

医工連携研究の実用化に向けた課題

低侵襲治療デバイス開発における リスク評価と対策の経験から

東京大学大学院工学系研究科

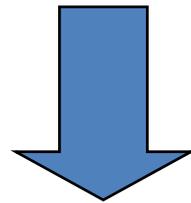
佐久間一郎

医療機器産業の成長性 (出典: 日本能率協会調査資料)

- 日米独の3ヶ国いずれも、医療機器産業の伸び率は概ねGDPの伸びを上回っている。
- 電気機器産業に占める医療機器の割合
 - 日本では映像機器関連の割合が最も高い。
 - アメリカとドイツでは医療機器の割合がもっとも高い。
- 医療機器の収益率
 - 日本国内: 売上高上位7社(東芝メディカルシステムズ, テルモ, オリンパスメディカルシステムズ, GE横河メディカルシステムズ, ニプロ, 日立メディコ)
2005: 6.11%, 2006: 7.60%, 2007: 8.27%
 - 海外
 - ジョンソンアンドジョンソン: 2007: 17.3%
 - GE Health Care: 2007: 18.0%
 - Medtronic: 22.8%
 - 参考: 自動車産業 約5%

医学系研究者と工学系研究者の連携 の問題点

教育環境・研究手法の相違



相互の円滑な意思疎通の難しさ

臨床医学研究者にとって当たり前概念が必ずしも工学系研究者も共有しているとは限らない。

逆もまた真である。

交流の努力・時間の確保が重要である。

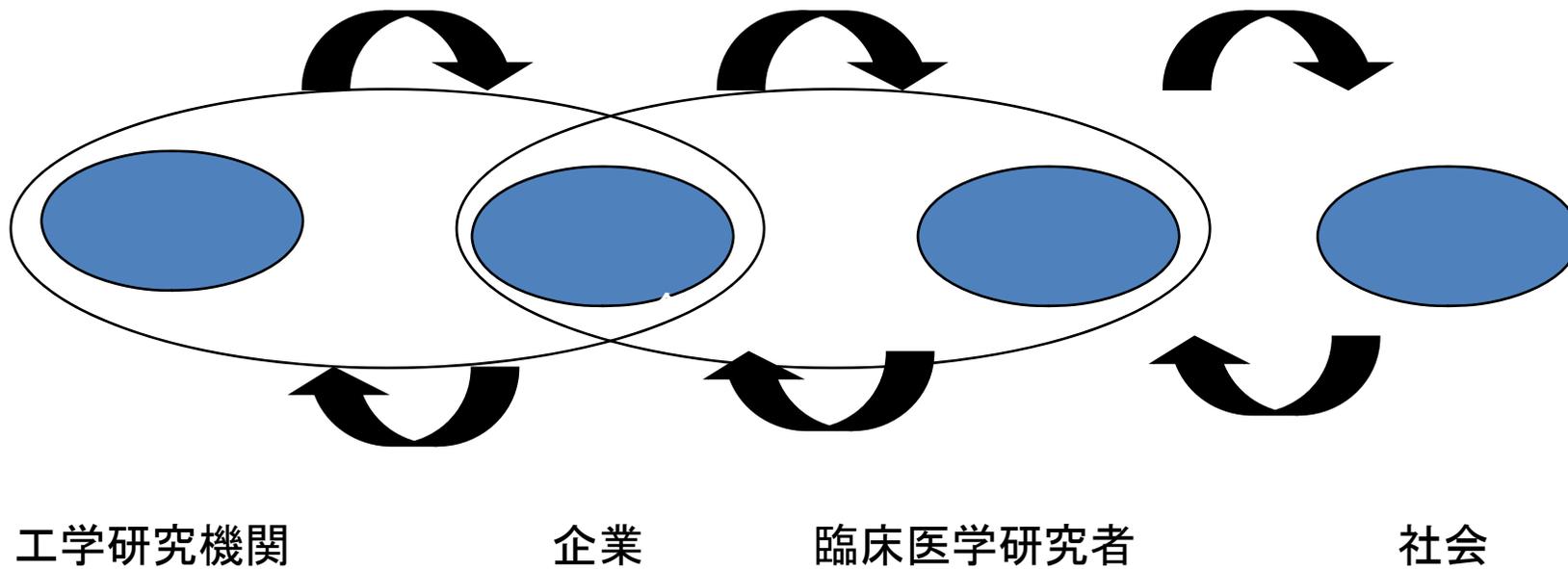
医工連携開発研究に 必要となるもの

- 単なる医師と技術屋ではなく、両者とも研究者として同じ環境のもとで臨床的要求を協力しながら分析・検討する能力とパイオニア精神
- 単なる情報交換レベルでは実現不可能であり、臨床医学系研究者と工学系研究者が臨床という現場に同居し議論する環境

