

いが、手のふるえなどによる鉗子の不適切な動きはないため安定であった。

いずれにしても組織の状態や術者の操作に大きく影響されずに、脱落しづらい微細鉗子構造を考案し、高い微細加工技術を用いて適切な微細鉗子を開発する必要があると考えられた。

病変の胃壁からの挙上を考えた場合には、理論的には患者の下方から磁気発生装置で牽引する必要がある。しかし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切除を適切に補助することができた。このことにより、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、第四象限のみに走行させるように製作すれば良いことを示し、同装置の製作を容易とすると共に、内視鏡検査台に大きな変更をすることなしに磁気アンカーを使用したEMRの導入が可能であることを示した。

磁気アンカーのウェイトは連結糸を介して微細鉗子を牽引していたが、これは装着時の操作のみならず、側方から牽引した場合に微細鉗子に直接的にねじれが発生し、脱落等の問題がおきることを防止していたと考えられる。連結糸は磁気発生装置との距離を短くする目的もあったが、胃内腔で病変対側の胃壁に固定して牽引の自由度を下げることもあった。特に強い電流を必要とせずに牽引することが可能であったため、できる限り短い方が実用的であると考えられる。しかし挿入方法から、磁気アンカーのウェイト長より短くはできず、2cm程度が実際の長さと考えられた。

切除時に実際に必要とした磁気発生装置

への電流は50Aであり、磁気発生装置から胃内の作用点までの距離を10cmとした場合、磁気強度は0.6kOe程度であったと考えられる。初期の仕様では10cmの位置での磁気強度を1kOe以上としていたが、これにより磁気アンカー駆動装置の設計、特に通常の内視鏡室での消費電力に配慮した設計が容易になると考えられる。このことで希土類磁石たとえばネオジウム磁石などを電磁石に併用した、複合磁気発生装置などを必ずしも必要としないことが示された。

将来大型の永久磁石が開発された場合は、電磁石を使用しなくても切除補助が可能であると考えられる。しかしこのような永久磁石は取り扱いに問題があり、磁力のコントロールの容易さとも併せ、より小型の電磁石に比較して利益は少ないと考えられる。

また挙上のみでなく側方に牽引することで切除補助を有効に行えたことを考慮すれば、電磁石の軸上への磁気勾配のみならず、平面方向への磁気勾配も有効に利用できると考えられる。よって磁気発生部を閉磁路構造とすることで磁力を強化するとともに、電磁石側方への磁気勾配を強化し、更に磁気発生部の小型化も可能であると考えられる。

小型化は実際の医療の場への磁気アンカーの導入を促進するが、同時に磁気発生装置の支持装置をも小型化する必要がある。今回磁気発生装置を大きく動かす必要なしに必要な牽引を行う事ができることが確認できたことから、磁気発生装置を取って大型の支持機構に固定する必要がなく、簡易的に患者の上方につり下げることで十分な切除補助が可能であると考えられる。

また0.6kOe/10cmの磁気は、これまでの

研究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。このことから磁気アンカー駆動装置を小型化して、早期に医療の現場に実際に導入できる装置を開発することが重要であると考えられた。

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し、今後の標準手技となりうることが示された。この装置を早期に臨床の現場に導入するとともに、更に新たな磁気誘導技術の開発を促すためには、装置の小型化と高精度微細鉗子の開発が必要と考えられた。

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.

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DDS学会 特別講演「がん治療とDDS」(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)

