

御装置（図4）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5）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6）。

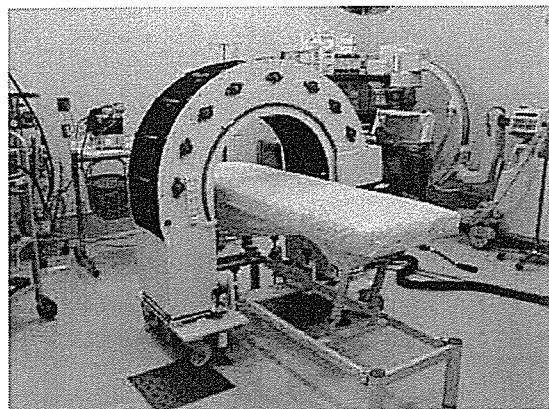


図1 最初期磁気アンカー駆動装置

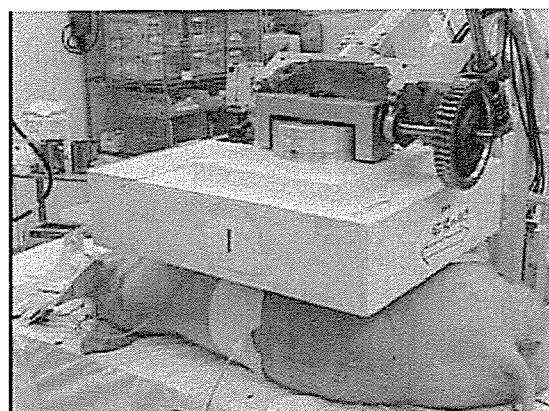


図2 馬蹄形状電磁石装置

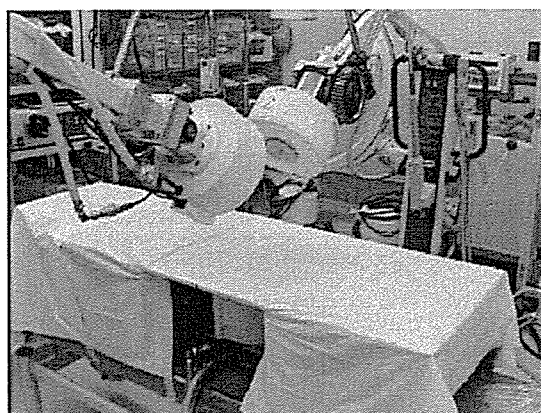


図3 複数の電磁石による複合誘導装置

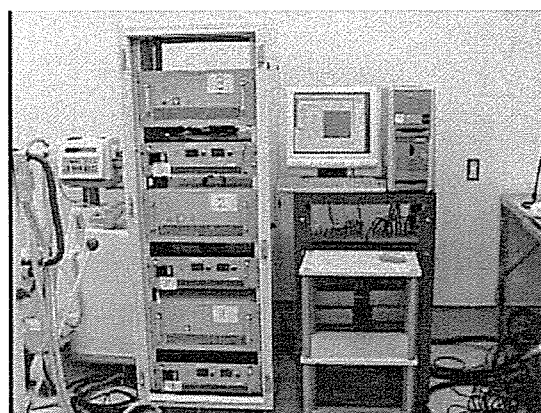


図4 電源装置及び連動制御装置

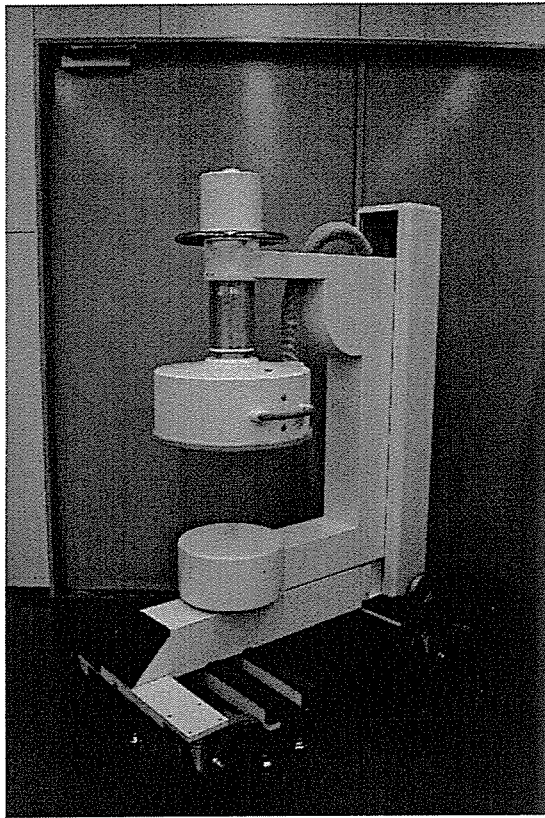


図5 臨床試験用磁気アンカー駆動装置

十分な機器装置が製作されたことを受け、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7）は、予定症例の25例を集積して終了した。その結果、特記すべき有害事象もなく適切な効果が期待されるものとして、現在結果を纏めているところである。