工学分野内でも学融合が不可欠

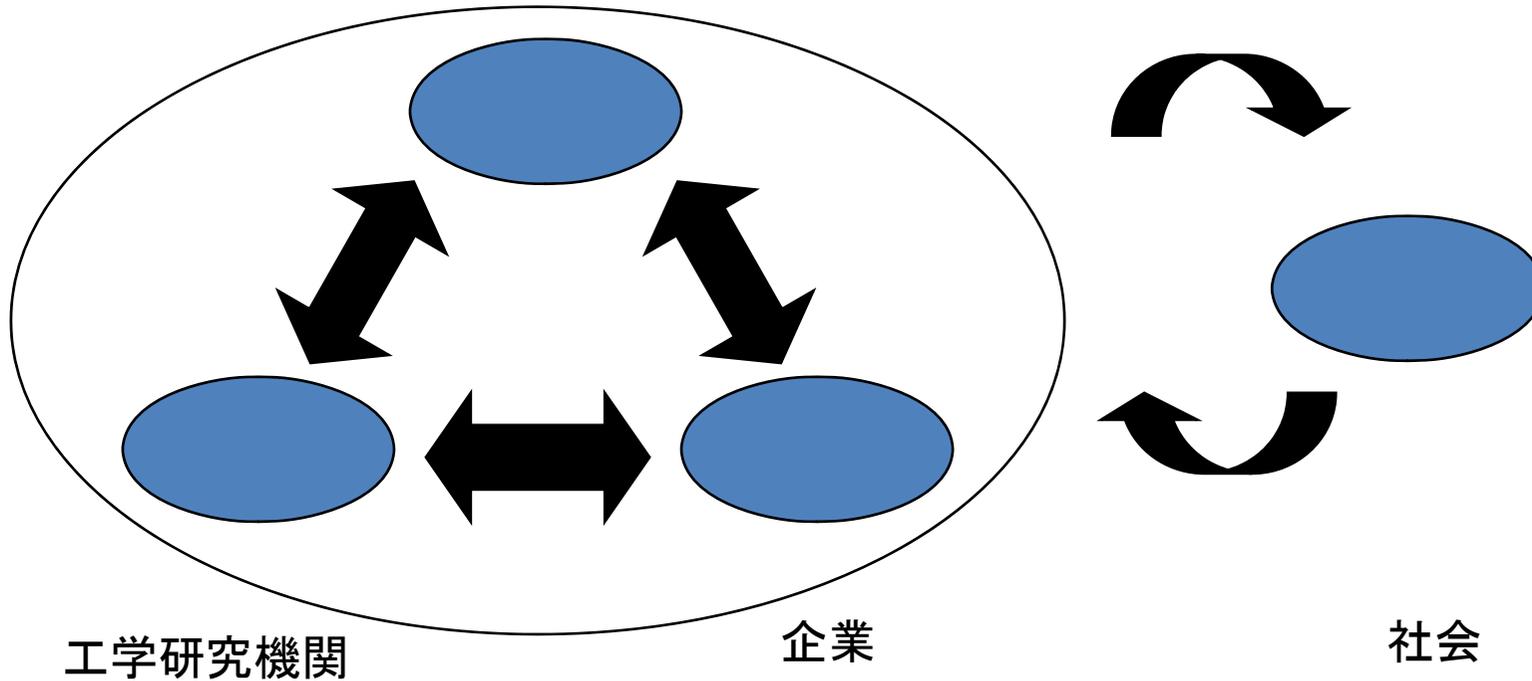
- 医療機器システムに求められる機能を実現するための設計
- 電子・機械・材料・情報処理...
必要な技術の総動員
- 産学連携においても同様の考え方

