

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14年度～18年度 総合研究報告書

主任研究者 垣添 忠生  
平成19（2007）年4月10日

## 目 次

I. 総合研究報告	
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	
(資料) 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	----- 17
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	----- 30
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	----- 32
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	----- 40
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	---- 43
荒井保明	
6. 微細鉗子・カテーテルとその操作技術の開発	----- 46
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	----- 48
角美奈子	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 52
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 61

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）

総合研究報告書

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、低侵襲で正確な診断・治療法を開発するために、新たな医療概念である磁気誘導医療を導入し、基礎的研究から段階的に微細医療器具の開発を行った。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もとに、実際的な臨床応用を考えて微細内視鏡の外径を更に0.5mmまで細径化し、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の両立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継続して進めていく。

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

法では病変に到達することは難しい。徒に検査を繰り返せば診断侵襲が増加し、手術的に確定診断を行えば特に良性疾患においては過剰侵襲であると考えられる。

そこでCTガイド下に経皮的針穿刺を行うことがあるが、出血や、肺では気胸等の合併症が発生しうる。これら自体が重篤な合併症ではないとしても、患者においてはストレスである。しかし時に発生する空気塞栓は重篤であると共に、出血や気胸も重篤となりうる。転移や播種を悪性疾患で証明することは難しいが、本来転移や播種がないであろう超早期で微小ながんで、検査で発生し得るとすれば大きな問題である。

そこで生体組織を損傷しない、例えば消化管や気管支、血管、尿管などの管腔を介して病変に到達して、低侵襲で効果的、正確で安全な診断・治療を行う、生体構造と

#### A. 研究目的

昨今の診断機器の進歩及び普及によって、超早期で微小ながんの発見が可能となってきた。同時に発見される病変には、本来診断・治療の必要がない良性疾患が含まれている。画像診断では難しいこれらの疾患の鑑別には、組織生検による確定診断が適切であるが、微小であるためにこれまでの方

の適合性が良い診断・治療を行う、微細鉗子とカテーテルと、その操作技術の開発を行うことを目的とする。

また同時に、微細医療機器の操作に使用可能と考えられる要素技術や、微細医療機器を使用して施行可能と考えられる要素医療技術の研究と開発も行い、微細医療機器の開発に必要なフィードバックを行うと共に、微細医療機器が開発された時点での導入を目指す。

## B. 研究方法

微細な鉗子やカテーテルの先端屈曲や誘導には、動作が確実で構造がシンプルかつ安価であると共に、非接触で確実な動力を与えることが可能な、磁気吸引力や磁気トルクを積極的に応用する。またこの事によって、微細鉗子やカテーテル内部の動力機構を省き、更なる微細化を果たす。

微細内視鏡はカテーテル先端に屈曲機構と内視機能を持つものと考えられ、その先端から出す鉗子は微細鉗子である。このように微細内視鏡の開発を行うことは、多くの微細医療器具の開発をカバーすると考えられ、よって微細内視鏡の開発に注力する。

磁気誘導医療は全く新たな概念と技術であるため、基礎技術から段階的に開発していく。具体的にはこれまで行ってきた磁気誘導医療の可能性の検証結果を基に、磁気誘導装置の基本仕様の作成、基本的磁気誘導装置の開発、磁気誘導医療の具現化、微細診断治療器具の開発、発展的研究開発と順次行っていく。

また新規の磁気誘導の概念を、医療の現場で受け入れられるよう、明確な意義のある形で磁気誘導医療を具現化する。このこ

とをもって磁気誘導医療を早期臨床導入するのみならず、微細医療器具の磁気誘導という概念と機器装置開発の牽引力としていく。

発展的な開発として、将来の自動誘導医療の開発を目的に、磁気自動誘導の開発も行う。

また要素技術として、微細医療機器の動力として磁気を利用した、ワイヤレス磁気マニピュレーション技術に関する理論的考察、磁歪を利用したカンチレバーに関する検討、磁気トルクを利用したらせん型アクチュエーターに関する検討を行う。

微細医療機器を使用して施行が期待される要素医療技術としては、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-静脈シャント増設術の臨床試験、現行のカテーテルの把握ための検討、マルチ CT を用いた門脈塞栓術 (Portal Vein Embolization; 以下 PVE) PVE 後の肝再生と組織学的変化の解析、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、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の検討を行う。

(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う。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、十分な配慮を行う。

### C. 研究結果

微細鉗子やカテーテル、微細内視鏡の誘導や屈曲の動力となる、希土類磁石や強磁性体、磁歪素子に関して、各種形状と大きさ、素材を検討し、実際に被誘導器具に装着して動作検証を行い、その適性をそれぞれ確認した。その結果現時点で、磁歪素子は動作が不安定であるために、微細医療器具の先端屈曲と誘導を兼ねた、磁気吸引力と磁気トルクを利用することとした。

誘導される最大の医療器具を消化器内視鏡と想定し、先端に内視鏡の外径と同径のリング状ネオジウム磁石を装着した場合と、鉗子チャンネル内にネオジウム磁石を挿入した場合で、屈曲するのに必要な磁気強度を実験、測定すると、それぞれ 0.6kOe と 4kOe であった。以上の結果から基本的な磁気誘導装置として、ポータブル型盤状電磁石、4極電磁石装置、ハンディ盤状電磁石、8極電磁石装置を製作し、その後の開発の基礎装置とした。

磁気誘導医療を臨床の現場に早期導入して、臨床的に受け入れられるための開発として、早期胃がんの内視鏡的切除の際に病変を微細鉗子で把持して、体外から印加した磁気で固定、牽引する、磁気誘導微細鉗子（磁気アンカー）とその駆動装置を開発した。

