

Z00500186A

**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17年度 総括・分担研究報告書

**主任研究者 垣添 忠生
平成18(2006)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	----- 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	----- 12
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	----- 21
石山和志	
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	----- 27
大原健一	
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	----- 32
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	---- 44
荒井保明	
6. 微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発	----- 47
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	----- 50
角美奈子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 53
IV. 研究成果の刊行物・別刷	----- 57

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、安全で正確な、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。動力源として磁気を利用して微細加工技術を導入し、標準化にも配慮して基礎技術から段階的に開発する。磁気誘導という新たな概念を明確な形で医療の現場に導入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、臨床試験を継続して予定症例に達しつつあり、現時点でその効果は大きく期待できるものと考えられる。磁気誘導医療が臨床試験という形ではあるが臨床の現場で具現化されたことを受け、これまで開発してきた微細内視鏡を基に基本外径を 0.5mm と更に細径化し、具体的な対象疾患を再発脳腫瘍として開発を発展、促進した。新たな微細内視鏡には磁気アンカーの概念も導入し、挿入機構と併せた複合構造とした。更に磁気誘導装置の軽量化のために超伝導単極電磁石を開発し、その2次元的な移動機構を製作して動作検証を行うことで、臨床応用を念頭に置いた機器装置のための開発を継続している。この微細内視鏡治療概念と技術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、各種周辺研究開発技術も取り入れるなど幅広い研究開発を進めていく必要があると考えられる。

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

石山和志・東北大学電気通信研究所教授

大原健一・ペンタックス株式会社医用機器事業部第一設計部長

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・国立がんセンター東病院医長

角美奈子・国立がんセンター中央病院医長

なる可能性がある。また微小な病変ではこれまでの方法では確定診断が難しいため、手術的な確定診断法が適応された場合には、特に良性疾患において過剰侵襲と考えられる。

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る。しかし微小病変が存在する末梢に行けば行くほど経路は細く分枝して、カテーテルなどの正確なコントロールが難しいと共に、太い内視鏡は挿入することができないことが問題である。

この様な末梢においても正確に制御できる微細な機器や制御法が開発されれば、こ

A. 研究目的

昨今の超早期診断に基づく超早期治療は、癌の対策として優れたものと考えられるが、その一方で標準的とはいえこれまでの治療法を適用した場合には、治療侵襲が過剰と

れまで以上に正確で低侵襲、効果的で安全な診断・治療技術が開発されると考えられる。そこでこれを可能とする、微細鉗子とカテーテル、内視鏡機器装置と操作技術を開発する。動作のために必要な動力は、体外から非接触で確実なエネルギーを発生できる磁気を用いる。

この技術開発は単なる要素技術や臨床に使える可能性がある機器装置とせず、実際に標準化の可能な医療概念や技術、機器装置となるよう十分な配慮を行うと共に、磁気誘導医療という概念を導入することで新たな発展的な開発を促進する事にも配慮する。

今年度はこれまで磁気誘導医療の具現化を目的に開発した、早期胃がんの軟性内視鏡的切除時に、微細鉗子で病変を把持して、体外から非接触で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に関して、臨床試験を更に継続することで症例を集積し、安全性と効果の評価を行い、必要な機器装置の改良を検討していく。

磁気誘導医療が臨床試験という形であるが医療の現場で受け入れられたと考えられるため、この具現化を受けて発展的で高度な開発を臨床応用に配慮して促進していく。

具体的にはこれまでに開発した磁気誘導を応用した微細内視鏡を更に細径化して、具体的な治療対象を腫瘍容積の縮小が充分臨床的に意義がある再発脳腫瘍として、治療システムを開発していく。

この技術は比較的大きな局所腫瘍を対象としているが、その正確な誘導、治療技術を他臓器の局所疾患、特に超早期発見された癌と結びつければ、超微小、超早期癌の治療にも応用可能であり、このことも念頭

に置いて開発を行っていく。

B. 研究方法

この研究開発は、磁気誘導医療という全く新たな技術であるため、基礎的な要素開発から段階的に研究開発を行うことを基本的な方法とする。特に新たな概念が医療の現場で受け入れられるためには、まず明確な形で医療技術とその意義を提示する必要があり、まずその具現化を行いそれを基にして、更に発展的な医療概念及び技術、機器装置の開発を行う。

研究開発の中心は微細医療器具の開発であるが、並行して微細医療器具が開発された場合に適用となる医療要素技術や、微細医療機器の開発において鍵となると考えられる、マイクロアクチュエーター等の要素技術の開発も行っていく。

磁気アンカーに関してその薬剤との違いは、一旦使用し始めても医師が必要ない又は使用すべきではないと判断した場合に、使用を中止できることである。このことに配慮した臨床試験計画を、「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（ESD: Endoscopic Submucosal Dissection）に関する臨床研究」として作成し、倫理審査委員会による承認を得て昨年度末に臨床試験を開始したが、今年度も継続して症例を集積している。

臨床試験としての対象は、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、内視鏡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 例であるが、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。

磁気アンカー駆動装置に関しては、この臨床試験の症例集積を通して、機器装置のみならず新たな医療技術としての意義を検証する。更に磁気誘導医療の適性に関しても、将来の他の分野への発展的応用に配慮して検討する。

微細内視鏡システムの開発では、これまで開発してきた微細内視鏡を基に、外径を 0.5mm まで更に細径化して、より侵襲を低減して挿入を容易とした微細内視鏡を開発する。また針穿刺を行うとした場合でも、18G の針の内部に挿入可能であるよう配慮する。

この微細内視鏡を磁気誘導するためには、これまで以上の磁力の発生が必要であることがわかっている。そこで磁気アンカーの概念も導入し、微細内視鏡を挿入機構と併せて複合構造として、十分な磁性体量を確保すると共に、実際の微細内視鏡としては外径 0.5mm として機能するようデザインを行う。

必要とする磁力に関して臨床使用を想定した場合、これまで使用していた磁気誘導装置では十分な予備力がない可能性があり、より強い磁力が必要である。一方、これらの装置の重量は既に 3~13 トンあり、標準的な病院の床耐荷重を遙かに超える。

そこで重量の増加が必須の多極化を避けて、単極電磁石とする。単極電磁石は平行磁場による磁気トルクを使用できないが、昨年度の誘導実験から平行磁場より磁気勾

配が誘導に適していると考えられ、利益が上回ると判断した。また単極化によって電磁的な誘導方向の制御ができないが、これについては単極電磁石を移動させることで対処する。

更に対象周囲の移動を促進するコンパクト化のため、また更なる軽量化のために、超伝導電磁石を開発する。以上にて磁気誘導装置の重量を、その対象周囲の移動装置と併せて数百キログラムとすると共に、磁力も強化する。