従来の開発体制



望ましい開発体制

臨床医学研究者

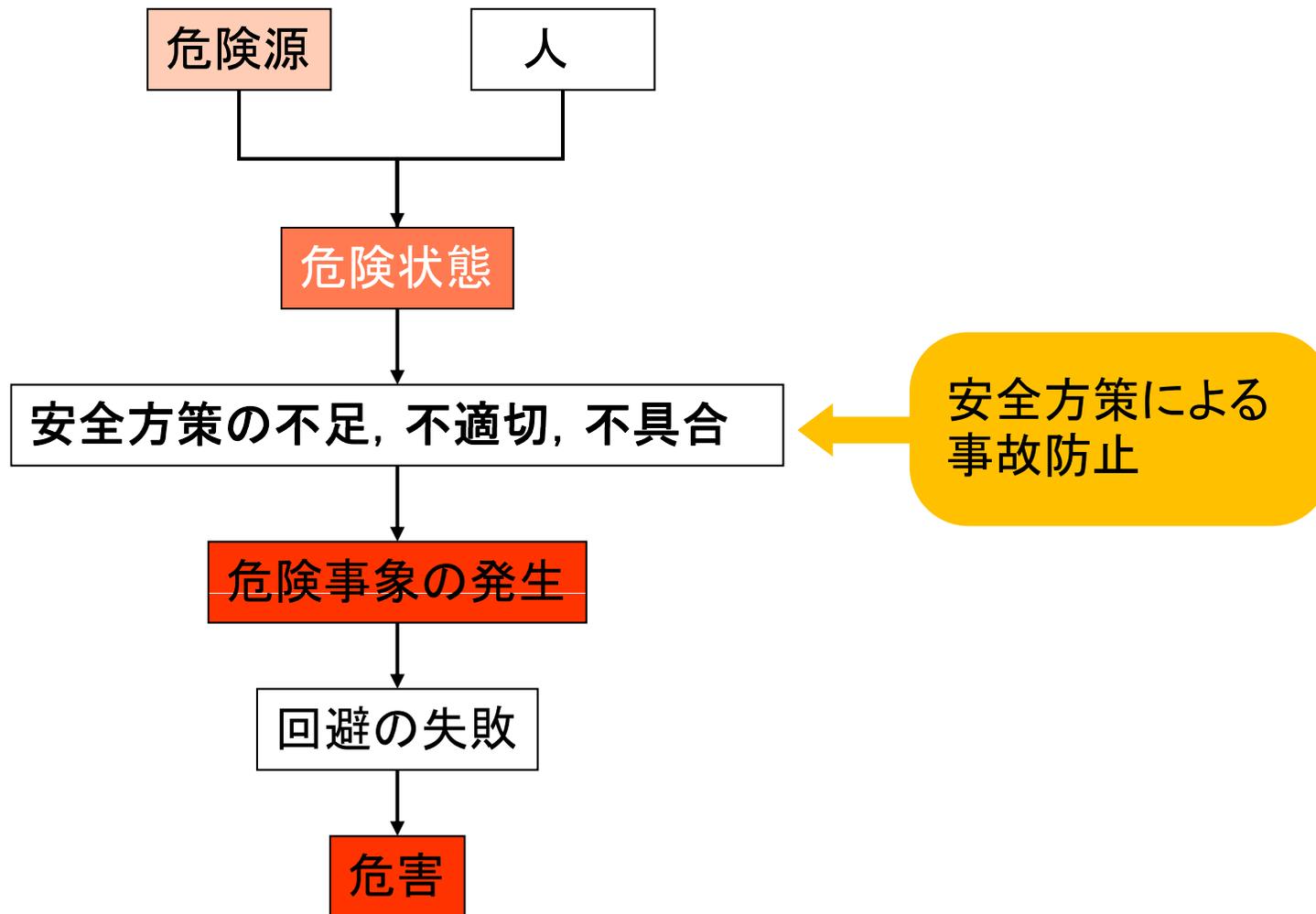


工学研究機関

企業

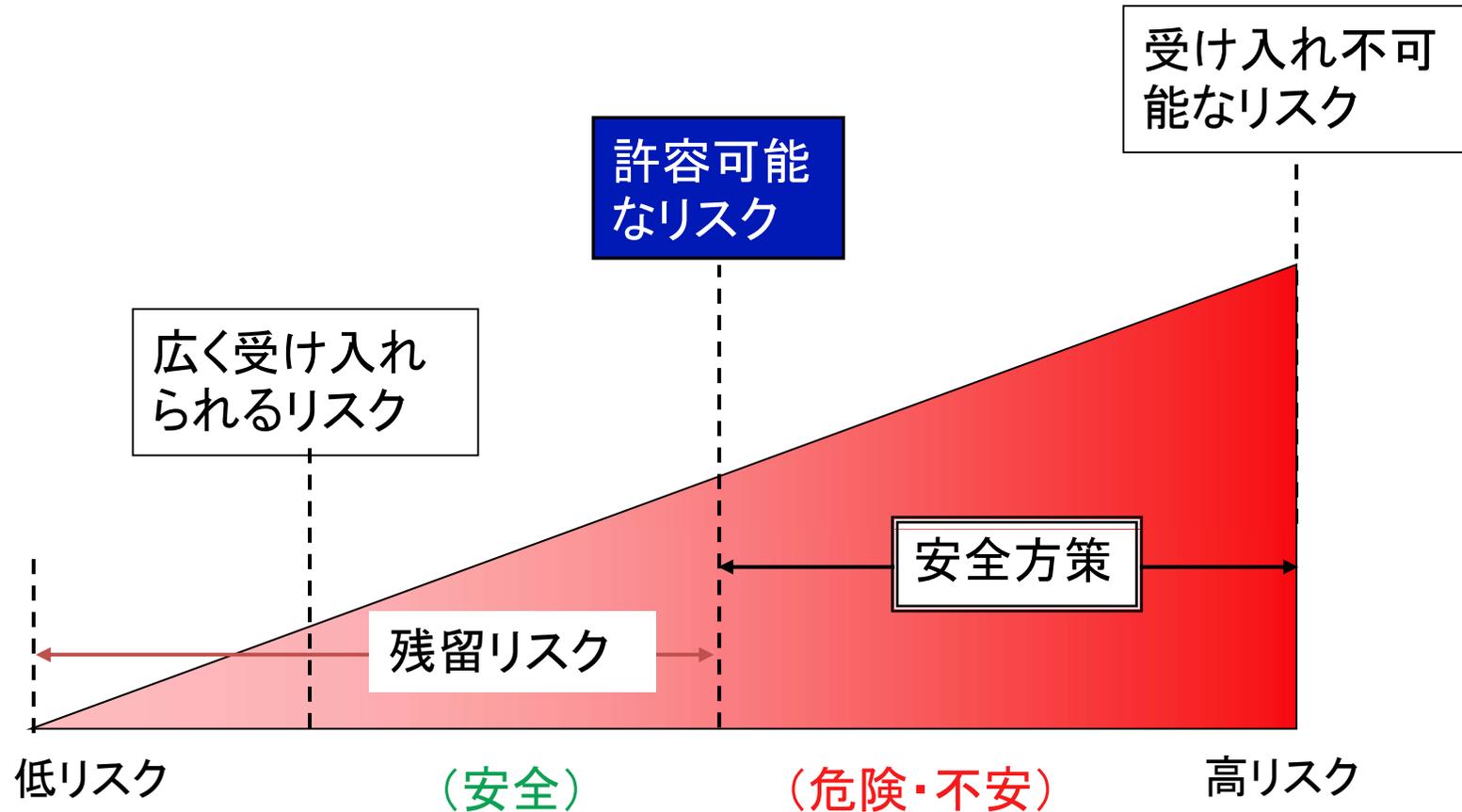
社会

危険源から危害へ至るプロセス



(ISO 14121)

リスクに基づく安全の考え方



(ISO 14121)

