

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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 垣添 忠生

平成19（2007）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	-----	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
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	-----	23
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	-----	27
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	----	34
荒井保明		
6. 微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発	-----	36
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	-----	38
角美奈子		
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	42
IV. 研究成果の刊行物・別刷	-----	45

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

超早期で微小ながんの低侵襲で効果的な治療法を開発を目的に、微細診断・治療機器を開発する。磁気誘導医療の早期具現化として開発した磁気アンカー機器装置は、臨床試験を継続して予定症例を終了した。特記すべき有害事象もなく磁気アンカーの意義が示された。実際的な臨床応用を想定して更に細径化(外径 0.5mm)した微細内視鏡は、誘導時に生体へのストレスを減ずるために耐久性と柔軟性に配慮したモデルの開発を行った。磁気誘導装置は超伝導電磁石装置の改良を進め、動物実験にて微細内視鏡の誘導を行うまでの段階に至った。今後、磁気アンカーに関しては標準化のための開発を進めると共に、微細内視鏡も並行で開発している要素技術の積極的な導入に配慮して、実際の診断・治療技術を行うための構造の開発を含め、臨床応用を目的に開発研究を進めていく。

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

石山和志・東北大学電気通信研究所助教授

大原健一・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・国立がんセンター東病院医長

角美奈子・国立がんセンター中央病院医長

の穿刺による播種や転移の証明は一般的には難しいが、本来無いはずの超早期がんでは大きな問題である。

そこで消化管や血管、気管支、尿管などの管腔を介することで病変に低侵襲かつ正確に到達できる、生体構造との適合性が良い診断・治療を可能とする、微細鉗子やカテーテルを、微細加工技術を駆使して開発する。

同時に、微細鉗子やカテーテルを使用し  
て応用可能な要素医療技術開発も並列で行い、必要に応じて微細医療器具の開発にフィードバックを行う。

これらの開発により、超早期で微小ながんの低侵襲で効果的、正確で安全な診断・治療を可能とする医療技術を構築していく。

#### A. 研究目的

診断機器の進歩と普及による、超早期で微小ながんの発見は、良性疾患との鑑別を含めた確定診断に大きな問題を提起している。このような病変は微小であるために既存の方法では到達が難しく、徒に検査を繰り返せば侵襲が増加する。適応されることが多いCTガイド下経皮的針生検も、出血や肺では気胸などの合併症があると共に、重篤な空気塞栓などの可能性がある。がん

#### B. 研究方法

微細化と適切な誘導力発生のために、非接触で確実な動力を発生できると共に、被

誘導物の構造が単純で安価である、磁気を積極的に用いる。

磁気誘導医療は新たな医療技術であるために、その基礎技術から段階的に開発していく。またこの磁気誘導という概念が臨床の場で受け入れられるために、早期に具体的な磁気誘導医療として医療の現場に導入する。更にこの具現化によって、微細内視鏡の開発を含めて磁気誘導医療開発を牽引していく。

磁気誘導医療の具現化を目的に開発した、早期胃がんを経口的に挿入した軟性内視鏡で切除する際に、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、「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継続して施行している。

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。

この臨床試験の予定症例の集積を今年度中に終了し、その意義を解析していく。またその結果を踏まえ、磁気アンカー機器装置による早期胃がんの内視鏡的切除の標準化のための作業を開始する。

微細内視鏡は、微細カテーテルや鉗子に先端誘導機構と視認機能加えた高次なものと考えられる。微細内視鏡の開発技術は、他の多くの微細医療機器の開発においても応用可能であり、そこで微細内視鏡の開発に注力していく。

磁気誘導医療が磁気アンカーという形で具現化したため、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想定して、より実際的な臨床的応用を考えた治療機器装置システムを開発していく。

そこで 5Fr. のカテーテルにも挿入可能で、カテーテルの内壁と固着せず、3000 本の画像ファイバーを装備した微細内視鏡を更に細径化し（外径 0.5mm）、挿入機構と併せた複合構造からなる微細内視鏡の基本構造を製作した。

誘導に使用するこれまでの磁気誘導装置は重量が 3~13 トンあり、標準的な病院の床耐荷重を遙かに超えるため、超伝導電磁石を開発して製作すると共に、単極による磁気吸引力による誘導とした。またこの装置を固定して、対象周囲を 2 次元的に周回する装置を製作した。

これらの装置を使用して磁気誘導実験を繰り返すことで、適切な磁気誘導システムの構築を行う。更にこれらの機器装置が、実際に生体に利用可能であるかの検証を開始する。

要素技術として、磁気アクチュエーターに関して磁歪薄膜に関する検討、難治性腹水に対する逆流防止機能付留置カテーテルを用いた経頸静脈経肝的腹水一静脈シャント増設術の臨床試験、肝臓の血流動態の制

御による高効率抗がん剤治療、高線量率イリジウム遠隔操作装置 ( $^{192}\text{IrHDR-RALS}$ ) による高線量率組織内照射における治療計画時間の解析を行う。

(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1)。また磁気アンカー自体も、内視鏡の視認性にも配慮した改良モデルを使用した。

臨床試験では特記すべき有害事象もなく、予定の25例を終了した。その意義に関しては現在解析中であるが、切除時間の短縮から技術難度の低減などが期待されている。

臨床標準化、つまり一般的な普及を考えた場合、強力な電磁石装置がむき出しで存在することは(図1)、周囲から磁性体の飛び込みなどの可能性があり危険である。そこで危険防止のための各種考案を行い、特許出願の準備を行っている。

