

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 垣添 忠生
平成17(2005)年4月8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	----- 1
垣添忠生	
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	----- 9
小林寿光	
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	----- 17
荒井賢一	
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	----- 21
植田裕久	
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	----- 26
玉川克紀	
5. 微細鉗子・カテーテルを応用した医療技術開発についての研究	---- 32
荒井保明	
6. 微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発	----- 34
佐竹光夫	
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	----- 37
角美奈子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 40
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 43

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

これまでの手術療法の代替となりうる、低侵襲で効果的、安全な医療技術を標準化することを目的に、磁気を動力源として微細加工技術を応用して、微細鉗子やカテーテル、微細内視鏡とその操作技術を、基礎技術から段階的に開発する。磁気誘導概念の具現化として提示するために開発した、胃がんの内視鏡的切除時に微細鉗子で病変部を把持し、固定、牽引して切除を補助する、磁気アンカー及びその駆動装置に関しては、種々試作や動作検証を行うことで、臨床試験用装置を開発製作した。この過程から臨床試験計画を作成し、倫理審査委員会の承認を得た後に臨床試験を開始し、現在症例を集積中である。磁気誘導医療が具現化したため、発展的な医療技術開発として、微細内視鏡を使用した新たな医療機器開発を、効果と他の治療技術への応用と発展を考え、具体的な目標を脳腫瘍として開始した。開発機器を行う機器装置は、これまでの微細内視鏡を基に挿入部径を0.5mmへと更に細径化した微細内視鏡と、病院等の施設への導入に配慮して軽量の超伝導駆動装置である。現在基礎実験系を構築して、基本的な動作確認と機器装置の仕様を作成して開発を開始した。

今後も標準化の可能な臨床適用に十分配慮を行い、新たな概念を導入して発展的な開発を行っていく。

小林寿光・国立がんセンターがん予防・検診研究センター室長

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

玉川克紀・玉川製作所代表取締役社長

荒井保明・国立がんセンター中央病院部長

佐竹光夫・国立がんセンター中央病院医長

角美奈子・国立がんセンター中央病院医長

全性が同じであれば、内視鏡やカテーテル手術の方が低侵襲であり、療養期間も短い。またこれまでの内視鏡検査やカテーテル検査も、これまで以上に正確で安全に施行されるべきであり、更に新たな技術が開発されることが望ましい。

体内の局所病変に到達する手段の中で最も低侵襲な方法は、消化管や血管、気管支などの管腔を介する方法であり、侵襲は殆ど無視することができる。しかし末梢に行けば行くほど枝が細くなり、カテーテルなどの正確なコントロールが難しい。また挿入可能な機器の数や形態も限定されてしまう。

そこでこのような領域で正確に動作して

A. 研究目的

診断や治療を行う場合には、できる限り低侵襲で効果的、安全であることが必用である。手術療法は悪性腫瘍の領域に限らず、標準的な治療法の一つであるが、効果や安

目的の機能を発揮する、微細鉗子や内視鏡、カテーテルを、その操作技術と共に開発する。その鍵となる動力には、体外から非接触で加えることができると共に構造が単純であり、また動作が確実な磁気を応用する。

このように新しい概念を医療の現場に導入して、標準化や発展をさせていくためには、まず基礎的な検討から始めて段階的に開発を行っていく必要がある。その後、医療の現場に磁気誘導医療の概念を受け入れさせるために、具体的な医療技術を、これまでのように単に誘導補助という形ではなく、明確に意義と磁力の効果が見える形で具現化していく。

臨床の現場において磁気誘導医療手技と機器装置が具現化された段階で、その概念や機器装置を牽引力として、高度で発展的な機器装置を開発していくことができる。

初期の基礎開発時から応用可能な微細加工技術やナノテクノロジーに関する基礎技術の検討、開発は、マイクロアクチュエーターや具体的な医療技術を含め、必要に応じた導入ができるよう継続する。

今年度は磁気誘導医療の具現化として開発した、早期胃がんを経口的に挿入した軟性内視鏡一台で切除する（Endoscopic Mucosal Resection: EMR 又は Endoscopic Submucosal Dissection: ESD）時に、手術における助手のように微細鉗子で切除病変を把持して、体外から加えた磁気で固定や牽引を行う、磁気アンカー及びその磁気駆動装置の機器装置に改良を加え、試作と検証を繰り返し、臨床試験用装置の開発を行う。

その後、これまでの基礎実験や動物実験の結果を基に、機器装置の特徴を十分理解

した上で臨床試験計画を作成して、倫理審査委員会の承認を得て臨床試験を開始する。

今年度は磁気誘導医療が実際に医療の現場に導入される段階となり、その概念及び機器装置を応用した、より発展的な機器装置の開発として、磁気誘導を応用した微細内視鏡による治療技術、機器装置の開発を開始する。この機器装置の開発では具体的な局所腫瘍を対象とすると共に、他臓器の局所疾患、特に超早期診断と結びついた超微小、超早期癌の治療に応用できることと標準化をも念頭に置く。

B. 研究方法

磁気アンカー駆動装置に関して、これまでの基礎的な開発を基にして、研究目的ではなく現実的な臨床用磁気アンカー駆動装置の開発目標として、装置の小型化、単純化、低消費電力化、磁気強度と磁場範囲の適正化、制御能の向上、操作の簡易化、内視鏡検査台との適合化等を設定した。

これに対して電磁石の外径の変更と複数化（1～3個）、馬蹄形状電磁石装置の開発、側方ヨーク電磁石の開発、磁場自動制御装置の開発、電磁石形状の検討と試作、配置法の検討と試作を行い、機器の動作検証と評価を繰り返してそれぞれを評価していく。

この開発においても臨床使用を前提とするため、安全性を担保して簡略化することに配慮を行う。これは、消化器内視鏡検査の現場では狭い検査室で、1人の医師のみで操作を行っていることが多いこと、更に不適切な高度化は高価格化や複雑化を招き、操作ミスから事故に繋がる可能性を考えたためである。

磁気アンカー自体に関しても、把持力の

適性化、小型化、内視鏡視野の確保、微細鉗子による連結系の咬み込み防止構造等の開発を行う。特に過剰な牽引による胃壁の穿孔や出血などの合併症を避けるため、牽引力の適正化のための配慮を行う。

磁気アンカーを使用したEMRに関して、以上のような過程で適切な臨床試験用装置が開発され、確かな効果と安全性が確認できたと判断された時点で、臨床試験計画を作成する。しかし磁気アンカー機器装置は一旦投与したら回収できない薬剤と異なり、その使用の開始や中止の判断は、充分医師の裁量下にあると考えられる。この点に十分配慮して臨床試験計画を作成する。

