

図3 アクチュエータの作成プロセス

し、2段目、3段目においては、SmCoは用いず、3ミクロンのCoと1ミクロンのTiの2層の膜を用いた。

この手法により作成されたアクチュエータの写真を図4に示す。多少の寸法ずれはあるものの、概略設計どおりのマシンが作成されていることがわかる。

このアクチュエータを図5に示すような装置内で動作させた。周辺のフレーム状のコイルは三次元コイルで任意の方向に回転磁界を印加することができる。アクチュエータは水を入れたシャーレ内に沈め、アクチュエータの動作の様子はコイル内に設置したマイクロスコープで観察した。このマイクロスコープは磁界に対して映像にノイズが入らないことを確認している。

実験の結果、回転磁界印加とともにアクチュエータは図6のように水中で回転し、設計どおりに泳動することが確認された。ここで与えた外部磁界は約20Oe(2mT)と微弱なものであるが、わずか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していることが明らかである。すなわち、数十ミクロンのサイズまで体積が小さくとも、磁石が発生できるトルクは表面で発生する摩擦力を上回っていることが示された。

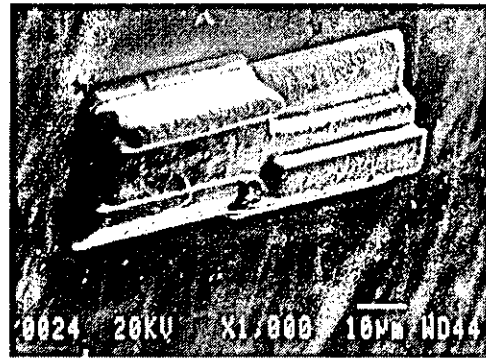


図4 作成されたアクチュエータの電子顕微鏡写真

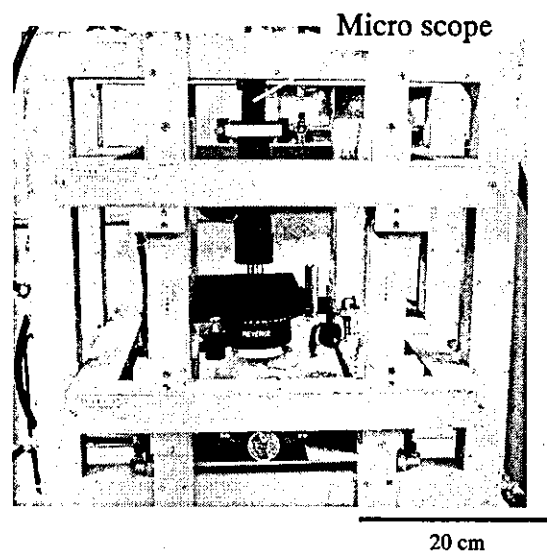


図5 動作確認実験装置

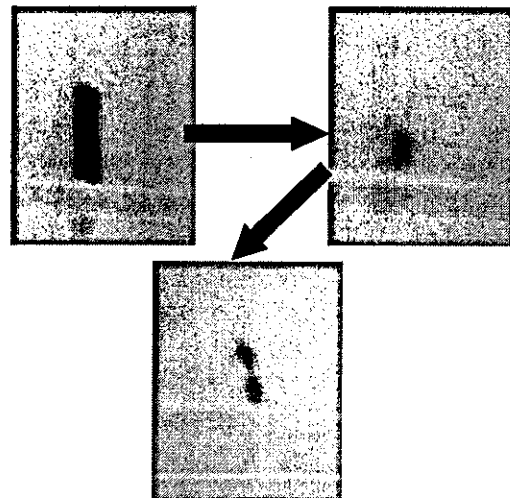


図6 アクチュエータの動作の様子

(倫理面への配慮)

現在の研究は基礎研究の段階にとどまっており、人体あるいは動物を利用した実験の予定はないため、倫理面への特段の配慮は行っていない。また、実験の今後の発展を考えても、我々が医学的実験を行う予定はなく、倫理面の配慮が必要な実験を行う予定はない。

## C. 結論

微小な医療機器を実現し、ワイヤレスで駆動する方式として、磁気を利用する方法は多くの方式の中でも特に有望であると考えられる。しかしながら磁気による発生力は磁性体体積に比例するため、小型化とともに小さくなる。しかしながら、本報告で示したように形状の工夫や動作手法によっては、数十マイクロサイズのマシンを 2mT 程度の弱磁界で動作させることが可能であることを明らかにした。この知見は、今後の新たな医療機器開発において極めて重要な知見であると考えられる。

## D. 研究発表

学術論文

1. Yamazaki A, Sendoh M, Ishiyama K, Arai K I, Kato R, Nakano M, Fukunaga H: Wireless micro swimming machine with magnetic thin film. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 272-276: e1741 - e1742, 2004.
2. 山崎彩, 仙道雅彦, 石山和志, 荒井賢一 : らせん型磁気マイクロマシンの泳動特性に対するらせん長の影響. *日本応用磁気学会誌*, 28: 632-635, 2004.

## E. 知的所有権の取得状況

なし

#### 研究要旨

気管支や消化器などの管腔を介して病変に到達して診断・治療を行うため、体外からの磁気誘導装置によって牽引される微細把持鉗子の開発、並びに細径カテーテルに挿入可能な微細内視鏡の開発を始めて3年目の本年度では、磁気誘導装置によって牽引される微細把持鉗子によって切除粘膜を確実に把持、牽引するために、昨年度の検討結果を基に把持部の改良を行い、臨床試験を前提としたミニプタによる動物実験により、その有効性、安全性を確認した。また、把持部操作用鉗子については、3ブロックに分割可能な構造にして、洗浄性を向上させた。

さらに、国立がんセンター内の倫理審査委員会の承認を得て臨床試験を開始し、これまで7例に使用してその有用性を確認するとともに、今後改良すべき点も明確にした。

次に、微細内視鏡では、昨年度の検討結果を基に、外径0.8mmを維持しつつ、画素数3000本を有する画像伝達用光ファイバー束の周囲に、照明用光ファイバー束を配置した後、押出成形により合成樹脂を埋め込む方法の改良検討を行った。

また、前記微細内視鏡を発展させた形として、磁気誘導可能で外径0.5mmとさらに細径化した微細内視鏡の開発に着手し、基本概念を検証するために作製した実験機により、磁界発生装置を用いて、湾曲動作が可能であることを確認した。

#### A. 研究目的

研究3年目の本年度では、磁気誘導微細把持鉗子（以後磁気アンカーとする）に関しては、磁気アンカーを用いた内視鏡的粘膜下層剥離術（以後ESDとする）の臨床試験を実施し、動物実験レベルから人体への適用へと、より製品化に向けた開発を行う。

このため、昨年度の動物実験等の検討結果を基に、臨床試験に使用するための最終検討として、粘膜に対してより確実に装着可能な把持部先端形状の検討を行い、試作品を作製して動物実験を行い有用性、安全性を確認する。

さらに、臨床試験先とした国立がんセンター内の倫理審査委員会の承認を得た後、前記試作品を基に作製した臨床試験品を用いて臨床試験を行い、人体に使用した場合の安全性、有用性を確認する。また、動物実験との違い等によ

る改良点を明確にする。

また、磁気アンカーを病変部に装着するための把持部操作用鉗子についても製品化に向けて洗浄性等の改良を行う。

次に微細内視鏡に関しては、前年度の検討結果を基に、外径0.8mmを維持しつつ、画像伝達用光ファイバー束の周囲に、照明光の伝達と挿入部の補強を目的として照明用光ファイバーを樹脂で埋め込む方法のさらなる検討を行い、カテーテル等への挿入抜去に対して、十分な強度を有する微細内視鏡の開発を進める。

また、本年度から前記微細内視鏡を発展させた形として、脳腫瘍等の治療への応用を目指して、磁気誘導可能で外径0.5mmに細径化した微細内視鏡の開発に着手し、その基本概念の検証として、実験機を作製して磁界発生装置を用いて湾曲動作確認を行う。

## B. 研究方法

### 1. 磁気アンカー及び把持部操作用鉗子の開発

昨年度の研究結果からアンカー部及び連結部は前年度の形状、材料を踏襲し、把持部の改良として、病変部に把持部を固定するときに、先端の爪同士で、粘膜を嚙切つて容易に外れないように、爪同士が当接する部分に隙間を持たせた形状の検討を行う。