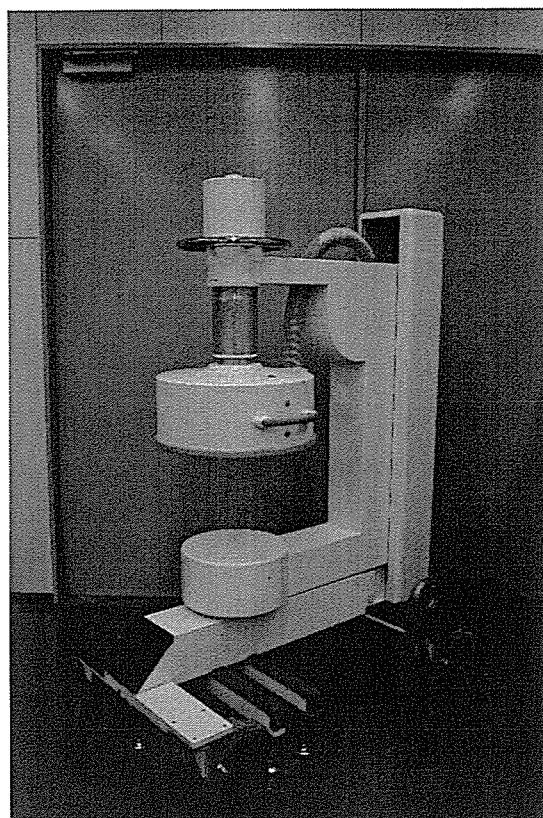


図1 臨床試験用磁気アンカー駆動装置

複合構造の微細内視鏡の基本システムと超伝導電磁石を使用して、誘導実験を行った。実験において超伝導電磁石を移動することで、確かに微細内視鏡は屈曲するが、通常の軟性内視鏡と異なり大きく円弧を描くことが確認された(図2)。

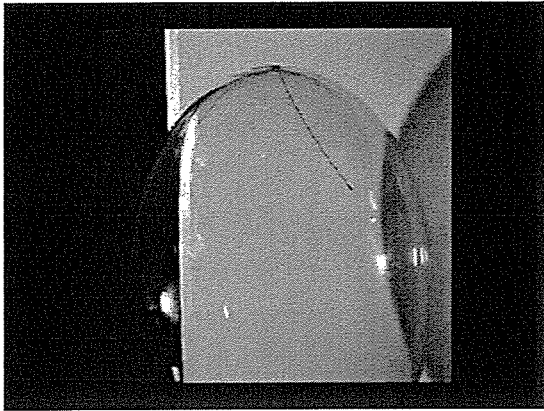


図2 超伝導電磁石での微細内視鏡の屈曲

屈曲角度の増強には磁力の増強が必要であるが、超伝導電磁石を更に高出力化することは重量の増加を招き、周辺機器も大型化する。また高磁場の周囲に対する影響も増加し、標準化が難しくなる。更に微細内視鏡を強い磁気によって鋭角に曲げることで、管腔など微細内視鏡との接触面に損傷を与える可能性がある。以上の結果から、これまでの開発方針であった、強靱性と耐久性の確保を、柔軟性と耐久性の両立に変更した。

構造を変更した微細内視鏡は、カテーテルへの挿入抜去が円滑であると共に、カテーテルの内壁と微細内視鏡の外壁の間隙を介した強力な送水も可能であった(図3)。この事で、病変からの検体採取も可能となると考えられる。



図3 微細内視鏡による送水(黒いのはガイドカテーテルで、微細内視鏡はその先の水の中に隠された部分)

超伝導電磁石は昨年度の時点で、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た。この装置に関しても動作検証と改良を繰り返して、超伝導状態での安定性を向上させ、4.98T/コイル中心、2.0T/コイル表面、0.45T/10cmへと磁力を増強した。なお重量は、約150kgである。

この超伝導装置と新たに製作された微細内視鏡を使用して、動物実験を行うことを目的に、狭い動物実験施設内に収容可能な超伝導電磁石の固定移動装置を製作して動物実験に備えた。

ところで通常カテーテル検査等はX線透視下に行われ、動物実験施設にもCアームX線透視装置が装備されている。しかしX線透視装置の光電子増倍管(イメージンテンシファイアー)は、磁場によって影響を受け撮像はできない。またこのようなポータブルCアームX線透視装置は固定されていないために、超伝導装置を近傍に配することはできない。

以上の様な制約を前提として、ブライン

ド操作で腎動脈内での誘導実験を行い、微細内視鏡の意義を検証した。対象となる腎動脈直上の体表では、微細内視鏡が問題なく磁気により屈曲することを確認した。血管内視鏡としての機能に関しては、微細内視鏡が腎動脈に比較して非常に細いために、内腔を十分確認することはできなかったが、生理食塩水をカテーテルとの間隙から噴出することで、内腔の確認が可能であることが示された。ブラインド操作による誘導の限界から、明確な誘導補助効果を示すには十分ではなかった(図4)。しかし光電子増倍管を使用しないことで磁気の影響を受けないフラットパネルX線透視装置を使用すれば、問題なく誘導補助されるであろうと考えられた。

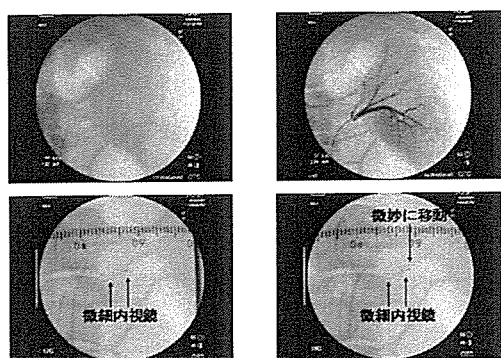


図4 腎動脈内でのブラインド誘導操作

要素技術としての磁歪薄膜に関する検討では、これまでに妥当性が示された理論式を元に、基盤の厚さをパラメータとして解析し、大きな変位量が得られるアクチュエーターの条件を算出した。これを基に実際にCu薄膜を基板としたアクチュエーターを作製し、変位量が150 $\mu$ m以上得られ、磁