初期の駆動装置はポータブル型盤状電磁石を、患者周囲を周回するベルト上に固定して製作した（図1）。その後は馬蹄形電磁石装置や各種小型盤状電磁石装置、またそれらの複合装置を開発し、更に電子制御装置などを導入し、動物実験を含めて検証した。これらの結果から、患者の上下方に大型の盤状電磁石を配置した、臨床試験用磁

気アンカー駆動装置（図2）を開発した。また微細鉗子である磁気アンカー自体にも各種改良を加えた（図3）。

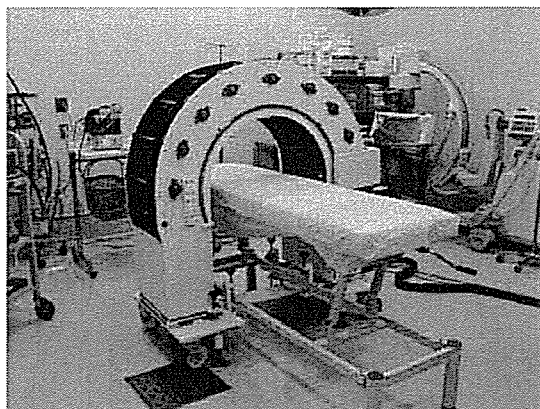


図1 最初期磁気アンカー駆動装置

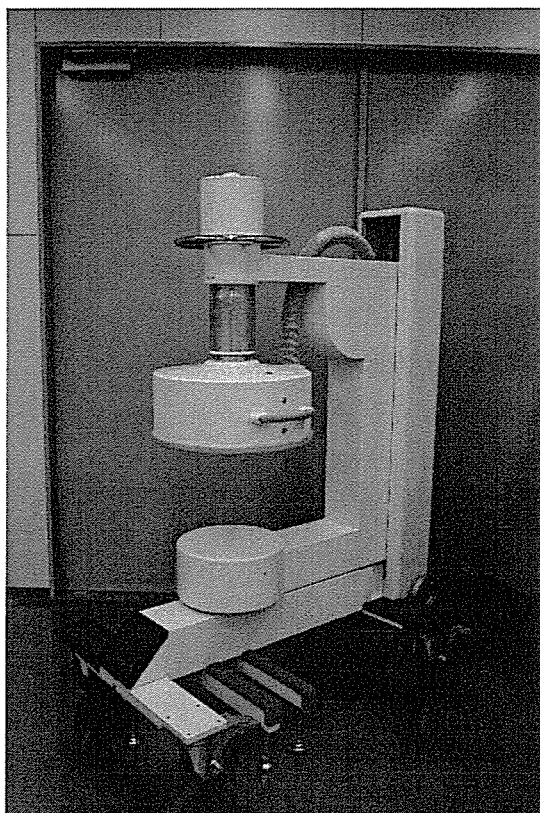


図2 臨床試験用磁気アンカー駆動装置

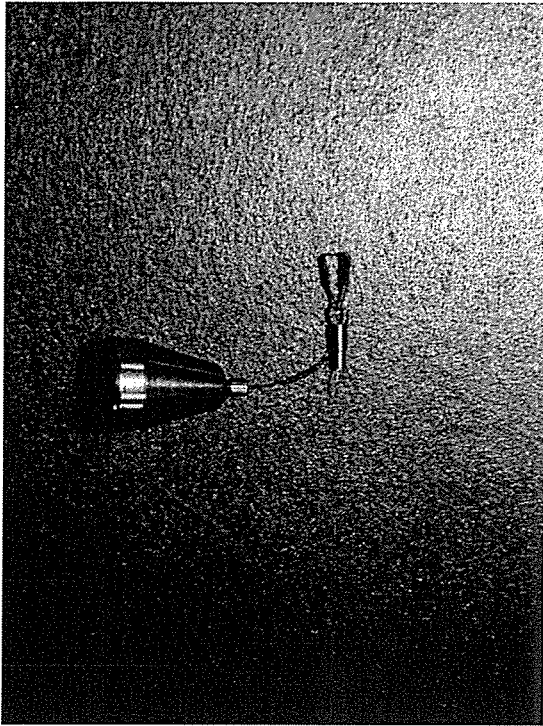


図3 磁気アンカー（微細鉗子）

その後、臨床試験計画を作成して倫理審査委員会の許諾を得て開始した臨床試験（図4）は、予定症例の25例を集積して終了した。その結果、現在結果を纏めて解析しているところであるが、特記すべき有害事象もなく適切な効果が期待される。

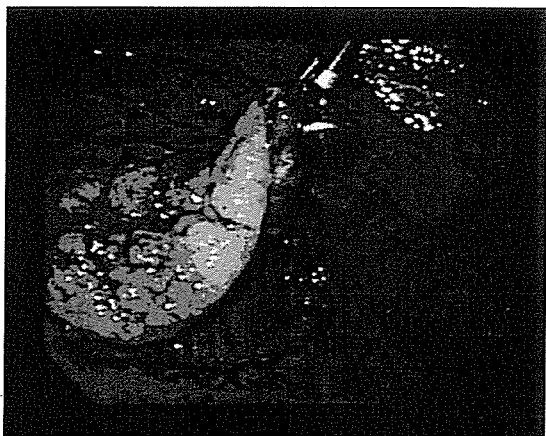


図4 胃がんの磁気アンカーによる挙上

微細内視鏡は先端に磁気誘導用の強磁性体キャップを装着することで屈曲機構を省き、外径0.8mm、イメージファイバー数3000本でまず試作した。適切な外皮材質及びコーティング剤を使用することで、カテーテルの内壁に固着せず円滑な挿入抜去が可能で、磁気によって先端の屈曲もできることが示された。