次に、上記を基に試作品を作製して、ミニブタによる動物実験で有用性、安全性を確認する。

上記動物実験結果により、有用性、安全性を確認した後、臨床試験先として国立がんセンター内の倫理審査委員会の承認を得て臨床試験を行う。

また、把持部操作用鉗子については、洗浄性を考慮して、いくつかのブロックに分割可能な構造を検討する。

#### (倫理面の配慮)

動物愛護の観点から、動物実験に使用するミニブタは必要最小限に留めるようにした。

また、人体へ適用する場合は、磁気誘導装置を含めて、全く新規の装置を新たな概念で試験するため、前記のように臨床試験先である国立がんセンター内の倫理審査委員会の承認を得ることを必須条件とした。

### 2. 微細内視鏡の開発

微細内視鏡については、前年度の検討結果を基に、外径 0.8mm を維持しつつ、画像伝達用光ファイバー束の周囲に、照明光の伝達と挿入部の補強を目的として照明用光ファイバーを樹脂で埋め込む方法の改良案を検討する。

その一案として、図 1 に示すように、数本の照明用光ファイバーを束ねてその外周を樹脂で被覆して 1 本の照明用光ファイバー束を作製し、同様なファイバー束を複数作製して、芯

線の周りに巻きつけ、その外周から外皮樹脂を押し成形で被覆する方法の検証を行う。

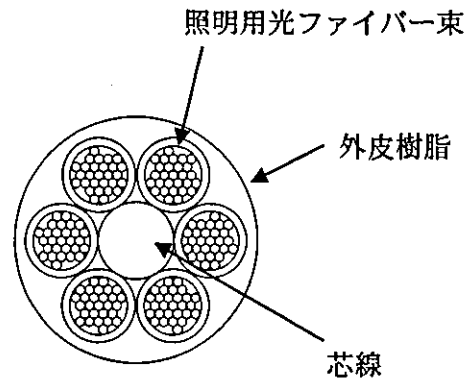


図 1: 照明用光ファイバー配置図

さらに、本年度から着手した外径 0.5mm の微細内視鏡については、 $\phi 0.25\text{mm}$  の画像伝達用光ファイバー束の先端に磁性ステンレスからなるパイプを固定した実験機を作製し、磁界発生装置内に入れて、湾曲動作が可能か検証する。

## C. 研究結果

### 1-1. 磁気アンカー開発

#### ①磁気アンカーの把持部

図 2 に示すように、爪当接部分に隙間を設けた試作品を作製した。

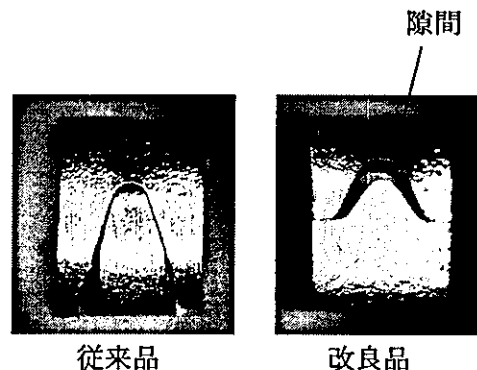


図 2 把持部先端形状

上記形状の把持部を用いた磁気アンカーを使用した動物実験の結果、自重並びに磁界発生装置により牽引された状態で外れることなく安全性、有用性が確認された。

## ②把持部操作用鉗子

全体像を図3に示す。

有効長 1,050mm、鉗子チャンネル内径 2.8mm の内視鏡に使用可能なように、挿入部の外径は 2.6mm、全長は、2070mmとした。

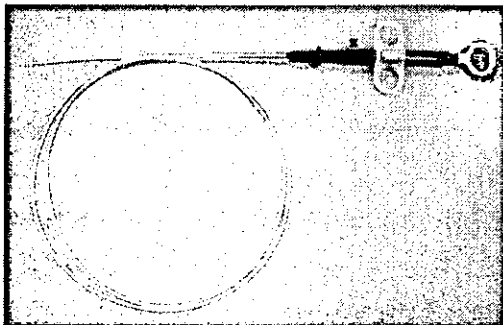


図3 把持部操作用鉗子全体像

また、把持部操作用鉗子は、図4~6に示すように挿入チューブ部、シャフト部、ハンドル部の3つのブロックに分割可能な構造にした。

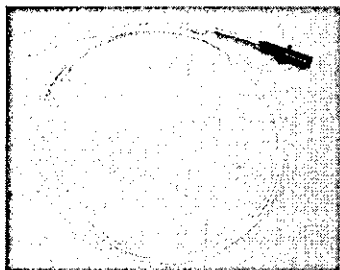


図4 挿入チューブ部

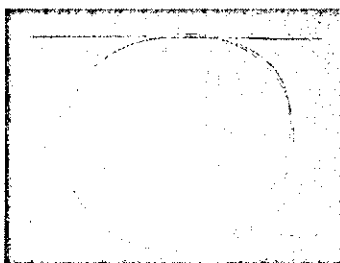


図5 シャフト部

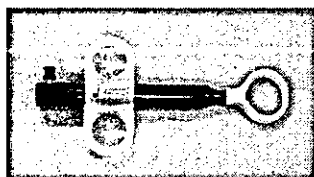


図6 ハンドル部

これにより、血液等がチューブ内に浸入しても、挿入チューブ部からシャフト部が取り外せるため、洗浄液等が挿入チューブ内やシャフト部に浸入し易くなった。また、ハンドル部からシャフト部が取り外せることで、ハンドル部やシャフト部が個別に洗浄可能になった。

## 1-2 臨床試験結果

前記動物実験結果を受けて、臨床試験先とした国立がんセンター内の倫理審査委員会の承認を得て、昨年11月より臨床試験を開始し、現在まで、7症例、合計11個の磁気アンカーを使用した。

使用中は、牽引時や自重でも外れることはなく、また、術後、切除病変を回収するときも病変から抜け落ちることはなく、すべて回収可能であった。

また、部位的にこれまでESDの対象にならなかった胃体部大弯前壁の病変が、磁気アンカーの牽引により、ESDが可能となったことで、磁気アンカーの有用性が確認された。

一方、改良すべき点として、以下の点が挙げられた。

- ①小弯側の病変部を切除する場合に、内視鏡の挿入可撓管に磁気アンカーの連結糸が絡まって、かえってESDの妨げになる。
- ②切除が進むに連れて、アンカーが対向壁に当たって、それ以上の牽引が出来なくなる。
- ③アンカーの自重だけで缶のフタをめくり上げた状態になり、筋層まで持ち上げてしまう状況等が発生した。

## 2. 微細内視鏡の開発

### 2-1. 照明用光ファイバーの外皮樹脂による埋め込み検討

今回長さ1mの照明用光ファイバーを数本束ねて、合成樹脂で被覆した光ファイバー束を作製し、それを6束、 $\phi 0.25$ の芯線に巻きつけ

た後、押し出し成形により、ポリエチレンを被覆した。

図7に示すように、外径0.8mm以下を維持しつつ、外周にポリエチレンを被覆することが可能であった。

しかしながら、中心の芯線を抜去するときに、ファイバーの折れが発生し、導光が可能な長さとしては、10cm程度になった。



図7 微細内視鏡挿入部

#### 2-2. 外径0.5mm 微細内視鏡

外径0.5mmの微細内視鏡の基本動作を検証するために、外径0.25mmの画像伝達用光ファイバー束の先端に、磁性ステンレスのパイプを固定した実験機を作製した。

それを磁界発生装置により磁力をかけると、磁性ステンレスが牽引されて、前記画像伝達用光ファイバー束が折れることなく、湾曲可能であることを確認した。

### D. 考察

#### 1. 磁気アンカー及び把持部操作用鉗子

これまで実施した臨床試験結果から、磁気アンカーで病変部を牽引することで、従来ESDでは切除不可能とされた部位でも、ESDが可能となり、ESDの適用範囲が広がると考えられる。

一方、磁気アンカーの糸が内視鏡の挿入可撓管に絡まることで、かえってESDの妨げになることや、磁気アンカーの全長(約40mm)が長すぎて、胃内の対向壁に当接して牽引できなくなることもあり、今後は、連結用の糸を短くするような改良を進めていく必要がある。