界強度10kA/m以下で駆動可能な方持ち梁型磁気アクチュエーターが実現できた。

経頸静脈経肝的腹水-静脈シャント造設術の第I/II相臨床試験は、第I相試験部分を終了後、第II相試験部分に入り、計30例が登録され、あと3例の登録を残すのみとなった。技的成功率30/30、臨床症状改善率23/30であり、重篤な有害事象は認めていない。しかし、血液凝固能の亢進例や長期使用例において、フィブリンシース形成やカテーテル閉塞によるシャント機能不全の出現が見られた。

肝臓の血流動態の制御による高効率抗がん剤治療に関して、肝動注のCTAでは、注入開始後1分で肝実質の濃度の最高値が得られ、その後急激な濃度低下を示した。一方、肝閉鎖循環下のCTAでは、注入開始10分後に肝実質の濃度の最高値が得られ、30分まで高い肝実質濃度を維持した(図5)。

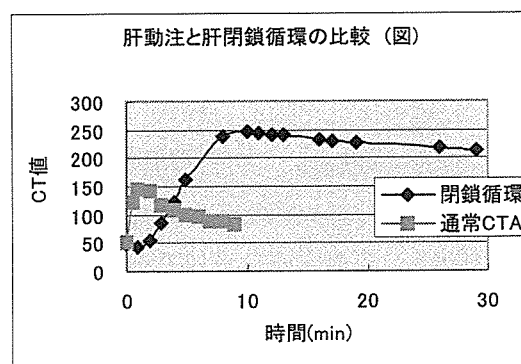


図5 肝動注と肝閉鎖循環のCT値の比較

$^{192}\text{IrHDR-RALS}$ による高線量率組織内照射における治療計画時間の解析では、放射線治療計画に関するparameterの解析により、①高速CTによるthin-slice撮像によ

る呼吸位相の誤差をおさえた計画画像の取得、②腫瘍形状に合わせた Target Volume 設定の実現により、治療計画装置への情報入力時間が短縮可能となった。さらなる治療計画時間の短縮を目的として、③治療計画 Parameter 選択、④治療計画作成にあたっての PrePlan と PostPlan の導入について検討を行い計画時間短縮の可能性が示唆された。

#### D. 考察

磁気アンカーは臨床試験の結果を纏めているところであるが、特記すべき有害事象もなく、切除時間の短縮などの効果が期待され、適切な機器装置と考えられる。よってこの次の段階は、標準化への開発となる。

磁気アンカー機器装置の標準化を考えた場合、一般の広い使用者が想定され、特にこれまでの内視鏡的切除の難度を低減するとすれば、安易に使用される可能性は否定し得ない。特に強磁力装置であるための安全構造の導入がまず重要であり、そのための各種機構を構築して、特許出願の準備を行っているところである。更に、製品としての安定度や洗練度、更に使用のための適切なマニュアルの整備なども、標準化には必要である。このような点はこれまで医療機器製作者に完全に依存していた部分であるが、医師の技術が大きく関与する医療機器であると共に全く新規の医療機器であるために、医師が充分関与して適切な標準化開発を行っていくべきであると考えられる。

その後続く薬事承認を考えた場合、これまで磁気により牽引して切除を補助するような医療機器がなく、磁気アンカー機器装置は全く新規のものとして扱われる。ク

ラス分類では4となり、現状の制度の下では少なくとも統計学的な有意差を示す必要がある。しかしたとえ有意差を提示しても、現行制度の下では承認が得られるかどうかは難しい。

企業主導治験においては通常数億円程度の費用が必要である。医療機器企業の利益また利益率はたとえ大企業においても、製薬企業と比較して桁違いに小さく、本邦においては治験を容易に行うことのできる医療機器企業は殆ど無いのが実情である。

医師主導治験では発生し得る補償や賠償に対して、通常の診療行為ではないために医師賠償保険では担保されない可能性があるなど、現時点では難しい問題を抱えている。

ところで磁気アンカーや術中補助を行う画像機器などの医療機器の特徴は、使用は医師の自由な判断下にあることであり、医療機器の使用に何等の問題が発生すれば、いつでも中止できることである。このことは、一旦投与したら回収が難しい薬剤と大きく異なる。

また医療機器を使用した成果は、医師の技術に大きく依存している。医師に適切な技術が無ければ、磁気アンカー機器装置を使用しても適切な切除を行えなかったであろうと共に、本来磁気アンカーと関連ない有害事象も発生し得たものと考えられる。

更に医師の技術に大きく依存する医療行為では、その効果の判定は主観的にならざるを得ず、統計的に評価することは難しい。機器使用の判断が医師の自由な判断下に行える場合に、コントロール群に機器装置を使用しない群をおくことは、患者の不利益に繋がる可能性がある。同様に、比較試験



のために医師が必要ないと考えても、無理に使用せざるを得ないような比較試験を行うとすれば問題である。

いずれにしても現状の薬事承認制度のもとで、全く新規の概念の医療機器が薬事承認を得ることは非常に難しいと考えられる。

ところで磁気アンカーは、単に重力を利用して切除補助が可能である。磁気を利用しないで微細鉗子単独であれば、これまでの止血クリップなどの内視鏡処置具の延長線上にあると考えられ、承認も容易であることが期待される。しかしここで磁気誘導装置を含めた薬事承認を得ることは、将来の微細内視鏡の誘導や、更には自動誘導診断・治療などへの発展の足掛かりとなるため非常に重要であると考えられる。そこで今後の医療機器の薬事承認制度の動向にも注目し、今後標準化のための開発を継続していく予定である。

微細内視鏡は動物実験段階まで達したが、未だ柔軟性と耐久性は両立という大きな問題を抱えている。単純に柔軟性を得るために多成分ガラスを使用すれば画像ファイバー数が減じ、石英ファイバーを使用すれば画素数は増加するが硬く、画質は劣化するなど問題は複雑である。