磁気アンカーという形で磁気誘導医療が臨床の現場で具現化されたことを受け、実用的な臨床応用を目的に、挿入部の基本的な外径を0.5mmへと更に細径化を行うこととし、十分な誘導用強磁性体量を確保するため複合構造からなる微細内視鏡システムを製作した（図5）。

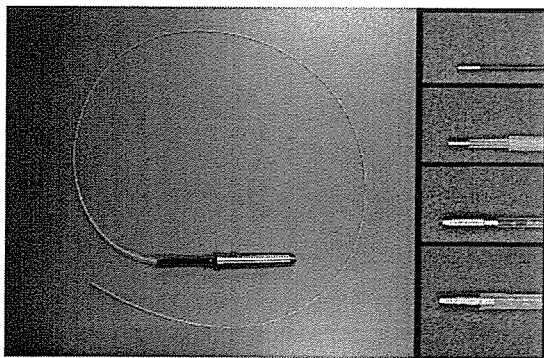


図5 複合構造の微細内視鏡

これまでの磁気誘導装置は3t~13tの重量があるため（図6）、そのままでは病院施設への設置が難しい。そこで小型超伝導電磁石装置（約150kg、49.8kOe/コイル中心、20kOe/コイル表面、図7）を開発した。この装置を固定して対象周囲を2次元的に周回

する装置を製作して(図8)、各種動作検証を行った。

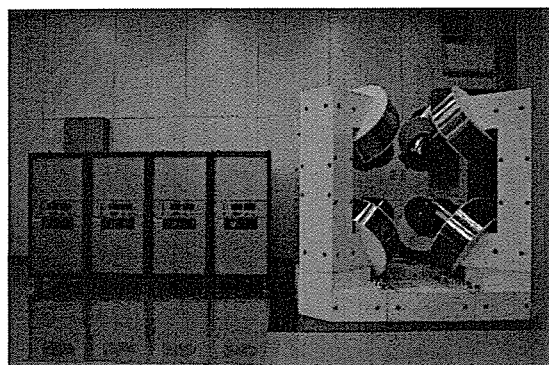


図6 8極電磁石装置 (13トン)

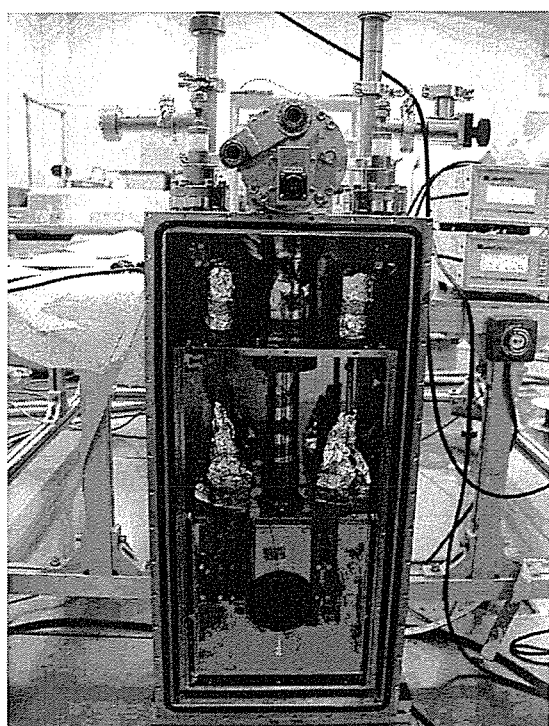


図7 超伝導電磁石装置

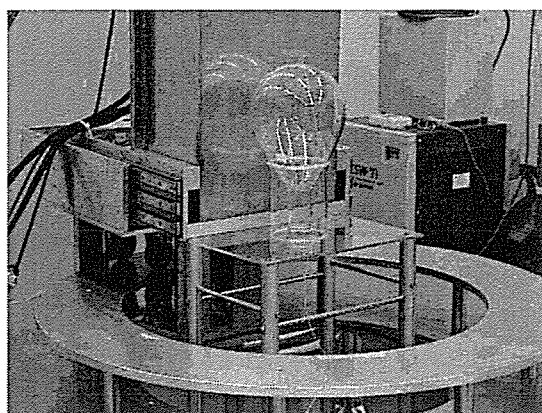


図8 超伝導電磁石固定誘導装置

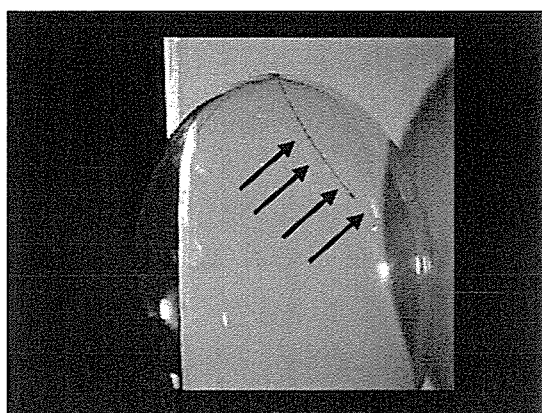


図9 超伝導電磁石を使用した微細内視鏡の屈曲実験

以上の結果、微細内視鏡の屈曲は可能であるが、屈曲自体は通常の内視鏡と異なり円弧を描き、有効な屈曲角度を得ようとするれば管壁に強い圧力が発生し、組織が傷害される可能性があることが示された(図9)。そこでこれまでの強靱性と耐久性の確保から、柔軟性と耐久性の両立へと方針を変更し、構造と素材を変更した微細内視鏡を開発した。