H. 知的所有権の取得状況(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

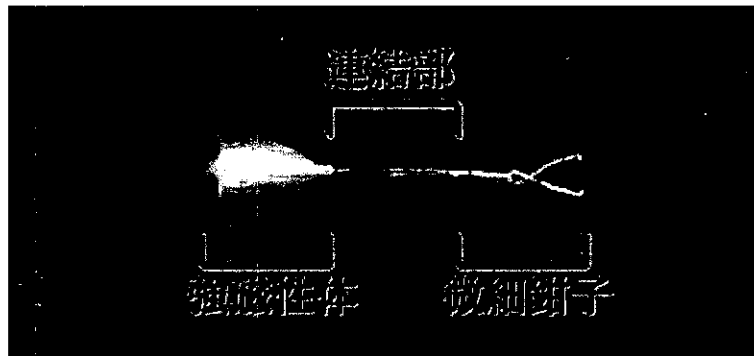
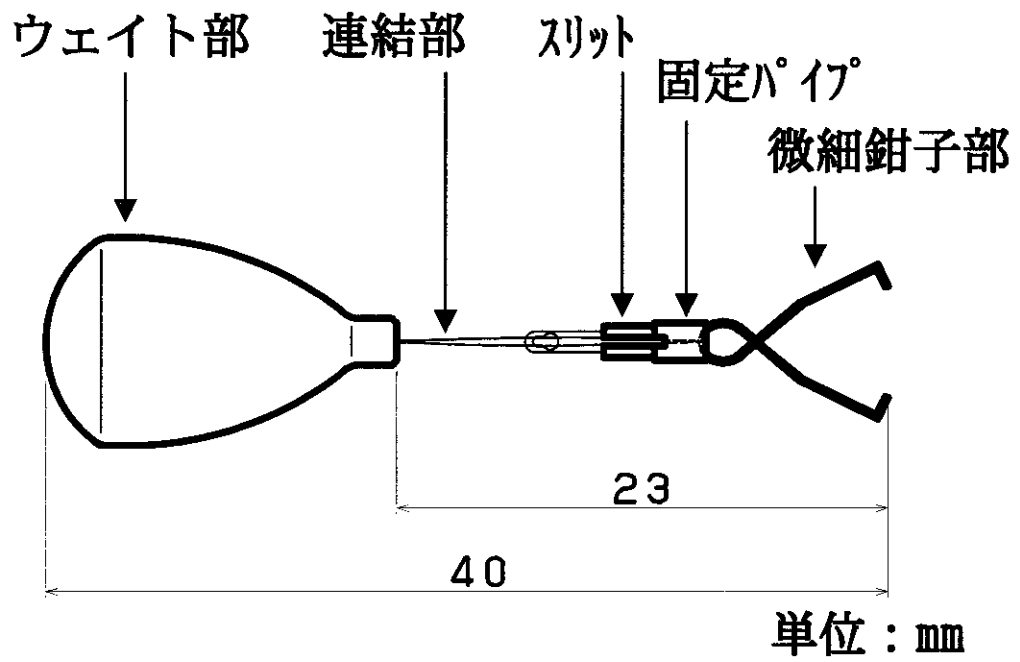
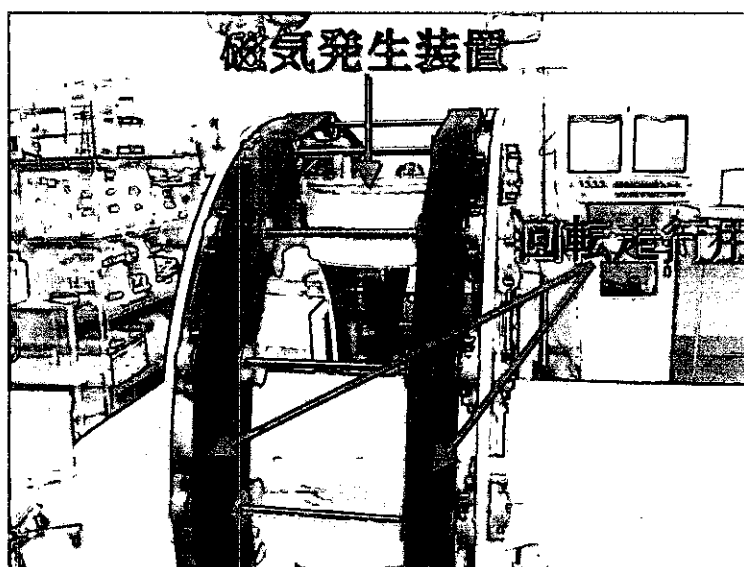
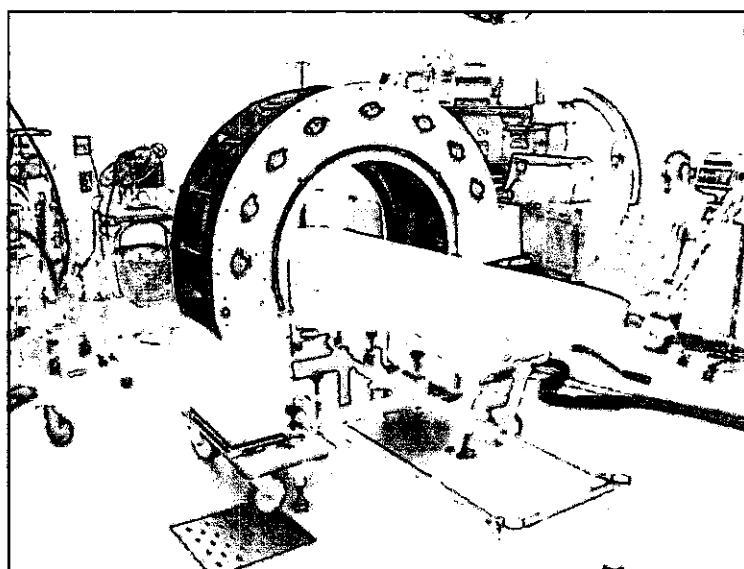
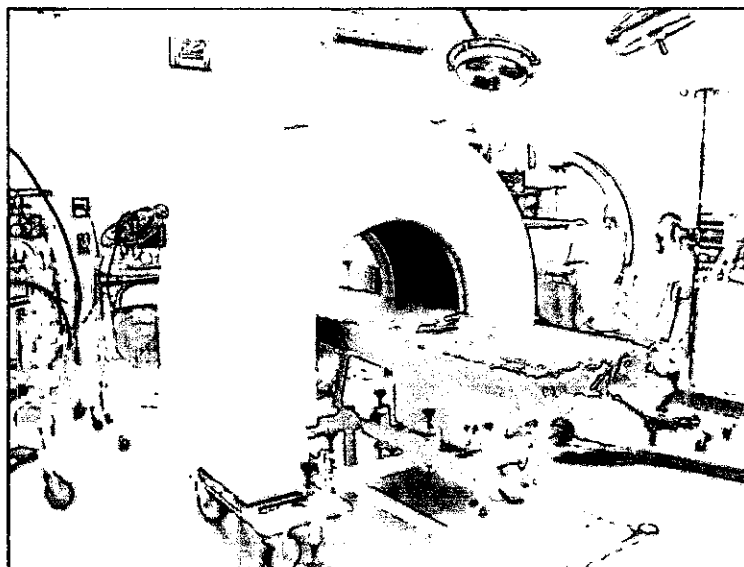


