考えられるが、このことで磁気発生装置の小型化と低消費電力化が可能と考えられる。前述の結果と併せ、小型の磁気発生装置を患者腹部上にかざす形で磁気アンカーの誘導が可能と考えられる。

これまでの研究によって  $0.6kOe/10cm$  の磁気で殆どの医療器具の誘導が可能であることが示されており、ひとたびEMR補助用に磁気誘導装置が導入されれば、その他のカテーテルや内視鏡の誘導補助にも使用可能となる。以上より、早期に医療の現場に実際に導入できる磁気アンカー誘導装置を開発することが重要であると考えられた。

## 2. 微細内視鏡

少なくとも2種類の外皮材料で、カテーテルと固着しない微細内視鏡が開発可能であることが示された。更に市販されているカテーテルとの固着がないことを検討すると共に、強靱な構造と十分な照明を可能とする導光ファイバーを、一体成形にして製作することが必要と考えられる。また視野角が現状では充分ではなく、十分な視野角を可能とするレンズの開発に関する検討が必要と考えられる。

## 3. 自動誘導

本年度の開発によって被誘導物を磁界によって、画像計測下に自動誘導制御することが現実的に充分可能であることが検証された。

しかし現状でその制約も大きく、経路の認識からルートの検索、摩擦力低減のシステム、コンピュータの処理速度、磁気誘導装置の反応速度など解決すべき問題が種々ある。

更に3次元的な経路の認識、生体に対する侵襲に配慮した誘導や安全性の確保、更には医療としての適法性などの問題もあり、実際の完全な自動誘導システムの完成までには、かなりの期間を要すると考えられる。

本年度は自動誘導の可否を見極めるため、2次元内での誘導を目的とした。今後は生体を考えて3次元の管腔での自動誘導に発展させる必要がある。これには本年度の画像処理・磁界制御技術に加え、透視画像から3次元位置を求める画像処理技術、3次元的な磁界を発生する装置の開発が必要であり、更に3次元では被誘導物を重力に逆らって駆動しなければならない場合もあるため、安定して誘導するための補助機構等の開発等が必要となると考えられる。

## E. 結論

内視鏡的粘膜切除への磁気アンカーの導入は切除手技の難度を大幅に低減すると共に、低侵襲の治療法の標準化と磁気医療の具現化をもたらすと考えられる。磁気アンカー駆動装置が臨床の現場に導入されれば、この装置はその他の磁気応用医療器具の誘導にも使用可能であり、磁気医療の発展、拡大を促進すると考えられ、更に将来の自動誘導による診断・治療法の開発にも繋がるなど、現実性と発展性を両立した開発であると考えられる。