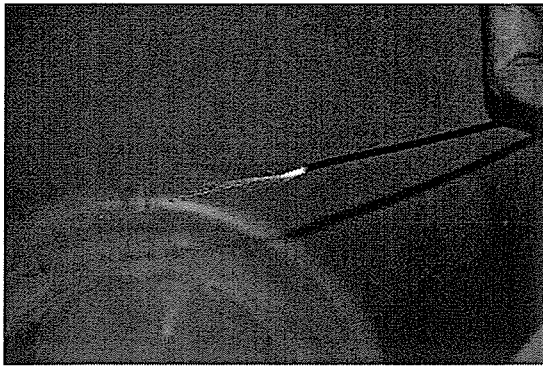


図10 微細内視鏡による送水（黒いのはガイドカテーテルで、微細内視鏡はその先の水の中に隠された部分）

超伝導電磁石は開発当初は、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0.41Tの磁力を発生するものであった。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。

この超伝導電磁石装置を使用して、新たに開発された微細内視鏡の動作検証を行うと、変更した光ファイバーに関してはその屈曲は良好であるが、外皮の材質によって動作が大きく影響されることが確認された。また、必要に応じて使用される微細内視鏡挿入用ガイドワイヤーと、微細内視鏡の間隙を介して十分な放水が可能であり（図10）、同間隙を介した検体採取等が可能であることが示された。

この超伝導電磁石を動物実験施設に搬入して、ブタ腎動脈内で微細内視鏡の誘導実験を行った（図11）。CアームX線透視装置の光電子増倍管への磁気の影響、またCアーム自体が超伝導電磁石に吸引されるた

めに、リアルタイムに画像を確認した誘導はできなかったが、磁気の影響を受けないフラットパネルX線透視装置が将来動物実験施設に導入されれば、適切な誘導が期待できると考えられる結果であった。

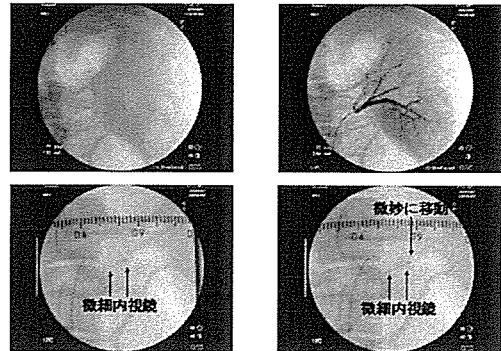


図11 腎動脈内でのブラインド誘導操作

将来の自動磁気誘導を目標に、2次元気管支樹モデルでの磁性体の磁気誘導機器装置及びソフトウェアの開発を行った。まず磁気の手動制御で強磁性体チップを移動させたが、被誘導体と誘導経路間の摩擦によって動作が不安定になるため、誘導経路に機械的振動を加えて摩擦の低減を行った。

その後、実際に誘導を行う際に使用するX線透視の代わりに、対象経路を透明にすることで可視光を照射して、経路の認識を行い、目的地までの誘導経路を探索し、自動で磁気誘導を行う機器装置の開発を行った（図12）。

生体では誘導経路に機械的振動を加えることは難しく、また被誘導物に高周波の磁気をかけて振動させることは、誘導用電磁石のインダクタンスが高いことから難しい。そこで専用の加振用コイルを開発して誘導



用電磁石に追加し、被誘導物に振動を加えることで、同様の摩擦抵抗の低減が可能となった。

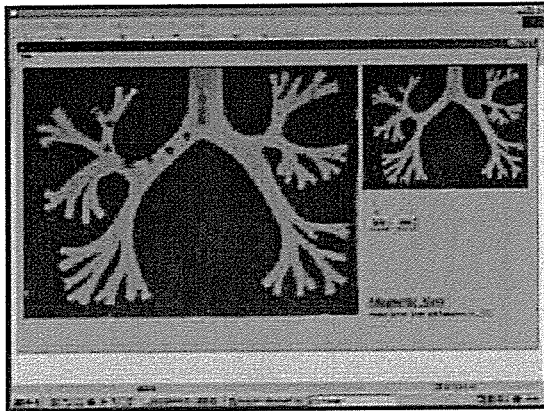


図 1 2 自動磁気誘導

磁界を利用したマニピュレーション技術は、「場」からのエネルギー供給であり、ある空間に磁界を作っておけば、その空間内のあらゆる場所でマニピュレーションが可能であり、マイクロマシンにおいては動作空間範囲が一般に狭いため、磁界発生が容易である。また構造がシンプルであり、バリエーションが豊富であることが考えられた。

磁歪を使用したカンチレバーに関しては、材料開発ならびに構造設計の理論の確立を行い、比較的弱い磁界で大きな変位を起こさせるための設計が可能となり、カンチレバーアクチュエータの磁歪駆動の設計指針が明らかとなった。

磁気トルクに関しては、体外に磁界発生装置を設置し、体内の磁石を回転させることを想定して検討を行った。発生できる回転トルクの見積もりが可能となり、微細鉗

子・カテーテルの操作のためのひとつの手法として期待された。

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。

現状のカテーテルが備えるべき条件として、①高流量のためには内腔の平均半径が大きく高圧がかけられるブレイド入りのもの、②先端は柔軟であるが手元部は徐々に硬化しているもの、③親水性コーティングがあっても長すぎないもの、④耐キック性に優れるもの、⑤内面滑性に優れるものが必要であると考えられた。