図2 磁気アンカー駆動装置



磁気発生装置

回転走行用ベルト

図 3 : 磁気アンカーの操作手順

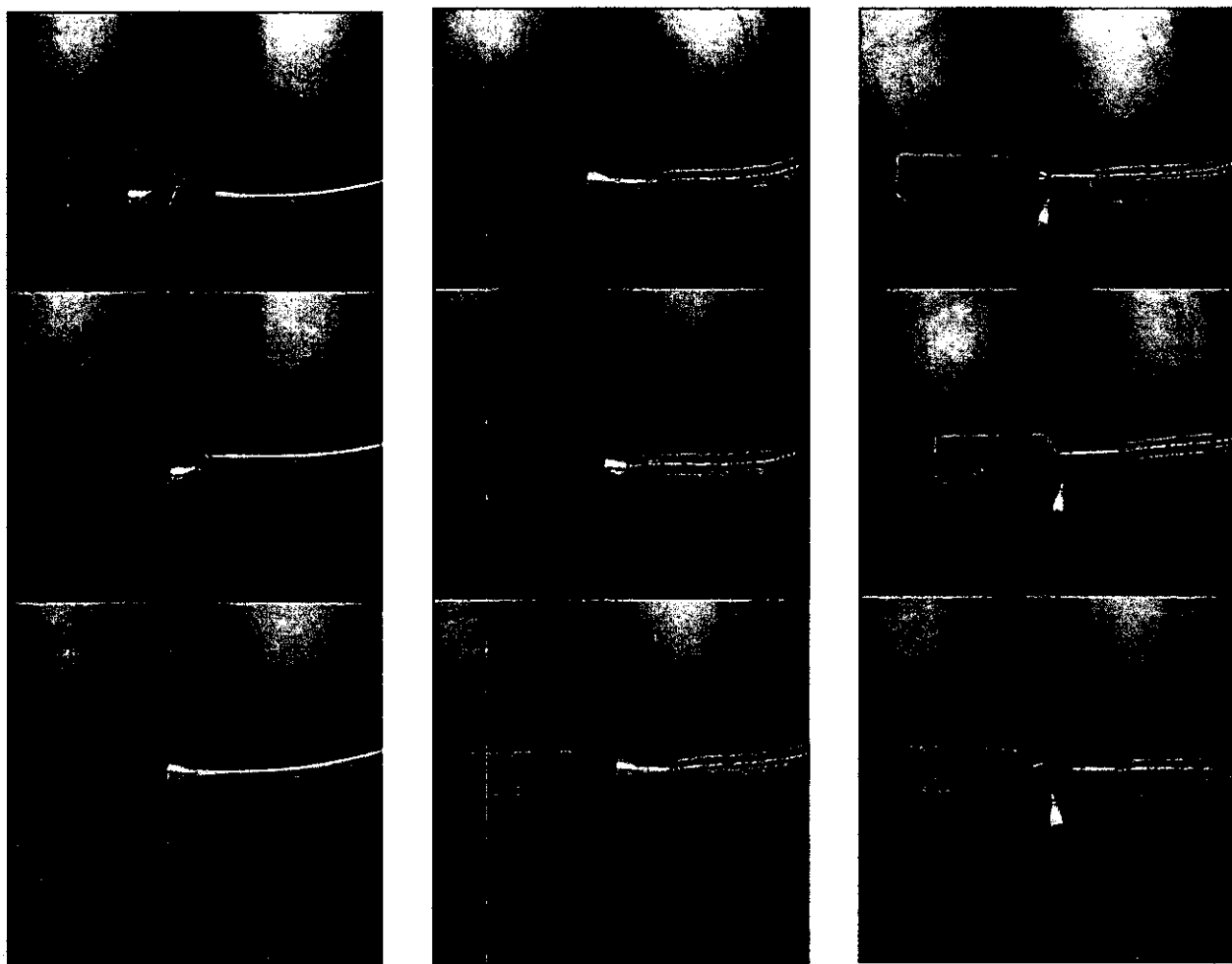
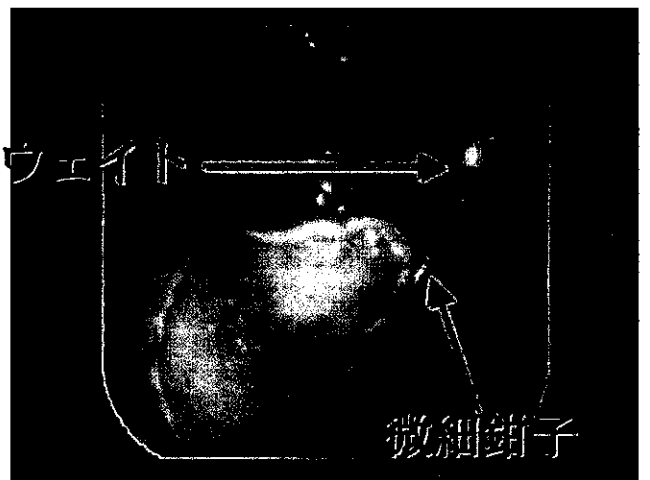
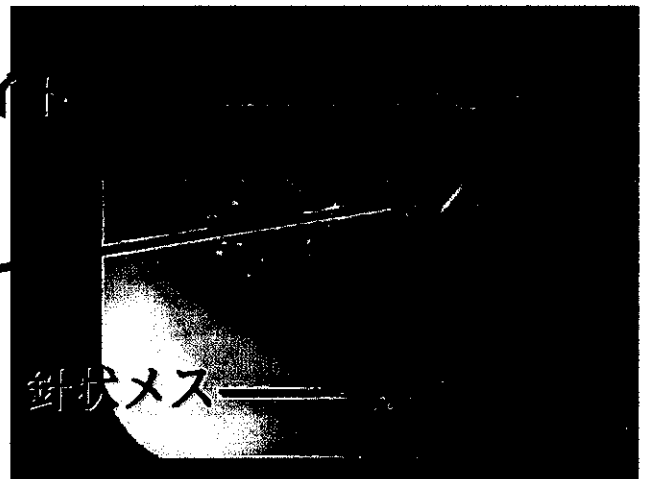


図4：磁気アンカーによる粘膜切除



研究要旨 管腔臓器を通じてカテーテル等の医療器具を病変に自動的に誘導することを目的として、そのための基礎的技術の開発を行った。X線透視を用いた術中計測によって、体内における医療器具の先端位置を計測し、コンピュータ制御された磁界によってその器具を駆動することにより、従来到達困難だった部位に自動的に誘導することを目的とするもので、本年度では、そのための画像計測系と磁界発生装置、およびその制御系からなるシステムの構成を検討し、その試作品を作製した。2次元気管支模型を用いた模擬誘導実験により、医師が画像上で指定した経路に従って強磁性体を自動誘導することが可能であることを確認した。現時点での計測制御系の誘導可能速度は約10mm/s、誘導目標に対する計測制御系の誤差は約 1.1 ± 0.5 mmであった。現段階は基礎実験のため、X線ではなくそれと等価な可視光線による画像計測を行なった。本技術は将来的に、微細な管腔への医療器具の誘導など、低侵襲な診断・治療に結びつくと期待される。

A. 研究目的

管腔臓器を通じて病変にアプローチする低侵襲の診断・治療が近年普及しているが、その医療器具の操作技術は必ずしも容易ではなく、低侵襲医療の質向上の妨げとなっている。医療器具の容易かつ高精度な操作を実現する技術を開発することで、癌をはじめとした病変を現在よりさらに早期発見・低侵襲治療することが可能となり、これによって医療の高度化、医療費の削減等につながり得る。

このために必要な技術開発は、医療器具の微細被誘導機構、体外からの誘導装置、体外からの視認装置、およびこれらを統合するシステム化技術の開発である。体外からの誘導には、非接触で高度な制御が可能であると期待できる磁気を用いる。本研究の最終形態としては、器具の誘導をコンピュータ制御によって完全に自動で行なうことを目的としている。

本年度では、磁気を駆動力とする自動誘導が可能であるかどうかを確認するための基礎的

な検討を行なった。磁界によって器具を駆動する場合、磁界の強度が弱ければ器具は動かず、磁界の強度を強くするに従って器具は急激に駆動され、これによって管腔内壁などを損傷する恐れがある。そのため視認装置による器具の画像的位置計測とこれをフィードバックした磁界制御は必須である。本年度は、このための画像処理技術および磁界制御技術に関する基礎的開発を行なった。より具体的には、強磁性体の被誘導物の2次元的な運動を、画像的位置計測に基づいて、磁界発生装置によって自動的に制御する自動誘導システムを開発した。

B. 研究方法

本年度は、1) 自動誘導を実現するためのシステム構成に関する検討、2) 被誘導物の画像的先端位置計測処理とこれに応じた磁界制御を実現するためのコンピュータ系に関する検討、3) 視認装置として、被誘導物の先端を含むフィールドを透視動画撮影する撮像系に関

する検討、4) 被誘導物とその力学的挙動を規定する非誘導物系に関する検討、の4点を行なった。ただし、生体での自動誘導を最終目的とするものの、現時点では克服すべき問題点が多いため、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確認することを最重要検討項目とした。開発したシステムを、2次元気管支樹模型を用いた自動誘導実験で試験するとともに、計測／制御系の誤差等の基礎的仕様を示し、これによって今後の開発要件を示した。