磁気誘導医療が医療の現場で具現化した時点で行う発展的な開発として、これまでに開発してきた、3000本の画像ファイバーを装備した、5Fr.のカテーテルの内腔にも挿入可能な内視鏡を基として、微細内視鏡治療機器装置の開発を開始する。基本的な内視鏡挿入部の外径を0.5mmに設定して、その誘導装置とあわせて開発する。具体的な疾患は遠隔転移をせずに局所制御が重要で予後が悪い、各種治療後の再発glioblastomaとする。

微細内視鏡はこれまでガイドワイヤーとして使用されても安全であるように、高度な耐久性と強靱性の確保を重要な開発項目としてきたが、要求されるレベルが非常に高いために苦慮している。しかし目的を内視鏡治療とすればその要求仕様も若干下がり、これまでの開発を基に構造を一体化した押し出し成形技術の開発で対処していく。

なお、微細化による画質の低下と伝達可能治療エネルギーの減弱に対しては、腫瘍親和性光感受性物質を応用し、治療効果と

蛍光を用いた診断補助を導入することで対処する。更に術前のMRIやCTの3次元情報を基に、磁場の影響を受けないフラットパネルX線透視装置によって、リアルタイムに3次元情報との位置合わせによる誘導補助を導入する。

以上のような要素技術を統合して種々組み合わせることで、単なる内視鏡を遙かに越える治療を、低侵襲、かつ正確に行う機器装置とシステムを構築する。研究開発要素項目が多いが、既存の技術や他の成果を還元しつつ、本研究ではその中心となる微細内視鏡とその磁気誘導装置の開発を行うものとする。

基礎技術の開発において特にマイクロアクチュエーターに関しては、医療に応用可能な、安定した力を単純な構造で発生するものを開発する。一般に微細化すればするほど確実な動作を保証することは難しい。また生体内であるため、血液や組織液に対して安定であり、また感電などの可能性が無く、できれば非接触であることが望ましい。この点で体外から加える磁気は、一つの良い選択肢と考えられる。

(倫理面への配慮)

臨床試験を行うにあたり、臨床試験計画を作成して倫理委員会の承認を得て行う。動物実験においては目的を含め十分検討して必要最低限に抑えると共にその施設の承認を得て行うなど、同様の配慮を行う。

C. 研究結果

磁気アンカー駆動装置に関しては、種々の形状と組合せ、また制御機構等を開発して検討した。確かにそれぞれの目的には適していたが、全体的にみれば装置全体が複

雑化し、制御方法も複雑化していった。その結果、複数の症例に対して一定の装置や設定で臨んだ場合、磁気アンカーの動作が不安定化した。

そこで外径 400mm、厚さ 200mm、磁極径 150mm の水冷電磁石を患者の上方に配置し、内視鏡検査台下に補助電磁石を配置して、患者を挟み込む構造の磁気アンカー駆動装置を、臨床試験に配慮した機器装置として開発した。なお下方への牽引は、重力が補助となる。

この装置では医師が牽引を行う方向を上下のコイルの中から選択するのみで、後は電流量をコントロールすれば操作可能である。この装置を基にして、更に医療機器装置としての安全性に配慮し、必要に応じて上方のコイルに大電流を流して磁気アンカーの駆動ができる装置を開発した。この装置の上方コイルは外径 56cm で、磁極の厚さは 25.3cm である。また電力は通常の倍の 2.4kVA まで可能である。

磁気アンカー自体に関しても、各種因子の適正化で、臨床試験を念頭に置いた機材を開発した。

これらの機器装置を動物実験（ブタ）にて検証したが、内視鏡視野の確保、微細鉗子の動作、微細鉗子の把持力等は適切と考えられた。また体表直上に電磁石を配置すれば通常電力量（1.2kVA）以下で、磁気アンカーは適切に動作した。臨床試験を想定してコイルをベッドから 30cm 離しても、体位変換と組み合わせれば、通常の 1.2kVA で磁気アンカーは適切に切除補助を行うことができた。

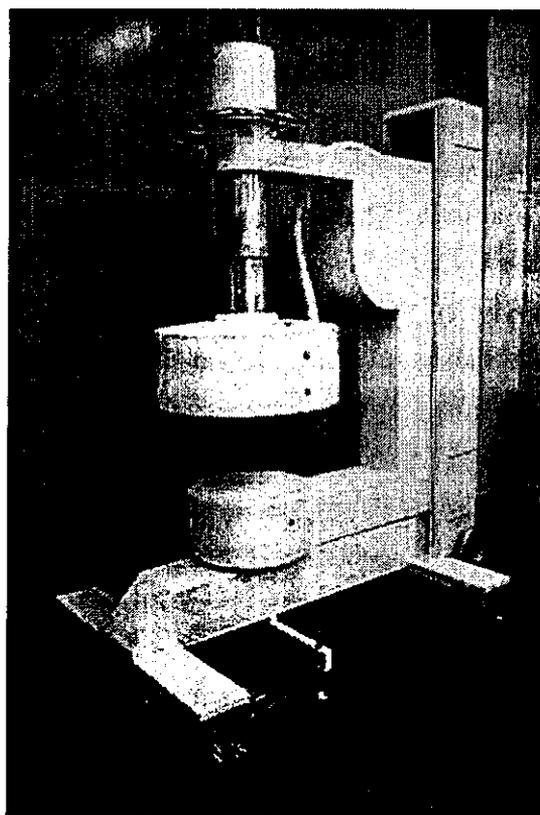


図1 臨床試験用磁気アンカー駆動装置の基本装置

以上の結果から、患者の安全性等にも配慮して、各部の形状等の再改良、変更を行い、臨床試験用装置の基本装置を開発した（図1）。この装置を基に、突出部などの養生等を含めデザインを煮詰め、患者用ベッドとも併せて臨床試験用磁気アンカー機器装置を製作した。

以上の経過から、磁気アンカー機器装置は確かな効果と安全性が確認できたと判断されたため、臨床試験計画を作成することとした。

ところで磁気アンカーは、一旦使用を開始しても必要がなくなれば、医師の判断で使用を中止することができる。また通常のEMRにおいて切除が困難となった時点で磁気アンカーを使用することで、上乘せ効

果を明確化できると共に、不必要な適用を回避できると考えられる。

有害事象に関して、たとえば鉗子の脱落は通常の手術においても、適切な部分に適切に装着しなければ発生するもので、磁気アンカー自体の問題と言い切ることはできない。また過剰な牽引力が発生すれば胃壁などの穿孔や不必要な出血の可能性があるため、危険回避のために脱落するように設計することが必用と考えられる。

そこで磁気アンカーの脱落に関して、脱落した磁気アンカーを回収できなかった場合を有害事象としている。

磁気アンカーの有効性の判定に関しては術者の主観に従うところが大きく、客観的な判断は難しい。そこで有効性の判断は、病変部位と大きさで、過去の症例と施行時間及び一括切除率を比較することで行うこととした。