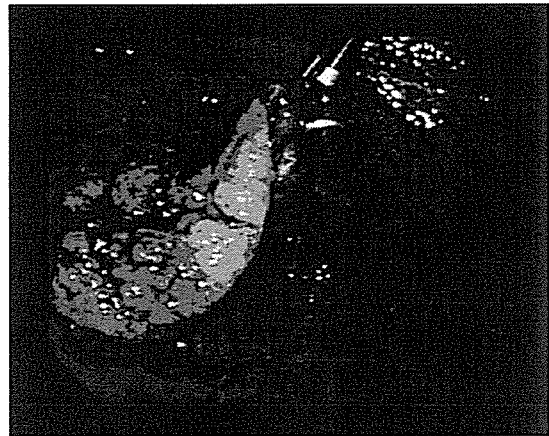


図7 胃がんの磁気アンカーによる挙上

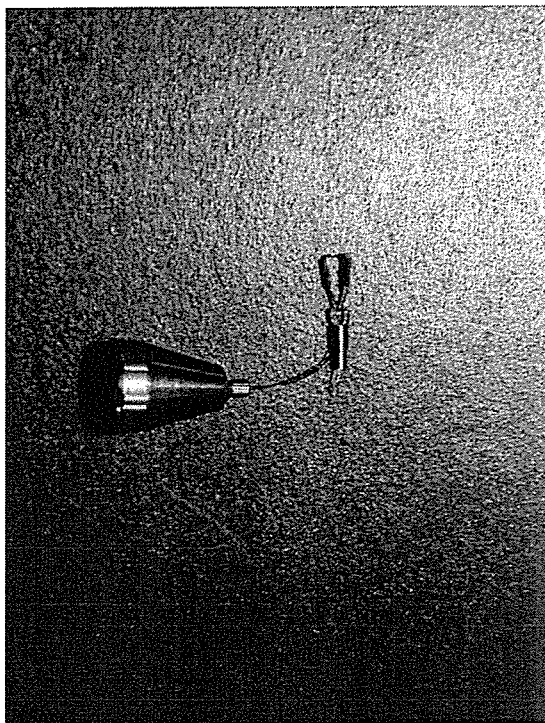


図6 磁気アンカー（微細鉗子）

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利用することで、カテーテルの内壁に固着しないで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8）。

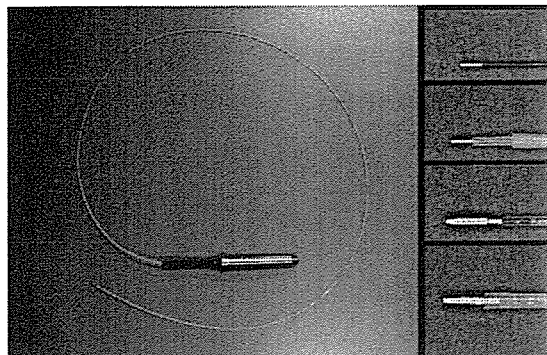


図8 複合構造の微細内視鏡

これまでの磁気誘導装置は3t~13tの重量があり（図9）、そのままでは病院施設への設置が難しいため、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10）を開発した。この装置を固定して対象周囲を2次的に周回する装置を製作して（図11）、各種動作検証を行った。

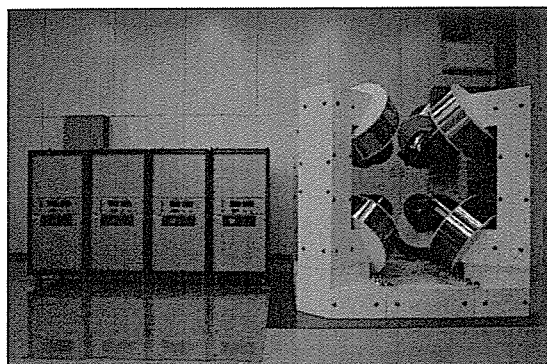


図9 8極電磁石装置（13トン）

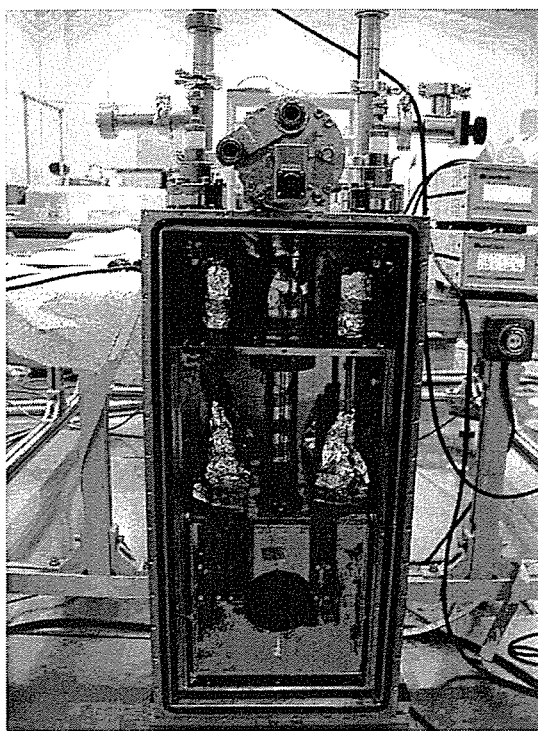


図10 超伝導電磁石装置

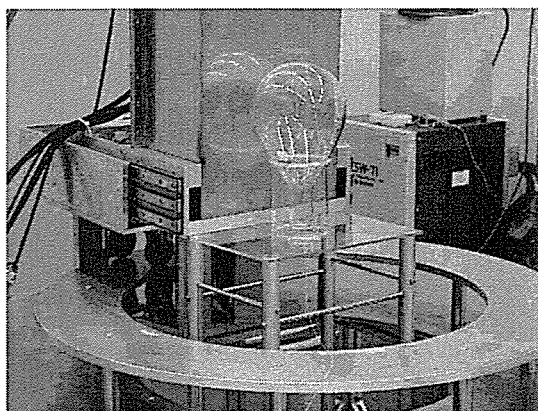


図11 超伝導電磁石固定誘導装置

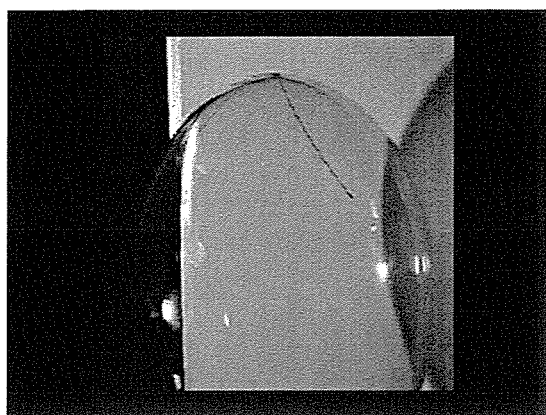


図1 2 超伝導電磁石を使用した微細内視鏡の屈曲実験

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1 2）。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1 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）