マルチ CT を用いた PVE 後の肝再生と組織学的変化については、PVE によって塞栓された肝の肝細胞にアポトーシスは見られず、無水アルコールによって組織が固定され、塞栓肝に小葉構造を破壊することなしに、肝細胞の変性がもたらされたことが示された。無水エタノールによる PVE は非塞栓肝の代償性肥大を安全かつ確実に控え、かつ肝の再生の評価に CT-Angiography は有用であると考えられた。

適切な骨セメントの開発では、操作余裕時間の延長には熔融粘度を低下させる必要があることが判明し、粘度と分子量の関係から分子量を下げることで熔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。また開発した骨セメント (PMMA) 自体は、X 線透視下では見えにくく視認性が不良である。そこで硫酸バリウムを重合前に添加して実験動物へ開発品の応用を行った。骨セメント X 線不透過性のうち、X 線視認性の評価のためのセメント厚と AI 当量では、市販品に対して開発品は良好な視認性を示していた。CT 値の評価では、市販品でも開発品の方が CT 値は優位に高く、X 線学的視認性の向上を確認でき、動物実験では良好な結果が得られた。

肝の血流動態の制御による肝臓閉鎖循環のモデルを作成したが、肝閉鎖循環では 1 回投与で高濃度が維持され、肝外への流出は認められず、肝を標的とした場合、肝外が原因となる有害事象の発現は皆無で、新しい化学療法への応用の可能性が示唆された。

局所治療として期待される高線量率イリジウム遠隔操作装置による治療計画では、三次元治療計画装置を使用し、良好な線量分布を取得するための放射線治療計画の最適化方法として、Inverse planning 法が応用可能であることを明らかとした。さらに、定位放射線治療など他の放射線治療と共通した parameter による治療計画の比較検討も実現可能となった。肺の小病変に対する小線源治療では、治療計画に要する時間が臨床応用に関しての課題であることが明らかとなり、治療計画時間短縮を目的に放射線治療計画に関する parameter の解析による治療計画時間の短縮と治療計画の QA・QC のシステム化を検討した。治療計画内容の再検討による時間短縮を可能とし、新たに開発の必要がある QA・QC のシステム化要件について明確化した。

#### D. 考察

磁気は古くから身近な存在であり、誘導を行うことは容易に考えられることである。医療における磁気誘導の応用も、特にカテーテルの誘導補助として古くから研究開発がされてきた。しかし現在、磁気誘導がカテーテル検査等で普及しているとはいえない。これには相応の理由があったと考えられるが、その一つ一つを解き明かすとともに、より実際の医療を目的に開発を行ったのが今回の研究であったとも考えられる。

磁気誘導医療は全く新規の医療概念であるため、その基礎から段階的に開発するため時間と手間を要した。また直接的な開発項目のみではなく、間接的な開発、周辺機器などの開発を要するため、結果として多くの限界にも接した。

この代表が磁気誘導医療開発の当初からの懸案の、X 線透視装置の光電子増倍管と磁気との干渉である。解決法は当初から存在の知られていたフラットパネル X 線透視装置であったが、未だ十分普及しているとはいえないのは事実である。これを実験用として開発することは不可能であり、また購入することも難しい。動物実験施設において導入されるのは、更に先になると考えられる。

このような環境の中で新たな医療概念と技術である磁気アンカーに関しては、幸い検査室設置を考え小型の装置の開発ができたこともあり、通常の内視鏡室にも導入することができた。今後、高磁場に対する安全構造を導入しうることが現在わかっており、その特許出願の準備中である。臨床試験において適切な結果が得られたと考えら

れるため、今後標準医療化が可能であると期待される。

磁気アンカー機器装置の標準化を考えた場合、薬事承認を得ることが望ましい。しかしこれまでに磁気誘導医療機器装置がなく、磁気アンカー機器装置は全く新規のものと考えられる。そこでクラス分類も4となり、現行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疑問がある。

企業主導治験を行う場合には、数億円程度の治験費用が必要であり、医療機器企業の利益また利益率が製薬企業と比較して桁違いに小さいことを考えれば、このような治験を行いうる企業は非常に少ないと考えられる。

医師主導治験とした場合には、通常の診療行為ではないために、補償や賠償に対して医師賠償保険が適応されない可能性があり、残念ながら現実的ではない。

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、使用するしないは医師の判断であることで、例えば医療機器に不具合が発生すればいつでも使用中止ができることである。このことは、一旦投与したら回収の難しい薬剤と大きく異なる。

また医療機器を使用した医療の結果は、医師の技術にも大きく依存している。例えば基本的な技術がない医師が医療機器を使用した場合には、適切な効果を得られないばかりか本来機器装置と関係の無い有害事象も発生しうる。

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くなる。医師が有意義と判断した際に使用できる医療機器の評価において、コントロール群として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、医師が必要ないと考えても、比較試験のために無理に使用せざるを得ないような試験であれば問題である。

いずれにしても現行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ざるを得ない。

ところで磁気アンカーは磁気を使用せず、磁気ウェイトの重量のみで牽引を行い、切除補助をすることも可能である。その場合微細鉗子は、これまでの止血クリップ等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、できる限り努力すべきことであると考えられる。

このような医療機器の特質を十分理解し、また将来の医療の発展にも配慮した、適切な薬事承認制度があってしかるべきである。いずれにしても現状では、今後の医療機器の薬事承認制度の動向にも注目し、標準化のための開発を継続していく。

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の両立という大きな問題を抱えている。単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、また画質は劣化するなどの問題がある。

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。磁気誘導装置の磁力の増強も一案であるが、コストや安全性、重量など種々の問題がある。そこで磁気アンカー的な、磁気ウェイトを装着して磁性体量を増加するなどの、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。しかし実際に患者周囲を3次元的に周回させて移動を行うことを考えた場合には、更なる小型化が望まれる。更に頭部のみならず腹部や胸部の疾患にも適応させるために、有効な磁力が到達する距離を延ばすことも必要であると考えられる。