また周辺技術が進歩して機器装置の改良が可能となった場合に、開発時点の技術で製作された機器装置をそのまま使用し続けた場合には、患者の不利益に繋がる可能性がある。このような場合には患者の不利益を回避する目的で、所定の手続き後の改良を妨げないとした。

以上の点に配慮して、磁気誘導微細鉗子（磁気アンカー）補助を併用した早期胃癌に対する内視鏡下粘膜剥離術（Endoscopic Submucosal Dissection: ESD）に関する臨床研究の臨床試験計画を作成した。

対象は、内視鏡的に2cm以上の早期胃癌を胃体部に有し、ESDの適応と判断されるものとした。病変の大きさ等から切除が困難とされた症例で、術者の判断で磁気アンカーの使用と中止を決定できるものとし

た。予定症例数は25例とし、通常のESDでは発生しない有害事象の有無で安全性を評価し、磁気アンカーでの牽引力の発生と術者の判断等による効果の発生を第一評価項目とした。

このような概念の臨床試験は、薬剤等における臨床試験と異なるため、理解を得るまでに若干の時間を要したが、最終的に倫理委員会の承認を得て臨床試験を開始した。現在、順調に症例を集積しているところである。

脳腫瘍（glioblastoma）を対象とした微細内視鏡による治療システムに関して、基礎実験系を構築して動作検証を行い、必要な仕様を作成した。まずは微細内視鏡の挿入部径を0.5mmとして、その基本構造部の外径を0.25mmとして動作検証用試作モデルを製作した（図2）。

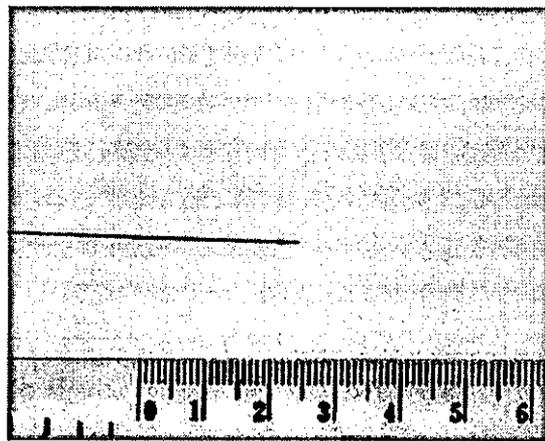


図2 微細内視鏡の動作検証用試作モデル

この微細内視鏡の基本的構造部の先端に、各種形状と外径の磁性ステンレスキャップを装着し、各種磁気環境下での動作を検証した。たとえば0.18Tの磁気強度を発生する8極磁気誘導装置（図3）を使用した場

合(図4)、先端に磁石を装着したガイドワイヤーは充分屈曲するが、微細内視鏡の基本構造の試作モデルでは殆ど屈曲しなかった。

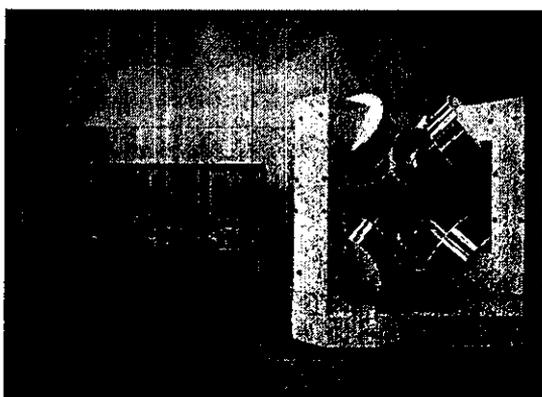


図3 8極磁気誘導装置

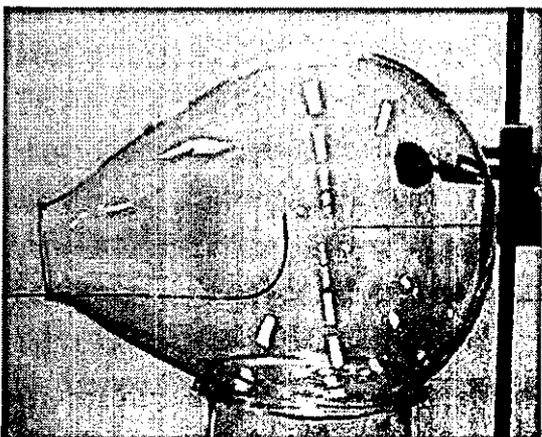


図4 8極電磁石内の微細内視鏡(右)と磁石装着ガイドワイヤー(左)

一方、0.04Tを発生可能な4極磁気誘導装置では、微細内視鏡を屈曲することが可能であった(図5)。

これらの結果の判断は、磁気誘導装置の磁力のみならず、その構造等から平行磁場と磁気勾配の発生能力に差があり、また先端の磁性ステンレスキャップの大きさや構

造の違いなど、種々の因子が関与しているため複雑であったが、一定の方向性があった。

先端の磁性ステンレスをネオジウム磁石に変更することは屈曲力では有効であるが、外径0.5mmで内部に内視鏡として適切な孔の開いた、管状のネオジウム磁石の入手が難しいこと、また含まれている微量金属と生体との関係など、臨床使用上解決すべき問題も多い。

以上のことに配慮して、先端の磁性ステンレスの形状と大きさ、微細内視鏡の挿入法に配慮した全体構造を決定した。また誘導に必要な超伝導コイルを使用した磁気誘導装置の仕様を作成した。これらの仕様は現時点で開示できないが、知的財産権に配慮した方法で提示することを考えている。今後本研究では、これらの仕様に基づいて試作、動作検証を行っていく。



図5 4極磁気誘導装置による微細内視鏡の基本構造の試作モデルの誘導(右上方の線状物)

マイクロアクチュエーターの開発に関しては、厚さ1ミクロンの磁性薄膜を用いて

ミクロンサイズのアクチュエーターを試作した。これによって、長さ 60 ミクロン、幅 30 ミクロンのアクチュエーター (図 6) を、水中で動作させることに成功した。外部磁界は約 200e (2mT) と微弱なものであるが、1 ミクロンの薄膜磁石によって十分な回転トルクを発生することができた。微弱な磁界で確実な動作が可能であることから、医療の領域での応用に期待される。