## F. 健康危険情報

なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- Nomoto, K., Maekawa, M., Sugano, K., Ushiyama, M., Fukayama, N., Fujita, S., and Kakizoe, T.: Methylation status and expression of human telomerase reverse transcriptase mRNA in relation to hypermethylation of the p16 gene in colorectal cancers as analyzed by bisulfite PCR-SSCP. *Jpn. J. Clin.Oncol.* 32: 3-8, 2002.
- Yamamoto, H., Ochiya, T., Tamamushi, S., Toriyama-Baba, H., Takahama, Y., Hirai, K., Sasaki, H., Sakamoto, H., Saito, I., Iwamoto, T., Kakizoe, T., Terada, M.: HST-1/FGF-4 gene activation induces spermatogenesis and prevents adriamycin-induced testicular toxicity. *Oncogene* 21:899-908, 2002.
- Niwakawa, M., Tobisu, K., Fujimoto, H., Matsuoka, N., Kakizoe, T.: Medically and economically appropriate follow-up schedule for prostate cancer patients after radical prostatectomy. *Int. J. Urol.* 9:134-140, 2002.
- Okada, S., Tanaka, K., Sato, T., Ueno, H., Saito, S., Okusaka, T., Sato, K., Yamamoto, S., and Kakizoe, T.: Dose-response trial of lactoferrin in Patients with Chronic Hepatitis C. *Jpn. J. Cancer Res.* 93:1063-1069, 2002.
- Lee, J-J., Takei, M., Hori, S., Inoue, Y., Harada, Y., Tanosaki, R., Kanda, Y., Kami, M., Makimoto, A., Mineishi, S., Kawai, H., Shimosaka, A., Heike, Y., Ikarashi, Y., Wakasugi, H., Takaue, Y., Hwang, T-J., Kim, H-J., and Kakizoe, T.: The role of PGE2 in the differentiation of dendritic cells: how do dendritic cells influence T-cell polarization and chemokine receptor expression? *Stem Cells* 20:448-459, 2002.
- Akasu, T., Yokoyama, T., Sugihara, K., Fujita, S., Moriya, Y., and Kakizoe, T.: Peroral sustained-release indomethacin treatment for rectal adenomas in familial adenomatous polyposis: a pilot study. *Hepato-Gastroenterology* 49: 1259-1261, 2002.
- Tsukioka, Y., Matsumura, Y., Hamaguchi, T., Koike, H., Moriyasu, F., and Kakizoe, T.: Pharmaceutical and Biomedical Differences between Micellar Doxorubicin (NK911) and Liposomal Doxorubicin (Doxil). *Jpn. J. Cancer Res.* 93: 1145-1153, 2002.
- Okada, S., Tanaka, K., Sato, T., Ueno, H., Saito, S., Okusaka, T., Sato, K., Yamamoto, S., and Kakizoe, T.: Dose-response Trial of Lactoferrin in Patients with Chronic Hepatitis C. *Jpn. J. Cancer Res.* 93: 1063-1069, 2002.
- Kawai, K., Tani, K., Yamashita, N., Tomikawa, S., Eriguchi, M., Fujime, M., Okumura, K., Kakizoe, T., Clift, S., Ando, D., Mulligan, R., Yamauchi, A., Noguchi, M., Asano, S., and Akaza, H.: Advanced Renal Cell Carcinoma Treated with Granulocyte-macrophage Colony-stimulating Factor Gene Therapy: A Clinical Course of the First Japanese Experience. *Int. J Urology.* 9: 462-466, 2002.
- Mizumura, Y., Matsumura, Y., Yokoyama, M., Okano, T., Kawaguchi, T., Moriyasu, F., and Kakizoe, T.: Incorporation of the Anticancer Agent KRN5500 into Polymeric Micelles Diminishes the Pulmonary Toxicity. *Jpn. J. Cancer Res.* 93: 1237-1243, 2002
- 赤倉功一郎、赤座英之、秋元晋、五十嵐辰

男、井坂茂夫、伊藤晴夫、垣添忠生、兼平千裕、河合恒雄、香村衡一、直居豊、畠亮、原田昌興、藤目真、丸岡正幸、柳下次雄、森田新六、辻比呂志、辻井博彦、島崎淳：前立腺癌に対する重粒子線治療、泌尿器外科 15、865-868、2002.

垣添忠生：がん予防、癌と化学療法 29、1877-1882、2002.

垣添忠生：癌治療と遺伝子多型、癌治療と宿主 15、5、2003.

垣添忠生：早期診断法の開発と課題、がん分子標的治療 1、18-22、2003.

Sobue T, Kobayashi T, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: Anti-Lung Cancer Association Project. J Clin Oncol 20:911-920.2002.

仙道雅彦、石山和志、荒井賢一、「ゲル中駆動用磁気マイクロマシンの試作と複数個駆動」、日本応用磁気学会誌、vol.26, pp.649-652, (2002).

仙道雅彦、石山和志、山口正洋、荒井賢一、「スパイラル型磁気マイクロマシンの始動特性」、日本応用磁気学会誌、vol.26, pp.653-656, (2002).

西田博利、佐竹光夫、他：IVR はいま：最近の動向 6.CT ガイド下 IVR 頭頸部悪性腫瘍による消化管狭窄症例に対する CT ガイド下経皮的胃瘻造設術を中心に、INNERVISION (17・10)24-27, 2002.

角美奈子、放射線治療最前線-放射線治療のEBM-非小細胞肺癌。日本医学放射線学会雑誌 62(5)：188-193、2002

手島昭樹、井上俊彦、山下孝、三橋紀夫、西尾正道、光森通英、角美奈子、佐藤眞一郎、宇野隆、鹿間直人、赤木由紀夫、中村和正、戸板孝文、日本PCS作業部会、

医療実態調査研究による放射線治療施設の基準化(案)の検証。日本放射線腫瘍学会誌 13：175-179、2002

## 2. 学会発表

政経研究会「がん治療最前線」(2002.5.10 東京)

第3回 KANAZAWA 国際交流泌尿器腫瘍セミナー 基調講演「Treatment of Bladder Cancer Based on Its Biology」(2002.6.15 金沢)

第18回日本DD S学会 特別講演

「がん治療とDD S」(2002.6.21 札幌)

第21回健康講演会(東京都職員共済組合)