臨床応用を念頭に置くため、遠隔転移等をせずに腫瘍容積の減少が意義を持つと共に予後が悪い、各種治療後の再発神経膠芽腫を対象とした。

微細化は一般に画質と伝達できる治療用動力の低下をもたらす。そこで腫瘍親和性光感受性物質とレーザー光を組み合わせることで、質的な診断と有効な治療効果を両立する。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システム概念を念頭に置いて開発を行う。

微細化による内視鏡の挫屈や折損に関しては、今回の治療概念と複合微細内視鏡構造によって要求レベルは低減する。しかし安全性に十分配慮することが必要であり、強靱性に関してもその複合構造の円滑な動作と併せ、ナノ材料の導入等を行うことで引き続き開発していく。

ところで微細内視鏡による治療システムは、正確かつ低侵襲な局所到達技術であり、病変局所に直接薬剤等を投与することが可能である。そこでこれまで開発されてきた

各種薬剤、例えば DDS 等の局所投与にも配慮した開発を行っていく。

低侵襲で正確な医療技術の具体的臨床応用例は、微細内視鏡治療システムにおける要素技術となり得ると共に、今回の研究方針の決定において重要と考えられるため並行して研究していく。

実際に研究を行う項目は、腹水の静脈還流法として確立した手技となっている、経頸静脈経肝的腹水-静脈シャント増設術における、留置カテーテルの逆流防止機能の開発と、転移性骨腫瘍の治療として疼痛緩和に即効性であると共に補強にも有用な骨セメントの開発に関する研究、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小線源治療に必要な 3 次元治療計画の標準化である。

また工学的な要素技術の開発として、磁気を応用したマイクロアクチュエーターに関して開発を行うが、今年度は磁歪薄膜に関する研究を行い、微細医療器具の動力としてその結果と併せて検討する。

以上のように多岐にわたる研究ではあるが、微細内視鏡の治療システムの開発は発展性が高く、磁気アンカーの具現化を基盤にこれらを統合することで、新たな磁気誘導医療概念と技術を作っていく。また必要に応じて他の研究開発による周辺技術を導入すると共に、他の研究に対して研究協力を求めることも、微細医療器具による治療システムの構築のための方法として採用する。

(倫理面への配慮)

臨床試験を行うに際して、臨床試験計画を作成して倫理委員会の承認を得て行っている。動物実験を行う必要がある場合にも、

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

磁気アンカーの臨床試験は現時点で 23 例を集積し、予定症例の 25 例には達していないため結論を出すのは早急であるが、これまで特記すべき合併症もなく、磁気アンカーの効果が充分期待されると考えられている (図 1~4)。

この経過を通して、臨床試験用磁気アンカー駆動装置 (図 5) の大きさと、検査台を含めて 1 トンには至らないが、その重量は、既存の狭い内視鏡室で行うことを考えた場合には一つの問題と考えられた。

臨床試験用磁気アンカー駆動装置では、安全性を考え予備能力を高めに設定しており、上方への牽引用電磁石を大型化すると共に、下方への牽引用電磁石を装備している。しかし臨床試験において強うされたのは上方への牽引のみで、下方の磁気による牽引は使用されず、磁気アンカー自体の重量が有効に機能していた。

磁気アンカーは微細鉗子のみならず、磁気ウェイト部と連結部から構成されている。この連結部は内視鏡での挿入機構とも併せ、一定の長さが必須である。その結果全長は 4 cm 以上となり、狭い胃内腔では操作する内視鏡との干渉が発生する可能性があることは懸案である。

ところで磁気アンカーの牽引開始に関しては、興味ある現象が確認されている。これは磁気アンカーが挙上する時点で、円錐状のウェイト部の底辺の反対側、つまり微細鉗子側が駆動装置側を向くことである

(図2)。一旦この様に牽引されたウェイトは、着磁のためかウェイトの底辺側を駆動装置に向けることができない。このことによって却って連結部の長さが短縮され、構造的には長い但实际上には短い磁気アンカーとして機能していた。



図1 病変に装着された磁気アンカー
この病変に対しては2個の磁気アンカーが装着されている。

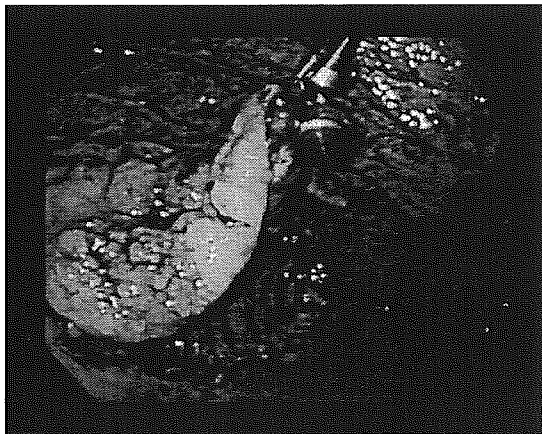


図2 挙上された胃がんと胃粘膜
磁気アンカー駆動装置によって磁気を発生することで、2個の磁気アンカーによって病変及び粘膜が挙上されている。

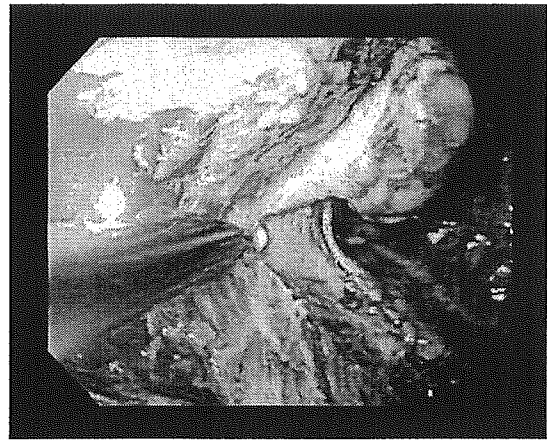


図3 I Tナイフによる切除
磁気アンカーに牽引されて切除線が明確に確認され、血管の確認や胃壁の穿孔防止ができ、出血時の止血も容易である。

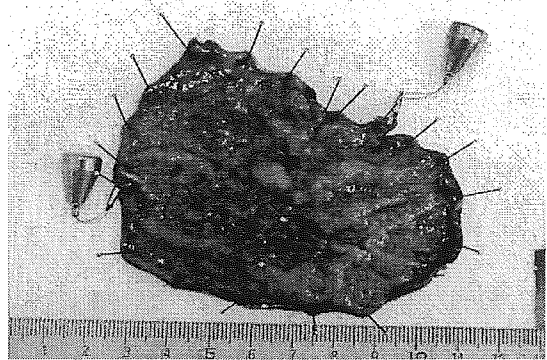


図4 切除された胃がん
病変が分割されることなく、一片として切除されている。なお磁気アンカーは必要に応じて脱着が可能で、この標本では前図と異なる位置に装着しなおされている。