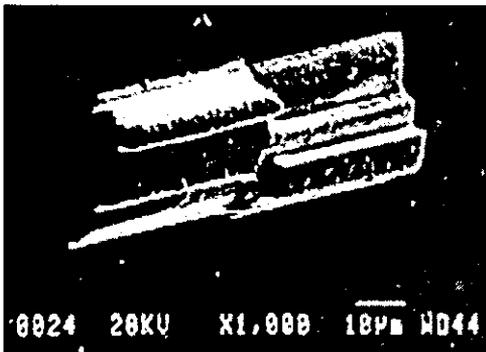


図 6 作製されたアクチュエーターの電子顕微鏡写真

D. 考察

磁気アンカーに関しては、開発された成果が実際に臨床試験という形で医療の現場に導入された。その評価には時間を要するが、少なくとも磁気誘導という新しい概念が、決して単なる研究レベルの概念ではないことが示された。このような磁気誘導医療概念が導入されることによって、更に新しい磁気誘導医療の開発が促進されていくと考えられる。

脳腫瘍を具体的なターゲットとした微細内視鏡治療システムもその一つであるが、この技術が完成した場合には脳腫瘍のみならず、臓器にとらわれない局所治療法となり、超早期で微小な癌の治療法ともなって

いくと考えられる。更に DDS 等の治療薬も、微小な癌に局所投与されて最大の効果を最も低侵襲に発揮すると考えられるため、この微細内視鏡治療システムへの適用が期待される。

この微細内視鏡治療システムを構築するためには、開発すべき要素技術は多岐に渡る。そこでこれまでに開発された種々の要素技術を適切に組み合わせると共に、今後開発すべき要素技術に関しては、必要に応じて他の研究者を含めたシーズ開発への協力を求めていくことも、このような総合的機器開発には重要と考えられる。

E. 結論

磁気アンカーは胃癌の内視鏡切除の補助装置として、現在順調に臨床試験中であり、磁気誘導医療の具現化として期待される。この過程から、微細内視鏡を更に細径化させ、将来の拡大発展にも配慮して、再発脳腫瘍に対する治療機器装置の開発を開始した。以上の経過から、磁気誘導医療は単なる一つの要素技術の開発としてではなく、高い発展性をもって医療の中で一つの分野を築くことが期待される。

F. 健康危険情報

小線源治療の効果及び副作用に関して、これまで多くの報告がなされており、適切な対象の選択により一定の効果と副作用が予想される。将来、磁気誘導による微細鉗子やカテーテルによる小線源治療を開発する際には、十分配慮する必要がある。

G. 研究発表

1. Tani K, Azuma M, Nakazaki Y, Oyaizu N,

Hase H, Ohta J, Takahashi K, Oiwa Monna M, Hanazawa K, Wakumoto Y, Kawai K, Noguchi M, Soda Y, Kunisaki R, Watari K, Takahashi S, Machida U, Satoh N, Tojo A, Maekawa T, Eriguchi M, Tomikawa S, Tahara H, Inoue Y, Yoshikawa H, Yamada Y, Iwamoto A, Hamada H, Yamashita N, Okumura K, Kakizoe T, Akaza H, Fujime M, Clift S, Ando D, Mulligan R and Asano S. Phase I study of autologous tumor vaccines transduced with the GM-CSF gene in four patients with stage IV renal cell cancer in Japan: Clinical and Immunological findings. *Mol. Ther.* 10: 799-816, 2004.

2. Nakagawa T, Kanai Y, Ushijima S, Kitamura T, Kakizoe T and Hirohasi S. DNA hypomethylation on pericentromeric satellite regions significantly correlates with loss of heterozygosity on chromosome 9 in urothelial carcinomas. *J. Urol.* 173: 243-246, 2005.

3. Kobayashi T, Kakizoe T, et al. Magnetic anchor for more effective endoscopic mucosal resection. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 34: 118-123, 2004.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 (出願)

- 1) 内視鏡用把持装置及び磁気アンカー遠隔誘導システム。特願 2004-112287、平成 16 年 4 月 6 日 (出願)
- 2) 内視鏡用把持装置。特願 2004-246768、平成 16 年 8 月 26 日 (出願)
- 3) 内視鏡用把持装置。特願 2004-261329、平成 16 年 9 月 8 日 (出願)

- 4) 内視鏡用把持部材及び把持装置。特願 2004-261330、平成 16 年 9 月 8 日 (出願)
- 5) 内視鏡用把持装置及び磁気アンカー遠隔誘導システム。特願 2004-261362、平成 16 年 9 月 8 日 (出願)
- 6) 医療用磁気装置。特許第 3632073 号、平成 17 年 1 月 7 日 (取得)

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 小林 寿光 国立がんセンターがん予防・検診研究センター 室長

研究要旨

胃がんの内視鏡的切除時に、微細鉗子で病変を把持して、磁力で固定、牽引する磁気アンカー機器装置は、試作と動作検証を繰り返して、臨床試験用機器装置の開発を行った。確かな効果と安全性が確認されたため、臨床試験計画を作成し、倫理委員会の承認を得て臨床試験を開始した。磁気誘導医療が臨床医療の現場で具現化して、磁気誘導が一つの医療概念となることが期待できる段階で、発展的かつ高度な磁気誘導機器装置の開発を開始した。再発脳腫瘍を具体的な目標として、これまで開発してきた微細内視鏡の技術をもとに、その基本的な外径を0.5mmと更に細径化して、超伝導コイルを使用して磁気誘導を行うこととした。今年度はその基礎実験系を構築して、機器装置に必用な仕様を作成して開発を開始した。この治療法は脳腫瘍のみならず、各種臓器の特に早期で微小ながんの治療等にも適用可能と考えられる。以上の経過から、磁気誘導医療は単なる要素技術の一つとして終わることなく、医療の中で一つの領域を築くことが期待される。

A. 研究目的

低侵襲で安全、正確で効果的な診断治療法は理想であり、たとえ現在標準的治療法と考えられている手術療法といえども、より低侵襲な内視鏡手術やカテーテル手術により代替されることが望ましい。また内視鏡やカテーテル治療といえども、より一層効果的で低侵襲、安全となるべきである。

これまでに開発された手術療法の代替となる内視鏡やカテーテルによる治療も、適切に施行するためには高い技術が要求され、標準化が阻害されていると共に、無理に施行すれば効果と安全性が犠牲となりかねない。

局所病変に到達する経路で最も低侵襲と考えられるのは、気管支や血管、消化管などの管腔を介するものである。そこでこの管腔を介して正確に病変に到達し、高度な

診断、治療を可能とする、微細鉗子やカテーテル、微細内視鏡とその操作技術を開発する。動力には非接触で確実な力を発生する磁気を応用し、微細加工技術と新たな材料や構造を導入して開発する。

磁気誘導という新たな概念を開発するため、その基礎から段階的に開発する。同時に実際に臨床の現場に概念を導入して理解を得るためには、まず明確な形で概念を具現化していく必要がある。その臨床における成果を基に、発展的で高度な医療技術、機器装置の開発を行っていく。