1. システム構成

磁界発生装置単独では、被誘導物の定量的な制御は困難である。定量的な自動誘導を実現するためには、情報を統括し計測／制御を統合的に行な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する必要がある。

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、ソフトウェアの開発要件として、自動誘導を実現するための画像的位置計測アルゴリズム、およびその計測結果と誘導の経路情報を照合し、刻々において発生すべき磁界の分布を求め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が必要である。

画像的位置計測においては、画像中から被誘導物とその形状にかかわらず自動認識し、かつ移動する被誘導物を遅れなく捕捉する必要がある。さらに、画像上に誘導経路を設定し、これに沿って被誘導物を誘導する必要がある。以

上の条件を満たすソフトウェアアルゴリズムを検討した。

コンピュータ系の処理速度は、誘導の可否および精度に大きな影響を及ぼすと考えられる。本システムでは、コンピュータに、磁界発生装置、撮像系など多くの外部入出力が添付されるため、多くの処理時間を要することが予想される。そこで本年度は、必要な入出力をすべて確保したコンピュータ系を構築するとともに、全処理を通し、自動誘導に必要な最低限のリアルタイム性を確保することを目標とした。

3. 撮像系

撮像系に用いるモダリティとして、生体での使用を最終的に考えた場合には、簡易に鮮明な動画像を得ることができる X 線透視が第一選択となる。しかし X 線は磁場との干渉および開発実験段階での被爆の懸念があることから、本年度は可視光源と可視光撮像系を用いることとし、画像解像度、撮像領域サイズ等の撮像条件を可能な限り X 線透視を模擬するものとし、可視光の動画透視画像処理で自動誘導が可能か検証するとともに、継続研究でこれを X 線に置きかえるものとした。

4. 被誘導物系

被誘導物は最終的にはカテーテル等の細長器具となるが、本年度は基礎的検討として、強磁性体片を自動誘導するものとし、将来的にこの強磁性体片を器具先端等に取り付けることによって、器具の自動誘導を行なうことを考えた。磁石片を被誘導物として試用することも試みたが、基礎実験において、磁石片を使用した場合には磁界による発生力が過大であり、制御が困難であったことから、本年度は強磁性体を使用することとした。

C. 研究結果

1. システム構成

本年度のシステムの全体構成を図1に示す。

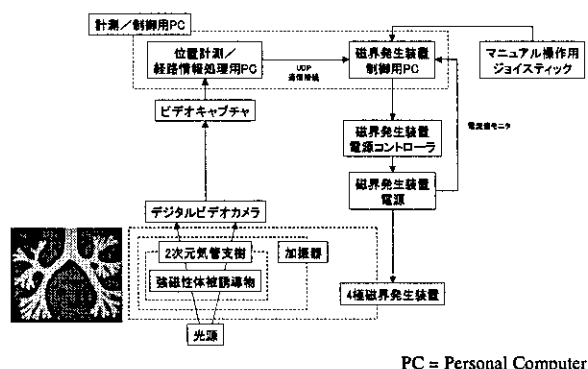


図1：自動誘導システム構成

磁界発生装置の磁極電流を計測/制御用コンピュータによって制御し、磁界の強さおよび空間的な勾配を2次元的にコントロールすることによって、強磁性被誘導物の自動誘導を実現する閉ループ系を構築した。CCD (charge coupled device) デジタルビデオカメラによって被誘導物を含めた矩形領域を連続透視撮影し、この動画像を計測/制御用コンピュータで実時間処理して被誘導物を認識し、その先端の2次元的位置を計測した。この位置情報に基づき、あらかじめ設定した誘導の経路情報と照らし、刻々において発生すべき磁界の強度および分布を求め、この情報を磁気誘導装置にフィードバックすることによって、被誘導物の自動誘導を実現するものとした。また安全性への考慮として、自動的な誘導の最中であっても、ジョイスティックによって医師が磁界発生装置を制御し、被誘導物の進行方向を明示的に決定することも可能とする設計とした。

2. 計測/制御用コンピュータ系

2-1. 被誘導物の画像認識および先端位置計測法

被誘導物の位置計測アルゴリズムとしては、

テンプレートマッチングや形態特徴抽出など被誘導物の陰影の形状に依存する処理は本目的に相応しくない。そこで本年度は、1) 医師が透視画像から被誘導物の概略の位置をポインティングデバイスによって指示し、2) 領域拡張法によって被誘導物の全体像およびその先端位置を認識し、3) 誘導動作中には、拡張領域から学習した画素濃度閾値あるいは画像のフレーム間差分を用いて被誘導物を自動追尾する、という手動/自動複合型計測アルゴリズムを開発した。最終的には全自動での位置計測を目的としているが、現時点では被誘導物として種々の形状が考えられ、また撮像条件による画素濃度値の変化や体動のアーチファクトの影響を画一的に規定することが困難であることから、フレキシビリティの高い複合型方式を採用した。

この処理過程では、デジタルビデオカメラによって撮影された被誘導物を含む可視光透視画像を8bit グレースケールに変換し、同画像上で医師によって指示された座標の画素濃度値に着目して、再帰的領域拡張法によって近傍の画素濃度値の類似度を評価し、被誘導物像の領域をラベリングすることによって、陰影の形状によらず被誘導物の認識を行なえるようにした。

このラベル領域から先端座標を求めるとともに、ラベル領域の最大画素値を学習した。それに続く誘導動作フェーズでは、ビデオカメラのストリームのサーフェスに、1) 学習した画素濃度値に基づいた閾値判定によって現フレーム内で被誘導物を追尾する方法 (以下、閾値学習法)、あるいは、2) フレーム間画像差分によって移動する被誘導物を追尾する方法 (以下、フレーム間差分法) のいずれかの処理を加えた。ただし、1)、2)とも、情報処理量を減じ誘導のリアルタイム性を確保する目的から、現フレーム内の画像処理の注目領域は、前フレ

ームでの先端位置近傍の矩形領域とした。

2-2. 誘導経路情報処理

被誘導物の目的部位への自動誘導は、上記方法によって計測された被誘導物の先端座標と、透視画像上における誘導開始点から目的部位までの経路とを比較し、経路上の分岐点、湾曲点等経路を既定する節点と被誘導物の先端座標の現フレームにおける誤差を磁界発生装置の制御電流にフィードバックすることにより実現した。

本年度は、誘導の経路情報を、誘導開始前に医師が透視画像を参照しながらポインティングデバイスで設定できるようにしたが、最終的には自動的に透視画像等から経路の節点情報を生成できることが望ましい。