「がんの予防」(2002.8.27 東京よみうりホール)

佐賀県がん予防県民のつどい 2002 特別講演「がんの予防について」

(2002.9.7 佐賀)

政策情報トップセミナー 講演「がん治療の最前線」(2002.9.10 東京)

第67回日本泌尿器科学会東部総会 会長招請講演「わが国のがんの現状と課題」(2002.9.19 千葉)

「Changing Patterns of Cancer in Immigrants」(2002.10.6)

茨城県がん学会 基調講演「我が国におけるがん対策の現状と将来」(2003.1.26 茨城・水戸)

Kobayashi T. CT applications in combination with bronchoscopy. Innovative Achievements in Cancer Imaging, The 33rd International Symposium of the Princes Takamatsu Cancer Research Fund. Nov. 12-14, 2002, Tokyo, Japan

小林寿光. CT 発見病変の取扱い、第10回

日本気管支学会気管支鏡認定医・指導医  
大会. 2003年2月22日 仙台

Satake M, et.al.:Evaluation for  
Hepatic Microcirculation of Rat  
with Vital-microscope In Vivo. ECR  
2003. March7-11, Vienna, Austria.

Sumi M, Ikeda H, Uno T, Hara R, Teshima  
T, Inoue T, Takahashi Y, Japanese PCS  
Working Subgroup of Lung Cancer. The  
Patterns of Care Study for Non-small  
Cell Lung Cancer Treated with  
Radiation Therapy in Japan; Age  
Analyses. 2002 Annual Meeting of  
American Society of Clinical Oncology

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得(特許出願)

内視鏡の誘導方法(特願 2002-16371)

磁気アンカー遠隔誘導システム(特願  
2002-268239)

磁界発生装置(特願 2002-315402)

内視鏡用把持装置及び内視鏡処置具導入方  
法(特願 2003-095348)