また、アンカーの自重でも病変部が捲れあがることから、今後アンカーの小型化や牽引方向を所望の方向に制御し易くすることも検討する必要がある。

次に、把持部操作用鉗子については、3つのブロックに分割して洗浄性を高めることは可能になったが、今後、医療現場でより容易に、確実に着脱が行えるように接続構造の改良を行う必要がある。

### 2. 微細内視鏡

#### 2-1. 外径0.8mm 微細内視鏡

今回、検証した方法では、芯線の抜去時に照明用光ファイバーの折れが発生したことから芯線を使用せず、画像伝達用光ファイバーに直接照明用光ファイバー束を巻き付けることなどを行うことにより、照明用光ファイバーの折れが避けられ、さらに長尺の挿入部が作製可能と考えられる。

#### 2-2. 0.5mm 微細内視鏡

基礎実験機により、湾曲動作が可能であることが確認されたことから、今後は、先端部に磁性ステンレスを用いた場合の内視鏡先端部としての形状検討を進めると共に、先端部に結像光学系を設けることや画像伝達用光ファイバーの被覆等を検討することにより、内視鏡としての機能を持たせて、より実用化に近づける必要がある。

### E. 結論

#### 1. 磁気アンカー及び把持部操作用鉗子

磁気アンカーの把持部先端の形状を改良した試作品を用いたミニブタによる動物実験を行った結果、臨床試験に適用可能と判断し、臨床試験先である国立がんセンターの倫理審査委員会の承認を得て、臨床試験を開始した。

これまでの臨床試験の結果として、従来の方

法では ESD の対象外とされた部位の切除が可能となったことで、磁気アンカーにより ESD の適用拡大が示唆された。今後、連結用の糸を短くすることなどの改良を行うことで、さらに、円滑な ESD が行えるようになると期待できる。

また、把持部操作用鉗子については、3つのブロックに分けることで、洗浄性が向上した。

## 2. 微細内視鏡

0.8mm の微細内視鏡では、あらかじめ照明用光ファイバー束を作製して、それを芯線の周りに巻きつけて外皮樹脂を押出し成形により被覆することで、外径 0.8mm を維持しつつ、照明用光ファイバーを内蔵した内視鏡挿入部ができる可能性があることを確認した。

今後、作製方法の改良を進めることで、照明用光ファイバーを内蔵した、より長尺の微細内視鏡の挿入部が作製可能と考えられる。

また、0.5mm の微細内視鏡では、基本動作の確認として、0.25mm のファイバー束の先端に磁性ステンレスを取り付け、磁界発生装置により牽引することで、湾曲可能であることが確認された。これにより、磁力により湾曲可能な外径 0.5mm の内視鏡が作製可能であることが示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

なし

## H. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

出願中の特許：5 件

出願番号 2004-112287 (国立がんセンターとの共同出願)

出願番号 2004-246768 (国立がんセンターと

の共同出願)

出願番号 2004-261329 (国立がんセンターとの共同出願)

出願番号 2004-261330 (国立がんセンターとの共同出願)

出願番号 2004-261362 (国立がんセンターとの共同出願)

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

以上

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 玉川克紀 株式会社 玉川製作所

研究要旨

胃の内視鏡的粘膜切除術を補助するため、微細鉗子に連結された磁性体を誘導する磁界発生装置について、早期の実用化を目指した研究を行った。

臨床試験に使用するための装置を、前年度までの研究から得られた知見を基礎として、臨床業務に従事している分担研究者と協議を重ねて作成した仕様に基つき、開発した。

試作した装置について、発生磁界の測定、連続通電試験を行い、作成した仕様が満足されていることを確認した。

さらに、この装置を使用した動物実験が行なわれ、安全に手技が完遂できることが確認された。

これらの確認を行ったうえで、基本性能を維持しつつ、体が接触する可能性がある箇所にクッションを設けるなどのより安全性に配慮した臨床試験用の装置を製作した。

現在臨床試験が開始されているが、この過程を通して高度な機器装置の開発を行っていく。

B. 研究目的

体腔を介した医療手技は、多くの患者にとって、肉体的・精神的・経済的負担の軽い低侵襲な医療手技であるが、器具の限界と手技の難度により、適応が限られ、普及が制限されている。

微細鉗子やカテーテルの一部に磁性体を使用し、外部から磁気を作用させて、医療手技を補助することは、これまでの難点を解決し、体腔を介した医療手技を普及させることに有効であると考えられる。

体腔を介した低侵襲な医療手技が普及すれば、検診の受診を促し、低侵襲に早期発見・早期治療が行われ、国民の健康寿命の延伸が実現すると思われる。

胃の内視鏡的粘膜切除術において、病変を把持する鉗子に接続された磁性体に磁気を作用させて助手の手のように病変の切除を補助する微細鉗子（以下、磁気アンカーと記述）を誘導する手技は、これまでの動物実験を主体とした研究において、高い有効性が実証されてきた。

磁気アンカーを誘導する手技の早期の実用化は、適応となる患者の侵襲を低減するために重要であるので、本年度は、臨床試

験に用いるための磁気アンカーを誘導する装置の開発を中心とした研究を行った。

また、この過程を通じて、より高度な磁気誘導装置の開発についても、実際の医療手技に即した重要な知見を多く得ることが期待でき、その開発を加速すると思われる。

C. 研究方法

臨床試験に使用するための基本的な磁気アンカー誘導装置の構成は、昨年度に動物実験を繰り返し行ない、その結果に基づき改良を加えてまとめていった装置と同じである。この装置は上下に2つの磁界発生用の電磁石を備えており、上方に磁気アンカーを牽引する場合には上方の電磁石にのみコイル電流を通電して使用し、下方に磁気アンカーを牽引する場合には下方の電磁石にのみコイル電流を通電して使用する。また、磁気アンカーの牽引方向の制御は、磁気アンカーがおよそ電磁石の中心に向かって牽引されるので、ベッドに設けられた体軸および体側方向の水平2方向にスライド移動させる機構により、患者の体全体を移動させることにより行う。



臨床業務に従事している研究者と協議して作成した、臨床試験に使用する磁気誘導装置についての仕様の主要な変更点は、これまで電磁石の磁極面より16cm下方からしか挙上できなかった磁気アンカーを20cm下方からでも挙上できるようにすることであった。

これは、子豚(体重40kg程度)を使用した動物実験の場合と比較して、患者が体の横側を下向きにして手術を受ける場合には、電磁石と胃の距離が遠くなることが予想されるためである。

なお、磁気アンカーを使用した医療手技が普及するためには、通常の内視鏡室に既に配備されている100V・15Aのコンセントからの電力供給で使用できる装置を開発することが大きな課題の一つであったが、臨床試験に最初に使用する装置としては、使用電力にはこだわらず、確実に磁気アンカーの挙上ができることを優先した装置を開発することとした。

電磁石は、コイル電流を多く流すほど、大きな磁界を発生するが、通電可能な電流の上限はコイル抵抗の発熱に起因する温度上昇で制限される。通常は、コイル線の温度がコイル線の絶縁皮膜の耐熱温度より下回ることが必要である。しかし、臨床試験では、電磁石の表面が患者の体に接して使用される可能性もあるので、電磁石の表面が、長時間連続して使用しても、低温やけどの恐れが少ない40℃以下に保たれることが重要な仕様の一つに加えられた。

また、装置の重量が、臨床試験が行われる国立がんセンターの内視鏡室の床耐荷重300kg重/m<sup>2</sup>で設置可能であることも必要であった。

以上のことを踏まえ、次のような試験を行った。

- ① 臨床試験用装置の上部用電磁石の発生磁界の測定
- ② 臨床試験用装置の上部用電磁石による挙上可能距離の測定
- ③ 臨床試験用装置の上部用電磁石の連続通電試験(温度測定)
- ④ 臨床試験直前装置を使用した動物実験

(倫理面への配慮)

動物愛護上の配慮から、動物実験は必要最小限の実験数にとどめた。また、臨床試験にあたっては、試験を行う国立がんセンター側の研究者が同センター内倫理審査委員会の承認を得、当方は国立がんセンター側研究者とともに臨床試験中の機器装置の運用等を行うものとした。