2-3. コンピュータ系ハードウェア

本システムの情報処理を単体のコンピュータで実行しようとする、動画像を含む大量の複数実時間入出力を伴うため、非常にハイスペックのコンピュータが要求されると考えられる。そこで本年度の開発では、コンピュータ系の実装を 2 基のコンピュータからなる並列システムとし、1) 被誘導物の実時間位置計測および誘導経路情報処理用コンピュータと、2) 磁界発生装置制御用コンピュータを、100-Base/T アダプタを介し、小規模ネットワーク向けの軽量な User Datagram Protocol (UDP) にて通信結合した。1) のコンピュータでは、被誘導物の視覚的位置計測と誘導経路情報に基づく磁界発生装置制御情報の UDP による送信を、それぞれ独立した内部タイマによって計時実行し、2) のコンピュータでは、内部タイマによって磁界発生装置の制御電流をモニターするとともに、UDP によるデータ受信イベントを割りこみ処理し、これによって磁界発生装置への電流値を制御すると同時に医師による

ジョイスティック入力を常時監視するものとした。またコンピュータ 1) からコンピュータ 2) への制御情報受け渡しの際に生じるデータの不整合を回避するため、データフォーマット (エンコード/デコード法) は、それぞれのコンピュータ上のソフトウェアで協約規定し、複数の浮動小数点データを一つの定長文字列として伝送することとした。

本年度用いたコンピュータのスペックを表 1 に示す。この構成によって、フレーム間隔 0.3~0.5s の画像処理および制御を可能とし、自動誘導に必要なリアルタイム性を確保できた。

表 1: 計測/制御コンピュータ系スペック。
1) 被誘導物の実時間位置計測および誘導経路情報処理用コンピュータ、2) 磁界発生装置制御用コンピュータ

	1)	2)
CPU	AMD Athron	AMD Athron XP
Clock (MHz)	750	1150
RAM (MB)	255	480

3. 撮像系

X 線源に相当するものとして可視光源を使用し、拡散光を得るためにスクリーン状の印刷用紙を光路に敷設した。デジタルビデオカメラには撮像解像度 640×480pixel、フレームレート 30Hz のものを使用し (NV-MX2500, Panasonic)、撮像の矩形領域は 352mm×264mm とした。これによって得られた透視動画像を、ビデオキャプチャ (Power Movie PCI, Canopus) によって計測/制御用コンピュータ系に入力した。

本年度は、可視光透過性の生体管腔模型と不透過性の被誘導物を使用することで、X 線像と等価な透視陰影像を得るものとした。この撮像系に対して開発された画像処理法は X 線透視

像に対しても同等に機能すると考えられる。

4. 被誘導物系

本年度は被誘導物を $\phi 2.5 \times 5.0 \text{ mm}$ の円筒形炭素鋼片 (S40C、図2) とした。被誘導物には誘導動作中、管腔の壁面から受ける摩擦力、および反力が働き、これらの力は被誘導物の動きや路面の起伏状態によって大きく変化する。このため磁気駆動力による被誘導物の運動の制御は著しく困難となることが、予備実験で明らかとなっている。そこで本年度は、この被誘導物が壁面から受ける力を安定化する基礎的な試みとして、管腔全体に周波数約 80 Hz、振幅約 0.5 mm の一次元正弦微小振動を加え、被誘導物と管腔壁面の摩擦力を極力抑えるとともに、被誘導物の尾部に約 50mm の綿糸 ($\phi 0.5$) を接合し、摩擦力を安定化させ、誘導の速度制御・方向制御の安定化を図った。

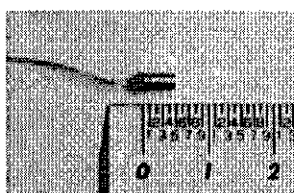


図2：強磁性体被誘導物

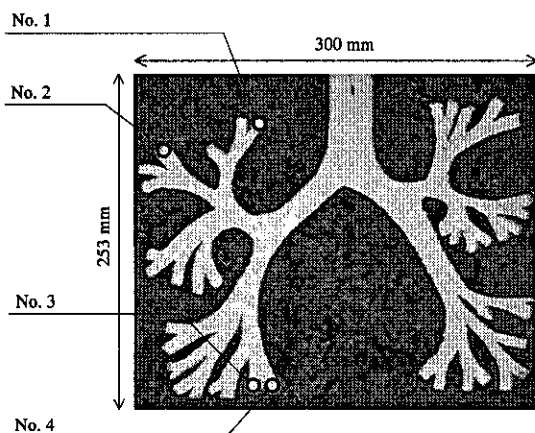


図3：2次元気管支樹模型の可視光透視像と目標部位の設定 (No. 1-4)

5. 実験結果

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 \times 253mm \times 3 mm) 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、図3におけるNo.1~No.4の末梢を目標部位として、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ることを確認した。No.3とNo.4の隣接した支に選択的に誘導することも可能であった。平均誘導速度は6試行で $4.5 \pm 1.9 \text{ mm/s}$ 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 $0 \sim 2.5 \times 10^{-2} \text{ T}$ 、被誘導物への駆動力 $0 \sim 2 \times 10^{-4} \text{ N}$ 程度) であった。

一方、気管支樹模型への加振を行わない場合、あるいは被誘導物の尾部に綿糸を接合しない場合には、気管支樹模型の経路面の凹凸・勾配等の影響から、被誘導物に加わる磁界による誘導力と、気管支樹模型の経路面からの摩擦力・反力の均衡を制御することが困難であった。これにより、加振および尾部の綿糸による摩擦力安定化が自動誘導に有用であることが明らかとなった。

また、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。撮像矩形領域内の方眼シート (目盛 1mm) 上に被誘導物をおき、磁界発生装置への制御信号をコンピュータ系の画面にベクトル表示し、これに基づいて手動的に被誘導物を移動させた。被誘導物の先端位置を画像計測し、目標到達の制御信号が発生した時の先端位置の目標値との誤差を実測した。誘導の経路指令は直線 100mm とし、速度は安定して先端位置の自動追尾が可能な速度 (5 mm/s

以内)とした。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。結果、システムの計測制御の誤差は、1) 閾値学習法で 1.1 ± 0.5 mm、2) フレーム間差分法で 1.2 ± 0.7 mm であった (N=15、表2)。

表2：計測制御誤差。N=15

	被誘導物先端自動追尾法	
	閾値学習法	フレーム間差分法
誤差 (mm)	1.1 ± 0.5	1.2 ± 0.7
誤差 (pixels)	3.2 ± 1.3	3.5 ± 2.0

同じく、計測制御系の誘導可能速度を実測した結果を表3に示す。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。

表3：被誘導物移動速度と追尾の可否
(5試行で判定)

移動速度 (mm/s)	(pixels/s)	被誘導物先端自動追尾法	
		閾値学習法	フレーム間差分法
5	14.2	○	○
10	28.3	○	×
15	42.5	×	×

○：追尾成功 (誘導可能) ×：追尾失敗 (誘導不能)