図1 磁気アンカー全体

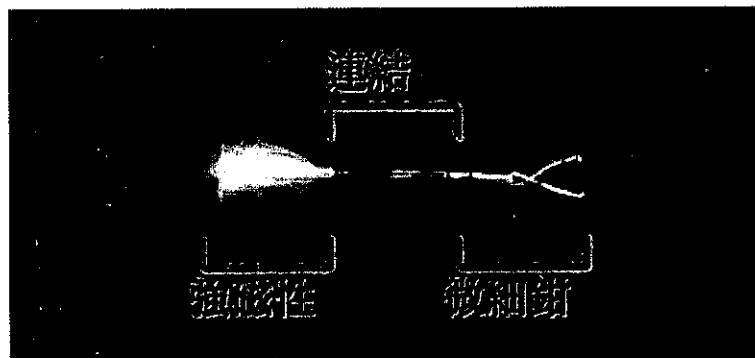
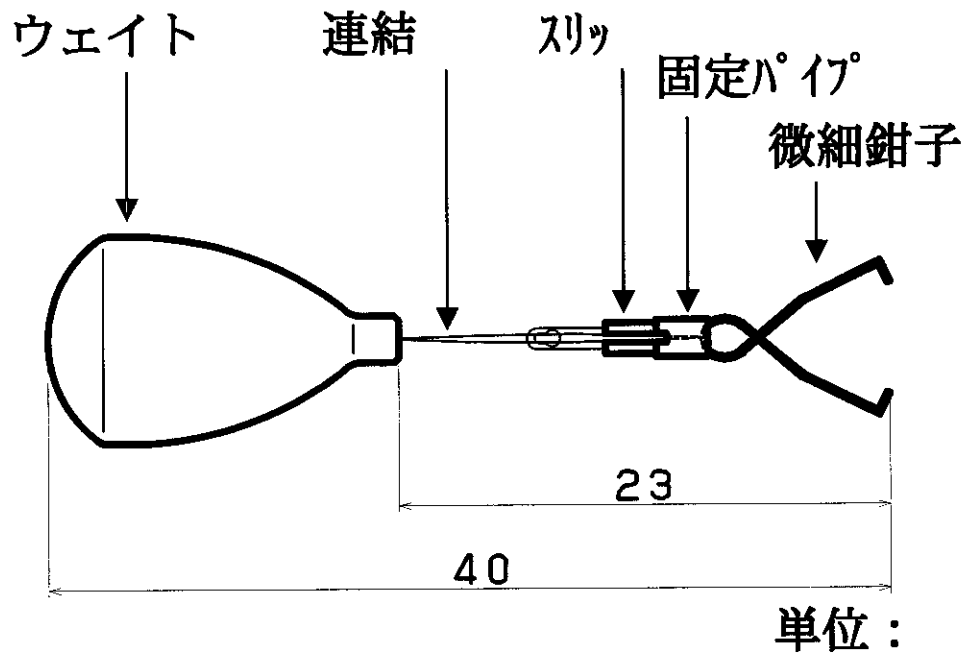
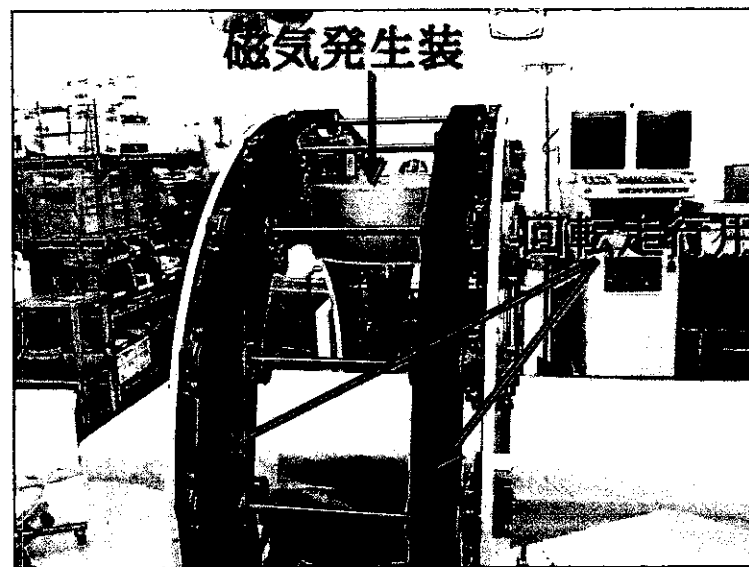
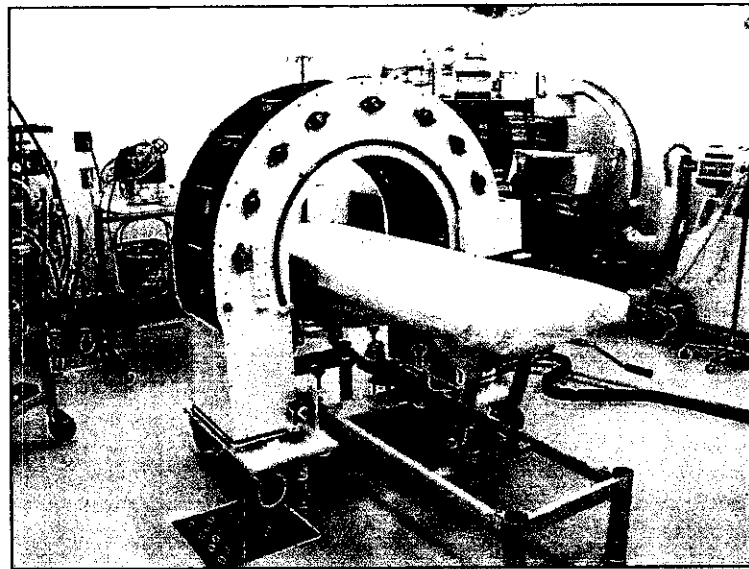
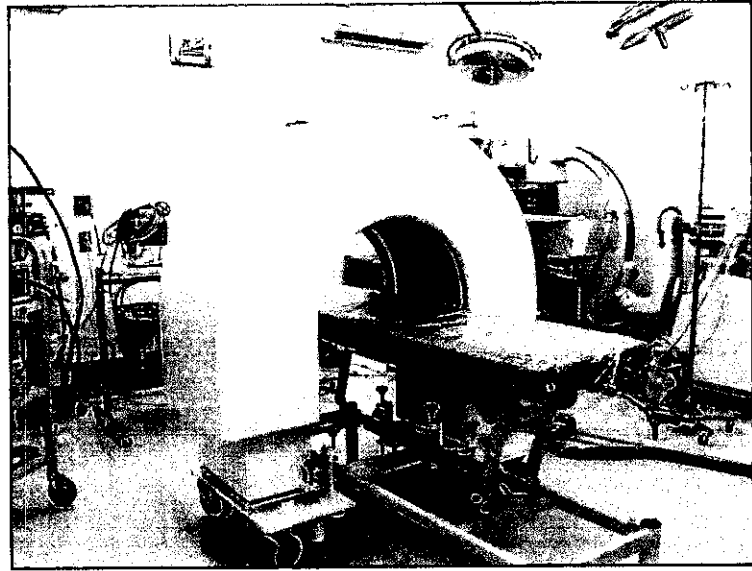
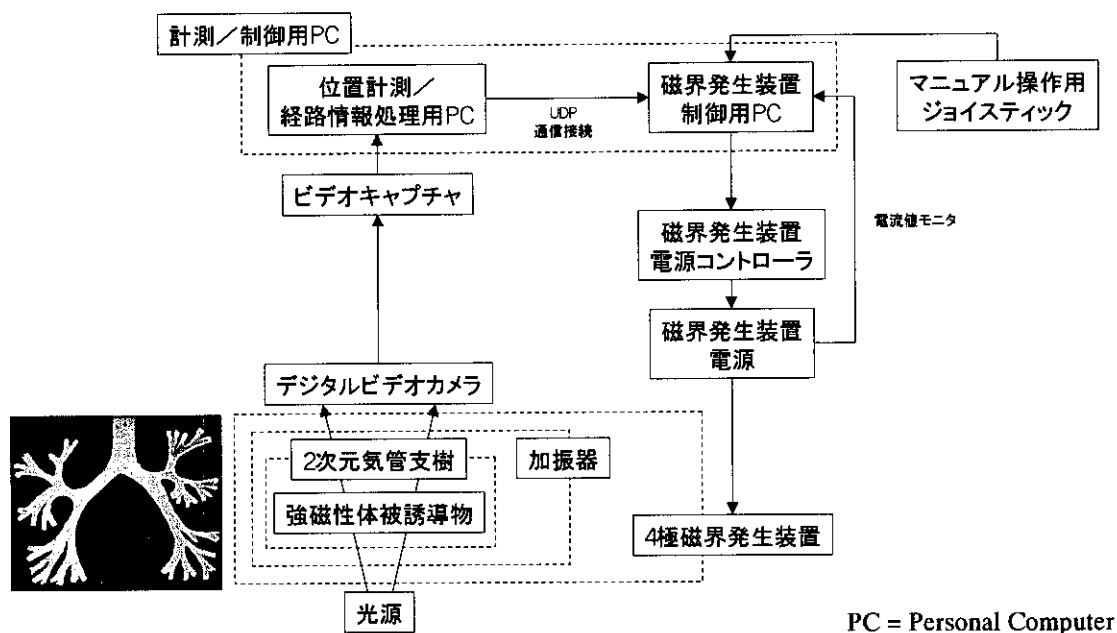