光電子増倍管に対する磁気の干渉を解決することは難しい。フラットパネルX線透視装置が、今後のインターベンション的医療手技の中心となるであろうことは想像に難くないが、動物実験施設における導入は先になると考えられる。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していく。

微細内視鏡の誘導を血管内ではなく、気管支などの空間で行う場合には、重力に逆らって3次元誘導する必要があり、磁力の高度な制御とあわせて誘導には新たな開発が必要である。今後、この問題に関する対策を構築し、更に自動誘導の開発研究も継続していく。

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た際には、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は、今後益々増加していくと考えられる。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

微細鉗子及びカテーテルとその操作技術の開発は、基礎的な開発から段階的に行い、早期臨床応用として磁気アンカーを開発すると共に、微細内視鏡の開発を行ってきた。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、要素技術の開発と併せて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. 論文発表

- 1) Nomoto K, Kakizoe T, et al.  
Methylation status and expression of human telomerase reverse transcriptase mRNA in relation to hypermethylation of the p16 gene in colorectal cancers as analyzed by bisulfite PCR-SSCP. *Jpn J Clin Oncol*, 32: 3-8, 2002.

- 2) Yamamoto H, Kakizoe T, et al. HST-1/FGF-4 gene activation induces spermatogenesis and prevents adriamycin-induced testicular toxicity. *Oncogene*, 21: 899-908, 2002.
- 3) Niwakawa M, Kakizoe T, et al. Medically and economically appropriate follow-up schedule for prostate cancer patients after radical prostatectomy. *Int J Urol*, 9: 134-140, 2002.
- 4) Okada S, Kakizoe T, et al. Dose-response trial of lactoferrin in patients with chronic hepatitis C. *Jpn J Cancer Res*, 93: 1063-1069, 2002.
- 5) Lee JJ, Kakizoe T, et al. The role of PGE2 in the differentiation of dendritic cells: how do dendritic cells influence T-cell polarization and chemokine receptor expression? *Stem Cells*, 20: 448-459, 2002.
- 6) Akasu T, Kakizoe T, et al. Peroral sustained-release indomethacin treatment for rectal adenomas in familial adenomatous polyposis: a pilot study. *Hepato-Gastroenterology*, 49: 1259-1261, 2002.
- 7) Tsukioka Y, Kakizoe T, et al. Pharmaceutical and biomedical differences between micellar doxorubicin (NK911) and liposomal doxorubicin (Doxil). *Jpn J Cancer Res*, 93: 1145-1153, 2002.
- 8) Okada S, Kakizoe T, et al. Dose-response trial of lactoferrin in patients with chronic Hepatitis C. *Jpn J Cancer Res*, 93: 1063-1069, 2002.
- 9) Kawai K, Kakizoe T, et al. Advanced renal cell carcinoma treated with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene therapy: a clinical course of the first Japanese experience. *Int J Urol*, 9: 462-466, 2002.
- 10) Mizumura Y, Kakizoe T, et al. Incorporation of the anticancer agent KRN5500 into polymeric micelles diminishes the pulmonary toxicity. *Jpn J Cancer Res*, 93: 1237-1243, 2002.
- 11) 赤倉功一郎, 垣添忠生, 他. 前立腺癌に対する重粒子線治療. *泌尿器外科*, 15: 865-868, 2002.
- 12) 垣添忠生. *がん予防. 癌と化学療法*, 29: 1877-1882, 2002.
- 13) 垣添忠生. *癌治療と遺伝子多型. 癌治療と宿主*, 15: 5, 2003.
- 14) 垣添忠生. *早期診断法の開発と課題. がん分子標的治療*, 1: 18-22, 2003.
- 15) Kakizoe T. Reconstruction of the urinary tract after cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. *Proc Jpn Acad*, 79: 190-196, 2003.
- 16) Tani K, Kakizoe T, et al. 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.
- 17) 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.
  - 18) Kobayashi T, Kakizoe T, et al. Magnetic anchor for more effective endoscopic mucosal resection. *Jpn J Clin Oncol*, 34: 118-123, 2004.
  - 19) 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.
  - 20) 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.
  - 21) 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.
  - 22) 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.
  - 23) 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.
  - 24) 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.
  - 25) 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.
  - 26) 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.
  - 27) 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.
- 28) 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: 1919-1927, 2005.
- 29) Pu YS, Kakizoe T, et al. The 18th international symposium: controversies in prostate cancer diagnosis and treatment. *Jpn J Clin Oncol*, 35: 680-689, 2005.
- 30) 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.
- 31) 垣添忠生. 尿道カテーテルについて. *治療学*, 39: 11, 2005.
- 32) Kobayashi T, Kakizoe T, et al. A flexible endoscopic surgical system: First report on a conceptual design of the system validated by experiments. *Jpn J Clin Oncol*, 35: 667-671, 2005.
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) Kakizoe T. Development and progression of urothelial carcinoma. *Cancer Sci*, 97: 821-828, 2006.
- 37) 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.
- 38) 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.
2. 学会発表
- 1) 癌治療最前線. 政経研究会, 2002. 5. 10, 東京.
- 2) Treatment of bladder cancer based on its biology. 第3回 KANAZAWA 国際交流泌尿器腫瘍セミナー 基調講演,