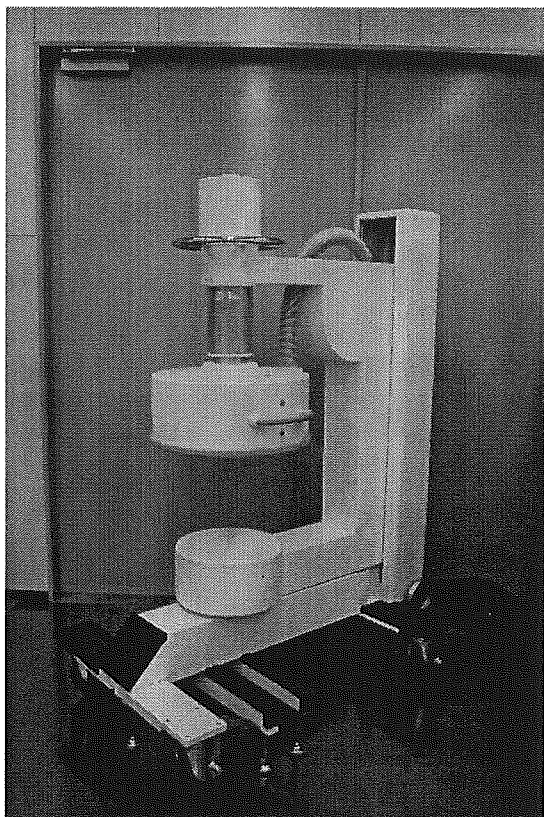


図5 臨床試験用磁気アンカー駆動装置

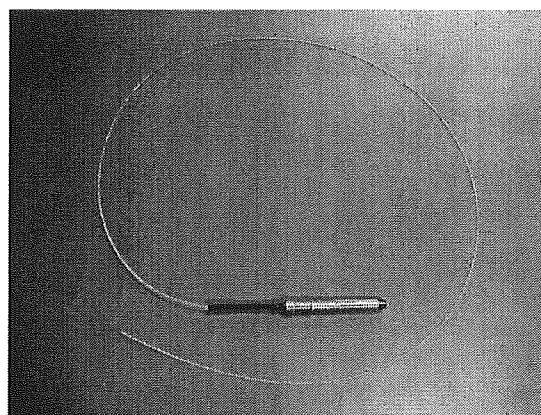


図6 微細内視鏡の基本システムの全体像

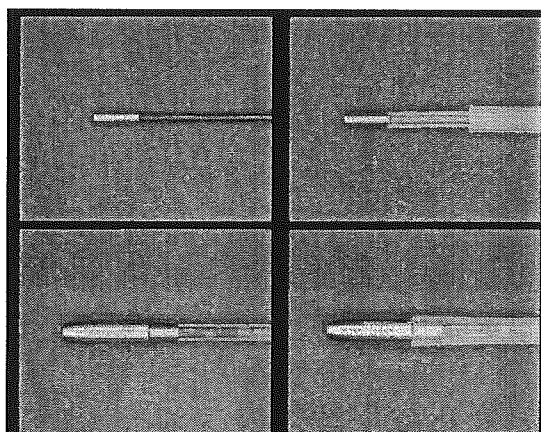


図7 複合構造の微細内視鏡の基本システム

微細内視鏡の開発に関しては、磁気アンカーの概念も導入して、十分な屈曲力を生じるために必要な磁性体量を確保しつつ、基本的な微細内視鏡外径を 0.5mm とし、かつ微細内視鏡の損傷を防いで円滑な挿入抜去操作を可能とするための、複合構造の微細内視鏡の基本システムを開発した(図6、7)。

同微細内視鏡の基本システムを使用した屈曲実験では(図8)、5k0e を印加しても充分とはいえ、より大きな磁気吸引力を必要とすると考えられた。

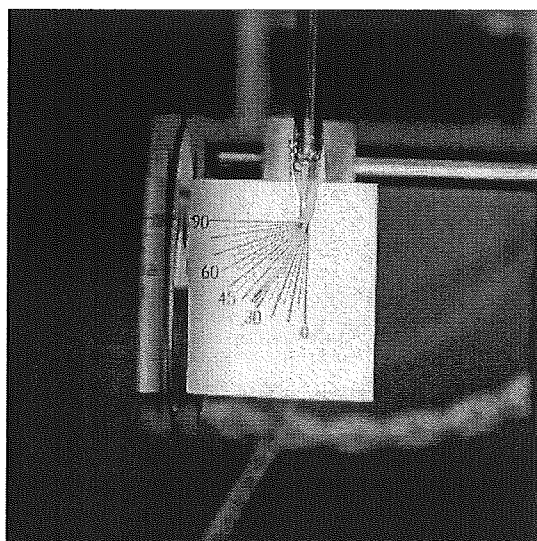


図8 微細内視鏡の 5k0e での屈曲実験

しかしこれまでの磁気誘導装置も 3~13 トン有り、これ以上の大型化は医療施設への導入を難しくする。そこで軽量化と強力化のために超伝導電磁石システムを開発した(図9)。同装置は 66A を流した状態で、コイル中心で 2.8T、電磁石表面で 1.1T、電磁石表面から 10cm でも 0.41T の磁力を発生するが、重量は 135kg であり、高い磁力と軽量化を両立することができた。