図2 磁気アンカー駆動装



# 図3：自動誘導システム構成



厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）

分担研究報告書

微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発に関する研究

分担研究者 垣添忠生 国立がんセンター 総長

**研究要旨** 低侵襲な胃がん治療法である内視鏡的粘膜切除（EMR）において、病変を把持して固定、牽引して切除を補助する、磁気誘導微細鉗子（磁気アンカー）を開発する。

微細鉗子は強磁性体のウェイトと微細鉗子及び連結糸から構成し、ウェイトを内視鏡の先端に固定して胃の内腔に挿入し、ウェイトを遊離して微細鉗子を押出しして病変を把持する。磁気駆動装置はこれまでに開発された、ポータブル型盤状磁気誘導装置を基本として開発した。

動物実験（ブタ）によって、磁気アンカーは病変を適切に固定、牽引し、切除面を展開して内視鏡による粘膜切除を補助、促進した。特に血管を確認して出血を防止すると共に出血時の止血も容易で、穿孔を防止して大きな切除範囲も短時間で容易に切除することが可能であった。

牽引に必要な磁気強度は常時 0.6kOe 以下であり、磁気発生装置を腹部の天井方向に設置し、僅かな位置の移動や体位変換、腹部の圧迫で有効な牽引を行うことができたため、今後は磁気発生装置を小型化すると共にその支持機構を簡略化し、早期に臨床の現場への導入を目指す。

A. 研究目的

磁気はこれまでMRIや各種磁気治療器具を除き医療応用されていなかったが、非接触で動力を含む各種エネルギーを発生するその特質は、医療において大きな可能性を秘めると考えられる。このような磁気を補助として使用して、微細な鉗子やカテーテルを誘導することは、低侵襲の医療手技の難度の低下に寄与すると考えられる。しかし磁気誘導という全く新たな概念を医療の現場に導入することに関しては、それが本当に実際の医療として普及するかという疑問があるのも事実である。