- 2002.6.15, 金沢.
- 3) がん治療と DDS. 第 18 回日本 DDS 学会 特別講演, 2002.6.21, 札幌.
  - 4) がんの予防. 第 21 回健康講演会 (東京都職員共済組合), 2002.8.27, 東京.
  - 5) がんの予防について. 佐賀県がん予防県民のつどい 2002 特別講演, 2002.9.7, 佐賀.
  - 6) がん治療の最前線. 政策情報トップセミナー 講演, 2002.9.10, 東京.
  - 7) わが国のがんの現状と課題. 第 67 回日本泌尿器科学会東部総会 会長招請講演, 2002.9.19, 千葉.
  - 8) Changing patterns of cancer in immigrants. 2002.10.6.
  - 9) 我が国におけるがん対策の現状と将来. 茨城県がん学会 基調講演, 2003.1.26, 茨城・水戸.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
- <取得>
- 1) 医療用磁気装置. 特許第 3632073 号, 2005 年 1 月 7 日.
  - 2) Magnetic anchor remote guidance system. US 7,169,104 B2 (米国), 2007 年 1 月 30 日.
- <出願>
- 1) 内視鏡の誘導方法. 特願 2002-016371, 2002 年 1 月 25 日.
  - 2) 磁気アンカー遠隔誘導システム. 特願 2002-268239, 2002 年 9 月 13 日.
  - 3) 磁界発生装置. 特願 2002-315402, 2002 年 10 月 30 日.
  - 4) 内視鏡用把持装置及び内視鏡処置具導入方法. 特願 2003-095348, 2003 年 3 月 31 日.
  - 5) 内視鏡用重力アンカー装置及び重力アンカー装置を用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-107186, 2003 年 4 月 11 日.
  - 6) 内視鏡用アンカー遠隔誘導システム及びアンカー遠隔誘導システムを用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-107938, 2003 年 4 月 11 日.
  - 7) 内視鏡用アンカー誘導システム及びアンカー誘導システムを用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-117416, 2003 年 4 月 22 日.
  - 8) 内視鏡用切除補助装置及び切除補助装置を用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-120258, 2003 年 4 月 24 日.
  - 9) 重力方向視認装置付き磁気アンカー遠隔誘導システム及び重力方向視認装置付き磁気アンカー遠隔誘導システムを用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-124201, 2003 年 4 月 28 日.
  - 10) 内視鏡用アンカー誘導システム、及び内視鏡によるアンカー誘導システムにおけるアンカーの対象部内部への挿入方法. 特願 2003-129652, 2003 年 5 月 8 日.
  - 11) 内視鏡用アンカー誘導システム、及び内視鏡用アンカー誘導システムにおけるアンカーの回収方法. 特願 2003-131494, 2003 年 5 月 9 日.
  - 12) 内視鏡用アンカー遠隔誘導システム、及びアンカー遠隔誘導システムを用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-135460, 2003 年 5 月 14 日.
  - 13) 内視鏡用把持装置. 特願 2003-138626, 2003 年 5 月 16 日.



- 14) 内視鏡用把持装置. 特願 2003-139894, 2003年5月19日.
- 15) 内視鏡用磁気アンカー誘導システム、及び磁気アンカー誘導システムを用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-145333, 2003年5月22日.
- 16) 内視鏡用アンカー誘導システム、及びアンカー誘導システムを用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-146364, 2003年5月23日.
- 17) 内視鏡用把持装置. 特願 2003-148818, 2003年5月27日.
- 18) 内視鏡用アンカー誘導システム、及びアンカー誘導システムを用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-149333, 2003年5月27日.
- 19) 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 2003-157578, 2003年6月3日.
- 20) 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 2003-157579, 2003年6月3日.
- 21) 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 2003-157580, 2003年6月3日.
- 22) 内視鏡用把持装置、アンカー遠隔誘導システム及び対象部位把持方法. 特願 2003-159185, 2003年6月4日.
- 23) 内視鏡用アンカー遠隔誘導システム、及びアンカー遠隔誘導システムを用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-161717, 2003年6月6日.
- 24) 内視鏡用アンカー遠隔誘導システム、及びアンカー遠隔誘導システムを用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-163452, 2003年6月9日.
- 25) 内視鏡用アンカー遠隔誘導システム、及びアンカー遠隔誘導システムを用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-164112, 2003年6月9日.
- 26) 内視鏡用磁気アンカー遠隔誘導システム、及び磁気アンカー遠隔誘導システムを用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-167001, 2003年6月11日.
- 27) 内視鏡用アンカー遠隔誘導システム、及びアンカー遠隔誘導システムを用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-172235, 2003年6月17日.
- 28) 内視鏡用アンカー遠隔誘導システム、及びアンカー遠隔誘導システムを用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-172237, 2003年6月17日.
- 29) 内視鏡用アンカー遠隔誘導システム、及びアンカー遠隔誘導システムを用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-270151, 2003年7月1日.
- 30) 内視鏡用磁気アンカー遠隔誘導システム、及び磁気アンカー遠隔誘導システムを用いた内視鏡による処置方法. 特願 2003-270395, 2003年7月2日.
- 31) 内視鏡用保持装置及び磁気アンカー遠隔誘導システム. 特願 2003-273069, 2003年7月10日.
- 32) MAGNETIC ANCHOR REMOTE GUIDANCE SYSTEM. 10/659,323 (米国), 2003年9月11日.
- 33) System zum Fernfuehren eines Magnetankers. 10342290.0 (ドイツ), 2003年9月12日.
- 34) 極細径内視鏡. 特願 2003-359120, 2003年10月20日.
- 35) 把持装置. 特願 2004-001064, 2004年

- 1月6日.
- 36) 把持装置. 特願 2004-001065, 2004年  
1月6日.
- 37) 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 2004-074171,  
2004年3月16日.
- 38) 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,  
2004年4月6日.
- 39) 内視鏡用把持装置. 特願 2004-246768,  
2004年8月26日.
- 40) 内視鏡用把持装置. 特願 2004-261329,  
2004年9月8日.
- 41) 内視鏡用把持部材及び把持装置. 特願  
2004-261330, 2004年9月8日.
- 42) 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,  
2004年9月8日.
- 43) 内視鏡用把持装置. 特願 2005-254711,  
2005年9月2日.
- 44) 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.
- 45) 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.
- 46) 把持装置. 特願 2005-369978, 2005年  
12月22日.
- 47) 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.
- 48) 磁気誘導装置. 特願 2006-010569, 2006  
年1月19日.
- 49) 把持装置. 特願 2006-035453, 2006年  
2月13日.