この超伝導電磁石装置を移動回転用台上に設置して(図10)、微細内視鏡システムの基本的な動作検証を、2次元的に継続してデータを収集している。

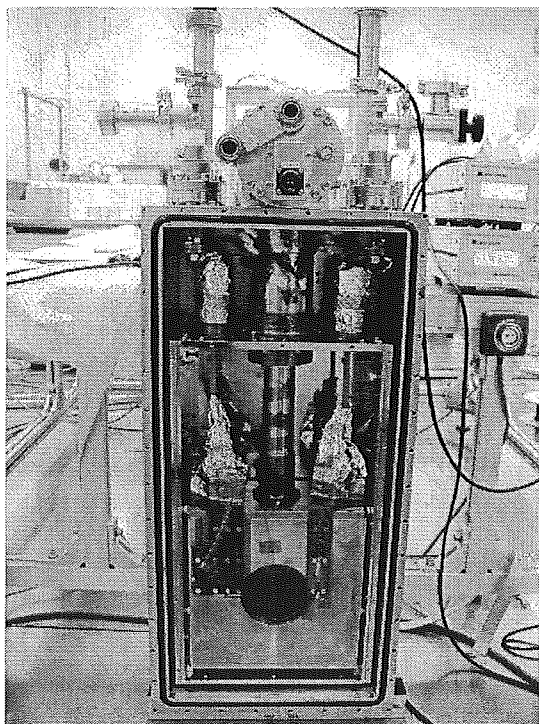


図9 超伝導電磁石の内部

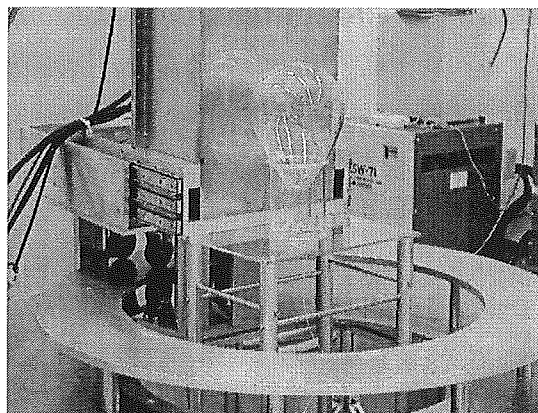


図10 移動回転用台上に設置した超伝導電磁石装置

経頸静脈経肝的腹水-静脈シャント増設術における留置カテーテルの逆流防止機能の開発に関しては、現在臨床試験を継続中であるが、安全性や操作性、強度機能は許容されるものと期待された。重篤な副作用はないが、抗血栓性の向上が今後の課題と判断された。

開発中の骨セメントに関しては、注入可能な時間が延長することで操作性が向上され、生体毒性の低減が期待できた。更にX線学的視認性の向上も確認できるなど、動物実験では良好な結果が得られた。

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三次元治療計画に関して、放射線治療計画時間は標準化と関係して重要な問題の一つであるが、利用する parameter の検討により、治療計画およびその最適化に必要な時間の短縮が可能となった。

微細アクチュエーターとして期待される磁歪素子に関して、磁界の印加によって伸長、縮小を行う磁歪材料、例えば

FeSiB と、それとは異なる伸縮特性を有する材料を貼り合わせて、二層構造の方持ち梁型アクチュエーターとして製作した。基板として 30 μm のポリイミドフィルムを用いると、10kA/m 以下の小さな磁界で充分駆動できることが示され、5mm \times 1mm のアクチュエーターで長手方向には 9 μm まで変位させることができた。

D. 考察

検査台を含めた磁気アンカー駆動装置の大きさは、確かにこれまでの内視鏡検査を考えれば大がかりのものである。これまでの内視鏡検査自体は診断を主体としたものであるのに対して、今回の ESD 自体は手術の代替と考えられるものである。今後、これまでの標準的な手術に代わる内視鏡手術が増加していくことを考えた場合、麻酔器やガス配管、各種手術用材料など、これまでの手術室に近い設備や資材が内視鏡検査室に要求されると考えられる。そこで新たな内視鏡室をデザインするにあたり、将来の内視鏡手術にも配慮を行う必要があると考えられ、少なくともスペースを充分とった内視鏡室治療室が通常の内視鏡室に加えて必要であると考えられる。

いずれにしても医療機器装置の軽量コンパクト化は、磁気アンカー駆動装置に限らず重要な問題である。今回の臨床試験では磁気アンカー駆動装置の下方の電磁石は必要が無く、下方への牽引が必要な場合は磁気アンカー自体の重量が有効に働いていた。そこで次期磁気アンカー駆動装置では、患者下方の電磁石を省略できると考えられる。このことによって検査台の下方に広いスペースを確保する必要も無くなり、検査台の

軽量コンパクト化も期待される。

上方の電磁石に関して、充分な磁気吸引力を幅広くかつ遠方に発生されるためには、単に電力のみならず充分な外径が必要である。これに関して物理的な限界を考えれば、単に企業側の技術のみで解決を図ることは難しい。そこで医療におけるニーズと医療手技内容を細分化して、必須の項目を洗い出すと共に、必要に応じて医療手技自体に発展的な変更を行っていく必要もあると考えられる。

磁気アンカーの長さに関して、胃内腔容積が限られていることを考えれば、短い方が当然よい。また、磁気アンカーが胃以外、例えば大腸などで利用される可能性は否定し得ず、短縮かつ小型化は一つの重要な案件である。

磁気アンカーの円錐状のウェイトが回転して吸引されることに関しては、積極的に利用すべき現象と考えられる。これは形状と着磁による分極が影響しているとも考えられるが、球状のウェイトを使用しても決して微細鉗子方向が末梢になるとは限らない。確実に反対方向への牽引を行うためには、積極的に着磁を行うなども一案と考えられる。

ネオジウム磁石の利用は含有元素の毒性試験など懸案は多いが、強い磁気吸引力のみならず磁気トルクを利用できる、また微細鉗子に直接ウェイトを装備できる可能性もあり、今後検討すべき重要な問題と考えられる。

今回の磁気アンカーの臨床試験の結論を出すことは、まだ試験が終了していないため早急であるが、現時点でも充分良い結果が期待できると考えられる。この結果を受

けて、今後の標準化を目標にした場合、薬事承認や高度先進医療等の方針の決定は重要である。また磁気による牽引を使用せず、その重量のみを使用する形で、早期臨床適応を考えていくのも一つの方向と考えられる。

今年度は磁気アンカーが臨床試験という形ではあるが臨床の現場で具現化したことを受け、これまでの微細内視鏡の開発をより具体的な臨床応用を目標に上方修正している。現時点において今後開発していくべき項目、解決を必要とする問題点は多岐にわたると考えられる。

十分な屈曲力を発生するためには、強い電磁石の開発がまず考えられるが、微細内視鏡自体の構造開発も重要である。これに対しては強靱性の獲得という相反する開発目標があり、その解決は既存の概念では難しいと考えられる。また対象臓器周囲を自由に周回させるための3次元的な移動装置の開発も、特に開発者の専門が異なるため大きな項目である。

要素技術の開発において特にその基礎段階では、機械的な動作を保証するためにできる限り条件を易しく設定しがちである。例えばロボット鉗子の関節などの接合部は、体腔内で体液との干渉を起こし感染の温床となると共に、組織を挟み込むなどの問題を発生しうる。この接合部を内視鏡のように被覆した場合、その動作は大きく制限される。

しかし臨床応用を念頭に置いた場合には、基本的に生体内で問題なく動作する機器装置をその初期から開発する必要があり、そうでない場合にはその理論的な限界が臨床応用を制限する。今回の微細内視鏡の開発

を単なる研究に終わらせないためには、開発が難しくても理論的に可能となる手法を最初から選択していく必要がある。

開発の過程で必要な動物実験を考えた場合、動物の脳の容積が非常に小さい事を考えれば、3次元腫瘍モデルを開発する必要がある。また、微細内視鏡治療は開頭を要するため、MRIやCT、フラットパネルX線透視装置などの画像装置を導入した手術室などが必要となるなど、今回の開発には幅広い広範な研究開発が必要である。