そこで実際に磁気誘導を医療の現場に導入して普及させるためには、カテーテル検査における難度の高い誘導の補助を行う、つまり上乘せ効果を期待する誘導補助ではなく、意義の大きな磁気誘導を早期に具現

化する必要がある。

ところで悪性腫瘍に対する治療法として手術的療法は、一般的に治癒の期待できる殆ど唯一の治療法である。しかし患者に対する侵襲は大きく、更に精神的な負担も大きい。

低侵襲の治療法は主にカテーテルや内視鏡を使用して行われるが、これらの効果は手術に比較して何等の妥協があるものが多い。この点で胃がんの内視鏡的粘膜切除（endoscopic mucosal resection: EMR）は、早期胃がんであれば高い治療成績が期待できると共に、切除自体は通常の内視鏡検査に近い。しかし切除に要する技術的難度の高さは、その普及を大きく制限しているとともに、無理をすれば穿孔、出血などの合併症が増加する。

この高い難度の大きな原因は、病変を内視鏡内に挿入した電気メス一本にて切除す



ることに起因する。つまり通常の手術のように術者や助手が鉗子を使用して病変を把持、固定、牽引することができないために、切除部位が展開できない、血管が確認できない、出血してもその部位の確認ができない、切除部分が隠れるために穿孔の可能性が増加するなど、結果として内視鏡切除を危険なものとして普及を制限している。

穿孔に対する危険に対しては、これまでにITナイフが開発され、先端にセラミックボールを装着して切除を制限していたが、これはそのまま切除という目的に対してはネガティブなものである。また病変が大きな場合はそのままでの切除は難しいため、体壁を介して胃内部に鉗子を挿入し、病変を把持、固定、牽引することもあったが、腹壁と胃壁を穿刺する事の侵襲は無視できなかった。

そこで磁気非接触で動力を与えられるという特徴を利用し、病変に装着した微細鉗子を牽引、固定して、胃がんの内視鏡的切除を補助する、磁気誘導微細鉗子：磁気アンカー及びその駆動装置を開発する。その結果、胃がんの内視鏡切除の難度を低減して安全性を高め、切除適応を拡大する。更に磁気誘導医療の概念を早期に具現化して医療の現場に導入することで、引き続く磁気誘導を含めた磁気医療の牽引力とする。

## B. 研究方法

### 1. 磁気アンカーの仕様

対象とする病変の重量を考えた場合、磁気アンカーに必要な磁気吸引力として、50g以上が必要であると考えられる。これまでの研究で、60gの吸引力を発生するためには、10mm×6mmの純鉄に1.2kOeの磁気をか

ける必要があることが示されている。このことを考えれば、これまで内視鏡下に使用された各種クリップでは磁性体の体積が足りないため、そのままでは牽引に使用しても牽引力が不十分である。またこの数十倍の磁場を発生させるのは、MRIの磁気強度に匹敵して通常の内視鏡室では危険である。以上のことから、アンカー部分には強磁性体からなる磁気ウエイトが必要と考えられた。

磁気アンカー用磁気ウエイトは、発生が容易に可能で安全な1~2kOeの磁力で吸引を行うことを前提に考えた場合、外径は1cmに近くなると考えられるが、この大きさでは内視鏡の処置チャンネルを通過させることができない。そこで内視鏡の先端にウエイトを固定して、オーバーチューブを介して胃内に挿入することとした。

内視鏡の先端に磁気ウエイトを固定することから、必然的に磁気ウエイトの外径は内視鏡の挿入部径を越えない範囲内である必要があり、1cmとした。また形状は最大の磁性体体積を得るため円柱に近くすると共に、磁気トルクによる回転力を受けづらくし、また固定した病変の反対側、つまり自由面が胃壁と接することを考慮して図1のようにした。

病変を把持するための微細鉗子は、これまでに内視鏡下で使用されてきた止血クリップを基本とした。これは磁気アンカーという新たな医療器具と概念の検証を目的とする初期の器具において、不確定要素をできる限り減らすことで、動作や有効性、さらに新たな医療技術としての概念自体をより適切に検証するためであり、後日の大きな開発項目であると考えられる。

病変把持用微細鉗子と磁気ウェイトの連結は直接行うことも可能であるが、その場合は微細鉗子の先端に磁気ウェイトが装着されるため、微細鉗子が病変に向けて操作することができなくなる。また鉗子に直接磁気ウェイトが固定された場合、微細な操作が必要な装着時の操作が、重量や視野の制限によって大きく障害されると考えられる。さらに磁気ウェイトをできるだけ磁気発生部に近づけることで、より強力な牽引力を少ない磁場で発生させることが可能となる。以上のことから微細鉗子と磁気ウェイトの連結は、十分な張力を持ち自由に屈曲することが可能な糸によって行うこととした(図1)。