#### D. 研究結果と考察

##### 1. 臨床試験用装置の上部用電磁石の発生磁界の測定

臨床試験用装置に使用した磁気発生部は、これまでの動物実験で使用されたものと同様に、図1に示される構造の単盤型電磁石装置である。

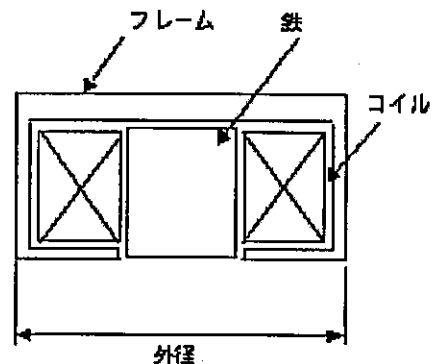


図1 単盤型電磁石装置の断面図

臨床試験に使用される装置において、下方に配置される電磁石は、前年度の報告書においてType.Dと記載した特性のものを用いた。上部に配置される電磁石として、新しく開発したものは、Type.Eと記載して説明することとする。

表1 単盤型電磁石の比較

	重量(kg)	外径(mm)	厚さ(mm)	定格電流(A)	消費電力(kW)
Type.D	165	φ400	200	30	0.9
Type.E	420	φ550	253	30	1.8

図2に示す磁界分布は、各電磁石の表1に示した連続通電可能な定格電流を流したときのものである。

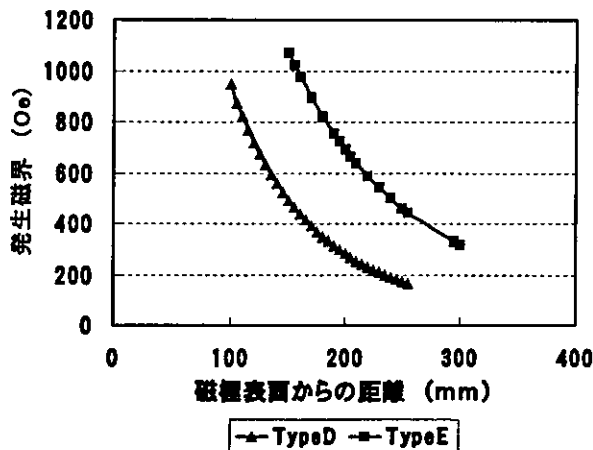


図2 単盤型電磁石装置の中心軸上磁界分布の比較

2. 臨床試験用装置の上部用電磁石の挙上可能距離の測定

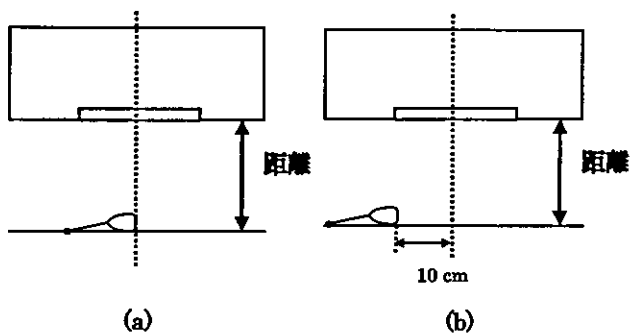


図3 挙上可能距離測定の様式図

臨床試験で使用される単盤型電磁石において、これまで動物実験で使用し、また臨床試験でも使用される磁性ステンレス性の流滴型磁気アンカーについて、どこまで挙上が可能かを調べるための実験を行った。

実験方法は、次の2通りである。

(ア) 磁気アンカーを、磁極面の下方の水平面に、先端が単盤型電磁石の中心軸上に位置するように設置する。単盤型電磁石に連続通電が可能な最大電流を通電したときに、磁気アンカーの挙上が行われる限界の単盤型電磁石の磁極表面と磁気アンカーを設置した水平面との距離を測定する。

(図3(a))

(イ) 磁気アンカーを、磁極面の下方の水平面に、先端が単盤型電磁石の中心軸上から10cm離れたところに位置するように設置する。単盤型電磁石に連続通電が可能な最大電流を通電したときに、磁気アンカーの挙上が行われる限界の単盤型電磁石の磁極表面と磁気アンカーを設置した水平面との距離を測定する。(図3(b))

表2 挙上可能限界距離

電磁石	挙上可能限界距離	
	中心軸上(実験ア)	X=10cm(実験イ)
Type D	18cm	16cm
Type E	25.5cm	24cm

実験結果を表2に示すが、臨床試験用に新しく開発したType Eの電磁石は、20cm以上離れたところからの距離でも磁気アンカーの挙上が可能であり、仕様を満足している。

ただし、上述した挙上可能限界距離の評価方法は、開発の過程で便宜的に使用した方法であり、実際の挙上可能限界距離は、磁気アンカーの向きや磁気アンカーが載っている台の傾斜や前もって磁気アンカーに加えられた磁界の方向などによって大きく異なる。

例えば、糸の固定点が同じでも、図4に示すような磁気アンカーを上から見たときの初期配置によって、挙上可能限界距離や磁気アンカーが挙上される向きは異なる。

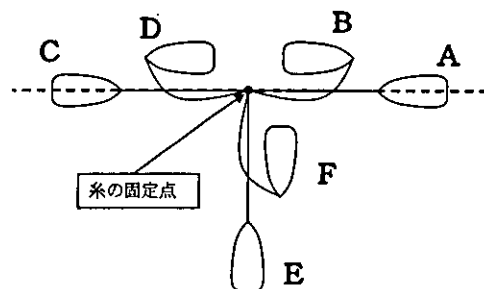


図4 磁気アンカーの初期配置の例

磁気アンカーの尾部が挙上される条件では、挙上可能限界距離は小さくなってしまふので、必ず頭部が挙上されるように、磁気アンカーに磁石の特性をもつ材質を使用することも慎重に検討しているが、臨床試験で最初に使用される磁気アンカーとしては、生体内で使用することの適合性が広く認識されている磁性ステンレスが使用される。

なお、低消費電力で挙上可能限界距離を増加させる方法として、最初の短時間だけ大きなコイル電流を加える方法も検討したが、Type D の電磁石で最初だけ定格電流の2倍のコイル電流を流す実験を行ったところ、持続的な挙上可能限界距離を1～2 cm程度しか増加させる効果しか得られなかったため、この手法を用いた装置の開発は行わないこととした。

### 3. 臨床試験用装置の上部用電磁石の連続通電試験（温度測定）

Type E の電磁石について連続通電試験を行った結果を図5に示す。

電磁石の表面の温度は、磁界の影響を受けない銅-コンスタンの熱電対を用いて行った。熱電対の設置位置は、実測によって電磁石表面でもっとも温度が高くなる、中心より15cm離れた位置とした。

コイルの温度は、コイル線材料である銅の抵抗の温度係数が明確であるので、コイルの端子間の電圧を測定することにより調べることができる。

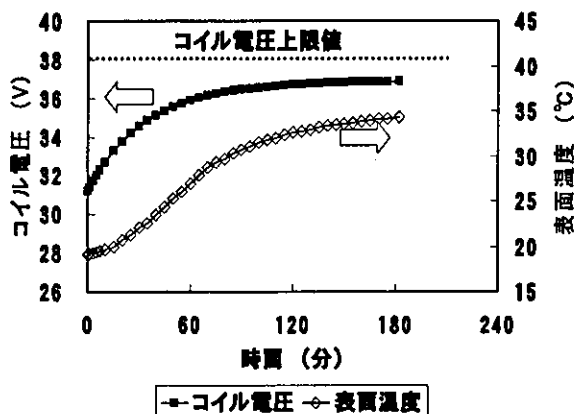


図5 連続通電試験の結果

連続通電試験におけるコイル電流は30 Aであり、電磁石に通水する冷却水の流量は4.8リットル毎分、冷却水の電磁石への入り口温度は18.3℃で行った。

連続通電試験の結果を図5に示す。

長時間連続通電しても、コイル電圧は、コイル線材の耐熱温度よりも十分に低い90℃に対応する38Vに到達しないこと、電磁石の表面は低温やけどの心配が少ない40℃にも到達しないことを確認した。

臨床試験用装置には、冷却水の流量センサが設けられており、冷却水が通水されていなければコイルに電流が供給されない機構が備えられている。

### 4. 臨床試験直前装置を使用した動物実験

臨床試験を想定した仕様による磁気アンカー誘導装置（臨床試験直前装置）を使用した動物実験を行い、胃の粘膜を切除する医療手技が安全に完遂された。よって本装置の基本性能を維持しつつ患者への使用を配慮した臨床試験用装置を製作した。