磁気誘導医療の具現化として開発した、早期胃がんを経口的に挿入した軟性内視鏡一台で切除する際に、手術の助手のように微細鉗子で切除病変を把持して、体外から加えた磁気で固定や牽引を行う磁気アンカー及びその磁気駆動装置は、機器装置に改

良を加え、試作と検証を繰り返し、臨床試験用装置の開発を行う。

臨床応用に臨んでは、これまでの基礎実験や動物実験の結果を基に、医師の裁量下に制御される医療機器であることに配慮した臨床試験計画を作成して、倫理審査委員会の承諾を得て臨床試験を開始する。その後、症例を継続して集積して安全性と効果の評価を行っていく。

磁気誘導医療が実際に医療の現場に導入される段階となり、その概念及び機器装置も理解を受けられると期待される。そこでより発展的で高度な開発として、磁気誘導を応用した微細内視鏡を使用した、低侵襲で安全、正確で効果的な治療技術と機器装置を開発する。

この技術は具体的な局所腫瘍を対象とするが、他臓器の局所疾患、特に超早期診断と結びついた超微小、超早期癌の治療に応用できることと標準化を念頭に置いて開発を行う。

B. 研究方法

磁気アンカー駆動装置に関しては、臨床の現場での使用を念頭に置いて開発を行う。現実的な臨床用磁気アンカー駆動装置として、装置の小型化、単純化、低消費電力化、磁気強度と磁場範囲の適正化、制御能の向上、操作の簡易化、内視鏡検査台との適合性の確保等の目標を設定した。

これに対して電磁石の外径の変更と複数化(1~3個)、馬蹄形状電磁石装置の開発、側方ヨーク電磁石の開発、磁場自動制御装置の開発を行うと共に、内視鏡の検査台も新規開発を行い、機器装置の試作を繰り返してそれぞれを評価する。

臨床用装置の開発において重要な点は、安全性を保ちつつ可能な限り簡略化することである。確かに開発中は開発者自身が、装置の特徴をよく理解した上で、複雑な制御であっても補助できる。臨床の現場では多く1人の内視鏡医が治療を行っていることを考えた場合には、可能な限り簡略化した操作系と安価な装置を開発することが必須である。

磁気アンカー自体に関しては、把持力の適性化、小型化、内視鏡視野の確保、微細鉗子による連結糸の咬み込み防止機構の開発を行う。特に十分な把持力と牽引力は必要であるが、過剰な牽引は胃壁の穿孔等の合併症の原因となり得るため、過剰な牽引を防止するための各種形状や強度決定にも配慮を行う。

磁気アンカーを使用したEMRに関して、以上のような過程で適切な臨床試験用装置が開発され、確かな効果と安全性が確認できたと判断された時点で、臨床試験計画を作成して倫理委員会の承認の後に、臨床試験を開始する。

微細内視鏡の開発に関して、これまでに3000本の画像ファイバーを装備し、5Fr.のカテーテルにも挿入可能で、管の内壁と固着せずに、円滑な挿入抜去が可能な微細内視鏡を開発してきた。このような微細化を行うためには先端の屈曲機構を省略する必要があるが、これは先端カバーを磁性ステンレスに変更して磁気誘導することで解決している。

カテーテルに挿入可能であることは、たとえ使用を禁じていても、ガイドワイヤーとして使用されかねない。その場合においても折損などの問題が発生しないよう、複

雑な扱いに耐え得るための強靱性と耐久性の確保に関して、これまで構造と併せて素材の開発を続けている。現時点でガイドワイヤーとして十分なものは難しいが、構造を一体化した押し出し成形を一つの解決法として研究を進める。

現時点で磁気アンカーの臨床試験が進行中であり、磁気誘導の概念が医療の現場で受け入れられることが期待されるため、微細内視鏡の開発も実際の医療応用を目的として、より発展的で高度な開発を目標としていく。

具体的な対象疾患を、遠隔転移等をせずに局所制御が重要で予後が悪い、各種治療後の再発 glioblastoma とした。治療にはこれまで開発してきた微細内視鏡の外径を更に細径化し、その基本的な挿入部径は 0.5mm とした。誘導を行う磁気誘導装置は、手術室などの既設の病院施設に搬入するため、これまでに開発してきた磁気誘導装置では重すぎる。そこで超伝導コイルを開発して、総重量を数百 kg レベルに抑える。

一般に微細化によって問題となる画素の減少による画質劣化と、有効な治療を行うために必要な動力等の低下に対しては、腫瘍親和性光感受性物質を使用したレーザーを利用し、治療効果の向上と蛍光を用いた診断補助を導入することで対処する。更に術直前に取得したMRIやCTの3次元情報を基にして、磁場の影響を受けないフラットパネルX線透視装置を使用して、リアルタイムに位置をMRI等の3次元情報と合わせて誘導補助を行う。以上のような要素技術を統合して種々組み合わせることで、単なる内視鏡を遙かに越える治療を低侵襲、かつ正確に行う機器装置を開発する。また

このような治療システムを組むことで、微細内視鏡に要求される強靱性に関しては要求仕様が低下し、開発の難度も低減すると期待される。

以上の治療システムは研究開発要素項目が多岐に渡るが、本研究ではその中心となる微細内視鏡とその磁気誘導装置の開発を行う。前者において鍵となる開発項目は、微細化による強靱性を確保するためのサブミクロンオーダーの構造と、その間を満たして耐久性と強靱性を持たせるための材料開発である。後者においては、臨床応用可能な超伝導コイルの開発である。

(倫理面への配慮)

臨床試験を行うにあたり、臨床試験計画を作成して倫理委員会の承認を得て行う。動物実験においても目的を含め十分検討して必要最低限に抑えると共にその施設の承認を得て行うなど、同様の配慮を行う。

C. 研究結果

磁気アンカー駆動装置に関しては、磁力の効率化を目的とすると、有効動作範囲の余裕が無くなり、複数台を組み合わせると制御能を向上すると、操作が複雑となってくるなど、実際に操作する医師に内視鏡操作以上の操作を多々要求することとなる。また一定の症例に対して特化した装置構成となる傾向があり、複数の症例に対して決まった装置組合せや設定で臨めば磁気アンカーの動作が不安定化した。

以上の結果、外径 400mm、厚さ 200mm、磁極径 150mm の水冷電磁石を患者の上方に配置し、ベッドの下に補助電磁石を設置して、患者及び内視鏡検査台を挟み込む構造の磁気アンカー駆動装置を開発した。なお下方

への牽引は重力も補助となるため、電磁石は小型でよい。この装置の制御は、磁力を発生するコイルを上下のコイルから選択することと、電流をコントロールするだけと、これまでの装置に比較して容易であった。しかし医療機器装置として考えた場合、より安全性や余裕が必要と考えられた。