微細化による強磁性体量の減少は、屈曲力の減少のみならず内視鏡の牽引力の絶対的な減少となって現れる。単に磁力を増強することは、コストや安全性、重量など種々の問題があり控えるべきである。そこで磁気アンカーにおいて微細鉗子を直接牽引するのではなく、磁気アンカーのように磁気ウェイトを装着して内視鏡外に装着するような、概念を変えた対策も必要であると考えられる。

超伝導電磁石は、昨年度に比較して高磁力化が達成された。しかし実際に微細内視鏡を誘導するために必要な、超伝導電磁石を固定して患者周囲を3次的に周回する装置を考えた場合には、更なる小型化が望まれる。同時に、有効な磁力が到達する距離を延ばすことは、頭部のみならず腹部や胸部の疾患に適応するためには必須であると考えられる。

X線透視装置の光電子増倍管に対する磁気の影響を回避することは難しい。フラットパネルX線透視装置は確かに最上の解決法であるが、動物実験施設における導入はかなり先になるであろうと考えられる。そこで、誘導対象を透明としたモデルを製作することで、可視光をX線の代用として使用して研究開発を継続する。

要素医療技術の開発は、現時点の微細内視鏡によって直接行えるものではないが、それぞれの施行に医師の技術が関与していることは明確であるため、適切な磁気誘導微細内視鏡又は鉗子、カテーテルが開発されれば、標準化に大きく寄与するものと期待される。その中でも<sup>192</sup>IrHDR-RALSによる高線量率組織内照射は、直接局所を治療する方法として大きく期待される。

昨今の超早期で微小ながんの発見が、今後減少していくとは考えづらい。この発見の意義を適切に患者の豊かな暮らしにつなげるために、原理的に適切である経腔的な診断・治療技術の開発は必須であると考えられ、今後も磁気誘導微細内視鏡を始めとした微細医療器具の開発は重要であると考えられる。

## E. 結論

磁気アンカーは臨床試験の予定症例を集積して終了し、特記すべき有害事象もなく適切な効果が期待され、現在標準化の為の準備を行っているところである。微細内視鏡開発は動物実験段階にまで達し、今後も各種懸案を解決するために、各種要素技術の開発と併せて開発研究を継続することが必要と考えられる。

## F. 研究発表

1. 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.
2. Kosuge T, Kakizoe T, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the effect of adjuvant cisplatin and 5-fluorouracil therapy after curative resection in cases of pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol*, 36: 159-165, 2006.
3. Hamashima C, Kakizoe T, et al. Comparison of observed and expected numbers of detected cancers in the Research Center for Cancer Prevention and Screening program. *Jpn J Clin Oncol*, 36: 301-308, 2006.
4. Kakizoe T. Development and progression of urothelial carcinoma. *Cancer Sci*, 97: 821-828, 2006.
5. Tateishi U, Kakizoe T, et al. Staging performance of carbon-11

choline positron emission tomography/computed tomography in patients with bone and soft tissue sarcoma: comparison with conventional imaging. *Cancer Sci*, 97: 1125-1128, 2006.

6. Sugano K, Kakizoe T. Genetic alterations in bladder cancer and their clinical applications in molecular tumor staging. *Nat Clin Pract Urol*, 3: 642-652, 2006.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
  - 1) Magnetic anchor remote guidance system. US 7,169,104 B2 (米国), 2007年1月30日.
  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 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

磁気誘導医療の概念と技術を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、臨床試験の予定症例を終了した。特記すべき有害事象もなく磁気アンカーの意義が示された。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に想定して、更にこれまでの微細内視鏡を外径0.5mmと細径化し、誘導時に生体へのストレスを減ずるために耐久性と柔軟性に配慮したモデルの開発を行った。磁気誘導装置は超伝導電磁石装置の改良を進め、動物実験にて微細内視鏡の誘導を行うまでの段階に至った。今後、磁気アンカーに関しては標準化のための開発を進めると共に、微細内視鏡も実際の診断・治療技術を行うための構造の開発を含め、臨床応用を目的に開発研究を進めていく。

#### A. 研究目的

診断機器の進歩と普及によって、超早期で微小ながんが発見できるようになってきた。このような病変の中にはがんと紛らわしい病変も多く、その診断は単なる画像診断のみでは難しい。確定診断を行おうとしても、微小であるためにこれまでの方法では到達が難しく、無理に検査を繰り返せば侵襲が増加する。現在CTガイド下に経皮的に穿刺されることも多いが、出血や肺では気胸などの合併症があると共に、空気塞栓などの可能性がある。またがんを穿刺することで発生する可能性がある播種や転移は、一般的には証明が難しいが、本来無いはずの超早期がんでは大きな問題である。

そこで消化管や血管、気管支、尿管などの管腔を介することで病変に低侵襲かつ正確に到達できる、生体構造との適合性が良い診断・治療を可能とする、微細鉗子やカテーテルを、微細加工技術を駆使して開発

する。

これらの開発により、超早期で微小ながんの低侵襲で効果的、正確で安全な診断・治療を可能とする医療技術を構築していく。

#### B. 研究方法

微細化と適切な誘導力発生のためには、体外から非接触で確実に動力を発生できると共に、被誘導物の構造が単純で安価である、磁気を積極的に用いる。

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していく。また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るため、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提示することが望ましい。その具現化によって、微細内視鏡の開発を含めより発展的な研究を牽引していく。

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、「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開始している。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。この臨床試験の予定症例の集積を今年度中に終了し、その意義を解析していく。またその結果を踏まえ、標準化のための作業を開始する。

微細内視鏡は、微細カテーテルや鉗子に先端誘導機構と視認機能がついたより高度なものと考えられ、開発難度及び機能としては一層高次のものであり、その開発は多くの微細機器の開発に応用可能であると考えられる。

磁気誘導医療が磁気アンカーという形で具現化し、適切な意義が示されつつあることを考え、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