ただし、磁気アンカー誘導装置の使用を開始した最初の段階で、電気メス用のペダル（足踏み）スイッチについて、ペダルから足を離しても、ペダルを踏み込んだ状態が持続するという誤動作が発生した。

電気メス用のペダルスイッチの位置を電磁石から遠ざける方向に変更することで、電気メスの誤動作はそれ以降まったく発生せずに、医療手技が完遂された。

電気メス用のペダルスイッチの誤動作の原因調査を次のようにして行った。

電気メス用のペダルスイッチを大型の空芯（コイルの内側に鉄などの強磁性体の磁極をもたない）平行配置コイルの中に設置し（図6）、ペダルが踏まれた状態ではないのに、磁界を増加させていくことでペダルが踏まれた状態と同じような電気的な状態になるときの磁界の大きさの閾値と、その後で磁界を減少させていくことで正常な状態に復帰するときの磁界の大きさの閾値を、さまざまなペダルに加える磁界の方向について測定した。

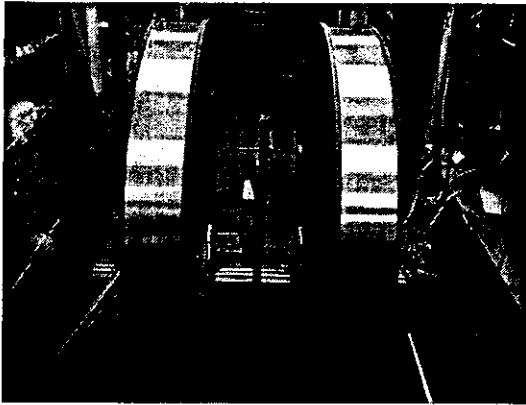


図6 ペダルスイッチの誤動作再現試験を行った装置の概観

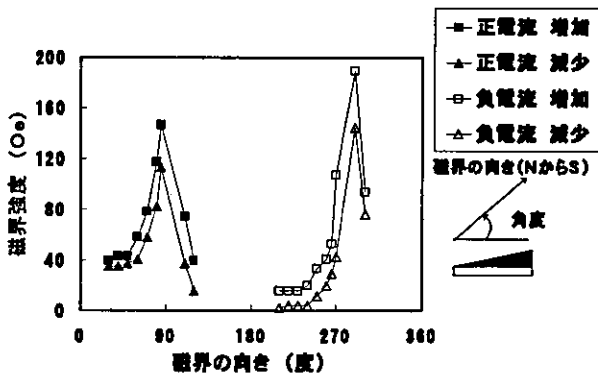


図7 ペダルスイッチの誤動作再現試験の測定結果

図7の測定結果に示したように、磁界の方向がペダルの上面と平行で、奥側から正面にNからSの方向を向く外部磁界があるときには、わずかに2 Oe程度でも、ペダルが踏み込まれていないのにペダルが踏み込まれた状態を持続してしまう誤動作が発生してしまうことがわかった。

一方、臨床試験用装置の上部コイルに最大電流(30A)を通電したときの漏れ磁界の測定結果を図8に示す。

図8では一平面の片側だけの漏れ磁界の分布が示されているが、電磁石の中心軸(図8で0mと示されているところ)を回転対称の中心軸として、すべての方向に同様な漏れ磁界が発生している。

そして、また、誤動作が発生した磁界の方向および大きさも、図7に示した測定結果と一致するものであった。

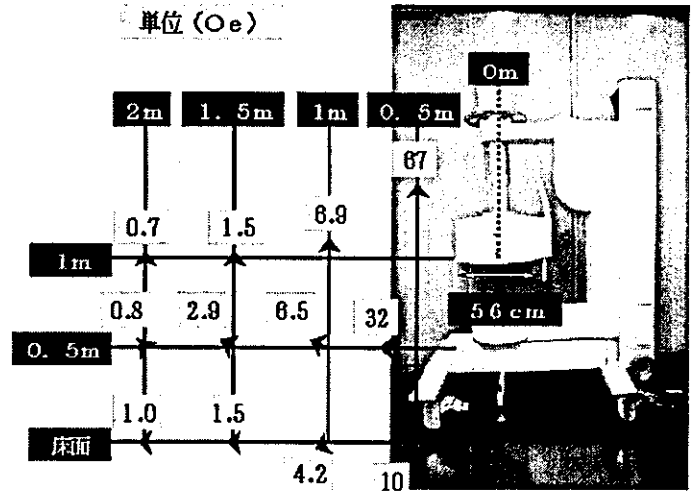


図8 臨床試験用装置の漏れ磁界分布

このペダルスイッチは、可動部分に永久磁石を備えており、磁気的な作用で動作する機構を持つために、漏れ磁界の影響で誤動作が発生しやすい。

磁気的に作用する動力としては、磁気トルク(方位磁石が北を向くように作用するような回転力)と磁気並進力(磁石に鉄が吸着するような力、磁気アンカーの原理)があり、外部磁界の大きさと、磁気並進力については外部磁界の大きさの勾配も影響する。

磁界の影響を受けにくいペダルスイッチを取り寄せて、図6に示した装置で動作試験を行ったところ、様々な方向について、約200 Oeおよび約40 Oe/cmの磁界を作用させても、まったく誤動作が発生しないことを確認した。

臨床試験ではこのペダルスイッチが使用される。

## 5. 実際に臨床試験に使用される装置の製作

実際に臨床試験に使用される装置として新しく製作した装置は、基本的な性能は維持しつつ、患者の体に接触する恐れのあるところにはクッションを設けることなどのより安全性に配慮を行った改良を加えた。

図9と図10に、実際に臨床試験に使用される装置の外観を示す。

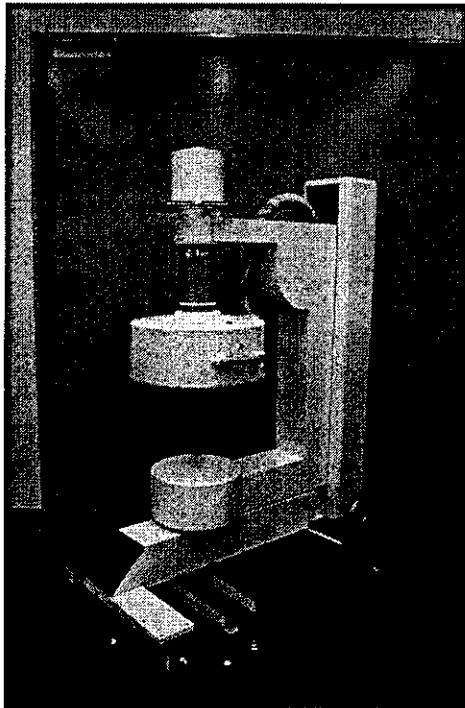


図9 臨床試験に使用される装置の外観

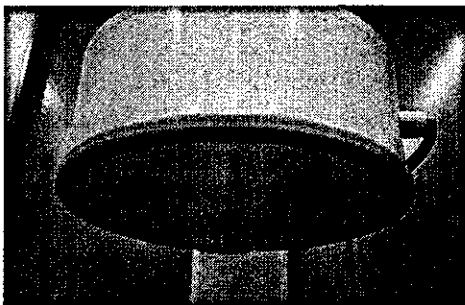


図10 臨床試験に使用される装置の上部コイルの外観

臨床試験に使用される装置の重量は、磁気アンカー誘導装置本体の重量が850kg、磁気アンカー誘導装置用電源の重量が83kgであり、臨床試験が行われる国立がんセンター中央病院の内視鏡室に設置可能である。

#### E. 結論

胃の内視鏡的粘膜切除術を補助するため、微細鉗子に連結された磁性体を誘導する磁界発生装置について、早期の実用化を目指した研究を行ない、臨床業務に従事している分担研究者と協議を重ねて作成した

仕様を満足する、臨床試験用の装置を開発した。

臨床試験から得られる貴重な知見を基本として、より多くの人に安全に医療手技を行うことが可能な装置の研究開発を継続して行なっていくことを希望する。

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許出願

なし

##### 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・カテーテルを応用した医療技術開発についての研究

分担研究者 荒井保明 国立がんセンター中央病院 放射線診断部 部長

研究要旨

経頸静脈経肝的腹水—静脈シャント造設術用留置カテーテルの逆流防止機能を開発し、臨床試験によりその安全性、臨床的有効性を評価した。臨床試験は継続中であるが、安全性、操作性、強度、機能は許容されるものであり、抗血栓性の向上が今後の課題と判断された。