ところで難治癌の対策において、超早期癌の超早期発見は高い意義が期待されている。しかし癌が発見されても現在の標準的な外科手術や抗癌剤では、超早期癌に見合う低侵襲な治療は難しいと考えられる。確かに経皮的針穿刺はその解決策と考えられるが、穿刺する事は出血の可能性や少ないとはいえ空気塞栓の可能性があり、理論的に播種や転移の可能性もある。これまでこれらの問題は大きく取り扱われることは無かったが、超早期癌は本来転移などはないものであり、治療を行うことで転移を促進するとすれば大きな問題である。

この問題に対する回答の一つが、今回の微細内視鏡による治療である。また経皮的針穿刺が適切であるとされた場合には、その内部にも挿入可能な今回の微細内視鏡の開発によって、更に高い治療効果が期待される。よって微細内視鏡治療には多くの開発項目があるが、今後も引き続き精力的に開発を継続していくべきものと考えられる。

前述のようにこの微細内視鏡を開発していくためには、多岐にわたる要素技術の開発が必要である。それと共に、他の研究などで開発された種々の要素技術を広く導入

し、また必要に応じて新たな技術開発協力を求めるなど、相互協力をも含めた統合的な開発を行っていくこと必要であると考えられる。

E. 結論

磁気誘導医療を切り開くために開発された磁気アンカーは、臨床試験が継続されて予定症例数に達しつつあり、その臨床的な意義は充分期待できるものと考えられる。この結果を受けて、具体的な臨床応用に向けて開発を上方修正した微細内視鏡は、現時点ではまだ基本的な実験段階であるが、今後の超早期癌の発見に対する低侵襲かつ効果的な治療法としても、幅広い開発研究を積極的に促進していくべきと考えられる。

F. 健康危険情報

研究及び臨床試験を中止すべき要件に該当する問題は発生しなかった。

G. 研究発表

1. Nakagawa T, Kakizoe T, et al. DNA hypomethylation on pericentromeric satellite regions significantly correlates with loss of heterozygosity on chromosome 9 in urothelial carcinomas. *J Urol*, 173: 243-246, 2005.
2. Yamanata H, Kakizoe T, et al. Effectiveness of adjuvant intermittent endocrine therapy following neoadjuvant endocrine therapy and external beam radiation therapy in men with locally advanced prostate cancer. *The Prostate*, 63: 56-64, 2005.
3. Ichihara T, Kakizoe T, et al. Lack of chemoprevention or promotion effects of docosahexaenoic acid on small intestine, colon, liver, lung, thyroid, esophagus, kidney, and forestomach carcinogenesis in a rat medium-term multi-organ carcinogenesis model. *J Thoxicol Pathol*, 18: 53-59, 2005.
4. Hamaguchi T, Kakizoe T, et al. NK105, a paclitaxel-incorporating micellar nanoparticle formulation, can extend in vivo antitumour activity and reduce the neurotoxicity of paclitaxel. *Bri J Cancer*, 92: 1240-1246, 2005.
5. Nakagawa T, Kakizoe T, et al. DNA hypermethylation on multiple CpG islands associated with increased DNA methyltransferase DNMT1 protein expression during multistage urothelial carcinogenesis. *J Urol*, 173: 1767-1771, 2005.
6. Chihara Y, Kakizoe T, et al. Loss of blood group A antigen expression in bladder cancer caused by allelic loss and/or methylation of the ABO gene. *Lab Invest*, 85: 895-907, 2005.
7. Ishikawa H, Kakizoe T, et al. Randomized trial of dietary fiber and Lactobacillus casei administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer*, 116: 762-767, 2005.
8. Uchino H, Kakizoe T, et al. Cisplatin-incorporating polymeric micelles (NC-6004) can reduce nephrotoxicity and neurotoxicity of cisplatin in rats. *Bri J Cancer*, 93: 678-687, 2005.
9. Uchida T, Kakizoe T, et al. Transrectal

- high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer: a multicenter study. *Acta Urol Jpn*, 51: 651-658, 2005.
10. Matsushita H, Kakizoe T, et al. A new method for isolating colonocytes from naturally evacuated feces and its clinical application to colorectal cancer diagnosis. *Gastroenterology*, 129(6): 1919-1927, 2005.
11. Pu YS, Kakizoe T, et al. The 18th international symposium: controversies in prostate cancer diagnosis and treatment. *Jpn J Clin Oncol*, 35(11): 680-689, 2005.
12. Yamada D, Kakizoe T, et al. Promoter hypermethylation of the potential tumor suppressor DAL-1/4.1B gene in renal clear cell carcinoma. *Int J Cancer*, 118: 916-923, 2006.
13. 垣添忠生. 尿道カテーテルについて. *治療学*, 39 : 11, 2005.
- 7) 把持装置. 特願 2006-035453, 2006 年 2 月 13 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 (出願)
 - 1) 内視鏡用把持装置. 特願 2005-254711, 2005 年 9 月 2 日.
 - 2) 医療用器具および医療用器具振動システム. 特願 2005-320383, 2005 年 11 月 4 日.
 - 3) 磁気誘導システム及び磁場変調装置. 特願 2005-367430, 2005 年 12 月 21 日.
 - 4) 把持装置. 特願 2005-369978, 2005 年 12 月 22 日.
 - 5) 磁界発生装置およびその制御方法. 特願 2005-370063, 2005 年 12 月 22 日.
 - 6) 磁気誘導装置. 特願 2006-010569, 2006 年 1 月 19 日.

研究要旨

磁気誘導医療の概念と技術の臨床の現場で具現化した、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、臨床試験にて近く予定症例を達成する。磁気誘導医療の具現化を基盤に、具体的な対象疾患を再発脳腫瘍として、これまでの微細内視鏡を更に外径0.5mmと細径化し、磁気アンカーの概念も導入して複合構造とした微細内視鏡の基本システムの開発を行った。これに対応する磁気誘導装置として、遙かに軽量コンパクトかつ強力な超伝導単極電磁石を製作して、対象物周囲の移動装置に設置して動作検証中である。この治療法は脳腫瘍に限らず、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。そこで現時点では多くの開発項目があるが、総合的な開発を促進していく。

A. 研究目的

診断・治療法は、本来できる限り低侵襲で安全、正確で効果的であるべきである。たとえ現在標準的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治療により代替されることが望ましい。

一方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。

病変局所に到達する手段で最も低侵襲と考えられるのは、消化管や血管、気管支などの管腔や体腔等の間隙を介するものである。そこでこの間隙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積極的に応用し、微細加工技術及び新たな材料や構造を導入して開発する。