機器装置システムを開発していく。

これまでの研究で、5Fr.のカテーテルにも挿入可能で、カテーテルの内壁と固着せず、3000本の画像ファイバーを装備した微細内視鏡が開発された。更に実際の診断・治療への応用を考えて、微細内視鏡の基本的な挿入部外径を0.5mmとした。微細化により外径が1/2になると、先端の誘導用強磁性体は1/8になるため、極端に誘導力が弱くなる。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した。

この誘導に使用する磁気誘導装置は、重量が3~13トンあり、標準的な病院の床耐荷重を遙かに超えるため、超伝導電磁石を開発して製作すると共に、単極による磁気吸引力による誘導とした。またこの装置を固定して、対象周囲を2次元的に周回する装置を製作したが、これらの装置を使用して磁気誘導実験を繰り返すことで、適切な磁気誘導システムの構築を行う。更にこれらの機器装置により、実際に生体に利用可能であるかの検証を開始する。

（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1)。また磁気アンカー自体は、内視鏡の視認性にも配慮した改良モデルである(図2)

臨床試験では特記すべき有害事象もなく、予定の25例を終了した。その意義に関しては現在解析し、纏めているところであるが、切除時間の短縮から技術難度の低減などが期待されている。

また、一般的に普及を行うことを考えた場合には、強力な電磁石装置がむき出しで存在することは(図1)、周囲から磁性体の飛び込みなどの問題が発生する。たとえその磁力は低磁場タイプのMRIより弱いとはいえ、特に一般的な内視鏡検査室を対象にするためには十分配慮する必要がある。そこで危険防止のための各種考案を行い、特許出願の準備を行っている。

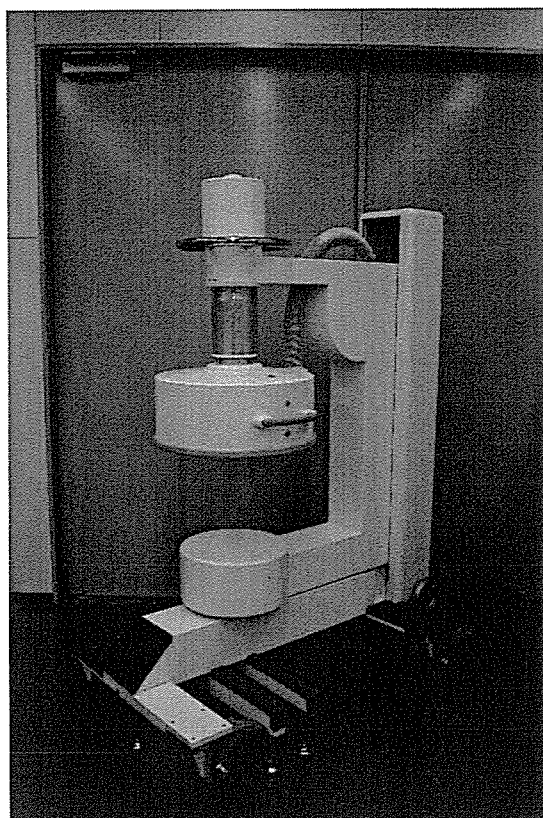


図1 臨床試験用磁気アンカー駆動装置

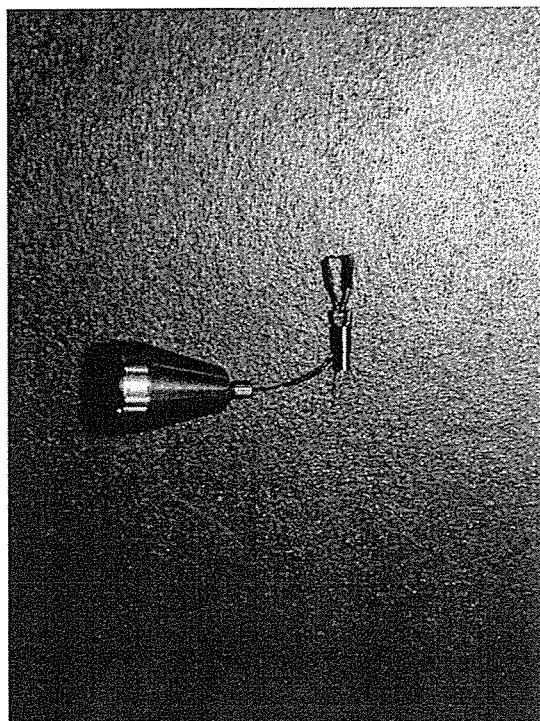


図2 磁気アンカー(微細鉗子とウェイト)

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。これと超伝導電磁石を使用して、誘導実験を繰り返した（図 3）。

この結果、超伝導電磁石を移動することで微細内視鏡は確かに屈曲するが、屈曲角度は通常の軟性内視鏡の先端が屈曲するような形態ではなく、大きく円弧を描くことが確認された（図 4）。