超伝導電磁石は開発当初の平成 17 年度の時点では、コイル中心で 2.8T、電磁石表面で 1.1T、電磁石表面から 10cm でも 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1 3）、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1 4）。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た。

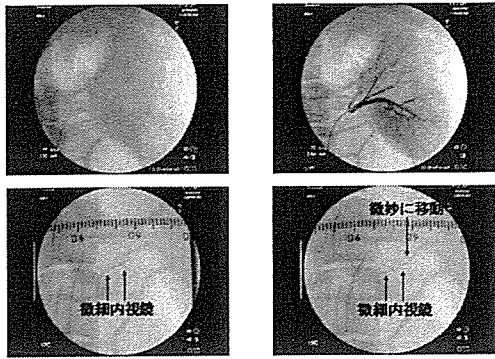


図14 腎動脈内でのブラインド誘導操作

外部から磁氣的に誘導が可能であれば、将来自動誘導医療も可能であると期待される。そこで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15)。

誘導経路に機械的振動を加えることは生体では難しく、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16)。

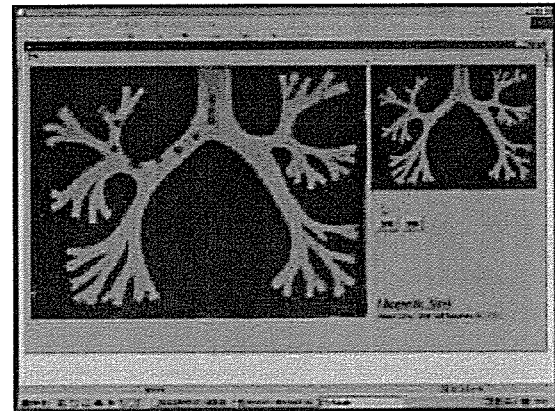


図15 自動磁気誘導

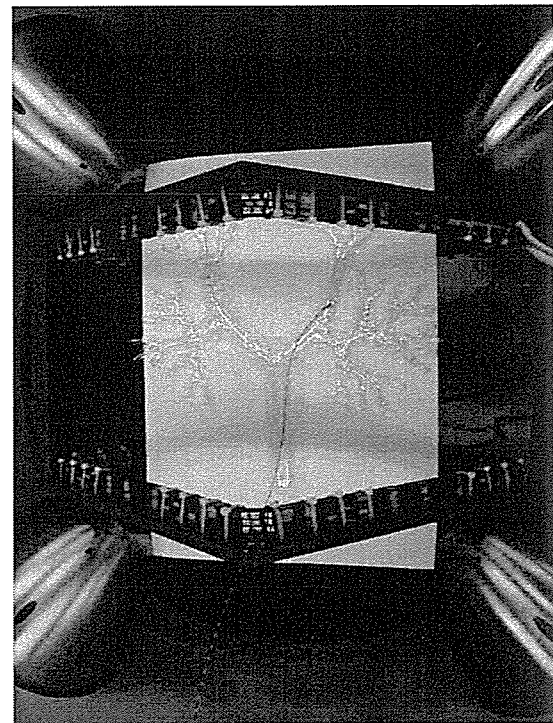


図16 磁気誘導装置と加振用コイル

D. 考察

磁気は非常に身近な存在であり、対象から離れたところから誘導を行うことは容易に考えられることである。そのため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。しかし現状において磁気誘導がカテーテル検査で普及しているとはいえ、それにはそれ相応の理由があったと考えられる。その一つ一つを解き明かすとともに、より实际的で発展的な開発研究を行おうとしたのが今回の研究であったとも考えられる。

磁気誘導医療は現在一般的に行われている医療ではなく、特に標準化ということ考えた場合には、全く新規の医療概念であると考えられる。新規の概念であるためその基礎から段階的に開発するのは当然として、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とともに、結果としての多くの限界に接した。

この中で代表的なものがフラットパネルX線透視装置であり、研究当初においてその存在及び性能は十分理解されていたが、未だ十分普及しているとはいえないのが現状である。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。また、磁気誘導を行うために必要な実験用空間に関しても、医療施設のX線透視室より狭い動物実験施設では難しいのが現状である。

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、幸い装置が小型であることから、通常の内視鏡室にも導入可能でかつ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。また臨床試験において適切な結果が得られたとも考えられ、よって十分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により牽引して切除を補助する医療機器がなく、磁気アンカー機器装置は全く新規のものであるためクラス分類では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、大きな問題となっている。

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ざるを得ない。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。

このような医療機器の特質を十分理解した、医療機器の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今後も継続していく。

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は元々相反する概念であるため両立は難しい。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。

しかし前述のように、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。

微細内視鏡の誘導は特に広範な領域の自動誘導とも関連して大きな懸案がある。これは血管内の誘導と異なり気管支などの空間では、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が非常に難しくなることである。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を継続していく。