そこで、上下にコイルを配置する概念はそのまま生かし、必要に応じて上方のコイルにより大電流で駆動可能な装置を開発した。この装置の上方コイルは外径 56cm で、磁極の厚さは 25.3cm である。

また磁気アンカー自体に関しても、各種因子の適正化で、臨床試験を念頭に置いた器材を開発した。

これらの機器装置を使用した動物実験（ブタ）において、内視鏡視野の確保、微細鉗子の動作、微細鉗子の把持力は適切と考えられた。また体表直上に電磁石を配置した場合、通常電流容量（1.2kVA）以下で磁気アンカーは挙上して、対象粘膜を牽引するなど適切な動作をした。また臨床試験を想定してコイルをベッドから 30cm 離して設置した場合でも、体位変換と組み合わせれば、定格最大出力を発生する 2.4kVA を要さず 1.2kVA で、磁気アンカーは適切に切除補助を行うことができた。

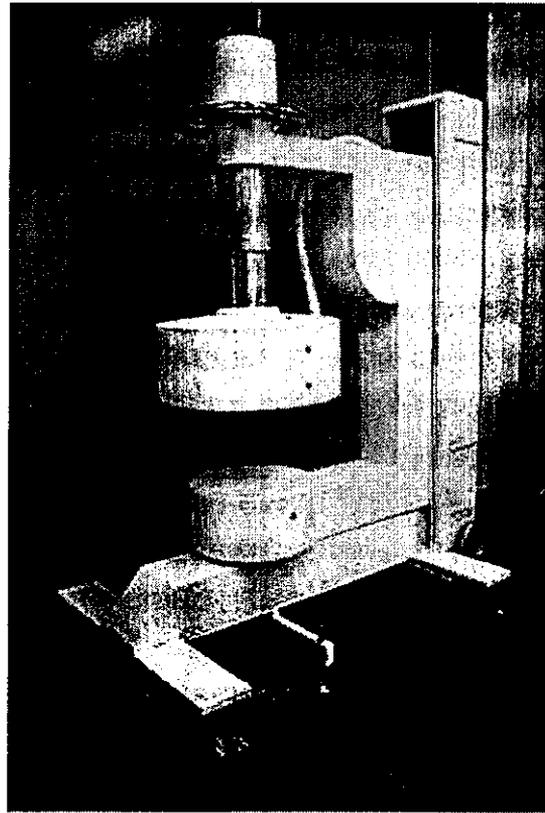


図1 臨床試験用磁気アンカー駆動装置の基礎装置

以上の結果から、患者の安全性等にも配慮して、各部の形状等の改良、変更を行い、臨床試験用装置の基本装置を開発した（図1）。この装置を基に、各部のデザインを更に煮詰め、突出部などの養生も行い、患者用ベッドとも併せて、臨床試験用磁気アンカー機器装置を製作した。

以上の経過から、磁気アンカー機器装置に関して、臨床試験に至るための確かな効果と安全性が確認できたと判断されたため、臨床試験計画を作成することとした。

臨床試験にあたり、薬剤などの場合には一般的に比較試験が行われている。薬剤では一旦投与した後に、不適切であったとわかっていても回収することができないため、投与後に医師ができることは限られている。

これに対して磁気アンカーなどの医療機器では、使用する、しないは医師の判断に任されており、効果がないと考えられれば使用を中止すればよい。この点で薬剤と大きく異なり、臨床試験においては磁気アンカーの使用で有害事象が発生しないことを確認することが、大きな目的となると考えられた。

この有害事象に関して、微細鉗子の脱落は、医師が適切な部分に適切に装着しなければ発生するもので、磁気アンカー自体の問題と言い切ることはできない。更に過剰な牽引力が発生して、たとえば胃壁などの穿孔が発生することを防止しなければならないことを考えた場合、磁気アンカーに求められる機能は脱落することである。以上のことから、磁気アンカーを使用することで発生する代表的な有害事象は、脱落した磁気アンカーを回収できなかった場合としている。

磁気アンカーの有効性判定は術者の主観に負うところが大きく、たとえば片手による手術より両手の方が容易であったといっても、当然とはいいつつその客観性の判断という点では疑問の余地がある。そこで術者の有効性の評価は行うが、病変部位と大きさで過去の症例と施行時間及び一括切除率を比較することにも配慮した。また、磁気アンカーの使用を開始する条件として、通常のEMRをまず施行していてそのままでは切除ができないと判断された場合とすること、術者が必要ないと判断した場合には装置の使用を中止できることが必用と考えられた。

更に、技術の進歩によって機器装置の改良が可能となった場合、開発時点の技術で

製作された機器装置をそのまま使用し続けられれば、患者の不利益に繋がる可能性がある。このような場合には患者の不利益を回避する目的で、所定の手続き後の改良を妨げないとした。

以上の点に配慮して、磁気誘導微細鉗子（磁気アンカー）補助を併用した早期胃癌に対する内視鏡下粘膜剥離術（Endoscopic Submucosal Dissection: ESD）に関する臨床研究の臨床試験計画を作成した。対象は、内視鏡的に2cm以上の早期胃癌を胃体部に有するものでESDの適応と判断されるものである。臨床試験方法は病変の大きさ等から切除が困難とされるものとし、術者の判断で磁気アンカーの使用と中止を決定する。予定症例数は25例とし、ESDで発生しない有害事象の有無で安全性を評価し、磁気アンカーでの牽引力の発生と術者の判断等による効果の発生を第一評価項目とした。

このような概念の臨床試験は、薬剤等における臨床試験と異なり、適切な説明を行い理解を得るために若干の時間を要したが、最終的に倫理委員会の承認を得て臨床試験を開始した。現在、順調に症例を集積しているところである。

脳腫瘍（glioblastoma）を対象とした微細内視鏡による統合治療システムに関して、必要な仕様を決定するために基礎実験系を構築して動作検証を行った。

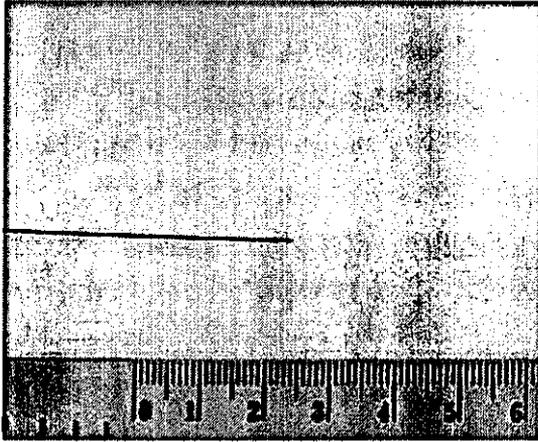


図2 微細内視鏡の動作検証用試作モデル

微細内視鏡は挿入部径を0.5mmとし、基本的構造の外径を0.25mmとして、動作検証用試作モデルを製作した(図2)。この微細内視鏡の基本的構造の先端に、各種形状と外径の磁性ステンレスキャップを装着し、各種磁気環境下での動作を検証した。