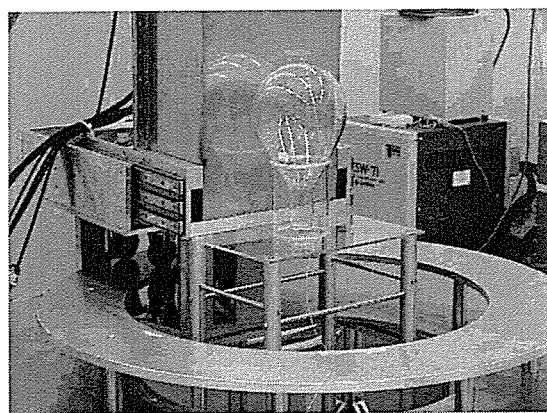


図 3 超伝導電磁石 2次元誘導システム

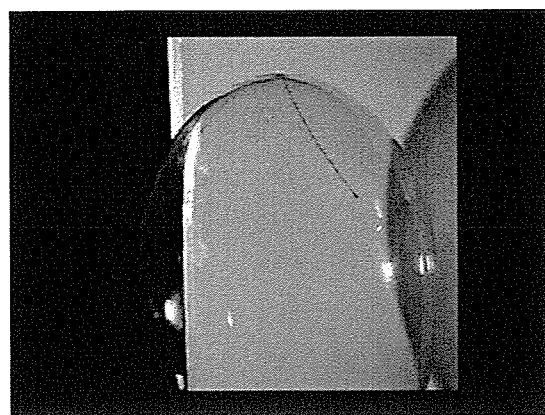


図 4 超伝導電磁石での微細内視鏡の屈曲

確かに磁力を増強することで屈曲角度は大きくなるが、そのために必要な超伝導電磁石をより高出力化することは、重量の増加を招く。更にこのような装置に対応するためには、超伝導装置を固定して患者周囲を周回させる装置も大型化する。また高磁場の影響は、これらの装置以外の機器装置にも大きな影響を与え、標準化も難しくなる。更に微細内視鏡を強い磁気によって鋭角に曲げることで、管腔など微細内視鏡との接触面に損傷を与える可能性がある。以上の結果から、これまでの開発方針であった、強靱性と耐久性の確保を、柔軟性と耐久性の両立に変更した。

構造を変更した微細内視鏡は、カテーテルへの挿入抜去が円滑であると共に、カテーテルの内壁と微細内視鏡の外壁の間隙を介した強力な送水も可能であった（図 5）。この事で、病変からの検体採取も可能となると考えられる。

ところで微細内視鏡内に微小な鉗子チャンネルを設けた場合には、その分微細内視鏡が太くなると共に、微細な鉗子チャンネルでは検体の粘稠性の問題から、現実的な

検体採取は難しい。鉗子チャンネルの径の分を、今回の微細内視鏡が必要に応じて使用するカテーテルとの間隙にあてた場合には、単純に円形の隙間である微細内視鏡内の鉗子チャンネルに比較して、幅のあるより広い間隙としてより有効な鉗子チャンネルとして機能すると考えられる。



図5 微細内視鏡による送水（黒いのはガイドカテーテルで、微細内視鏡はその先の水の中に隠された部分）

超伝導電磁石は昨年度の時点で、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た。この装置に関しても動作検証と改良を繰り返し、超伝導状態での安定性を向上させ、4.98T/コイル中心、2.0T/コイル表面、0.45T/10cmへと磁力を増強した。なお重量は、約150kgである。

この超伝導装置と新たに製作された微細内視鏡を使用して、動物実験を行うことを目的に、狭い動物実験施設内に収容可能な超伝導電磁石の固定移動装置を製作した（図6）。

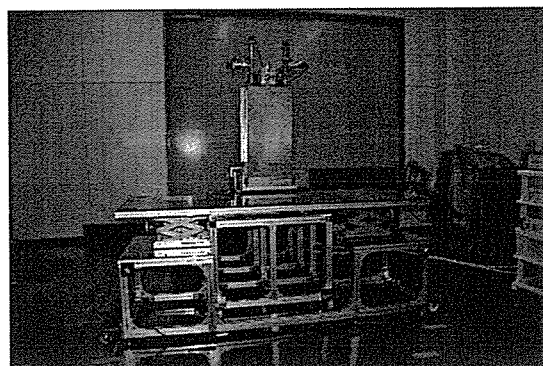


図6 超伝導電磁石と固定移動装置

通常血管カテーテル検査などはX線透視下に行われ、動物実験施設にもCアームX線透視装置がある施設を選定している。しかし通常のCアームX線透視装置は撮像のために光電子増倍管（イメージンテンシファイアー）を持ち、これが磁場によって影響を受け撮像はできない。またCアームX線透視装置自体が強力な磁場に吸引されるため、超伝導装置の近傍に配することができない。

以上の様な制約があったが、ブラインド操作で腎動脈内での誘導実験を行い、微細内視鏡の意義を検証した。この際、対象となる腎動脈直上の体表では微細内視鏡は問題なく磁気により屈曲した。血管内視鏡としての機能に関しては、微細内視鏡が腎動脈に比較して非常に細いために、内腔を十分確認することはできなかった。ブラインド操作による誘導の限界から、明確な誘導補助効果を示すには十分ではなかった（図7）。しかし最近の医療の現場ではフラットパネルX線透視装置が導入されており、光電子増倍管が無いことから磁気の影響が無く、この装置が動物実験施設に導入され

ば、問題なく誘導補助されるであろうと考えられた。

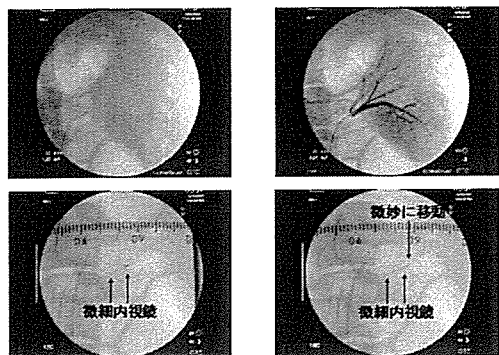


図7 腎動脈内でのブラインド誘導操作

#### D. 考察

磁気アンカー機器装置の標準化を考えた場合、強磁力装置であるための安全構造の導入がまず重要である。その後、薬事承認を得ることが望ましい。しかしこれまで磁気により牽引して切除を補助する医療機器がなかったことも併せ、磁気アンカー機器装置は全く新規のものとして、クラス分類では4となり、現状の制度の下では少なくとも統計学的な有意差を示す必要がある。しかし有意差を提示しても、承認が得られるかどうかに関してはかなりの疑問がある。

治験の形態として企業主導治験とした場合には、これまでの流れでは数億円程度の治験費用が必要である。医療機器企業はかなりの大企業においてもその利益また利益率は製薬企業と比較して桁違いに小さく、本邦においてその治験を容易に行うことのできる医療機器製作者は殆ど無いのが実情である。また実際に次世代医療機器と考えられるものの承認は、問題となっている。