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

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) Sobue T, Kobayashi T, et al. Screening for lung cancer with low-dose helical computed tomography: Anti-Lung Cancer Association Project. J Clin Oncol 20: 911-920, 2002.
- 2) Kakinuma R, Kobayashi T, et al. Progression of focal pure ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. J Comput Assist Tomogr 28: 17-23, 2004.
- 3) Nomori H, Kobayashi T, et al. Fluorine 18-tagged fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning to predict lymph node metastasis, invasiveness, or both, in clinical T1 N0 M0 lung adenocarcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 128: 396-401, 2004.
- 4) Kakinuma R, Kobayashi T, et al. Progression of focal ground-glass opacity detected by low-dose helical computed tomography screening for lung cancer. J Comput Assist Tomogr 28: 17-23, 2004.
- 5) Kobayashi T, Kakizoe T, et al. Magnetic anchor for more effective endoscopic mucosal resection. Jpn J Clin Oncol 34: 118-123, 2004.
- 6) 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(11): 667-671, 2005.
- 7) Nomori H, Kobayashi T, et al. 11C-Acetate positron emission tomography imaging for lung adenocarcinoma 1 to 3 cm in size with ground-grass opacity images on computed tomography. Ann Thorac Surg 80: 2020-2025, 2005.
- 8) Iinuma G, Kobayashi T, et al. Recent advances in radiology for the diagnosis of gastric carcinoma. The diversity of gastric carcinoma. Pathogenesis, Diagnosis, and Therapy. Springer: 221-232, 2005.
- 9) Iinuma G, Satake M, Kobayashi T, et al. Vascular virtual endoluminal visualization of invasive colorectal cancer on MDCT colonography. Am J Roentgenol 184: 1194-1198, 2005.
- 10) 小林寿光, 他. 肺腫瘍のCTガイド下気管支鏡検査. からだの科学 増刊「高度先進医療」: 13-16, 2005.
- 11) 菅原明彦, 小林寿光, 他. CTガイド下極細径気管支鏡検査. 呼吸器科 8: 266-272, 2005.
- 12) 菅原明彦, 小林寿光. 磁気を応用した微細鉗子・内視鏡の開発. 日本臨牀 64: 353-357, 2006.
- 13) 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.
- 14) 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
2. 学会発表
- 1) Kobayashi T. CT applications in combination with bronchoscopy. Innovative Achievements in Cancer Imaging, The 33rd International Symposium of the Princes Takamatsu Cancer Research Fund. Nov. 12-14, 2002, Tokyo, Japan.
- 2) 小林寿光. CT 発見病変の取扱い. 第10回日本気管支学会気管支鏡認定医・指導医大会. 2003年2月22日, 仙台.
- 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) 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.
- 3) 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, 2006 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日出願
- 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 Fernfuhren 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.
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

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、微細鉗子・カテーテルを操作するための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た。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た。

A. 研究目的

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機構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。候補となる手法には種々あるが、本研究では磁気を利用した手法に着目し検討を行ってきた。磁気は人体に対して安全であり、またMRI等の技術の発達により、磁気を利用する手法の有用性も明らかになってきている。

磁気を利用した遠隔的な駆動が可能であることは、磁石と鉄片の間、あるいは磁石同士に働く力を見ても明らかであるが、これを微細鉗子・カテーテルの操作機構へ適用するためには、厳密な制御による確実性が必要であり、そのために検討すべき問題点が多く存在する。そこで本検討ではまず磁気を利用した遠隔駆動機構として考えられる3つの手法を取り上げ、その利点・欠点について理論的ならびに実験的な検討を加え、最も適切な手法について調査した。さらにその調査の中で有用性が確認された磁歪を利用した手法において、最も基本的なアクチュエータである片持ち梁構造を取り上げ、磁歪を利用して駆動するための

検討を、理論的ならびに実験的に行った。

B. 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

磁界を利用したマニピュレーション技術は、その医療分野への適用においてその開発が立ち後れている。しかしながら磁界を利用する方法は以下のような優れた特長を有している。

(1) 「場」からのエネルギー供給である。

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る。特にマイクロマシンにおいては、動作空間範囲は一般に狭いため、磁界発生が容易である。

(2) 構造がシンプルである。

磁界から力を受け取るには、単に磁性体があればよい。そのためマニピュレーション機構が小型化、単純化でき、その結果故障確率も低くなる。

(3) バリエーションが豊富である。

基本的原理として、力、トルク、磁歪の3種類があり、さらにその中でも永久磁石の使用、軟磁性材料の使用などの工夫により力の与え方のバリエーションが広く、さらにそれらを組み合わせることもできる。

これらの優れた特徴から、微小鉗子・カテーテルを操作するための動力源として磁気を利用したマニピュレーション技術は極めて有望であると考えられる。

C. 磁歪を利用したカンチレバーに関する検討

磁歪は磁性体に磁界を与えた際に発生する磁性体の寸法変化である。その寸法変化量は小さいものの、硬い金属材料を变形させていることから理解されるようにそのエネルギーは大きい。そのため、小さな寸法変化量を拡大して取り出す手法を適用することにより、比較的大きな変位と力をワイヤレスで得ることができる。本研究では材料開発ならびに構造設計の理論の確立を行なった。その結果、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。

D. 磁気トルクを利用したらせん型アクチュエータに関する検討

磁気トルクとは、外部からその奉公が時間的に変化する磁界を磁石材料に与えることにより、磁石材料を回転させるものであり、広い意味ではモーターと同様の基本原理に基づくものである。本研究では、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。この機構によりワイヤレスで回転を導入できることから、例えばスクリュウ状の磁石を回転させることで血液などの液体中ややわらかい組織中を推進する機構の実現が期待される。本研究により発生できる回転トルクの見積もりが可能となり、微小鉗子・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るものである。

E. 結論

本研究では、磁気を利用した遠隔操作手法について検討した。磁気を利用した手法は、力やトルクをワイヤレスで与えることができ、またその原理も多彩である。そのため、用いる目的に応じて適切な手法を選択する必要がある。従来定量的な設計がほとんど行われていなかったこの分野において、ニーズに基づいた設計が可能になった点は学問的にも極めて大きな進歩であるといえる。

F. 知的所有権の取得状況

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）

全研究期間をまとめた分担研究報告書

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 大原健一

ペンタックス株式会社 医用機器事業部長

研究要旨

分担研究では、気管支や消化器などの管腔を介して病変部の診断・治療を行う際に使用され、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並びに細径カテーテルに挿入可能で、先端に磁性体を設けて体外からの磁気誘導装置によって誘導可能な微細内視鏡の開発を行った。