## 2. 磁気アンカー駆動装置の仕様

体表から胃内腔の磁気ウェイトまでの距離を 10cm として、少なくとも  $1\text{kOe}/10\text{cm}$  の磁場を発生することが磁気アンカー駆動装置では必要であると考えられる。また既存の内視鏡室にそのまま駆動装置を導入して使用することを考えれば、電源は単相 100V、15A 以下である必要がある。

これを可能とするためには磁気発生部をできるだけ大きくする必要があるが、重量の増加は内視鏡室への搬入を難しくし、また内視鏡室の既存の検査台上に装置を設置することが難しくなる。そこで電磁石と希土類磁石(ネオジウム磁石など)を複合することで、低消費電力と小型軽量化を両立する、複合電磁石装置の開発が一つの解決策となると考えられる。

理論的には  $50 \times 20 \times 20\text{cm}$  程度の大きさのネオジウム磁石があれば、この程度の磁力を得ることは可能であるが、現在実用的なサイズは  $5 \times 5 \times 2.5\text{cm}$  であり、また 10cm

を越えるネオジウム磁石はそのままでは強い磁気吸引力のために危険である。そこで必要時に永久磁石の磁力をキャンセルする磁気を発生できる電磁石と、永久磁石を複合することで、高効率と操作性の向上をはかる。

病変を自由な位置から牽引するためには、磁気発生装置を患者の体表のできるだけ近い部分を、3次元的に移動させる必要がある。そのためには患者周囲をレール状支持機構で囲み、それに沿って磁気発生装置を走行させればよい。また重量のある磁気発生部が回転することでくずれのバランスは、カウンターウェイトを使用して補正する必要がある。そのためにはレール状支持構造上にベルトを二重に巡らせ、磁気発生装置の回転と反対側に動かす構造とした(図2)。

動物実験を念頭に置いた初期装置では以上の内容にも配慮すると共に、磁気アンカーの可能性を検証するために、必要に応じて十分な磁力を発生させられるように電源は三相 200V、35A を使用した。また磁気発生部を安定に支持するためにその支持機構を床上に設置し、内部に内視鏡検査台及び被験者を収容可能とした(図2)。

## 3. 動物実験

磁気アンカーの動作及び有効性の検証のため、動物実験を企画した。対象は磁気アンカーが動作するために十分な胃の内腔容積が確保でき、かつ製作した磁気アンカー駆動装置の磁気発生部が適切な角度と距離を保ち周回することが可能な大きさを持つ動物として、約 40kg のブタを選定した。

ブタは静脈麻酔で自発呼吸を維持し、台上に左側臥位で体位を維持した。検査台は磁気アンカー駆動装置との高さ調節のため、

高さ調節の可能なベッドを使用した。

内視鏡は通常の消化器用電子内視鏡を使用して、磁気アンカーの胃内への挿入、病変への装着、牽引、切除補助を行い、磁気アンカーを使用した内視鏡的粘膜切除手技への有用性を検討した。

### C. 研究結果

#### 1. 磁気アンカーの挿入

磁気アンカーを内視鏡先端に固定して胃内に挿入したが、オーバーチューブを使用すれば円滑に胃内に到達できることが確認された。またオーバーチューブを使用しなくても特に問題なく挿入することが可能であった。これは磁気アンカーが円錐状をしており、その角度が内視鏡からみて内視鏡の視野角(120度)以下の狭角となっているために、磁気アンカーのウェイト周囲に挿入に必要な視野が確保できたためである。

なお磁気アンカーの胃内への挿入時に、ウェイトの脱落などの問題は発生しなかった。

#### 2. 微細鉗子の病変への装着

胃内の自由空間で、磁気アンカーのウェイト部分を固定しているシースを内視鏡先端から延ばし、シース内の微細鉗子を押し出すとウェイトが脱落する。更に押し出した後に微細鉗子先端を開き、切除予定粘膜の辺縁を把持して固定した(図3)。

特に装着法に問題はなく、通常の止血クリップ装着と同様の操作が可能であった。固定操作時にウェイトとの連結糸が微細鉗子との距離を保つために、固定を行う際に十分な視野が確保されると共に、先端の微細な操作が可能であった。