医師主導治験とした場合には、その治験の結果発生し得る補償や賠償に関して、通常の診療行為ではないために医師賠償保険では担保されず、医師が私費で対応せざるを得ない可能性があるなど、現時点では非常に難しい問題を抱えていると考えられる。

ところで磁気アンカーや術中補助を行う画像機器などの医療機器の特徴は、使用開始は医師が必要と判断したときであり、使用し続ける必要がないと判断した時には機器使用を中止することができることである。このことはたとえば医療機器に不具合が出たときにも適応されることであり、この点で一旦投与したら回収の難しい薬剤と大きく異なる。

また医療機器の使用は、医師の責任のみならず、医師の技術に大きく依存している。今回の磁気アンカー機器装置の動物実験段階で、内視鏡的な胃がん切除を行ったことがない医師が切除を行っても、適切な切除ができた。これは基本的な内視鏡技術を習得しているから可能であったと言える。この基本的な技術がない医師が臨床試験を担当したとすれば、その効果を適切に判断することは不可能であり、本来機器装置と関係の無い有害事象も多く発生しうる。

更に、切除自体が医師の技術に大きく依存するこのような手技では、使用による効果の判断が主観的になりがちで、客観的な判断は非常に難しい。また使用自体が医師の判断下に行われ、必要なときに使用する、つまり使用する限りにおいては有意義であると考えられる機器の評価に、コントロール群に機器装置を使用しない群をおくことは、患者の不利益に繋がる可能性がある。同様に、比較試験のために医師が必要ない



と考えても、無理に使用せざるを得ないような比較試験を行うとすれば問題である。

いずれにしても現状の薬事承認制度のもとで、全く新規の概念の医療機器が薬事承認を得ることは、非常に難しいことである。この点で磁気アンカーの重力を利用した切除補助に関しては、これまでの止血クリップなどの内視鏡処置具の延長線上にあると考えられ、承認も容易であることが期待される。しかしここで磁気誘導装置を含めた薬事承認を得ることは、将来の微細内視鏡の誘導や、更には自動誘導診断・治療などへの発展の足掛かりとなるため非常に重要であると考えられる。いずれにしても今後の医療機器の薬事承認制度の動向にも注目し、今後標準化のための開発を継続していく予定である。

微細内視鏡は動物実験段階まで達したが、未だ柔軟性と耐久性は元々相反する概念であり、両立は難しい。また柔軟性を得るために多成分ガラスを使用すれば画像ファイバー数が減じ、石英ファイバーを使用すれば画素数は増加するが硬く、また画質は劣化することも問題である。

微細化による強磁性体量の減少は、屈曲力の減少のみならず内視鏡の牽引力の絶対的な減少となって現れる。単に磁力を増強することは、コストや安全性、重量など種々の問題があり控えるべきである。そこで磁気アンカーにおいて微細鉗子を直接牽引するのではなく、磁気ウェイトを装着して内視鏡外に装着するような、概念を変えて磁性体量を増加するなどの対策が必要であると考えられる。

超伝導電磁石は、昨年度に比較して高磁力化が達成された。しかし実際に微細内視

鏡を誘導するために必要な、超伝導電磁石を固定して患者周囲を3次元的に周回する装置を考えた場合には、更なる小型化が望まれる。更に有効な磁力が到達する距離を延ばすことは、頭部のみならず腹部や胸部の疾患に適応するためには必須であると考えられる。

X線透視装置の光電子増倍管に対する磁気の干渉は、原理的に回避し得ない。フラットパネルX線透視装置は、回転することでコーンビームCTも可能であり、今後臨床の現場ではこの装置がX線透視装置の中心となるであろうことは想像に難くない。しかし動物実験施設における導入は、特に移動可能なCアームが中心となっていることもあり、かなり先になるであろうと考えられる。そこで、誘導対象を透明としたモデルを製作することで、可視光をX線の代用として使用して研究開発を継続する。

昨今の超早期で微小ながんの発見の増加が、今後減少していくとは考えづらい。この発見の意義を適切に患者の豊かな暮らしにつなげるために、原理的に適切である経腔的な診断・治療技術の開発は必須であると考えられる。

## E. 結論

磁気アンカーは臨床試験の予定症例を集積して終了し、特記すべき有害事象もなく適切な効果が期待され、現在標準化の為の準備を行っているところである。微細内視鏡開発は動物実験段階にまで達し、今後も各種懸案を解決するために研究開発を継続することが必要と考えられる。

F. 研究発表

1. Manome Y, Kobayashi T, et al. Local delivery of doxorubicin for malignant glioma by a biodegradable PLGA polymer sheet. *Anticancer Res*, 26: 3317-3326, 2006.
2. 小林寿光, 垣添忠生, 他. 外科手術に効果大きいMR設置のMRX手術室開設と応用開始. *新医療*, 33(6):71-74, 2006.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
  - 1) 情報の記録方法及び情報記録装置. 特許第 3845725 号, 2006 年 9 月 1 日.
  - 2) Magnetic anchor remote guidance system. US 7,169,104 B2 (米国), 2007 年 1 月 30 日.