磁気誘導医療という全く新たな概念と技術を開発するために、その基礎技術から段階的に開発する。同様に受け入れ側の医療の現場においても、磁気誘導という概念は全く新たなものであり、実際に受け入れられて普及していくためには、まず明確な形で意義と技術を明示していく必要がある。その具現化の上に、並行で段階的基礎開発の成果を積み上げより発展的で高度な医療技術、機器装置の開発としていく。

磁気誘導医療の具現化に配慮して開発した、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、体外から非接触で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、昨年度末から開始した臨床試験を継

続して症例を更に集積し、安全性と効果の検証と機器装置の改良を探っていく。

磁気誘導医療が臨床試験という形であるが医療の現場に具現化され、症例の集積が継続して行われていることを考えれば、磁気誘導医療の概念と技術が臨床の現場で受け入れられたものと期待される。そこで発展的で高度な開発研究として、これまでの微細内視鏡を更に細径化して、具体的な治療対象を腫瘍体積の縮小が充分臨床的に意義がある再発脳腫瘍として、より臨床的応用を目標とした治療システムを開発していく。

この技術は比較的大きな局所腫瘍を対象としているが、その正確な誘導、治療技術を他臓器の局所疾患、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と考えられ、このことにも十分な配慮を行い開発を行っていく。

B. 研究方法

磁気アンカーの臨床試験は、「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（ESD: Endoscopic Submucosal Dissection）に関する臨床研究」として倫理審査委員会による承認を得て行っている。なおこの臨床試験計画においては、磁気アンカーなどの医療機器は薬剤と異なり、一旦機器装置の使用を開始しても、必要がなくなれば自由に使用を中止できることに配慮している。

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。臨床試験の方法は、病変の大きさ等から切除が困難とされるものを対象とし、内視鏡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。

この臨床試験の症例集積を通して磁気アンカー駆動装置に関しては、機器装置のみならず新たな医療技術としての意義も検証する。更に磁気誘導医療の適性に関しても、将来の他の分野への応用発展にも配慮して検討する。

微細内視鏡誘導システムの開発に関して、これまでの5Fr.のカテーテルにも挿入可能で、カテーテルの内壁との固着をせず、3000本の画像ファイバーを装備した微細内視鏡を、磁気誘導医療が磁気アンカーという形で臨床の現場に導入されたことをうけ、より具体的な治療と標準化、発展性に配慮してグレードアップする。

ところで病変局所への到達を目標とした場合、針穿刺が容易である。しかしこの方法では組織を切ることで経路を造るため、出血などの合併症があり、少ないとはいえ空気塞栓や、播種、転移の可能性がある。播種や転移はこれまでの標準的な癌では多く問題とされてこなかったが、これまで以上に微小癌や超早期癌を対象とした場合には、わずかな可能性といえども大きな意味を持ってくる可能性がある。そこで今回の開発研究を行うにあたり、理論的に可能性のある問題にできる限り配慮して、最良の概念で望むことを基本的な方法とした。

そこで一層低侵襲とするために、微細内視鏡の基本的な挿入部の外径を0.5mmとする。この外径は、針穿刺が適切であるとした場合には、18Gの針の内部にも挿入可

能となることにも配慮している。

この微細内視鏡は磁気誘導を前提とするが、先端に装着可能な磁性体の外径は非常に小さく、また内視鏡として内腔の確認や操作を行うためには、内部が抜けた管状とする必要があるため、結果として誘導に利用可能な磁性体量は非常に少なくなる。昨年度の誘導実験から、誘導力が充分ではないと考えられた。

そこで磁気アンカーの概念も導入して、挿入機構と併せた複合構造とすることで十分な磁性体量を確保し、実際の微細内視鏡としては外径 0.5mm として機能する微細内視鏡の基本構造をデザインする。

前述のようにこれまで使用していた磁気誘導装置による誘導は、磁性体量の減少から臨床使用を考えた場合には十分な予備力がない可能性があり、より磁力の強化が必要である。一方、これまで使用していた磁気誘導装置の重量は既に 3~13 トンあり、標準的な病院の床耐荷重を遙かに超える。

そこで重量の増加が必須の多極化を避けて、単極電磁石とする。単極電磁石は平行磁場による磁気トルクを使用できないが、昨年度の誘導実験から平行磁場より磁気勾配の方が誘導に適していると考えられた

(図1, 図2)。電磁的に誘導方向の制御はできないが、これに対しては単極電磁石を移動させることで対処する。

対象周囲を移動させるためには更なる軽量化をはかる必要があり、これには超伝導電磁石を開発することで対応する。以上にて磁気誘導装置の重量を、その対象周囲の移動装置と併せて数百キログラムとする。

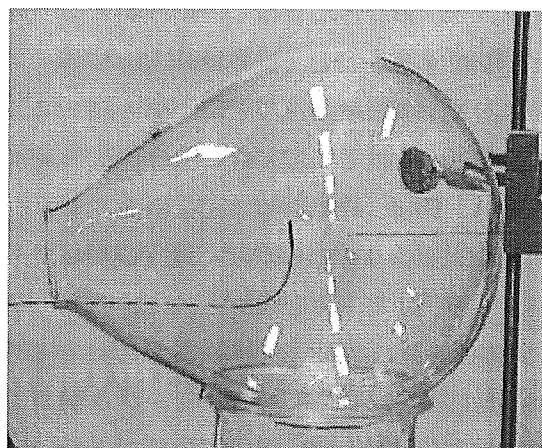


図1 平行磁場（8極電磁石使用）による誘導実験。

微細内視鏡の基本構造（右）は屈曲していないが、磁石装着ガイドワイヤー（左）は屈曲している。

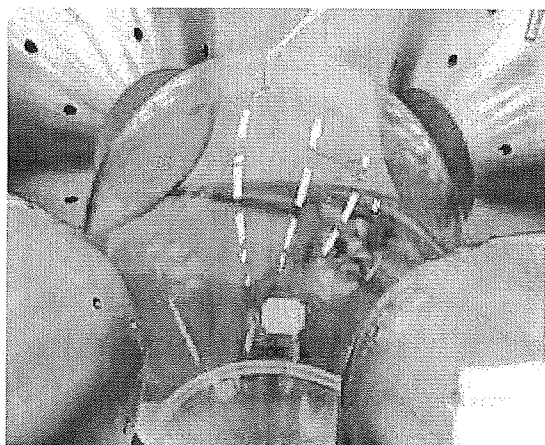


図2 磁気勾配（4極電磁石）での誘導。
微細内視鏡の基本構造も屈曲している。
(右上方の線状物)

具体的な臨床応用を念頭に置くため、腫瘍容積の減少が大きな意義を持つと共に予後が悪い、各種治療後の再発 glioblastoma を対象として各種開発を行っていく。