まず、微細把持鉗子の開発に関しては、磁気誘導概念の早期具現化をめざして、内視鏡的粘膜下層剥離術（以下、ESD とする）において病変部を把持し、体外からの磁気誘導装置によって牽引されることで、目視下で安全かつ短時間で粘膜切除を可能にするための磁気誘導微細把持鉗子（以下、磁気アンカーとする）の開発を行った。これまでに、各構成要素の検討を行い実験用の磁気アンカーを試作して、動物実験により有用性、安全性を確認した。さらに、国立がんセンターの倫理審査委員会の承認を得て、2004年11月から2006年5月にかけて臨床試験を所定の25例実施し、臨床の間においても磁気アンカーの有用性、安全性が確認できた。

次に、微細内視鏡の開発に関しては、外径5Fr.の細径カテーテルにも挿入可能で、0.035インチのガイドワイヤが挿入可能なカテーテルに適用可能なように、外径を0.8mmに設定し、さらに、脳腫瘍等の治療への応用を目指して外径を0.5mmに設定した2種類の微細内視鏡の開発を進めた。これまでに、微細内視鏡の画像伝達用光ファイバーの材料として、石英や多成分ガラスを用い、外皮としてPEやETFE等の材料を用いて被覆した挿入部と、その先端に磁性体を取り付けた実験用微細内視鏡を試作して、試作磁気誘導装置と組み合わせた机上実験及び動物実験により、前記実験用微細内視鏡が磁氣的に誘導されることを確認した。また、PEを用いた押し出し成形により、外皮への照明用光ファイバーの埋め込み方法の検討も行った。

A. 研究目的

微細な気管支、血管、消化器などの管腔内を自由に動き、高度な診断と治療を操作技術に依存せず、容易にかつ高精度に実施可能な微細鉗子やカテーテルを開発し、さらに誘導されたカテーテルなどに挿入可能な視認機器を開発することは、癌をはじめとした病変の早期発見と正確な早期診断が可能となり、低侵襲の治療が標準化され、医療の低侵襲化、効率化、医療費の削減に寄与する。

その鍵となる開発技術は、微細鉗子・カテーテルの先端屈曲機構、微細被誘導機構、外部からの誘導装置、体内からの微細視認機器、体外からの視認装置であり、外部からの誘導には、非接触で高度な制御が可能であると期待できる磁気を用いる。

分担研究では、磁気誘導概念の早期具現化として、胃癌の内視鏡的粘膜下層剥離術（以後ESDとする）において病変を把持し、体外からの磁気誘導装置によって牽引される磁気誘導

微細把持鉗子（以後磁気アンカーとする）の開発を行う。

次に、体内からの微細視認機器として微細内視鏡の開発を行う。微細内視鏡については、市場にある細径カテーテルに挿入可能な外径を有し、内部に画像伝達用光ファイバー束や照明用光ファイバー束を設けると共にその先端部に磁性体を設けることで、外部からの磁気誘導によって先端屈曲、誘導等が可能な微細内視鏡の開発を行う。

B. 研究方法

1. 磁気アンカーの開発

構造的に、①体外からの磁気誘導装置によって牽引されるアンカー部、②病変部に取り付けられる把持部、③アンカー部と把持部を連結する連結部、④内視鏡の鉗子チャンネルを使って磁気アンカーを体内に装着させるために使用する操作用ハンドルに分けて検討を行う。

検討結果をまとめた形で試作機を作製し、動物実験によって安全性、有用性を確認した後、臨床試験等を実施して、製品化を目指す。

（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。

また、磁気アンカーの臨床試験を実施する場合には、実施施設内の倫理審査委員会の承認を得ることとし、実施施設の担当医師により、磁気アンカーが有効と判断された症例を抽出し、患者の同意を得られた症例のみに適用する。

2. 微細内視鏡の開発

現在市場で使用されているカテーテルを調査した結果、細径カテーテルには、外径 0.038 インチ（0.97mm）もしくは 0.035 インチ（0.89mm）のガイドワイヤが多く使われており、これをもとに微細内視鏡の挿入部外径を 0.8mm に設定する。

さらに、脳腫瘍等の治療への応用を目指して外径を 0.5mm に設定した微細内視鏡の開発も行う。

上記外径条件をもとに、構造的に①画像伝達用光ファイバー束、②前記光ファイバー束を被覆する外皮、③先端磁性体、④画像観察のための対物レンズ等の検討を行い、実験用の微細内視鏡を試作して、挿入性、内視鏡画像等の性能を確認する。さらに、試作磁気誘導装置（株玉川製作所様製）と組み合わせて机上実験及び動物実験を行い、磁気誘導による先端屈曲、誘導等を確認する。

また、挿入部に関しては、細径化と強度向上を目指した照明用光ファイバーの外皮への埋め込み方法に関する検討も行う。

（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。

C. 研究結果

1. 磁気アンカーの開発

1-1. 各部検討結果

①アンカー部

材質に関しては、体外からの磁気誘導装置によって容易に牽引可能な材料であり、体内で使用しても安全な材料であることを考慮し、基礎実験を基に磁性ステンレスを使用した。

形状に関しては、イ）基礎実験を基に外径 10mm とする、ロ）牽引し易いように軸方向の長さを外径よりも長くする、ハ）臓器内壁に当たっても傷つけないように球面とする、ニ）内視鏡挿入時に視野の妨げとならないように内視鏡側を細くするようにした結果、流滴型とした。さらに、前記アンカーを動物実験に使用した結果、牽引力は十分であったが、内視鏡挿入時の視野をより広く確保することが望まれたために、図 1 に示すように外径 10mm のままで円錐型とした。