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 石山和志 東北大学電気通信研究所助教授

研究要旨

微細な鉗子やカテーテルを動かす手法として、現在の内視鏡先端屈曲に用いられている機械的な手法では小型化が困難であることから、我々はそれに代わる新たな手法の開発を目的としている。具体的には、ワイヤレスで力やトルクを与えうる磁気を用いた手法に着目し、種々の磁気利用遠隔操作手法について実験ならびに理論的検討を行い、その適用の可能性について検討している。本研究では特に、磁気を用いた遠隔駆動機構として磁気勾配を用いた力の発生、回転により推進力を発生させる機構、ならびに磁歪薄膜を利用した駆動、の3点に着目して検討を行っている。平成18年度は、それらの中で特に磁歪薄膜を利用した駆動機構を中心に検討を行った。磁歪薄膜による力の発生に関して、その発生原理に立ち戻って発生力の算出が可能な理論式を確立するとともに、その理論式の妥当性を実験により確かめた。さらに理論式を元に大きな発生力と変位量が得られる構造を提案し、それにより設計どおりの変位量と力が実現できることを実験により確かめた。これにより磁歪を用いた遠隔的な駆動に関する基本理論が確立され、要求仕様を満足できる構造を設計することが可能となった。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

片持ち梁型アクチュエータは長尺試料片側を固定し反対側の自由端を変位させるものであり、その駆動方式には圧電型<sup>1)</sup>、熱膨張型<sup>2)</sup>、磁歪型<sup>3)</sup>等が挙げられる。それぞれの駆動方式にはそれぞれの利点があり、それぞれの特徴を利用した検討が行われている。圧電型や熱膨張型は変位量が多いものの絶縁層などが必要となるために、構造が複雑になるといった問題点がある。これらに対し磁歪型は非接触駆動が可能であることから、試料構造が簡単であるため使い捨てや小型化に適するといった利点がある。

我々は磁歪型を用いた研究において、10-4台の大きな磁歪を有し圧電型等と同程度の変位が見込まれる非晶質のTb-FeやSm-Feを用いた片持ち梁型アクチュエータに関する検討を行ってきた<sup>3)</sup>。

しかしこのアクチュエータは結晶質の巨大磁歪材料を用いた場合に比べて小さな磁界で動作するものの、80 kA/m程度の磁界印加が必要であった。また10 kA/m以下の磁界中ではヒステリシスが現れる実用上の問題点もあった。

そこで本研究では磁界強度10 kA/m以下で駆動可能な片持ち梁型アクチュエータに関する検討を行った。ここでは磁歪材料として磁歪定数が10-5台と小さいものの軟磁気特性の良好なFeSiBを用い、弱磁界中で駆動可能な片持ち梁型アクチュエータに関する検討を行った。その際アクチュエータの自由端の変位量と発生力を求める理論式を導出し、基板材料にポリイミドシートを用いた実験を行うことにより理論式の妥当性を示した。妥当性を示した理論式を基に基板材料のヤング率と厚さをパラメータとした解析を行い、それらがアクチュエータの性能である変位量と発生

力に与える影響について評価した。また解析結果を基に、大きな変位量を得られるアクチュエータを作製した。

## B. 研究方法

### 1 駆動原理と試料作成

磁歪材料は内部の磁化方向の変化に伴って微小に寸法変化する特性を持つ。ここで使用するFeSiBは正磁歪材料であるため、印加磁界の方向に伸び、印加磁界に垂直方縮む。これに、印加磁界に対しFeSiBの伸縮特性とは異なる伸縮特性を持つ材料を貼付し、2層構造とすることにより磁歪駆動による片持ち梁型アクチュエータを作成した。Fig. 1(a)に外観図を示す。

この試料を駆動させる際、印加磁界方向を試料長手方向とすると変位の増大と共に磁気トルクの影響を受け、変位が妨げられる。そこで本検討では印加磁界方向を試料幅方向とし、アクチュエータの自由端の変位量を検討した。Fig. 1(b)に外部磁界の印加により変位するアクチュエータの外観図を示す。

### 2 測定方法

2層構造から成るアクチュエータのFeSiB磁歪薄膜の成膜にはRFスパッタ装置を用いた。ターゲット組成は $\text{Fe}_{72}\text{Si}_{14}\text{B}_{14}$ とし、投入電力を200 Wとし、FeSiB磁歪薄膜厚さに応じた最適なArガス圧下で成膜した。基板材料には非磁性材料である厚さ30 mmのポリイミドシートを用いた。成膜された磁性膜は幅1 mm、長さ5 mmになるように基板

ごと切り出し、片持ち梁型構造を形成した。最後に異方性制御を目的として熱処理を行った。異方性は実験での磁界印加方向が試料幅方向であること、磁歪特性は磁化回転によっておこることより試料長手方向が容易軸となる様に制御した。熱処理条件は温度350℃とし、240 kA/mの静磁界を試料長手方向に印加して1時間で行った。なおポリイミドシートは東レ・デュポン製のカプトンを用いた。

作成したアクチュエータの磁気特性は、VSMを用いて測定した。変位量や発生力を測定する際の印加磁界強度は10 kA/mとし、測定にはマイクロスコブを用いて行った。なおアクチュエータの発生力を測定する場合は、アクチュエータの自由端にmgオーダーの測定精度で事前に重さを測定した負荷を加え、その状態のアクチュエータの幅方向に磁界を印加して測定した。

(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. 研究結果

### 1. 理論式の導出

#### a) 変位量

駆動源に磁歪を用いた片持ち梁型アクチュエータの変位量を求める理論計算<sup>4) 5)</sup>としてこれまで様々なものが示されている。それらの多くは磁歪薄膜に比べて十分に厚い基板の使用を前提とするなどの試料形状等に依存した個々の近似による理論式であるため、そのまま本研究に適用することはできない。ここでは我々が今回実験をしていく上で、検討の基準とするために導出した理論式をFig. 2のように寸法を定めて示す。

アクチュエータには試料全体が変位をしても、

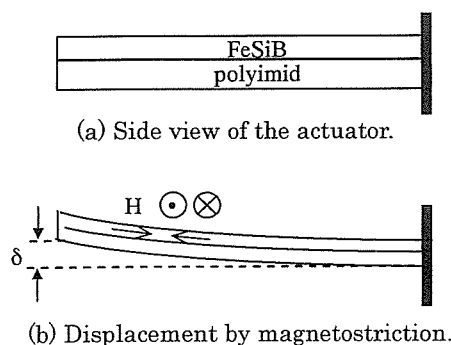


Fig. 1 Configuration and displacement of the magnetic actuator.