これまでに製作した0.18Tの磁気強度が発生可能な8極磁気誘導装置(図3)を使用した場合(図4)、先端に磁石を装着したガイドワイヤーは充分屈曲するが、微細内視鏡の基本構造の試作モデルでは殆ど屈曲することはできなかった。

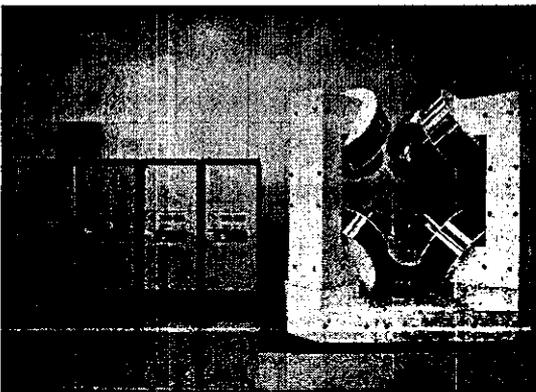


図3 8極磁気誘導装置

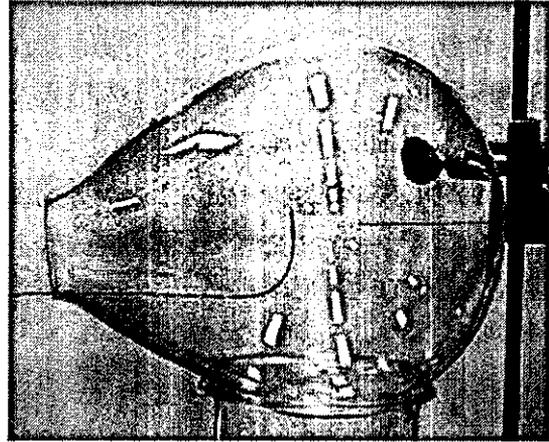


図4 8極電磁石内の微細内視鏡(右)と磁石装着ガイドワイヤー(左)

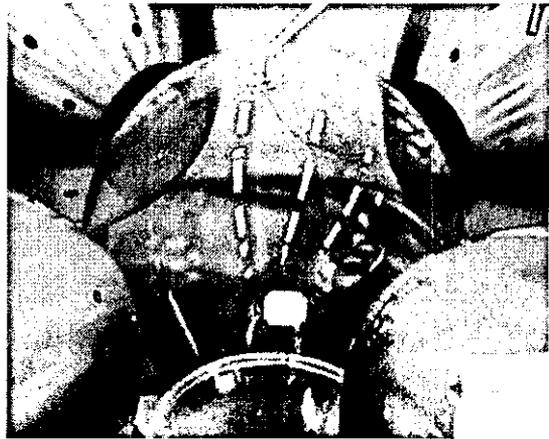


図5 4極磁気誘導装置による微細内視鏡の基本構造の試作モデルの誘導(右上方の線状物)

一方、0.04T を発生可能な4極磁気誘導装置では微細内視鏡を屈曲することが可能であった(図5)。

これらの結果の判断は、磁気誘導装置の磁力のみならず、構造や制御の違いから平行磁場と磁気勾配の強度に差が出ること、先端の磁性ステンレスキャップの大きさや構造が違うなど、種々の因子が関与しているため複雑であった。

最初に判断すべき案件は、屈曲力を増大するために、先端の磁性ステンレスをネオジウム磁石に変更するかどうかであった。しかし外径 0.5mm で内部に内視鏡として適切な孔の開いた、管状のネオジウム磁石の入手が難しいこと、また含まれている微量金属と生体との関係など、臨床使用上解決すべき問題もあり、磁性ステンレス製を前提とした開発とした。

以上の経過から、先端の磁性ステンレスの形状と大きさ、微細内視鏡の挿入法に配慮した構造の仕様を決定した。またその誘導に必用な、超伝導コイルを使用した磁気誘導装置の仕様を作成した。これらの仕様は現時点で開示できないが、知的財産権に配慮した方法で提示することを考えている。

今後この仕様に基づいて、この新しい微細内視鏡とその誘導に必要な超伝導コイルを製作し、動物実験系の構築を含めて開発を進めていく。

D. 考察

磁気アンカーに関しては、開発された成果が実際に臨床試験という形で、医療の現場に導入することができた。当然その評価には時間を要するが、少なくとも磁気誘導という新しい概念が、決して単なる研究レベルの概念ではないことが示されたと考えられる。このような磁気誘導医療概念が受け入れられることによって、更に新しい磁気誘導医療の開発研究が促進されていくと期待される。

脳腫瘍を具体的なターゲットとした微細内視鏡治療システムもその一つであるが、この技術が完成した場合には脳腫瘍のみならず、臓器にとられない局所治療法への

応用が可能である。特に超早期で微小な癌の治療法として期待され、DDS等の治療薬も、微小な癌に局所投与されて最大の効果を最も低侵襲に発揮できると考えられる。

この微細内視鏡治療システムを構築するためには、多岐にわたる要素技術を開発する必要があるが、この点に関しては新たに開発された種々の要素技術を導入したり、必要に応じて新たな技術開発協力を求めることも、より一層意義のある機器開発を行うためには必用と考えられる。

E. 結論

磁気アンカーは胃癌の内視鏡切除の補助装置として、現在順調に臨床試験中であり、磁気誘導医療の具現化として期待される。この過程から、微細内視鏡は更に細径化させて、再発脳腫瘍に対する治療機器装置の開発を、将来の拡大や発展にも配慮して開始した。以上の経過から、磁気誘導医療は単なる一つの要素技術の開発としてではなく、高い可能性をもって医療の中で標準化されていくことが期待される。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. Nomori, H., Kobayashi, T., et al., Fluorine 18-tagged fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning to predict lymph node metastasis, invasiveness, or both, in clinical T1 N0 M0 lung adenocarcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg., 128: 396-401, 2004.
2. Kakinuma, R., Kobayashi, T., et al.,

Progression of focal ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. J Comput Assist Tomogr., 28: 17-23, 2004.