「リスク」の定義に基づく「安全」

「リスク」とは、相対的な概念で、段階(レベル)で示されるものであり、「安全」な状態との間の「中間的な領域」を含めて表現される。



絶対安全は存在しない

ISO/IEC Guide51における「安全」の定義

「安全」は、許容可能なレベルにリスクを低減することによって達成される。

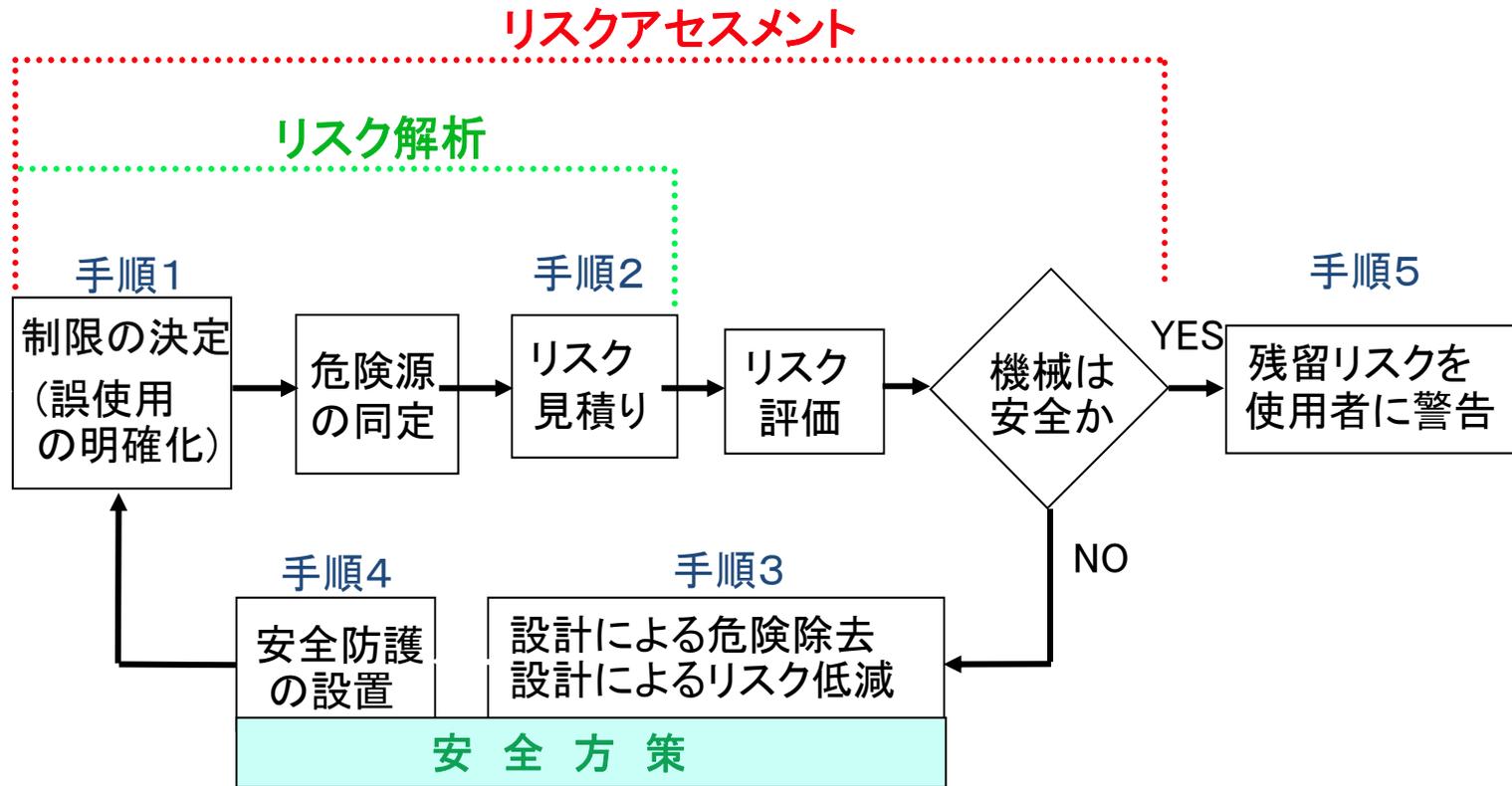
許容可能なリスクとは、その時点の条件と価値観に基づいて受容できるリスクである。

技術水準(state of the art)

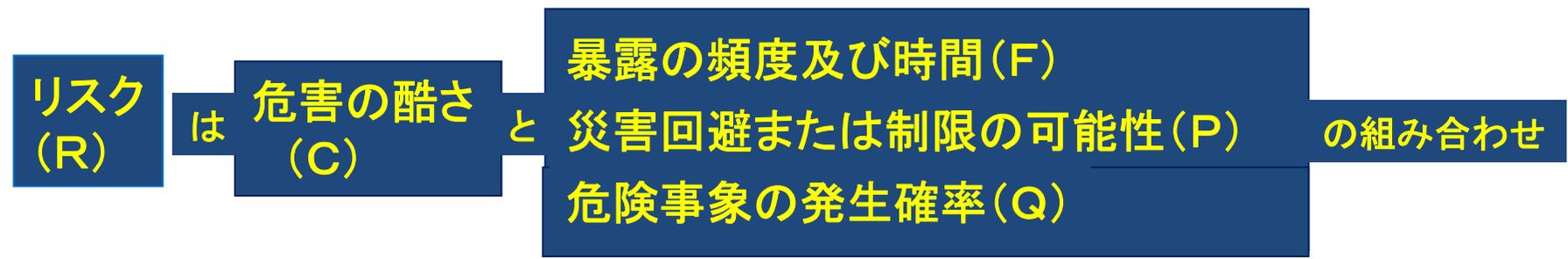
法律上の問題

特定使用者との契約

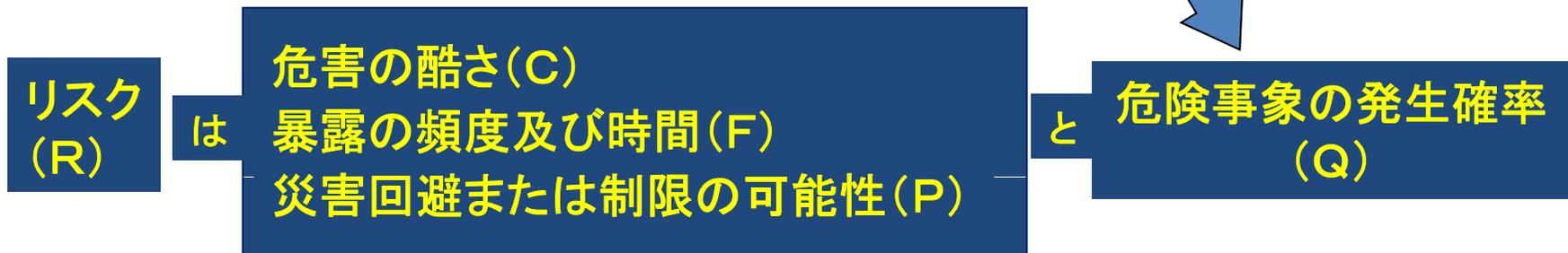
国際規格によるリスク低減の手順



リスクとリスク要素の関係



(ISO 14121)



の組み合わせ

(ISO 13849)

医療機器のリスクアセスメント

- ハードウェアに関してはISO, IECなどの規格がある程度整備
 - 個々の問題については個別議論が必要
- 新規な医療技術に対するリスク評価には未知の部分が多い.
- ソフトウェアのリスクアセスメントの整備が十分ではない
 - 近年の医療機器の機能実現にはソフトウェアが重要となっている
 - ソフトウェアのリスクアセスメントは可能か？
 - 危険源の特定とその影響の推定が難しい.