A. 研究目的

腹水の静脈還流法として新たに開発された経頸静脈経肝的腹水—静脈シャント造設術（TTPVS: Transjugular Transhepatic Peritoneal-Venous Shunt）に使用する留置カテーテルの逆流防止機能を開発し、その安全性と有効性を臨床試験により評価する。

B. 研究方法

経頸静脈経肝的腹水—静脈シャント造設術は、すでに IVR の確立した手技となっている経頸静脈経肝的門脈—静脈シャント造設術（TIPS）に準じて頸静脈から肝静脈を介して肝静脈末梢の肝実質を穿破して腹腔に至るルートを作成し、ここに静脈系から腹腔方向への血液の流出を制御する逆流防止機能を有す 10Fr 径のカテーテル（TTPVS カテーテル）を留置するものである。この機構により、腹腔内に貯留した腹水は腹水—中心静脈の圧較差により静脈系に還流する。TTPVS カテーテルの具備すべき条件としては、挿入に際し 0.035 inch ガイドワイヤーと 12Fr イントロデューサーを用いるため、1) 0.035 inch ガイドワイヤーが内腔を容易に通過し、かつ 12Fr イントロデューサー内を容易に通過できる外径の範疇、2) 僅かな腹水と中心静脈圧の圧格差（5～20 cm 水柱）で確実に機能する逆流防止機能、3) 長期の血管内留置において血栓の付着による閉塞あるいは逆流防止機能の障害が発生しないの 3 点であり、これらの条件を満足することを目的に逆流防止機能を有した弁構造の開発を行った。なお、腹水は頸静脈より腹腔に留置さ

れたカテーテル内を上行し、右房近傍でカテーテルのサイドホールより上大静脈内に還流するため、側孔弁を基本型として検討を行った。また、本器材ならびに手技全般の安全性ならびに有効性を評価するために第 I/II 相臨床試験（primary endpoint：安全性の評価、secondary endpoints：臨床的有効性の評価、有害事象の発現頻度と程度、予定登録数 33 例）を行った。なお、対象は、1) 難治性腹水を有し、その腹水による症状が患者の QOL を低下させる原因となっている、2) CT により上大静脈、肝静脈の開存が確認されている、3) 腹腔試験穿刺により、腹水の性状が淡黄色、清明であることが確認されている、4) 主要臓器機能が保持されている、5) P.S. (ECOG)：0, 1, 2, 3, 6) 4 週間以上の生存が見込める、7) 患者本人から文書による同意が得られている、の適格条件を満たす症例とした。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言を遵守し、これをプロトコールに明記の上、文書を用いて説明を行い患者本人から文書により同意を取得した。また、プロトコールは日本血管造影・IVR 学会倫理委員会ならびに施設の施設倫理審査委員会あるいは IRB にて承認を得た。個人情報の保護については、試験の信頼性を確保するためオンライン登録時にのみ個人情報を使用し、以後はすべて試験番号—症例登録番号のみで運営することとした。

C. 研究成果

複数の実験の結果、側孔弁は、右房に一

致する部位に設けた複数の側孔を薄い被膜様のシートで覆い、その被覆シートの側孔に一致しない部位にスリットを設けることにより、腹水が流出する場合には被覆シートがカテーテルから浮上し、スリットを介して静脈内に流出し、かつ腹水と中心静脈の圧較差が消失あるいは逆転した場合には、被覆シートがカテーテルに圧着されて血液がカテーテル内に流入しない構造とした。被覆シートの素材ならびに厚さについては、留置操作における必要強度も考慮して種々の候補を検討し、最終的に2 cm水柱圧力で機能する側孔弁を完成した。なお、カテーテルならびに側孔弁は抗血栓性の点から、全体を親水性ポリマーを塗布した。第I/II相臨床試験にはこれまでに14例が登録され、カテーテル自体の操作性は良好であり手技的成功率14/14、臨床症状改善率13/14で、有害事象としてカテーテル周囲のフィブリンシース形成3/14が見られたが、重篤な有害事象の発現はなかった。なお、フィブリンシース形成を見た3例はいずれも血小板数50万以上であり、担がんによる血液凝固能の亢進の存在が疑われた。

#### D. 考察

TTPVS カテーテルの逆流防止機構については、その操作性ならびに強度の点で臨床使用に十分耐えうるものであり、また臨床的に許容される2 cm水柱で機能するという点からも、側孔弁としての基本構造は獲得できたと考えられる。また、臨床試験については、未だ試験途中であり評価には時期尚早であるが、安全性に大きな問題はなく、腹水減少についての効果も十分高いことが見込まれる。ただし、有害事象として認められたカテーテル周囲のフィブリンシースについては、カテーテルならびに逆流防止機構の抗血栓性が不十分であることを示すものであり、より抗血栓性に優れた素材あるいはコーティングの開発が必要と考えられた。なお、このような素材やコーティングの開発は、高頻度に血液凝固能の亢進が見られる担がん症例の治療に広く応用可能なものと考えられた。

#### E. 結論

経頸静脈経肝的腹水—静脈シャント造設術用留置カテーテルの逆流防止機能を開発した。臨床使用が可能であったが、抗血栓性の向上が今後の課題である。

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Tateishi U, Nestor L. Muller, Johkoh T, Onishi Y, Arai Y, Satake M, Matsuno Y, Tobinai K: Primary Mediastinal Lymphoma. Characteristic Features of the Various Histological Subtypes on CT. J Comput Assist Tomogr 28: 782-789, 2004
- 2) Inaba Y, Kamata M, Arai Y, Matsueda K, Aramaki T, Takaki H: Cervical oesophageal stent placement via a retrograde transgastric route. The British Journal of Radiology 77: 787-789, 2004
- 3) Inaba Y, Arai Y: Transcatheter arterial embolization for external iliac artery hemorrhage associated with infection in postoperative pelvic malignancy. J Vasc Interv Radiol 15:283-287, 2004
- 4) 荒井保明: 緩和医療における狭窄対策. 臨床消化器内科 19(1): 81-89, 2004
- 5) 荒井保明: 大腸癌肝転移に対する肝動注化学療法的位置づけ. 大腸疾患 NOW 2005, (監修: 武藤徹一郎, 編集: 渡辺英伸, 杉原健一, 多田正大) 日本メディカルセンター: 93-99, 2005
- 6) 荒井保明: 消化器癌肝転移に対する動注化学療法. 臨床消化器内科 20(2): 189-197, 2005

#### H. 知的所有権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

経頸静脈経肝的腹腔—静脈シャント造設術に用いるTTPVSカテーテルについて、製造企業より日、独、伊、仏、米に申請中。

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発

分担研究者 佐竹 光夫 国立がんセンター中央病院 放射線診断部医長

研究要旨

本研究は画像診断や組織に用いられる鉗子・カテーテルの操作技術の標準化をはかり客観的に評価できる操作技術の開発を行うことで精度・効率の向上を目指すものである。

A. 研究目的

経皮的骨形成術は転移性骨腫瘍の治療として疼痛緩和に即効性があり、かつ、罹患骨の補強に役立つため、単独あるいは放射線治療の補助両方として適応が拡大しつつある。現在経皮的骨形成術に使用されている医療用のセメントには、①リン酸カルシウム系セメント、②PMMA(ポリメチルメタクリル酸アクリレート)系セメントの2系統がある。①は、生体適合性が良い利点がある一方で、固まるのが遅く、最高強度(80MPa)に達するのに時間を要する(1週間以上)。また、流動性が悪く、注入するには、ある程度のスペースが必要である。

②は流動性が良く、すぐに重合する(直ちに最高強度 100MPa に達する。)利点を有するが、モノマーに毒性があり、血圧低下・ショック等の死亡原因となることが報告されている。重合時、発熱(70~80℃)し、生体適合性は①に比べて低い。

経皮的骨形成術には、手技や操作性より主に②が使用されているが、硬化時間が早く(3~5分)、準備時間(操作余裕時間)が限られる。骨セメント(PMMA)自体は、X線透視下では見えにくく(現状は、硫酸バリウムを重合前に添加している)視認性(X線不透過性)が不良である。また、未反応 MMA モノマーの残留が生体毒性を惹起する可能性がある点を考慮し、操作性向上のために操作時間の延長と視認性(X線不透過性)が良好で、生体毒性を低減できる骨セメントの開発を行った。