微細鉗子を押し出した際に磁気アンカー用のウェイトが脱落することが経験された

が、脱落したウェイトを見失ったり流出させたりすることなしに、容易に回収可能であった。また新たな磁気アンカーを挿入することで、問題なく切除操作を開始することができた。

#### 3. 牽引

牽引は磁気アンカー駆動装置の電力を増すことで徐々に磁力を増加させたが、距離の3乗に反比例して磁力が高まる磁気的原理に従い、ウェイトが比較的急に挙上すると共に十分な牽引力が発生して病変は挙上された。また腹部を押すことでそのままでは挙上しないウェイトをまず挙上させ、そのまま牽引を行うことも可能であった。

病変を上方に挙上することを基本として、磁気発生装置を目的の方向に移動させて適切な方向への牽引を行うことができた。磁気発生装置を中心から偏倚させることで、側方への牽引を行っても切除部位の展開が可能であった。また側方からの牽引を追加することで、体の下方からの牽引を行うことなしに、全ての部位で有効な切除部位の展開が可能であった。

牽引中にウェイトが落下することはあったが、突然落ちて手技を阻害することはなく、牽引力の低下から落下は予想可能であった。この場合、腹部を押すことでまずウェイトを十分な磁界内に置いて挙上した後、磁気発生装置の電流をわずかに増加して磁気吸引力を増強して安定化をはかることで対処できた。

牽引中に微細鉗子の脱落が発生したが、これは通常の手術操作と同様で、適切に装着して牽引すれば問題なかった。しかし手術時と同様で、脱落する可能性を考慮して操作を行う必要はあると考えられる。また

脱落によって切除操作が危険になるなどの問題もなく、再装着を行うことで対処可能であった。

複数のウェイトが胃内腔に存在する状態で牽引を行うと、ウェイトが連結されて牽引されたが、特に切除において危険がなく、遊離したウェイトの突然の動きなどによる切除手技の障害はなかった。

#### 4. 切除補助

胃内の代表的な胃角部前壁、体部小弯側、胃角部後壁、体部大弯の粘膜の切除を行ったが、どの部位においても磁気アンカーは切除操作を補助、促進した(図4)。磁気発生部を大きく動かすことなしに、磁気発生部をわずかに動かす、または体位をわずかに変える、検査台と腹部との間にスペーサーを挟むなどして、どの位置においても必要な牽引を行うことができた。

切除は通常のEMRのようにITナイフを使用することなしに、通常の電気メスで安全に施行することができた。また切除面の血管の確認が容易であり、出血時も出血部位の確認が容易で、止血操作も素早く適切に行うことができた。

磁気アンカーを使用した切除手技への術者の習熟は容易で、通常の外科的な切除の概念を導入することで容易に習得することができた。またEMRに習熟していない術者においても、容易に切除を行うことが可能で、これまで高度な技術とITナイフ先端に強い力かけることを必要としていた切除が容易に可能であった。

特に体部大弯の切除は、通常のEMRでは習熟した術者でも最も苦慮する部分であるが、通常の部分の切除と同様に短時間に容易に可能であった。

切除時に磁気アンカーの落下が起きることがあったが、手技を中断して再装着を行うことで問題なく切除を再開することが可能で、脱落によって切除自体に危険な状態を招くことはなかった。また装着部位や方法によって微細鉗子の脱落も発生したが、これも同様に再装着することで問題がなかった。

磁気アンカー駆動装置の作動開始から切除の終了まで、同装置及び電源に温度上昇などの異常は一切発生しなかった。切除時に必要な磁気発生装置への電力は、常時50A以下であった。

#### D. 考察

磁気アンカーは胃内の代表的な部位での内視鏡的粘膜切除を補助し、難度を低減させて切除を補助した。術者の新たな手技への習熟も時間を要さず、またたとえ通常のEMRの様に操作しても切除は容易であった。更に磁気アンカーを使用したEMRをひとたび経験した術者は、通常のEMRに甚だしい不満を覚えるようになり、このことは磁気アンカーが内視鏡的胃粘膜切除を促進するのみならず、必須の器具として標準化される可能性を示していると考えられる。

牽引中に発生した微細鉗子の脱落は、再度微細鉗子を装着するまで切除を中断したが、それによって不適切な事態は発生しなかった。鉗子の脱落は通常の手術においても不適切な鉗子操作や限界を超えた牽引で発生する。また同一術者の同一部位への微細鉗子の装着によって発生したため、適切な操作を行えば脱落は防止できると考えられる。このような点では磁気アンカーといえども手術時の鉗子操作を越えることはな