ところで微細化は画像ファイバー数を減

らし、画質の低下をもたらす。また有効な治療を行うために必要な動力も低下する。そこで腫瘍親和性光感受性物質とレーザー光を組み合わせることで、質的な診断と有効な治療効果を両立する。更に治療直前に取得した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MRI等の3次元情報と合わせて誘導補助を行うシステム概念を念頭に置いて開発を行う。

このような治療概念と複合微細内視鏡構造は、微細内視鏡自体に要求する強靱性レベルを低減させるが、より理想的な微細内視鏡開発を目指して強靱性に関しても引き続き開発を行っていく。これには内視鏡として最低限必要な要素構造を絞り込み、それに適切なナノ材料等を組み合わせることで達成する。更に、この複合構造が適切に機能するよう、その表面コート材料や技術も導入する。

この微細内視鏡による治療システムは、正確で低侵襲な局所到達技術であり、病変局所に直接薬剤等を投与することが可能である。そこでこれまで開発されてきた各種薬剤、例えばDDS等の局所投与にも配慮した開発を行っていく。

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。

(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っている。動物実験を行う必要がある場合にも、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

臨床試験に使用している磁気アンカー駆動装置は、磁気アンカーの適切な誘導のための電磁気的な特性のみならず、医療機器として装置周囲への安全性にも配慮したものである(図3)。

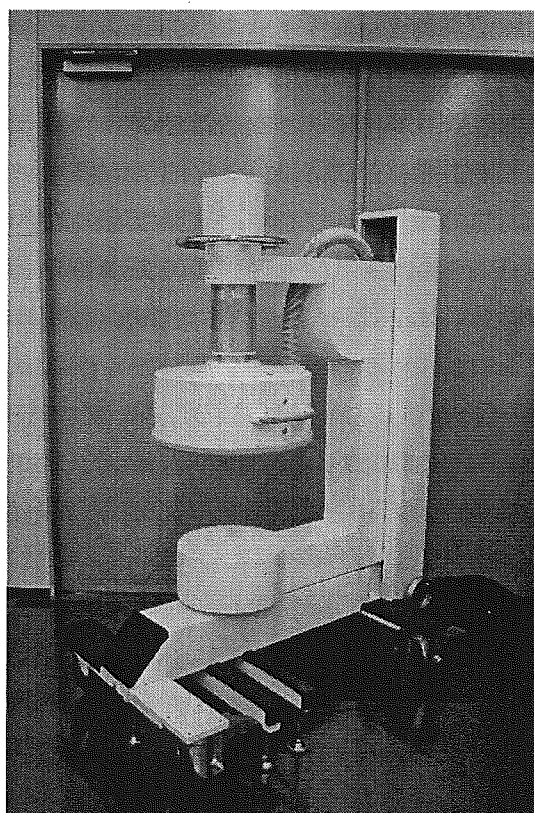


図3 臨床試験用磁気アンカー駆動装置
患者や術者の安全にも配慮している。

前述のように磁気アンカーの臨床試験は薬剤のそれと異なり、一旦使用を開始しても医師が必要ない、または使用すべきでないと判断した場合に、使用を中止できるこ

とが特徴である。このことに配慮すると共に、使用による上乗せ効果を期待するなど、これまでの比較試験を中心とする臨床試験と異なるためか、倫理審査委員会の承認を得るのに若干の時間を要したが、最終的に承認を得て昨年度末から臨床試験を開始し、本年度も継続して症例を集積している（図4～7）。



図4 病変に装着された磁気アンカー

この病変に対しては2個の磁気アンカーが装着されている。



図5 挙上された胃がん和胃粘膜

磁気アンカー駆動装置によって磁気を発生することで、2個の磁気アンカーによって病変及び粘膜が挙上されている。

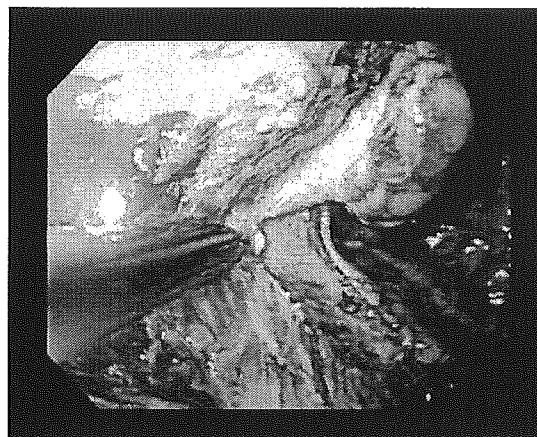


図6 ITナイフによる切除

磁気アンカーに牽引されて切除線が明確に確認され、血管の確認や胃壁の穿孔防止ができ、出血時の止血も容易である。

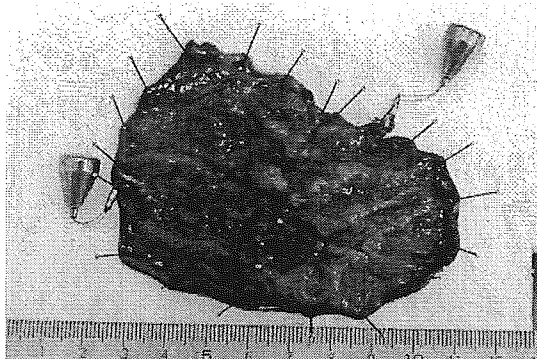


図7 切除された胃がん

病変が分割されることなく、一片として切除されている。なお磁気アンカーは必要に応じて脱着が可能で、この標本では前図と異なる位置に装着し直されている。

現時点で予定症例には達していないためその結果を纏めるのは早急であるが、23例を経験した現在で特記すべき有害事象もなく、十分な効果が期待できると考えられる。

臨床試験において、下方への牽引は特に磁気誘導装置を使用する必要がなく、磁気

アンカー自体の重量によって適切な牽引がはかられていた。このことから、検査台の下方に配置されている電磁石を省略することで、磁気アンカー駆動装置の軽量化とコンパクト化、低価格化が期待された。

また磁気アンカーが挙上する際は多く、円錐状のウェイト部の底辺の反対側、つまり微細鉗子側が駆動装置側を向いていた(図5)。一旦この様に牽引されたウェイトは、着磁のためかウェイトの底辺側を駆動装置に向けることができなかった。このことによって却って磁気アンカーの連結部の長さが短縮され、構造的には長い但实际上には短い磁気アンカーとして機能していた。

微細内視鏡に関しては磁気アンカーの概念も導入して、十分な屈曲力を生じるために必要な磁性体量を確保しつつ、基本的な微細内視鏡外径を0.5mmに抑え、かつ微細内視鏡の損傷を防いで円滑な挿入抜去操作を可能とするための、複合構造の微細内視鏡の基本システムを開発した(図8、9)。