新しい医療機器の評価手法の研究

- 厚生労働省
「次世代医療機器評価指標検討会」
(<http://dmd.nihs.go.jp/jisedai/>)
- 経済産業省
「医療機器開発ガイドライン評価検討委員会」
(http://www.aist.go.jp/aist_j/aistinfo/report/entrust/iryoukiki/2006/)

薬剤と医療機器の違い(1)

- 医療機器を実際に使用するかどうかは医師の判断であり、一旦使用し始めても医療機器が必要でなくなった場合や、使用が適切でないと医師が判断した場合には、医療機器の使用を単に中止すれば問題は発生しない。このことは一旦投与したら回収が難しい薬剤と異なる。これは多くの医療機器の特徴である。

医療機器と薬剤の違い(2)

- 研究開発の原点は、臨床現場のニーズと改良改善である。
- 操作方法、術者の手技が医療成績に影響する。
- 医療機器やリスク分類毎に異なる承認・認証基準がある。
- 新医療機器では、評価方法が存在していないことがある。
- 治験にフェーズがない。

医療機器は多種多様な機能がある

- メス・鋏や聴診器のように完全に医師の責任で使用されるもの
- 通常の薬剤のように医療機器の責任で機能が実現されるもの（たとえば埋め込み型人工臓器）
- 医師が積極的に責任を負うのか、医療機器が積極的に責任を負うのかについてさまざまな組み合わせが存在する。

コンピュータ外科 術者の新しい目と手

診断・患部の観察
術者の第三の目

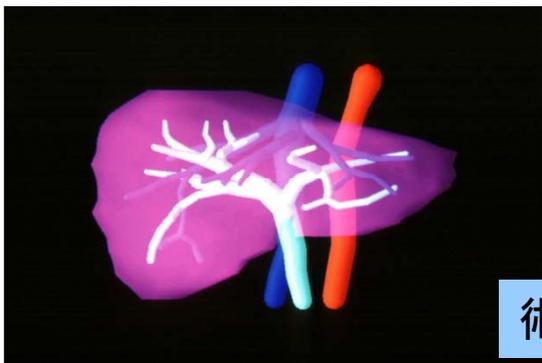
情報の統合

治療
術者の第三の手

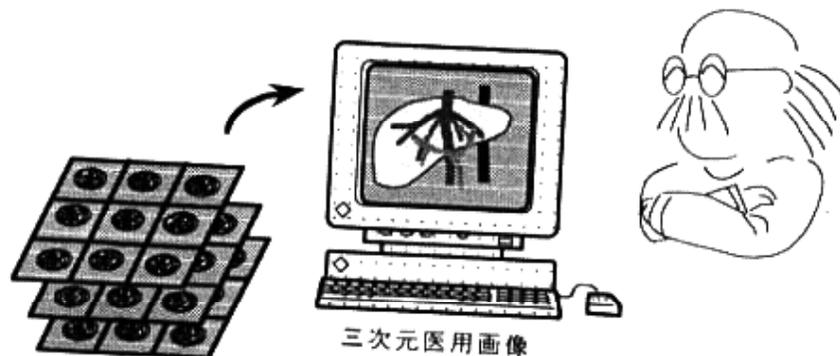


例えば・・・腫瘍摘出術

術前の診断（MRI）



術前の診断画像の3次元表示



三次元医用画像



手術

小さい切開
→ 侵襲小！！

術前画像と患者との位置関係の統合

手術ロボットにより治療具を患部へ正確に到達



ガンはどこ？

精密手術用機器の分類

(日本コンピュータ外科学会ガイドラインWG2005)

- 精密手術用機器 = 計測, 解釈, 情報提示あるいはエネルギー作用を行う処置あるいは治療用システム(あるいはその一部)で, その主要機能が位置および/または時間情報に関連付けられていることを特徴とし, 精密・迅速・高品質の手術支援を行うことを目的とするもの

ロボット／マニピュレータ

マニピュレータ型

術者の動作と同じ動作をする



da Vinci (Intuitive Surgical)



低侵襲手術支援マスター
スレーブマニピュレータ(東大/九
大)

NC型 (surgical CAD/CAM)

術者に指示された軌跡通りに動作する



Robodoc (股関節置換用)



脳穿刺マニピュレータ(東
大/東女医大)

ホーミング型自動追尾型

術者に指示された目標を追尾する
プログラムによる軌道修正がありうる



5-ALA蛍光誘導精密
レーザーアブレーションシ
ステム(東女医大/東大/
三鷹光器/テルモ)

ナビゲータ

画像ベース

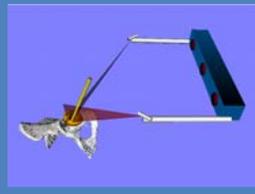
画像と患者空間の
対応, 画面表示



VectorVision (Brainlab AG)

画像フリー

幾何学的規範と患者
空間の対応, 画面表示



リアルワールドガイド(阪大/日立)

能動ポインター

患部に物理手段で
ナビ情報を呈示(非侵襲)



MRI針ガイド(産総研)

ロボットナビ

ナビ情報により
患部に作用(侵襲)



椎骨穿刺ロボット(東大/阪大/大阪南医療セ)