なし

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

#### 研究要旨

超早期で微小ながんの、低侵襲で正確な診断・治療法を開発するために、新たな医療概念である磁気誘導医療を導入し、基礎的研究から段階的に微細医療器具の開発を行ってきた。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もとに、実際的な臨床応用を考えて微細内視鏡の外径を更に0.5mmまで細径化し、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の両立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

超早期がんの超早期発見が、昨今の診断機器の進歩及び普及によって可能となってきた。しかしこのようにして発見される病変には、本来診断・治療の必要がない良性疾患が含まれていると共に、例え悪性疾患であってもこれまでの技術を使用するのであれば、病変に到達することは容易ではない。徒に検査を繰り返せば診断侵襲が増加し、手術的に確定診断を行えば特に良性疾患においては過剰侵襲であると考えられる。

このような病変の確定診断を行う場合には、病変が微小であることからCTガイド下に経皮的針穿刺を行うことがある。この場合には出血や肺では気胸等の合併症が発生しうる。これらはそのままでは重篤な合併症とはならないが、患者に追加診療を要するとすればストレスであり、稀に重篤化すれば問題である。また時に発生する空気

塞栓は重篤である。転移や播種を元々その傾向がある悪性疾患で証明することは難しいが、本来転移や播種がないであろう超早期で微小ながんで、検査でこのようなことが発生し得るとすれば大きな問題である。

そこで生体組織を損傷しない、例えば消化管や気管支、血管、尿管などの管腔を介して病変に到達して、低侵襲で効果的、正確で安全な診断・治療を行う、生体構造との適合性が良い診断・治療を行う、微細鉗子とカテーテルと、その操作技術の開発を行うことを目的とする。

#### B. 研究方法

微細な鉗子やカテーテルの先端屈曲や誘導には、動作が確実に構造がシンプルでありまた安価であると共に、対象物と非接触で確実な動力を与えることが可能な、磁気吸引力や磁気トルクを積極的に応用する。

またこの事によって、微細鉗子やカテーテル内部の動力機構を省き、更なる微細化を果たす。

ところで微細内視鏡は、カテーテル先端に屈曲機構と内視機能を持つものと考えられる。また微細鉗子は、微細内視鏡の先端から出す鉗子と同等であり、微細内視鏡があることで操作性の向上を果たすことと、内視機能を持つこととなる。このことから、微細内視鏡の開発はより高次の開発と考えられ、その結果は微細鉗子やカテーテルの開発に応用可能であると考えられる。そこで、微細内視鏡の開発に注力する。

なお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は、基礎技術から段階的に開発していく。これはこれまで行ってきた磁気誘導医療の可能性の検証結果を基に、磁気誘導装置の基本仕様の作成、基本的磁気誘導装置の開発、磁気誘導医療の具現化、微細診断治療器具の開発、発展的研究開発としていく。

また新規の磁気誘導の概念を、医療の現場で受け入れられるよう、明確な意義のある形で磁気誘導医療を具現化する。このことをもって磁気誘導医療を早期臨床導入するのみならず、微細医療器具の磁気誘導という概念と機器装置開発の牽引力としていく。

更に発展的な開発として、将来の自動誘導による医療の開発にも留意していく。

#### (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、十分な配慮を行う。

#### C. 研究結果

微細鉗子やカテーテル、微細内視鏡の誘導や屈曲の動力となる、希土類磁石や強磁性体、磁歪素子に関して、各種形状と大きさ、素材を検討し、実際に被誘導器具に装着して動作検証を行い、その適性をそれぞれ確認した。その結果、磁歪素子は現時点で動作が不安定であるために、微細医療器具の先端屈曲と誘導を兼ねた、磁気吸引力と磁気トルクを利用することとした。

誘導される最大の医療器具を消化器内視鏡と想定し、先端に内視鏡の外径と同径のリング状ネオジウム磁石を装着した場合と、鉗子チャンネル内にネオジウム磁石を挿入した場合で、屈曲するのに必要な磁気強度を実験、測定すると、それぞれ 0.6kOe と 4kOe であった。以上の結果から基本的な磁気誘導装置として、ポータブル型盤状電磁石、4極電磁石装置、ハンディ盤状電磁石、8極電磁石装置を製作し、その後の開発の基礎装置とした。

磁気誘導医療を臨床の現場に早期導入して、臨床的に受け入れられるための開発として、早期胃がんの内視鏡的切除の際に病変を微細鉗子で把持して、体外から印加した磁気で固定、牽引する、磁気誘導微細鉗子(磁気アンカー)とその駆動装置を開発した。

初期の駆動装置はポータブル型盤状電磁石を、患者周囲を周回するベルト上に固定して製作した(図1)。その後は馬蹄形電磁石装置(図2)や各種小型盤状電磁石装置、またそれらの複合装置(図3)、更に電子制