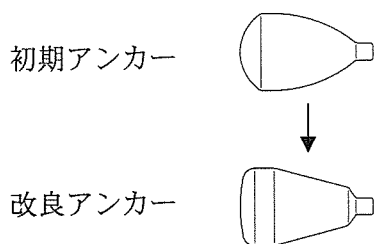


図1：アンカー外観形状図

この他、鉗子チャンネル内径 3.8mm を有する内視鏡の鉗子口から挿入可能な大きさのネオジウム磁石（外径 3.5mm、長さ 3mm）を用いて磁界発生装置による牽引状態についても検討した。動物実験に使用した結果、前記ネオジウム磁石を 8 個連結したアンカーでも牽引可能であることを確認した。但し、磁性体が近くにあると磁石が勝手にくっ付いてしまうことから臨床応用は見合わせた。

なお、その後実施した臨床試験において、症例を重ねる中で、当初 6g の質量であったが、自重により切除粘膜面がめくれあがり過ぎるとの指摘があったことや、小型化しても十分に牽引可能と考えられたことから、3g に小型化したアンカーの検討も行った。

②把持部

当初は、市場にある止血クリップを用いたが、病変部に取り付けた場合に、容易に外れない反面、急激に大きな牽引力が働いた場合に病変部から外れ易くするために、図 2 に示すように、クリップ当接部に隙間を設けた専用の把持部を試作した。

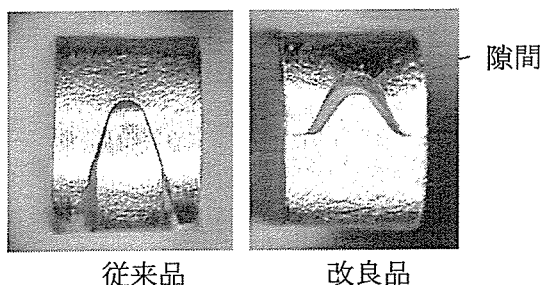


図2 把持部先端形状

③連結部

体内に使用することを考慮して手術用縫合糸を使用することとし、数種類の縫合糸を検討した結果、5-0 の非吸収縫合糸を選定した。試験用磁気アンカーには前記縫合糸を使用した。

上記検討結果を基に試作した磁気アンカーを図 3 に示す。

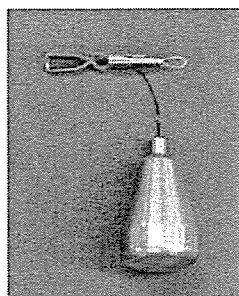


図3 試作磁気アンカー

④操作作用ハンドル

磁気アンカーを体内に装着するための操作作用ハンドルは、止血クリップ装着用ハンドルをベースとして、独自の技術として、洗浄性を高めるために手元ハンドル部を分離可能とし、さらに先端の把持部の爪が開いた状態で、回転可能な構造とした。

また、市場にある上部消化管内視鏡に使用可能なように、挿入部外径 2.6mm、全長 2,070mm とした。

試作した操作作用ハンドルを図 4 に示す。

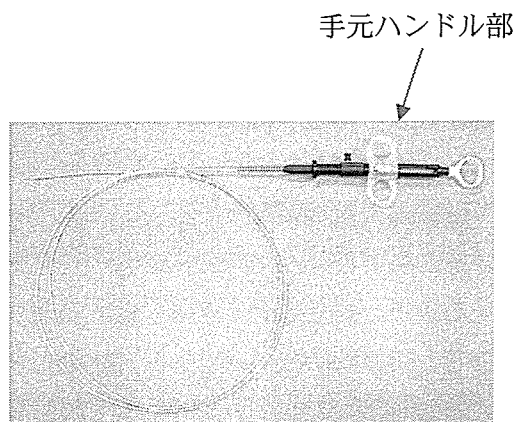


図4 試作操作作用ハンドル

1-2. 動物実験結果

上記試作磁気アンカー及び操作用ハンドルを用い、試作磁気誘導装置と組み合わせてミニブタによる動物実験を実施した。

動物実験では、上部消化管用内視鏡を使用して、ブタの胃に設定した仮想病変部に磁気アンカーを取り付けた後、試作磁気誘導装置によって、磁気アンカーが牽引されて、仮想病変部が持ち上がることを確認した。

さらに、仮想病変部を持ち上げることで剥離部位を目視しながら、高周波針状メス等を用いて、ESDを実施することが可能であり、病変部の剥離後も仮想病変部と一緒に磁気アンカーが回収可能であることも確認した。

また、ESDの途中で磁気アンカーが外れることもあったが、把持鉗子等で回収することが可能であった。

1-3. 臨床試験結果

上記動物実験結果により、安全性、有用性が確認されたことから、国立がんセンター内の倫理審査委員会の承認を得て、2004年11月から2006年5月にかけて、中央病院において倫理審査委員会で承認を得た25例のESDに対して、臨床試験を実施した。

その結果、使用した磁気アンカーは33個、1例平均1.3個であり、いずれも回収可能であった。

なお、ESD中に外れた磁気アンカーもあったが、把持鉗子等で回収可能であった。

その他、臨床試験を中止するような特に大きな問題等の発生等もなく、胃体上部大湾といったこれまでESDが困難であった部位が実施可能になり、また手術時間の短縮等、その有用性、安全性が確認された。

2. 微細内視鏡の開発

2-1. 各部検討結果

① 画像伝達用光ファイバー束

内視鏡挿入部の外径が0.8mm及び0.5mmと細いため、画像用光ファイバー束の外径は自ずと限定される。

当初は、外径0.25mmに対して3000本のファイバーが入る石英ファイバーが市販されていることから、これを試作機に使用することにした。

その後、前記ファイバー束が密着しており、柔軟性が不足していることがわかったため、ファイバー径が石英ガラスより大きく、画素数としては400本程度になるが、ファイバー同士が自由に動くことで柔軟性が増すと考えられる多成分ガラスによるファイバー束も試作検討した。