D. 考察

1. システム性能総括

本年度のシステム開発によって、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に充分可能であり、現状でその計測制御系の誘導可能速度は最大約10mm/s、誤差は1~2mmであることがわかった。

自動誘導に失敗する原因としては、被誘導物と管腔壁面と間の摩擦力・反力が大きくかつ時間的に急激に変化する時に、これに対応した磁界誘導力を実時間で与えることが、磁界発生装置の応答速度ならびに計測制御コンピュータ

系の処理速度の限界から難しい場合があげられる。本年度は、被誘導系全体に正弦振動を加え静止摩擦力を低減するとともに、磁気駆動力と被誘導物尾部の摩擦力を均衡させることで、比較的安定した誘導運動を実現した。また被誘導物の位置座標によって磁気制御電流を変化させ、誘導運動を安定化することが可能であった。

この点に関し、今後は磁界発生装置の応答速度ならびに計測制御コンピュータ系の処理速度を向上させることで、安定した自動誘導を実現させることが可能と見込まれる。

磁界発生装置の応答速度は、現状では最大電流から0Aへの復帰に約6s要しており、このため高速微細制御が難しくなっている。これに対しては、主駆動用の磁極コイルの他に、高速微細駆動用の小型コイルを用意し、自動誘導をより正確に行なうことを検討している。

また計測/制御系コンピュータの処理速度に関しては、ハードウェア、ソフトウェア両面からの改良が考えられる。

本年度のコンピュータ系では、動画像処理において0.3~0.5s程度の遅れがあり、計測制御誤差の原因ともなっている。本年度の画像処理手法では、撮像領域内の全画像を用いるのではなく前フレームにおける被誘導物先端位置近傍の注目領域のみを用いているため、この注目領域の面積を小さくすることで原理的に高速化が可能であるが、その面積と正検出率 (被誘導物の速度がシステムの追尾可能速度限界を超えない割合) との間にはトレードオフがみられ、すなわち小面積化することによって動画のフレーム間において被誘導物が注目領域外に移動しやすくなることがわかった。このため、今後は処理速度と正検出率の間で処理領域サイズの最適調整を考える必要がある。

自動追尾の方法については、閾値学習法とフレーム間差分法とで被誘導物の検出性能の違

い等は見られず、処理速度においては前フレームの画像を必要としない閾値学習法が優位であった。フレーム間差分法は、管腔の周辺組織と被誘導物の画素濃度値の差が大きい場合には、閾値学習法より良好に非誘導物を追尾すると思われる。

2. 駆動力としての磁界

本年度のシステムでは、被誘導物の先端位置が実時間で計測されるため、ワイヤー等により手動で器具を送りつつ、管腔の分岐点等で自動的に器具先端を目的方向に屈曲させること（手動送り）と、手動を要さず器具を磁気牽引で駆動させること（自動送り）の両方が原理的に可能である。どちらの場合でも、システムの構成は同じものを使用することができる。

手動送りの利点は、従来の手技のつとった形で、管腔分岐点で先端方向を磁界によって微細に自動制御できること、また器具の根元を医師が保持しているため、安全性が高いことがある。一方、自動送りの利点としては、図3におけるNo.1のように、目標部位に至る経路の途中で折り返しのある場合には、手動送りでは到達が困難であるが、自動送りによれば誘導可能となる。

磁界は非接触で体内の器具に駆動力を与えることのできる有望なエネルギー源であるが、その制御は一般に思われているより難しく、これまで定量的な磁気駆動は医療においては用いられなかった。コンピュータ技術を融合することで、医療における磁気駆動力の有用性を向上させることができ、微細な管腔への器具の誘導など、検査・治療の範囲拡大が期待される。

3. 3次元化

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。今後は生体に則し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の開発、3次元的な磁界を発生する装置の開発、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。

4. 誘導経路の生成

本年度のシステムでは、気管支樹模型上の誘導経路を医師が手動で指定した。分岐点や湾曲点など経路上の特徴点を節点として指定し、目的部位まで10前後の節点を指定した（図4）が、最終的にはこの作業を自動で行なえることが望ましい。そのためには、誘導経路を透視画像から自動生成するソフトウェアの開発が今後必要である。とくに3次元に拡張した場合には、手動による節点指定は困難と考えられる。

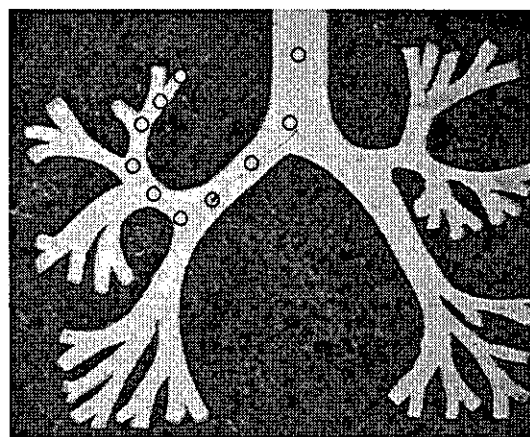


図4：気管支樹模型上の誘導経路設定例

E. 結論

2次元気管支樹模型内において、強磁性体の被誘導物を磁気駆動力によって自動誘導することが可能であることが確認できた。これによって将来的に、従来のカテーテルや内視鏡手技では到達が難しかった体内深部や微小な管腔などに医療器具を自動誘導することが可能と

なり、難治部位の癌などの病変を早期に診断・治療することが可能となると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Sobue T, Kobayashi T, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: Anti-Lung Cancer Association Project. J Clin Oncol 2002;20:911-920.

2. 学会発表

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

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)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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 荒井賢一 東北大学電気通信研究所教授

研究要旨

微細な鉗子やカテーテルをワイヤレスで遠隔操作するために、磁気を利用した方法を提案し、その適用の可能性について検討した。磁気を利用した方法には原理の異なる3つの手法が考えられ、それぞれ力、トルク、変位を発生させることができる。本報告では平成14年度の研究成果として、これらの原理についてその特徴と発生力・制御性・実際に応用する際の問題点等に関する理論的考察を行った。さらに変位を発生させる原理である磁歪について、厚さ1ミクロン程度の磁歪薄膜材料の開発を行うとともに、その材料の特性について詳細な検討を行った。本報告はこれらの成果をまとめたものである。

A. 研究目的

磁気を利用することにより、ワイヤレスで力を伝達可能であることは古くから知られている。しかしながらその力の発生のために必要な磁界発生技術、磁性体あるいは磁石材料の設計指針、ならびに制御方法についての検討が不足していたために、医学分野への応用に関しての可能性提案はいくつかなされてきたものの、実用化に至るものはいまだに実現していない。