3. Kobayashi, T., et al., Magnetic anchor for more effective endoscopic mucosal resection. Jpn J Clin Oncol., 34: 118-123, 2004.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得（出願）

- 1) 内視鏡用把持装置及び磁気アンカー遠隔誘導システム。特願 2004-112287、平成 16 年 4 月 6 日（出願）
- 2) 内視鏡用把持装置。特願 2004-246768、平成 16 年 8 月 26 日（出願）
- 3) 内視鏡用把持装置。特願 2004-261329、平成 16 年 9 月 8 日（出願）
- 4) 内視鏡用把持部材及び把持装置。特願 2004-261330、平成 16 年 9 月 8 日（出願）
- 5) 内視鏡用把持装置及び磁気アンカー遠隔誘導システム。特願 2004-261362、平成 16 年 9 月 8 日（出願）
- 6) 医療用磁気装置。特許第 3632073 号、平成 17 年 1 月 7 日（取得）

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

我々は、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ている。平成 16 年度の研究においては、磁性薄膜を利用した動作の実現のための基礎的検討として、数十ミクロンサイズのアクチュエータを外部磁界で駆動することを試み、きわめて微細なサイズの鉗子やカテーテルを外部から駆動することの可能性について検討した。その結果、ミクロンサイズのアクチュエータを実現するために不可欠な薄膜磁石の開発に成功するとともに、ここで開発された厚さ 1 ミクロンの磁石薄膜を利用することにより、長さ 60 ミクロン、幅 30 ミクロンのアクチュエータを水中で動作させることに成功した。本報告はこれらの成果について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おり、本プロジェクトにおいてもすでに我々は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を行い、特に微細な医療機器をワイヤレス動作させるための検討を進めてきている。

平成 16 年度はこれらの検討をさらに一層推進し、数十ミクロンのサイズのアクチュエータを磁気を利用して動作させるために必要な材料開発並びにアクチュエータ設計を行い、実際に想定どおりの動作ができることを実験的に確認した。本報告はこれらの内容について報告するものである。

B. 磁石薄膜を利用したアクチュエータの開発

1 はじめに

磁気を利用した駆動方法は、一般的には対象物が微小な場合には適さないとされている。これは発生磁気力が磁性体体積に比例するのに対して、外部から受ける抵抗は一般に摩擦力であり表面積に比例するためである。すなわち、サイズの減少に伴って発生力は -3 乗、抵抗は -2 乗に比例して減少するために対象物が微小になるほど相対的に抵抗が増加し、動作が困難になり動作不可能になるという考え方である。しかしながらこの議論は相対比較であり、動作不可能になる具体的限界サイズの議論はなされていない。そこで本年の検討において、厚さ 1 ミクロンの磁石薄膜を用いたアクチュエータを作成し、その特性について検討した。

2 磁石薄膜の作成

微小な磁気アクチュエータを動作させるためには磁石材料が必要であるが、そこで磁石に要求される特性は、通常のモータや定常磁場発生に用い

られる磁石とは異なっている。そのため、微小アクチュエータを実現するためには、従来にない新しい特性の磁石薄膜材料を開発する必要がある。

SmCo(サマリウムコバルト)材料は強力な磁石材料として知られており、NdFeB(ネオジウム鉄ボロン)磁石材料と並んで広く使われている。しかし一般にこれら材料をそのまま薄膜化しても特性が劣化しアクチュエータ用途には適さない。本研究ではSmCo材料を用い、それを薄膜化する際に、結晶構造を持たない非晶質(アモルファス)構造とし、さらに磁界をかけながら材料を作成することで特定の方向に特性をそろえることが可能であることを明らかにした。

本研究で上記の方法を用いて作成された磁石薄膜の磁気特性を図1に示す。着目すべき特性は、外部磁界0(横軸0位置)において、高い磁化(縦軸値)を有していることである。

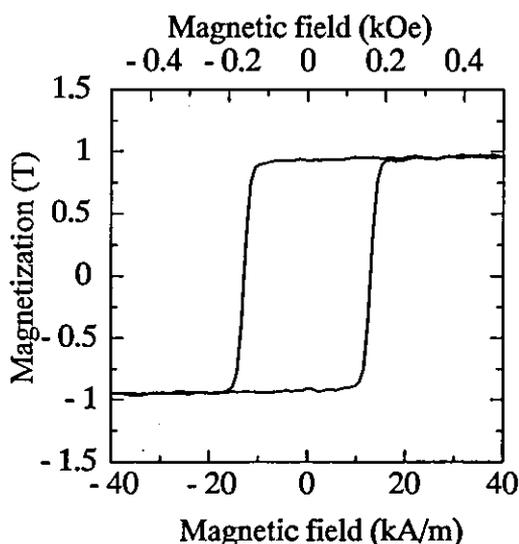


図1 作成された磁石薄膜の磁気特性

この特性を有する薄膜の実現により、微細なアクチュエータの実現の可能性が開かれたものと考えられる。

2. アクチュエータの作成

我々はこれまでに、磁界方向が時間とともに回転するいわゆる回転磁界を外部から与えることで、磁石に回転運動を起こさせ、アクチュエータ

を作成してきている。ここでもその方法に基づいたアクチュエータの作成を試みた。作成手法はすでに半導体LSIの作成などで実績のあるリソグラフィ法を用いた。これは写真製版と同様の方法で、レジストと呼ばれる薄い樹脂膜を表面にパターンを形成してコーティングした後に薄膜を形成し、樹脂部分を溶解除去することによりパターンニングされた薄膜を得るものである。

作成したアクチュエータの模式図を図2に示す。アクチュエータは長さ60ミクロン、幅30ミクロ

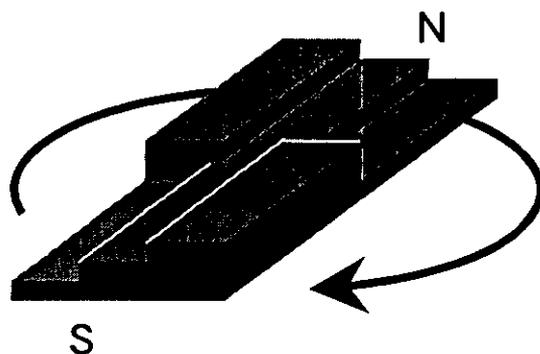


図2 作成したアクチュエータの模式図

ンで、階段状になった構造の最も厚い部分で厚さが12ミクロンとなっている。最も下の段の一部に磁石薄膜を用い、そのN極並びにS極が図時の方向についているために外部から回転磁界を与えることにより、プロペラあるいはスクリーのように回転することによって図の下方向への推進力を得るものである。

基本的な作成手順を図3に示す。ガラス基板の上にアルミニウムを一様にコーティング(a)した後、レジストをパターンニングして形成(b)した。その後、SmCo磁石薄膜1ミクロンと強度を保つための銅(Co)薄膜2ミクロンを密着性を向上させるためのチタン(Ti)薄膜1ミクロンをはさんで形成(c)した。その後、有機溶剤でレジストを溶解除去(lift-off)し(d)第1層パターンを得た。さらにその上に再びレジスト形成を行うが、この際、パターンをわずかにずらすことにより作成される薄膜の幅をわずかに減じ、さらに位置もオフセットされるようにした。(b)から(d)のプロセスを3回繰り返すことにより階段状の形状を得ることができた。ただ