事例1

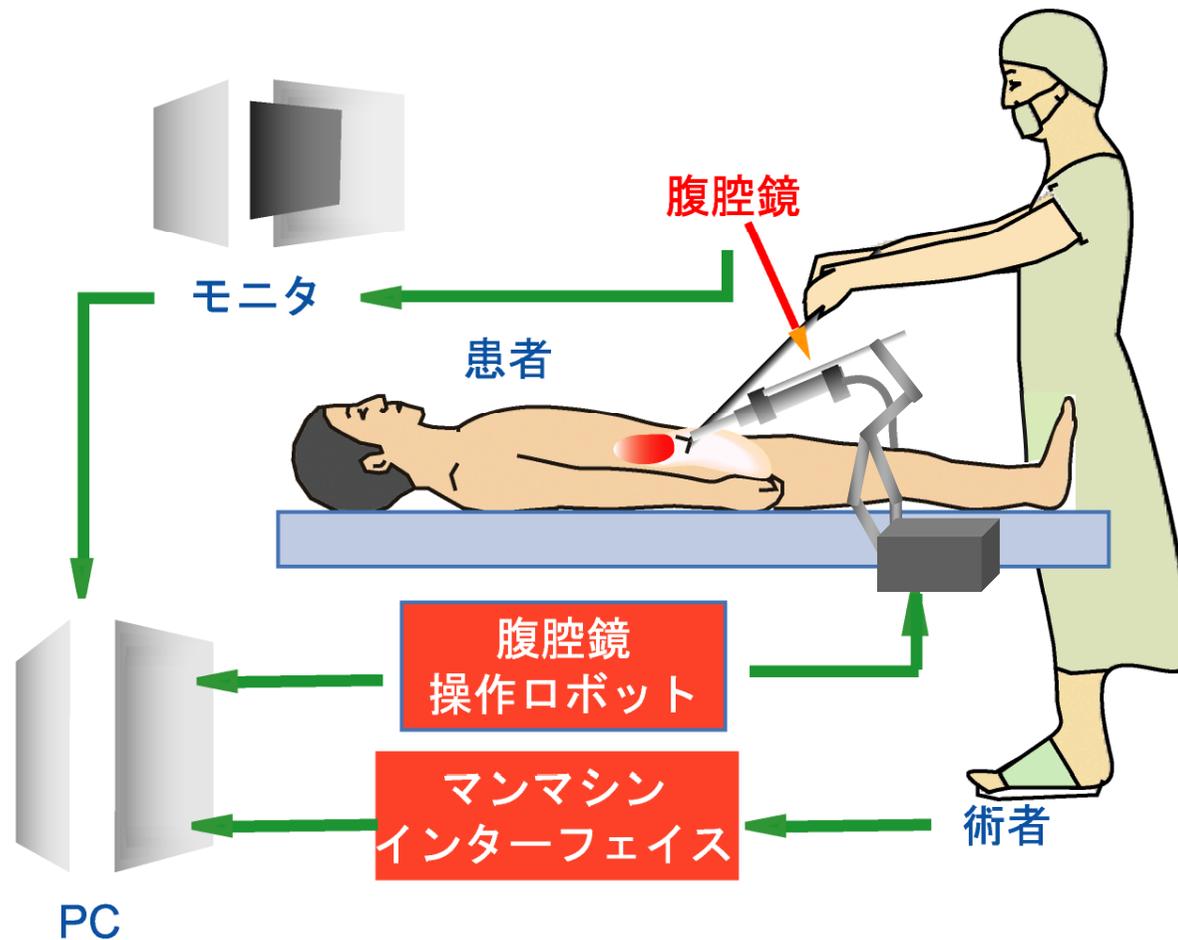
内視鏡マニピュレータの研究開発

腹腔鏡マニピュレータシステム

腹腔鏡下手術において腹腔鏡を保持し、
術者の意図する方向へ位置決め

- ⇒ 腹腔鏡操作に関する問題点を工学的に解決
- 画面の安定・正立
 - 術者の望む画面を素早く提示する

腹腔鏡マニピュレータシステム —ラパロナビゲータ

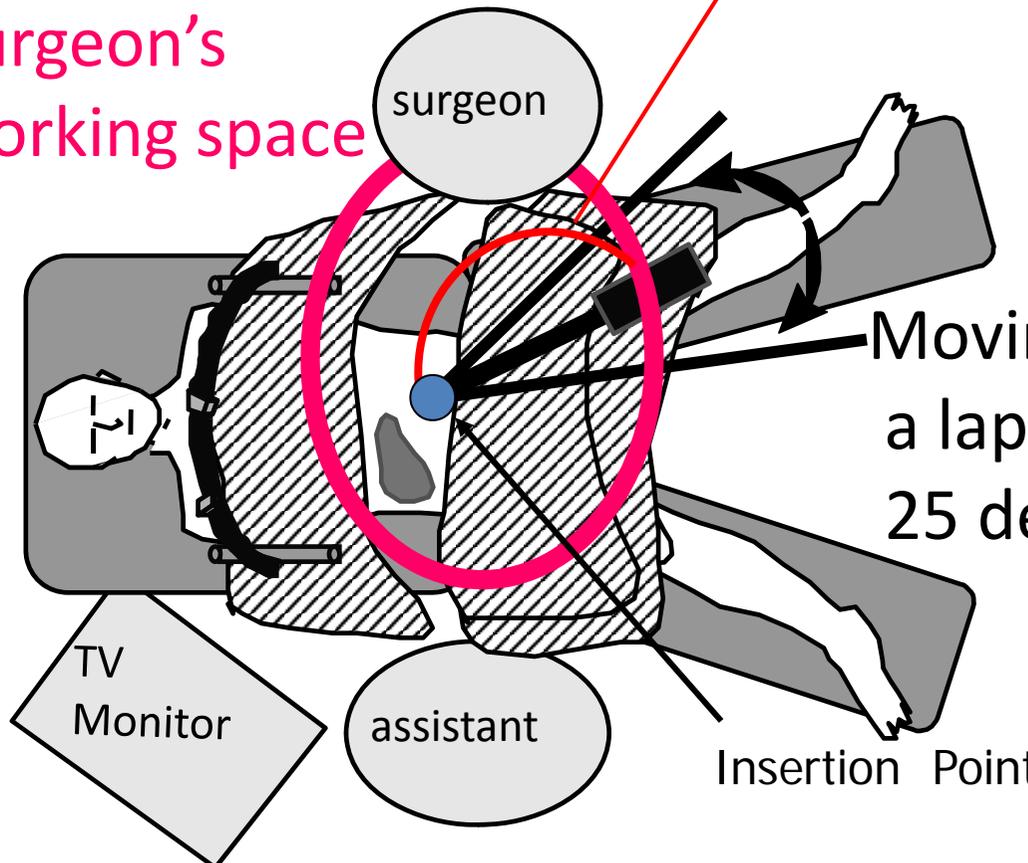


内視鏡を保持し、術者自ら操作する、カメラ助手との意思疎通、手ぶれの問題を解決

腹腔鏡の駆動範囲

500mm (From Insertion point to the end of the surgeon's working space)