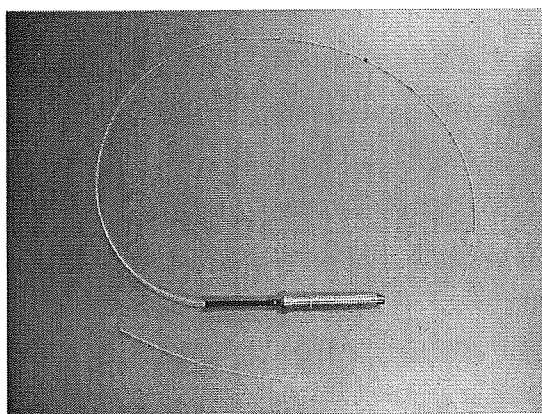


図8 微細内視鏡の基本システムの全体像

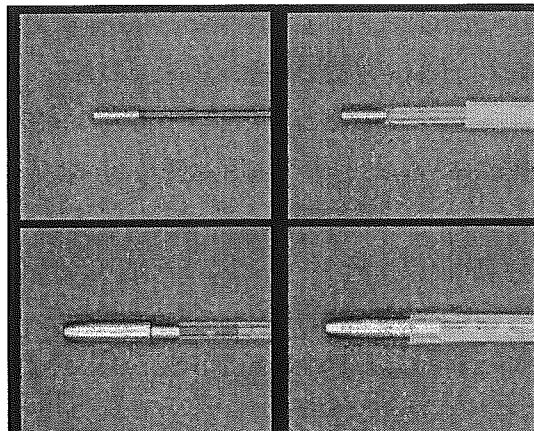


図9 複合構造の微細内視鏡の基本システム

同微細内視鏡の基本システムを使用して屈曲実験を行ったが(図10)、その屈曲度は5kOeを印加しても30度強と充分とはいええず、より大きな磁力を必要とすると考えられた。

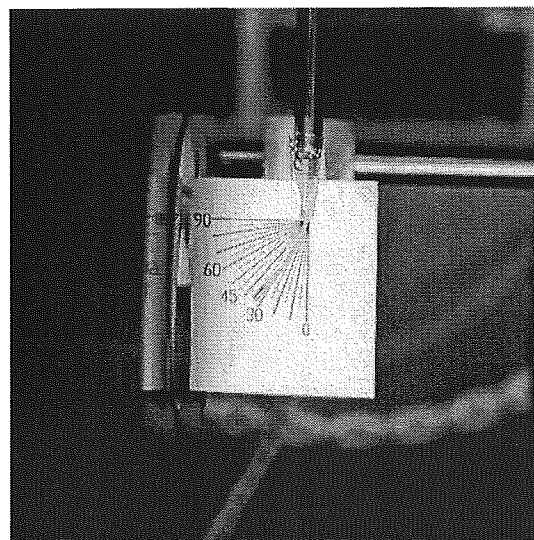


図10 微細内視鏡の5kOeでの屈曲実験

そこで発生する磁力の強化と軽量化を目的に、超伝導電磁石システムを開発した(図11)。同装置は66Aを流した状態で、コイル中心で2.8T、電磁石表面で1.1T、電磁石表面から10cmでも0.41Tの磁力を発生することができ、重量は135kgとこれまでの装置(3~13トン)より圧倒的に軽く、軽い重量と高い磁力を両立できた。

この超伝導電磁石装置を移動用回転台上に設置して(図12)、微細内視鏡システムの基本的な2次元的な動作検証を行った。この経過から、より屈曲しやすい微細内視鏡や対象物周囲の3次元的な周回装置などに必要な、種々のデータを集積している。

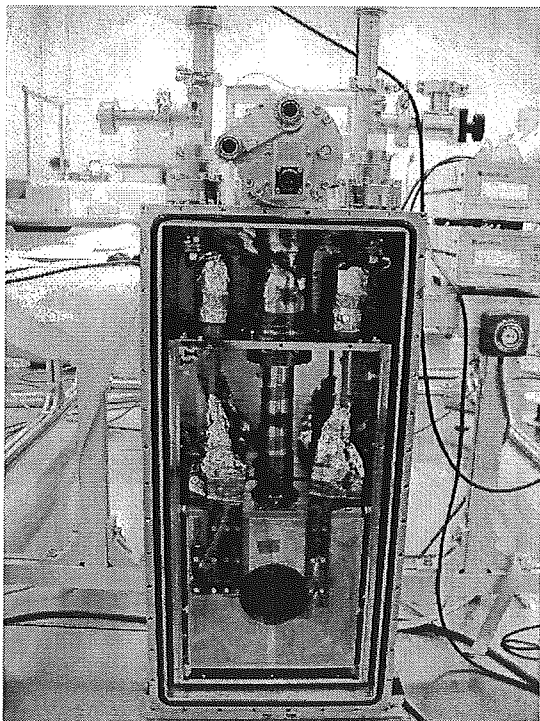


図11 超伝導電磁石の内部

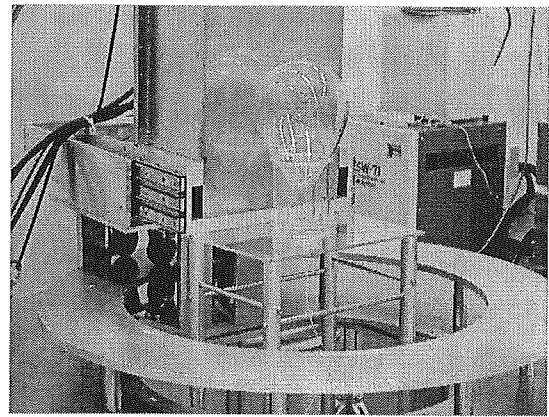


図12 移動回転用台上に設置した超伝導電磁石装置

D. 考察

磁気アンカーに関してはまだ予定症例に達していないが、その効果は充分期待できるものと考えられる。特に磁気誘導医療を臨床の現場に導入した意義は大きく、今後の方針決定は磁気誘導医療の将来にも関係して重要である。

現時点で磁気アンカー駆動装置のサイズと重量は、一般的な内視鏡室を考えた場合には一つの懸案である。そこで予定症例に達した時点でその結果を基に、駆動装置の軽量コンパクト化デザインを作成していく予定である。

また現時点の薬事承認システムを考えた場合、磁気による牽引は承認までにかかなり長い道程が予想され、この点で高度先進医療化は一つの選択肢であると考えられる。また単に磁気アンカーの重量を利用することも一つの方法と考えられ、これらを今後総合的に検討していく。

微細内視鏡治療システムの今後の開発においては、対象臓器周囲を自由に周回させるために、3次元的な移動装置を開発して