B. 研究方法

・操作時間の延長:硬化時間の延長が操作時間の延長に影響する。すなわち PMM

A 粉末と MMA モノマーの混合による重合時間を制御することを意味する。重合による粘度の変化を測定し、粘度のへんかに最も影響する分子量を測定する。粘度の測定には溶融粘弾性測定装置 ARES を用いた。測定装置はティー・エイ・インスツルメント・ジャパン社製 ARES を使用。測定条件として、ジオメトリー:パラプレート7.9mmφ、動的測定(GAP=1.0mm)。SWEEP TYPE: TIME SWEEP。周波数:62.8rad/sec(10Hz)。ひずみ:1%設定。測定時間:30min。測定間隔:30S。測定開始温度:室温(27℃)。雰囲気:空气中(温調なし)。

分子量分布の測定には GPC を用いた。測定装置は、東ソー社製 SC-8010 システム、カラム Shodex KF-800D+KF-805L。測定条件は、溶離液:THF。温度:カラム恒温槽 40℃。流速:1.0ml/min。濃度:0.1wt/vol%。注入量:100μl。溶解性:不要成分有り。前処理:0.45μm フィルターろ過。検出器:示差屈折計(RI)。

・残存モノマー量測定方法

DSC(示差走査熱量測定装置)を用いて、発熱量を測定。測定装置は、セイコーインスツルメンツ社製 SSC5200 及び RDC220 を使用。測定条件:温度:23℃(40分 hold)。雰囲気:N<sub>2</sub>。流量:40ml/min。試料量:約 5mg。

(倫理面への配慮)

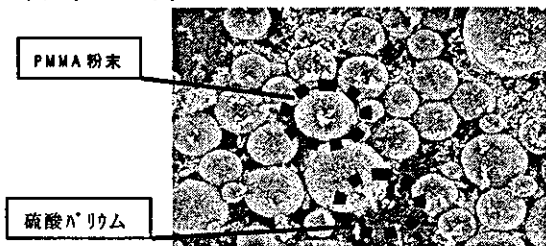
本研究での倫理面の配慮として動物実験では各動物実験施設の実験動物取り扱い倫理規定に準拠して行う。また、臨床応用症例では第三者の立会いのもとに口頭及び文章によるインフォームド・コンセントを行い、承諾書を作成する。さらに各施設での倫理委員会の承諾を得ることを基本とする。対象患者のプライ



パシーに対する配慮として個人を特定できる情報はすべて削除して使用する。

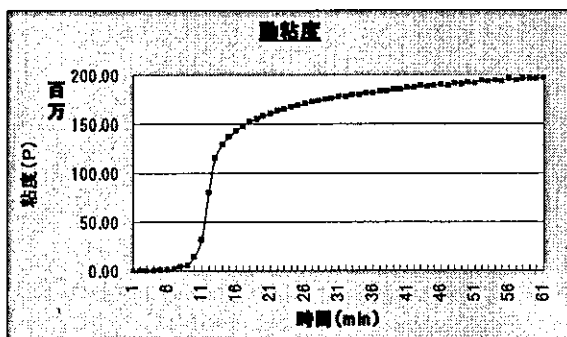
### C. 研究結果

粘度は、5分後には動粘度 580 万、7分後は動粘度 1 億 1,550 万、9分後は動粘度 1 億 5,000 万であった。(ガラス流動粘度は 10 万) 動粘度は、粘度平衡(硬化時間)は 10~11 分であることが判明し、注入可能時間(操作余裕時間)は、5~7 分が可能になった。開発した PMMA 粉末は、組成: PMMA+硫酸バリウム 28.8%+反応開始剤(PMMA 中含有)。分子量: 13 万。平均粒径: 45 μm であった。(図 1)



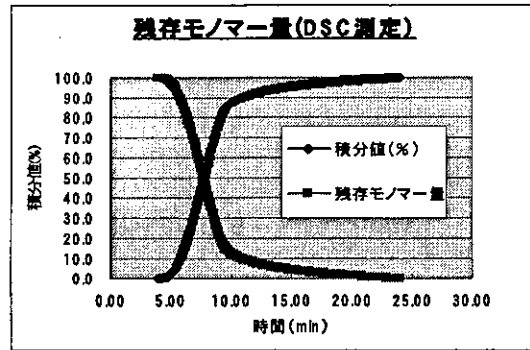
(図 1)

市販品(ZIMMER 社)と比較してX線不透過性(視認性)は良好で、混和液を 10ml シリンジにとり、手で容易に押し出せる時間である操作余裕時間は 5~7 分で、市販品の 3.5 分より延長した。混和開始後、温度がピークを示すまでの時間である硬化時間は 10 分で、混和開始後のピーク温度は 85℃で、市販品とほぼ同等であった。(図 2)



(図 2)

分子量は、硬化前は Mw (重量平均分子量): 138,000 で、Mn (数量平均分子量): 30,100、Mw/Mn (分子量分布): 4.6 で、硬化後は、Mw: 176,000 で、Mn: 47,800、Mw/Mn: 3.7 であった。残存モノマー量は 7分 45 秒後: 50%残存、9分後: 20%残存、14分 17 秒後: 5%残存、17分 37 秒後: 2.5%残存であった。(図 3)



(図 3)

### D. 考察

腫瘍の進展した状態である転移性骨腫瘍は、骨性疼痛のため担がん患者の quality of life に大きく影響する病態である。この疼痛緩和のため放射線治療が行われるのが一般的であるが、放射線治療は疼痛緩和の効果発現には即効性が低く、罹患骨の外圧に対する抵抗力の補強には寄与しない。経皮的骨形成術は疼痛緩和の効果発現には即効性が高く、かつ、罹患骨の補強硬化も兼ね備えている。経皮的骨形成術では X 線透視や CT 装置を駆使して(X 線装置と CT 装置が一体化した装置も用いられている)標的病変に対して安全かつ正確に到達できるようになってきている。しかし、整形外科領域で直視下に用いる骨セメントを援用し注入しているのが現状である。経皮的骨形成術で用いる骨セメントに必要な条件は 1,硬化時間が長い(操作余裕時間の延長)2,視認性良好(X 線不透過性)3,生体毒性の低減(未反応 MMA モノマーの減少)を満たすことである。1,に関しては転移性骨腫瘍は多発することが多く、多発病変を対象とすることを想定しなければならない。2,は標的病変以外への骨セメントの逸脱を回避するためと標的部位への集積の把握には重要である。3,は整形外科領域の使用量と比較すれば少量であるが、未反応 MMA モノマーの減少が有害事象の低減には必要である。

操作余裕時間の延長には溶融粘度を低下させる必要がある。粘度と分子量の間には[粘度]=K・Ma (Mark-Houwink-桜田式)logM=1/a(log[粘度]-logK)、M:分子量、a:ポリマー種類による定数、K:定数、が成り立つ。粘度と分子量の関係から分子量を下げることで溶融粘度を低下させることが可能になり操作余裕時間の延長が実現した。分子量を 13 万に設定して動粘度(モノマーの重合開始から重合直前まで

の熔融状態)は5分後580万、7分後1億1,550万、粘度平衡10~11分であることより操作余裕時間は7分(現行品3,5分)が可能となった。

視認性(X線不透過性)の改善として現行品では硫酸バリウムの含有量は10%以下であるのに対しPMMA粉末内に28,8%の硫酸バリウムを含ませることが可能となり視認性の向上が期待できる。

残存モノマー量と重合度は(総量)=(反応量)+(未反応量)の関係にあり(モノマー総量は一定)である。 $C = F(t) + X(t)$ の関係は $X(t) = C - F(t)$ とも表され総量は一定(不変)なので、時間経過と共に、反応量が増加すると共に、相対的に未反応量は減少することを意味する。残存モノマー量は8分後にピークとなり発熱量:70mJ/mgである。残存モノマー量は経時的に減少し7分45秒後に50%残存が14分17秒後には5%残存、17分37秒後には2.5%残存であることが判明し、9分後以降であれば、MMAモノマー量20%以下に保て、硬化直前に注入した方がより安全が示唆された。

今後動物での経皮的骨形成術を試行し臨床応用のための準備が必要と考えられる。

#### E. 結論

開発中の骨セメントは、注入可能時間の延長により操作性が向上し、視認性も良好で、且つ、生体毒性を低減でき、臨床応用可能であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

なし

##### 1. 論文発表

1) Sugiura, S., Satake, M., et al.: Effect of interfacial tension on the dynamic behavior of droplet formation during microchannel emulsification. *J. Colloid Interface Science* 269:1178-185, 2004.