磁気に関する理論は磁気工学の分野で既に確立したものとされているが、それらはあくまで大型モーターや発電機、変圧トランス等の設計論に寄与してきたものであり、本研究が対象とする極めて小型の対象物に対して、精密な制御を伴いながら必要十分な力学的エネルギーを与えるための方法論は磁気工学の分野において今だ確立されているとはいえない。そこで我々は、磁気を利用して微細な鉗子やカテーテルなどを操作することを最終的な目標として、磁気を利用したワイヤレスでのマニピュレーション技術に関する基礎検討を行った。具体的には下記の2項目に関する検討を行った。

1. ワイヤレス磁気マニピュレーション技術の

ための理論的考察

2. 磁歪を利用したマニピュレーション実現のための高性能磁歪薄膜に関する検討
以下、これら2項目について詳細に報告する

B. ワイヤレス磁気マニピュレーション技術のための理論的考察

1 はじめに

磁石は我々の身の回りに多数あり、なじみぶかいものである。そしてそれを使うことにより非接触で力を与え得ることも承知している。しかしながらその原理を理解しワイヤレスマニピュレーションに活用するためには、磁気に関する基本的理解と、動作原理の理解が必要である。本項では磁界が磁性体に及ぼす力について、磁気的基本的原理に立ち返って検討する。

2. 発生する力の分類

磁界印加により磁性体に対して磁界が及ぼし得る力は次の3種類に分類できる。

- a) 勾配磁界下で磁性体が磁界から受ける力
b) 均一磁界下で磁性体が磁界から受けるトルク

ク

c) 磁化変化により磁性体外形寸法が変化する
磁歪

この中でc)の磁歪に関しては本報告後半で材料開発を含めて詳細に検討するため、ここでは、a)勾配磁界による力と b)均一磁界によるトルクについて、基本的概念である磁極、磁気モーメント、磁化、などに関する検討結果を述べる。

2.1 磁気勾配下で磁性体を受ける力

永久磁石において、同極同士は反発し異極同士は引きつけあうことは良く知られている。この反発・吸引力は磁気の基本単位を決定するための重要な性質である。今2つの磁極の大きさをそれぞれ m_1 、 m_2 (Wb)とし、それらが距離 r (m)だけ離れて存在するとき、それらの磁極間に働く力 F (N)は、磁気に関するクーロンの法則で表され(1)式で表現される。

$$F = \frac{m_1 \cdot m_2}{4\pi \cdot \mu_0 \cdot r^2} \quad (1)$$

ここで、 μ_0 は $4\pi \times 10^{-7}$ (H/m)という値を持つ定数で、磁気定数、または真空の透磁率と呼ばれる。以前用いられていた cgs 単位系においては、このクーロンの法則を出発点として磁極の単位が決定されていたために磁気定数は不要であったが、SI 単位系への移行に伴って、(1)式における分母の $4\pi \mu_0$ が変換係数として追加された。この式からわかるように、2つの磁極の間に働く力は磁極の強さに比例し、かつ磁極間の距離の-2乗に比例する。そのため発生力は磁極間距離にきわめて敏感に変化し、力の作用により磁極位置が変化するとそれに伴って作用力が大きく変化するために、実用上使いにくい点があるが、この点については後述する。

一方このクーロンの法則により表される力は、一つの磁極が作り出した磁界のなかにもう一方の磁極が存在し、磁極と磁界の相互作用により発生したと理解することもできる。一つの磁極 m

(Wb)が作り出す磁界 H (A/m)の大きさは、磁極から r (m)だけ離れた点において、

$$H = \frac{m}{4\pi \cdot \mu_0 \cdot r^2} \quad (2)$$

と表され、一つの磁極 m が磁界 H (A/m)から受ける力は

$$F = mH \quad (3)$$

となる。

さてここまでは、磁極が力を受けることを想定して解説してきたが、磁性体には単一磁極(モノポール)は存在せず、常に正負(NとS)の二つの磁極のペアとして存在する。そのため均一な磁界中におかれた磁性体においては、正負の磁極が磁界から受けるそれぞれの力は、大きさが同じで向きが逆であるために力がつりあってしまい、磁界を用いて磁性体を移動させることは不可能となる。しかしながら現実には磁石を使って小さな磁性体を動かせる。これは、磁界強度の場所による不均一性を利用して正負二つの磁極の受ける力を変化させ、つりあいを乱しているためである。このことを説明するために、磁気モーメントという概念を導入する。磁気モーメントとは、符号が逆で同じ大きさの二つの磁極がある距離をもって存在するとき、その磁極ペアを指す。 $+m$ (Wb)の磁極と $-m$ (Wb)の磁極が距離 (m) だけ離れて存在するときこの磁極のペアが持つ磁気モーメント M (Wb·m)を $M = m \cdot l$ (Wb·m)と定義する。

いま図 1-1 に示すように二つの磁極 $+m$ と $-m$

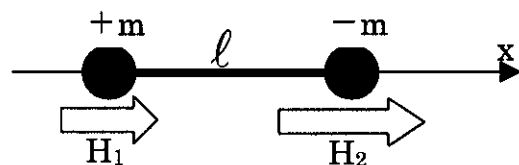


図 1-1 2つの磁極 $+m$ 、 $-m$ が距離 l だけ離れて存在し、そこに強度が不均一な磁界が印加された状態。

が x 軸上に存在しその距離が ℓ であるとする。ここに x 軸方向に磁界を印加した際に、磁気モーメント M が磁界から受ける力 F (N)は、二つの磁極が受ける力のベクトル和となり、 $m(H_1-H_2)$ となる。ここで、 H_1 、 H_2 はそれぞれ $+m$ と $-m$ の位置における磁界強度である。これを変形すると、

$$F = m\ell (H_1 - H_2) / \ell = m\ell (dH/dx) = M(dH/dx) \quad (4)$$

となり直接的に理解しやすい形となる。すなわちこの式から、磁界と磁極の間に働く力は、磁界の絶対値ではなく磁界の勾配に比例し、かつ磁気モーメントに比例することがわかる。このことは磁界によるマニピュレーションを設計するうえできわめて重要な点である。すなわち大きな力を発生させるために必要なのは、大きな磁界勾配であって強磁界ではない。