前記各ファイバー束を使用した試作機による実験結果から、多成分ガラスを用い、さらに外皮にシリコン等の柔軟な材料を用いると、磁気誘導装置によって、より誘導し易くなることを確認した。

② 外皮：

表面の滑り性や加工方法を考慮し、当初は下記外皮を検討した。

- a) 表面の滑り性が良く、耐薬品性も良い PTFE (ポリテトラフルオロエチレン) からなるチューブ
- b) PTFEより柔軟性があるが、表面の滑り性が劣るシリコンから成るチューブの表面に、滑り性の改善としてポリパラキシリレンを厚さ750nm蒸着したチューブ。

なお、前記PTFE等が押出成形による加工ができないことから、その後の照明用光ファイバーの埋め込み検討や外皮の試作には下記2種類の材料を用いた。

- c) 成形温度が200℃程度で成形し易いPE(ポリエチレン)
- d) PEよりも成形温度が300℃程度と高く、

PTFEと同じフッ素系で、耐熱性や表面の滑り性の向上を目指した ETFE（エチレン、テトラフルオロエチレン共重合体）

③対物レンズの選定：

外径 0.25mm になると通常の凸レンズや凹レンズの加工が非常に難しくなる。

そこで、筒状でありながら、中心から周辺にかけて放射状に屈折率分布を有することで、レンズと等価な作用を持つセルフオックレンズを対物レンズに使用することにした。

④先端磁性体

洗浄性、加工性を考慮し、磁性ステンレスを用いた。なお、磁性体の外径は、挿入部外径に合わせた。

2-2. 挿入性等確認用外径 0.8mm 微細内視鏡の試作

画像伝達用光ファイバー束として石英ファイバーを用い、外皮として、前記②の PTFE チューブ及びシリコン+パラキシリレン蒸着チューブを用い、先端にセルフオックレンズを組み込んだ挿入部外径 0.8mm の 2 種類の微細内視鏡を試作した。

机上実験で、前記試作微細内視鏡をアーガイ社製 5Fr. の Angiographic Catheter とメディキット社製 Introducer Set に挿入した結果、外皮に PTFE を用いた挿入部は、ストレスなく挿入抜去が可能であった。

一方、シリコン+パラキシリレン蒸着チューブでは、シリコンチューブが伸縮し易いこともあり、抜去時にシリコンチューブが、カテーテルの先端部で手繰り寄せられ、抜きづらくなる場合があった。その場合は、再度挿入方向に戻し、手繰り寄せられた部分を平滑化して再度ゆっくり引くと抜去可能であった。

2-3. 画像確認用外径 0.5mm 微細内視鏡の試作

はじめに、高密度ポリエチレンを用いて押出成形を行い、図 5 に示すような外径 0.5mm の挿入部が作製可能であることを確認した。

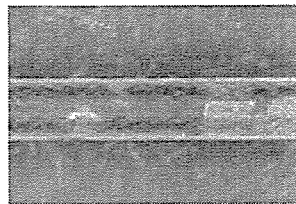


図 5 外径 0.5mm 外皮試作品

次に、試作挿入部の先端には、中心にセルフオックレンズを組み込んだ磁性ステンレスパイプを固定し、手元側には画像撮影用装置に接続するための接続部を設けた画像確認用試作内視鏡した。

なお、画像伝達用光ファイバー束として石英ファイバーを用いた。

試作内視鏡の外観を図 6 に示す。

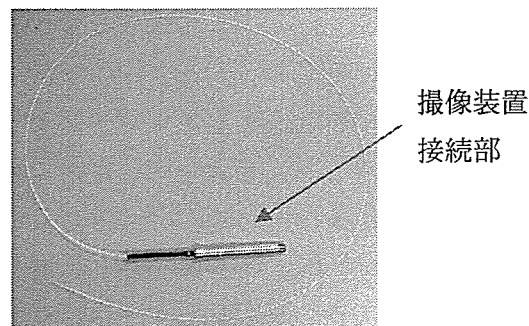


図 6 画像確認用試作内視鏡全体

実際に、上記試作機を専用の画像撮影装置に接続して、外部光源を用いて対象物を照明することで、内視鏡画像が得られることを確認した。

また、試作磁界発生装置（株玉川製作所様製）を用いて机上実験を行った結果、挿入部先端に設けた磁性ステンレスパイプが牽引され、前記画像伝達用光ファイバー束が折れることなく、湾曲させることが可能であった。

2-3. 先端誘導確認用微細内視鏡の試作

はじめに、多成分ガラスからなり、ファイバ

一同士が互いに自由に動くことが可能な画像伝達用ファイバー束を作製した。次に、合成樹脂を用いて押出成形により作製した外径 0.5mm のチューブに挿入した後、挿入先端部に外径 0.5mm の口金を固定して内視鏡挿入部とした。

さらに、両端には対物レンズ及び接眼レンズを組み込んで、内視鏡観察が可能な試験用微細内視鏡を試作した。

また、0.5mm と同様に、外径 0.8mm のチューブ及び外径 0.8mm の磁性体を組み込んだ外径 0.8mm の試験用微細内視鏡も試作した。それぞれの両端の外観を図 7 及び 8 に示す。