2) Sugiura, S., Satake, M., et al.: Preparation characteristics of water-in-Oil-in-water multiple emulsions using microchannel emulsification. *J. Colloid Interface Science* 270: 221-228, 2004.

3) H. Ishii, M.Satake, et al.: Hepatic Arterial Infusion of 5-Fluorouracil and Extrabeam Radiotherapy for Liver Metastases from Pancreatic Carcinoma. *Hepato-*

*Gastroenterology* 51: 1175-1178, 2004.

4) U.Tateishi, M.Satake, et al.: Synovial Sarcoma of the soft Tissues. Prognostic Significance of Imaging Features. *J Comput Assist Tomogr.* 28(1): 140-148, 2004.

5) U.Tateishi, M.Satake, et al.: Primary Mediastinal Lymphoma. Characteristic Features of the Various Histological Subtypes in CT.. *J Comput Assist Tomogr.* 28(6): 782-789, 2004.

6) U.Tateishi, M.Satake, et al.: Prognostic Significance of MRI Findings in Patients with Myxoid-Round Cell Liposarcoma. *AJR* 185: 725-731, 2004.

##### 2. 学会発表 なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得 なし

##### 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：角 美奈子（国立がんセンター中央病院 放射線治療部医長）

研究要旨：

病巣が小さく体外よりの小線源の誘導が困難な腫瘍に対し、磁気を応用した診断・治療装置と高線量率イリジウム遠隔操作装置の組み合わせによる、肺癌の小線源治療に必要な治療計画の標準化を検討した。

本研究では、applicator の配置に応じた最適な治療計画の立案と実施に関するシステム化を検討した。<sup>192</sup>Ir マイクロ線源を使用する高線量率イリジウム遠隔操作装置を用いた場合の、三次元治療計画における最適化に関する方法について検討を行った。

小線源治療における、より適切な線量分布を取得するための最適化法として、Inverse planning 法の本治療への応用が可能と考えられた。

A.研究目的

小さな腫瘍や表在型の早期癌の小線源を利用した放射線治療では、標的体積に適切に線源を配置することが従来の方法では困難であることがしばしばある。小線源の適切な誘導により腔内照射や組織内照射の適応が拡大できれば、従来の放射線治療で適切な治療が困難である小腫瘍の治療が可能となり、治療方法の確立に重要な役割を果たすことが期待される。

このような現状に対し、本研究は先端医療技術の開発により集中的かつ適切な放射線治療を微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発を応用して実施可能とすることを目的としている。

本研究では、磁気を応用した診断・治療装置と高線量率イリジウム遠隔操作装置の組み合わせによる、肺癌をはじめとした小型腫瘍に対する小線源治療に必要な治療計画の標準化を検討するが、今回特に治療計画上重要な、最適化に関する方法について、客観的評価方法の検討を行った。

B.研究方法

<sup>192</sup>Ir マイクロ線源を使用する高線量率イリジウム遠隔操作装置（<sup>192</sup>IrHDR-RALS）による高線量率組織内照射の大きな利点は、可動式小線源の停留位置と停留時間を最適化し、自由度の

高い線量分布を作成できることである。治療計画における課題のひとつが最適化の方法であり、従来 Geometrical optimization（GO）法や Dose point optimization（DO）法が使用されてきた。しかし、最近では根本的に異なる Inverse planning（IP）法の小線源治療計画への応用が検討されている。GO法やDO法を用いた治療計画では反復計算（複数の治療計画を立案、計算し最も理想的な計画を選択）により最適な治療計画を作成したが、長時間を要するため事前の三次元治療計画モデルの作成が必要であった。さらに、アプリケーションの位置を複数想定してモデルを作成しておくなど、アプリケーション挿入後に線源停留位置を選択できるという高線量率組織内照射の利点を享受しているとはいえない問題が存在していた。

IP法は Planning target volume(PTV)と risk 臓器の輪郭を入力し、それぞれに投与する線量をあらかじめ設定して線源停留位置および停留時間を計算する方法である。これは外照射における強度変調放射線治療（Intensity-Modulated Radiotherapy; IMRT）の Inverse planning と類似した概念と考えられている。

本年度は磁気を応用した診断・治療装置による小線源治療における、より適切な線量分布を取得するための最適化法と

して、この IP 法の本治療への応用を検討した。

①PTV (Planning target volume) と risk 臓器 (食道、心臓、亜区域気管支、肺動静脈、大動脈、脊髄) の輪郭を描出した。

②CT 上腫瘍と考えられる部位を GTV (Gross tumor volume) とし、GTV に 5mm マージンをつけて CTV (Clinical target volume) とした。PTV = CTV として治療計画を行った。

③線源停留位置の設定は、risk 臓器辺縁には線源を停留させないよう設定した。

PTV : 100% 処方線量

食道、心臓、亜区域気管支、肺動脈、肺静脈分岐部、大動脈 : 60% 処方線量以下

脊髄 : 5% 処方線量以下

④PTV と risk 臓器のそれぞれに対する容積線量ヒストグラム (Dose-Volume Histogram; DVH) を作成した。

⑤最後に、GO 法と DO 法による治療計画を仮想的に行い、DVH を IP 法のものと比較した。

V100 (PTV 内部において処方線量以上で照射された体積) が PTV の 90% となり、D90 (PTV の 90% 以上の体積が照射される線量) = 処方線量とした。

(倫理面への配慮)

本研究における技術的な検討においては、ファントムおよび QA/QC プログラムを用いて検討した。さらに、今後の臨床への応用においては、臨床試験を計画し IRB の審査を経て十分に倫理的な配慮を尽くして行うことを計画している。

### C. 研究結果

①各方法を用いた治療計画による DVH の比較を行った。Risk 臓器の受ける線量は、IP 法の線源停留位置を用いた計画が GO 法および DO 法の PTV や risk 臓器を考慮せず線源配置をした場合より良好であった。

DVH による治療方法の解析では、Target と risk 臓器の容積—線量関係の治療計画による違いを検討した。治療計画の相互比較をより客観的に行うことが可能であ

った。選択した治療計画により予定した処方線量を target に投与し、risk 臓器の線量が設定範囲内であることが把握可能であった。Risk 臓器は複数と同時に検討可能であった。

②治療計画に要した時間の検討を行った。治療計画に必要な GTV・CTV・PTV と risk 臓器 (食道、心臓、亜区域気管支、肺動静脈、大動脈、脊髄) の輪郭抽出に必要な時間が 25~45 分必要であった。さらに GO 法と DO 法では治療計画自体に 2 時間程度が必要であったが、そのほとんどが治療計画の最適化作業であった。IP 法では最適化作業の計算待ち時間は 5 分以内であった。

### D. 考察

IMRT では“ターゲットの内部の詳細な照射線量と各種関連 risk 臓器の詳細な容積線量を定義 (prescribe) した後に、治療計画装置によって最適な照射方法を決定する”こととなり、望ましい線量分布の実現が治療計画装置の進歩により可能となりつつある。治療計画の選択においては、従来治療計画を行って線量分布を計算し (forward planning)、その比較により最適と考える治療計画を選択していた。IMRT では線量を設定したあとに治療計画を最適化する inversed planning が実現している。IMRT は総線量増加を目的として前立腺癌をはじめさまざまな臓器を対象とした外照射で応用が開始されている。

治療計画の比較には、線量分布図以外に DVH が使用され、ターゲットや周囲の重要な risk 臓器の全容積中の照射線量が表示されている。

IP 法の小線源治療への応用は臨床研究が開始されたばかりであり、海外では子宮や前立腺の組織内照射において IP を用いた報告が見られている。IP 法の応用は、治療計画上の最適化という長所以外に、アプリケーション配置後に線源停留位置を選択できるという高線量率組織内照射そのものの利点を生かすことができる。例えば risk 臓器近傍には線源を停留させない、PTV の内側 2mm より外部には線源を停留させない、などの条件を設定すれば線