Surgeon's working space



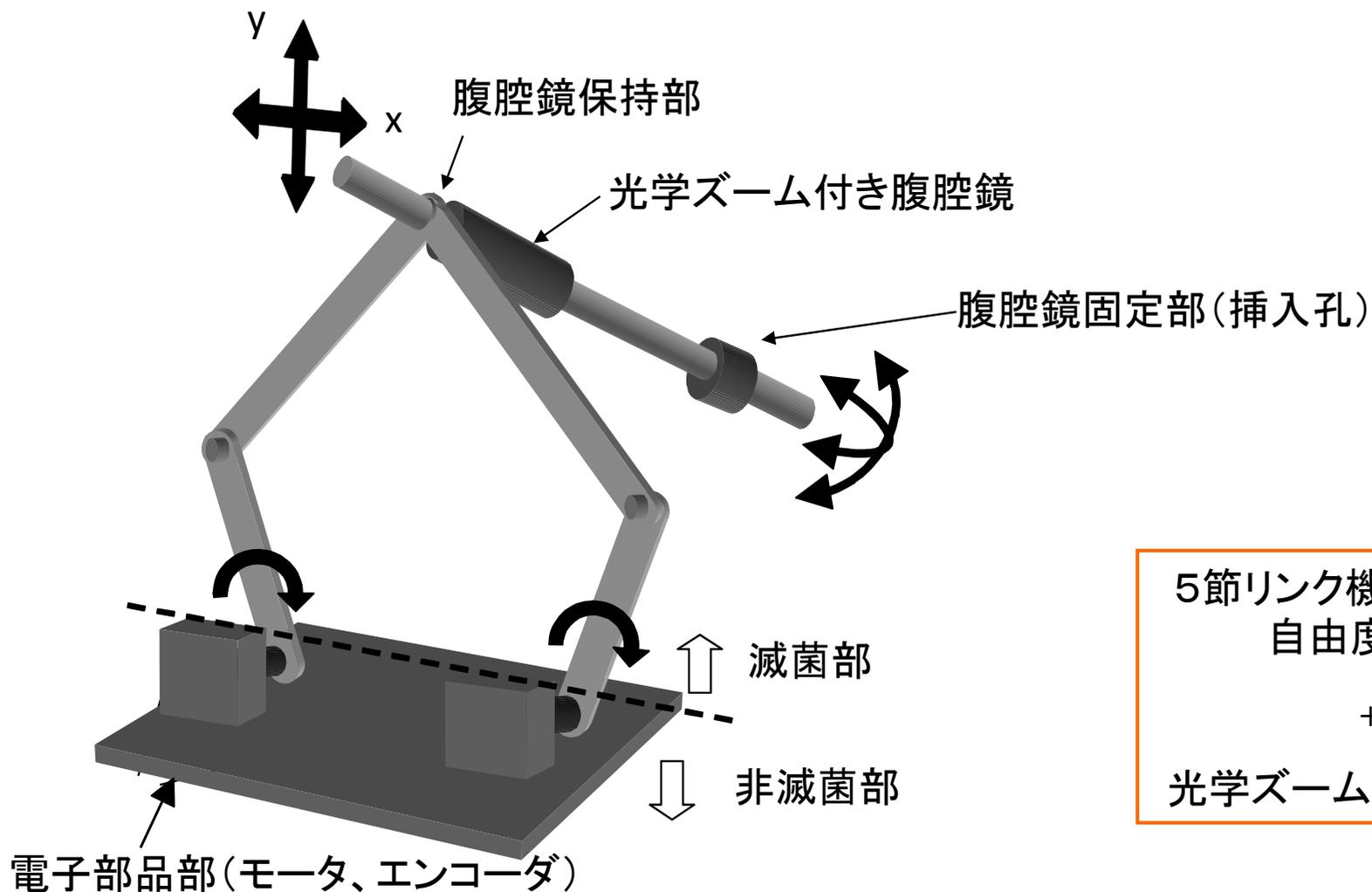
2台のCCDカメラにより術野の上方と側方から撮影

Moving range of a laparoscope 25 deg.