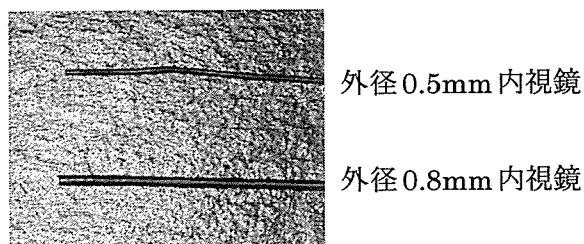


図 7 試作微細内視鏡先端側

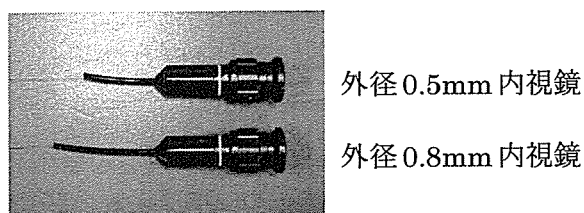


図 8 : 試作微細内視鏡接眼側

また、前記に加えて、同じ外径 0.8mm で、外皮に上記より柔軟な材料で被覆した内視鏡挿入部も試作した。

前記試作微細内視鏡を用いた机上実験の結果、カテーテル等に挿入して、その先端から所定量突出させた状態で、超伝導コイルを用いた試作磁気誘導装置（株玉川製作所様製）により牽引させたところ、微細内視鏡の先端がコイルの移動に合わせて牽引されることが確認された。また、外皮に柔軟な材料を用いた場合、微細内視鏡の先端がさらに誘導され易くなるこ

とも確認できた。

さらに、前記試作微細内視鏡を用いた動物実験の結果、あらかじめブタの血管に挿入したカテーテル等に試作微細内視鏡を挿入して、その先端から所定量突出させた状態にし、前記試作超伝導磁気誘導装置を接近させて、超伝導コイルを左右に動かすことで微細内視鏡の先端が誘導可能であることを確認した。

3. 照明用光ファイバーの外皮への埋め込み

はじめに、画像伝送用光ファイバー束に相当する外径 0.25mm 芯線に、図 9 に示すように、多成分ガラスから成る照明用光ファイバー束を 4 束編みつけて、押出成形時の芯材とすることを検討した。

実際に、前記芯材の外周から押し出し成形により PE を被覆して作成した挿入部の部分外観及び断面状態を図 10 に示す。

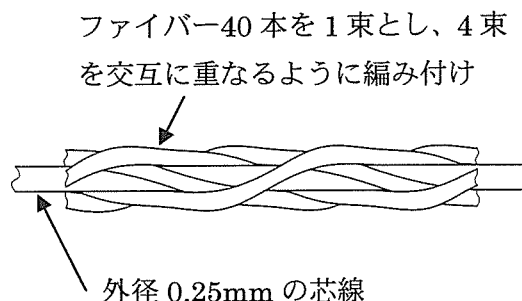


図 9 照明用光ファイバー編み付け図

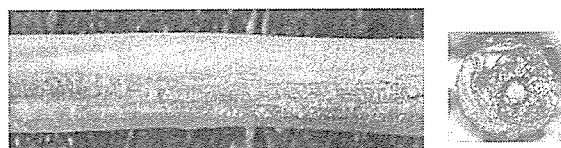


図 10 埋め込み検討品部分外観及び断面

試作結果として、ポリエチレンの被覆は可能であったが、樹脂が照明用光ファイバーを埋め込むまでは至っておらず、また、照明用光ファイバーが重なり合っている部分で多くのファイバーが破断していた。

次に、ファイバーの破断対策として、長さ 1 m 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、 $\phi 0.25$ の芯線に配置し、捻じるように巻きつけた後、押し出し成形により、ポリエチレンを被覆した。

その結果、成形時には外径 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り、さらに前回ほどのファイバー折れは発生しなかったが、芯線を抜去するときにファイバー折れが発生し、導光が可能な長さとしては、10cm 程度になってしまった。

D. 考察

1. 磁気アンカー

25 例実施した臨床試験結果から、磁気アンカーの有用性、安全性を臨床の場でも確認することができた。これにより、磁気アンカー単体としては製品化に向けて形状等がほぼ固まったと思われる。一方、アンカーを体内に取り付けるためのハンドルについては、アンカーの取り付け構造や操作性の改良等をさらに進めていく必要があると思われる。

また、臨床試験において、内視鏡の挿入管に磁気アンカーが磁氣的に張り付く傾向が見られた。現在、市場にある内視鏡を使用する上では避けられない現象であるため、今後内視鏡挿入部の非磁性化を中心に検討を進めていく必要があると思われる。

2. 微細内視鏡

机上や動物実験等の結果、石英ファイバー束より多成分ガラスを用いたファイバー束のほうが、ファイバー同士が自由に動きやすいため、微細内視鏡の外皮に柔軟な材料を用いると試作磁気誘導装置の移動に合わせて誘導し易くなると言える。

一方、外皮に柔軟な材料を用いた場合、カテ

ーテル等に挿入するときの抵抗も大きく、挿入困難になることもあり、一概に柔軟な材料が良いとも言えない。従って、使用目的に合わせて外皮材料等の選定を検討する必要があると思われる。

また、多成分ガラスのファイバー素線径は従来の石英ファイバーに比べて太く、収納できるファイバー本数がかなり少なくなるため、内視鏡画像の改善も必要と考えられる。

照明用光ファイバーの外皮への埋め込みについては、外皮の押し出し成形による被覆は可能であるが、完全に埋め込むまでには至っておらず、また長い挿入部を作製するまでには至っていない。今後は、押し出し成形前の樹脂のプレコート等、作製方法のさらなる検討が必要と思われる。

E. 結論

1. 磁気アンカーの開発

構成要素の検討を基に試作磁気アンカーを作製し、ミニプタによる動物実験を行って安全性、有用性を確認した後、国立がんセンター内の倫理審査委員会の承認を得て、中央病院にて磁気アンカーを用いた ESD の臨床試験を実施した。所定の 25 例が完了した結果、臨床の場においても磁気アンカーの有用性、安全性を確認することができた。今後、アンカーを取り付けるためのハンドル等の改善等を行い、製品化に向けてさらに検討を進めて行く予定である。

2. 微細内視鏡

画像伝達用光ファイバー束に多成分ガラスからなるファイバー束を用いることで、磁気により誘導させ易くなり、外皮を柔軟な材料を用いると、さらに誘導し易くなることが確認できた。一方、カテーテルに挿入する場合は、柔軟な材料ではカテーテルに挿入困難になる場合もあることがわかった。