ここで実際に容易に発生させ得る磁界勾配により磁性体にどの程度の力を与え得るか、概略の計算を試みる。マニピュレーション専用設計された磁界勾配を発生する磁界発生装置はほとんど作られていないが、後述する磁気天秤法による磁化測定装置や医療現場で体内の断層像観測に用いられている MRI(Magnetic Resonance Imaging)で使われている勾配磁界を参考にすると、 $60(\text{kA/m}^2)$ 程度の勾配の磁界の発生は容易に可能である。そこでこの磁界勾配下で磁気モーメントが受ける力を考える。磁性材料として希土類系磁石やパーマロイを想定し、材料の磁化(単位体積あたりの磁気モーメント)を $1(\text{T}) (=1(\text{Wb/m}^2))$ と仮定する。すると発生力を算出するために必要な数値は磁性材料の体積のみとなり、 $1(\text{cc})$ の磁性材料に働く力は $60(\text{mN})$ と計算される。すなわちこの磁性体に磁界勾配が与え得る力は、材料体積 $1(\text{cc})$ あたり約 $600(\text{gf})$ となり、直感的に大きな力を発生し得ることが理解される。もちろんここで発生する力は、磁性体サイズの減少に伴って小さくなり、たとえば前述の計算においても磁性体体積が $1000(\mu\text{m}^3)$ (一辺が $10\mu\text{m}$ の立方体)であれば、

発生力は $6 \times 10^{-9} (\text{N})$ ときわめて小さいものとなる。

さてこのような勾配磁界を作り出すことにより磁気を利用したマニピュレーションが可能となるが、永久磁石を用いて磁界を作成した場合、磁気勾配は磁石の周辺で一定ではなく、場所により磁気勾配の大きさが変化する。たとえば一つの磁極が作り出す磁界は、前述のように距離の 2 乗に反比例して減少し、わずかな場所の変化により磁界勾配の大きさは大きく変化する。このことはすなわち、マニピュレーションにより磁性体の位置が変化すると、それに伴って磁性体に及ぼす力の大きさが変化してしまうことを意味する。磁石で鉄片を吸いつけるとき、磁石と鉄片の距離が離れると急激に吸引力が小さくなるのは、磁界強度が減少するためではなく、磁界勾配が小さくなるためである。「強い磁石」は磁極の大きさ(強さ)ではなく、大きな磁界勾配を持つ磁石を意味し、磁石の形状の制御等により磁石周辺の磁場分布を適切に設計することで、全く同じ材料の磁石でもその「強さ」を変えることも可能である。

このように磁界分布が存在する場合には場所により力が変化してしまうことから、マニピュレーション用途には勾配が均一な磁界の適用が望ましい。そのため、通電電流を制御したコイルを複数配置する、あるいは特殊形状の電磁石を用いるなど、特殊な設計をした磁界発生装置の利用が必須となる。マニピュレーションにより磁性体を動かす範囲内で勾配が均一な磁界を発生させることは容易ではないが、下記のような用途で既に均一勾配磁界は用いられている。

第一が磁化測定用途である。一定の勾配磁界中で磁気モーメントが受ける力を計測することにより磁気モーメントの大きさが測定できる。これは磁気天秤法による磁化測定であり、ロックインアンプ等の電子機器が発達するまでは磁気測定の標準的方法であった。この磁気天秤用に設計された特殊な電磁石は、一定の磁気勾配を 10mm 程度の範囲に発生させることができる。第二は MRI への応用である。MRI に用いられる磁界発生装置

は、強い均一磁界に重畳して勾配磁界を発生させている。これらの勾配磁界発生装置は、ある範囲に一定の勾配をもつ磁界を発生させることができるため、磁気を利用したマニピュレーション技術の実現のためには極めて重要な技術となり得る。しかしながらこの2つの機器以外には、勾配磁界を応用した機器がなく、そのため勾配磁界設計に対する検討もほとんどなされていないのが現状である。今後の磁気利用マイクロマニピュレーションの発達のためにはこれら磁界設計技術の発展が不可欠といえる。

2.2 均一磁界下で磁性体が磁界から受けるトルク

方位磁針は常に南北方向を向くよう回転する。しかしながら方位磁針は地磁気から回転力(トルク)のみを受けて、直線的な力を受けないことは、地球上の磁石が北極や南極に吸い寄せられることがないことから理解できる。これは地磁気の強さが均一であるために、磁界勾配が零となり、前節で述べたような力が働かないためである。ここでは均一磁界下で磁性体が受ける力である磁気トルクについて解説する。

前節で示したように、磁極は磁界から力を受ける。そのため勾配磁界下では磁気モーメントが受ける力のバランスにより、反発・吸引力が生じる。しかしながら磁気モーメントが均一磁界中に置かれている場合でも、磁気モーメントの方向と印加磁界の方向がずれていた場合、同様に二つの磁極に働く力にアンバランスが生じ、その結果、トルクが発生する。

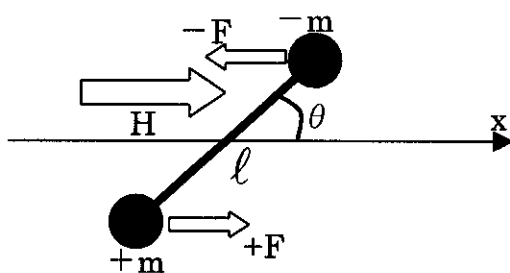


図 1-2 モーメントの方向と磁界印加方向が平行でない場合に生じる力のアンバランスにより、トルクが生じる。

図 1-2 は磁気モーメントと印加磁界の方向がずれた場合の模式図である。いま、磁気モーメントが均一磁界 H のなかに設置されていれば、二つの磁極が磁界から受ける力 F は、その大きさは等しく、向きが逆である。もしも磁気モーメントの向きと磁界の向きが平行であれば、二つの力は互いに打ち消しあい、磁気モーメント全体では零となる。しかしながら図のようにずれ角度 θ が存在する場合には $+F$ と $-F$ が同一線上にないため、トルクが生じる。生じるトルク T (Nm)の大きさは前述の(3)式と、単純な幾何計算から、磁極一つあたり、

$$T = \frac{l}{2}(\sin \theta)mH \quad (5)$$

であるから、磁気モーメント全体が受けるトルクを表すと、

$$T = mlH \sin \theta = MH \sin \theta \quad (6)$$

となる。この式と(4)式を比較するとわかるように、磁気トルクは磁界勾配を必要としない。すなわち磁気トルクは均一磁界中で発生する。強度が均一な磁界を作り出すための装置は、これまで無数の装置が作られ、ノウハウも十分に蓄積されており、実現は容易である。また、強いトルクが必要な場合には、単に強い磁界を実現すればよい。この点で大きな勾配の磁界作成が困難な吸引・反発力の利用と比較して磁気トルクの利用には大きなメリットがある。

前節で検討したものと同じく磁化が 1 (T) の材料に発生するトルクについて計算する。簡単な空心コイルと小型電源で実現できる磁界の大きさである 8 (kA/m) (~100(G))の磁界中で発生する最大のトルクは、磁性体体積の関数となり、(6)式より 1m^3 あたり 8 (kNm)と算出される。すなわち磁性体体積が 1(cc)であれば、0.08 (Nm) (~80g cm)のトルクが発生することになる。より大きな磁界中ではより大きなトルクを発生させることができ