安全性

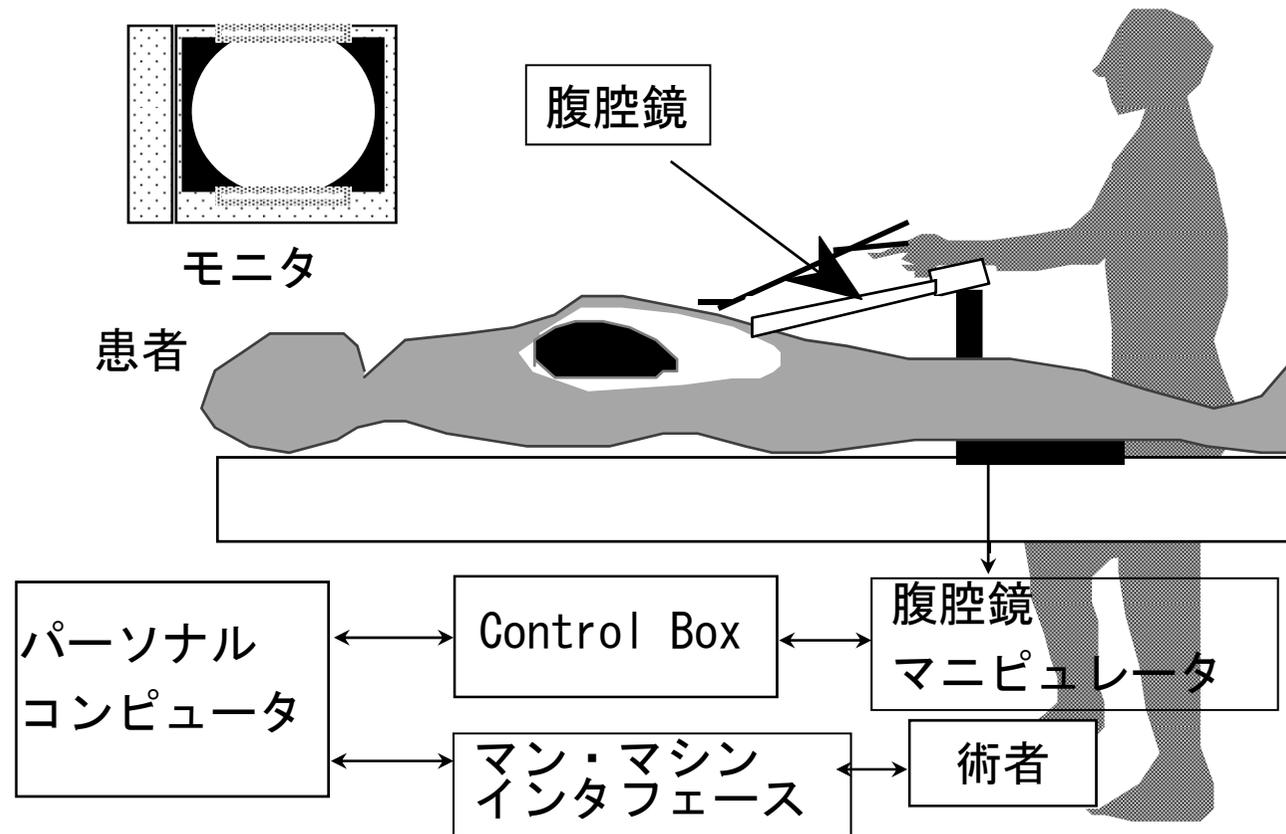
- 駆動範囲の制限
- 自由度を極力減らす
- 患者・術者との空間的な分離

5節リンク式腹腔鏡マニピュレータ



5節リンク機構による2
自由度駆動
+
光学ズーム付き腹腔鏡

腹腔鏡マニピュレータシステム



手術作業との適合性(2)

操作インタフェース

- 小型
- 術者・看護婦間の意志の疎通を制限しない
- 操作する体の部位
- 簡便な操作法
 - ・ 少ないコマンド数
 - ・ 少ない操作回数で目的地へ到達できる
 - ・ 直感的
- 他の手術機器の操作手段と混同しない

臨床使用のための要求仕様

- 安全性
- 滅菌・洗浄性
- 基本機能
- 手術作業との適合性

腹腔鏡マニピュレータ

マン・マシンインタフェース

両者にこれらが求められる

5節リンク機構 と光学ズームの特長

- 駆動範囲が機構的に制限

- 自由度を極力減

- 術野から離れて設置

- 腹腔鏡上部の空間確保

- 上部のリンク部は滅菌可能

- 下部のモータ部から取り外し可能

安全性

手術作業の妨
げにならない

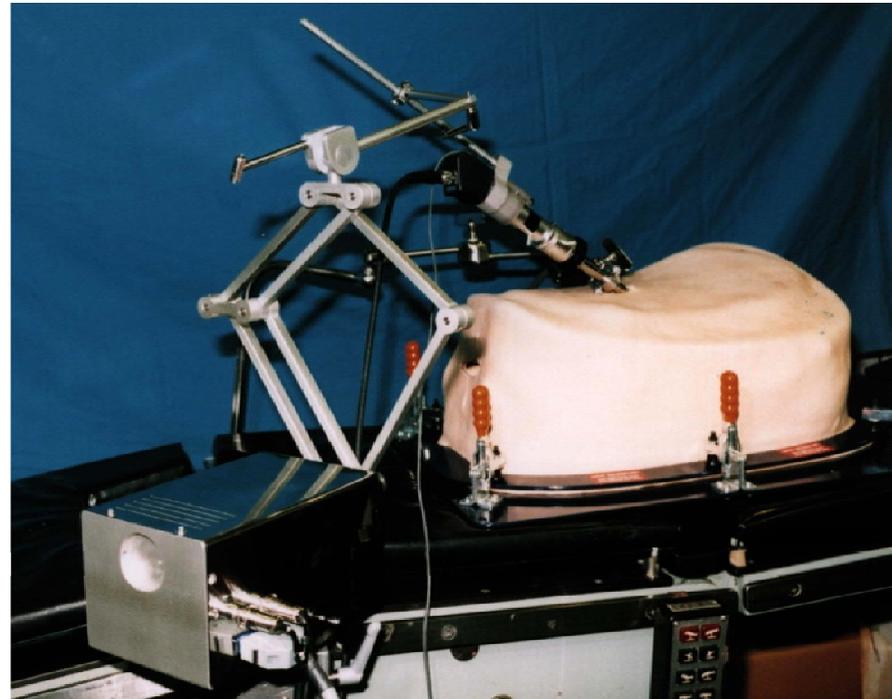
滅菌・洗浄性

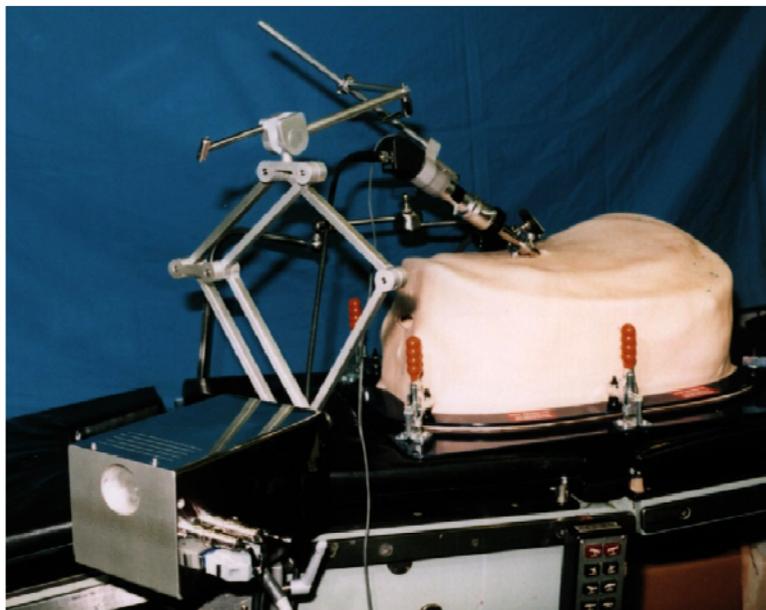
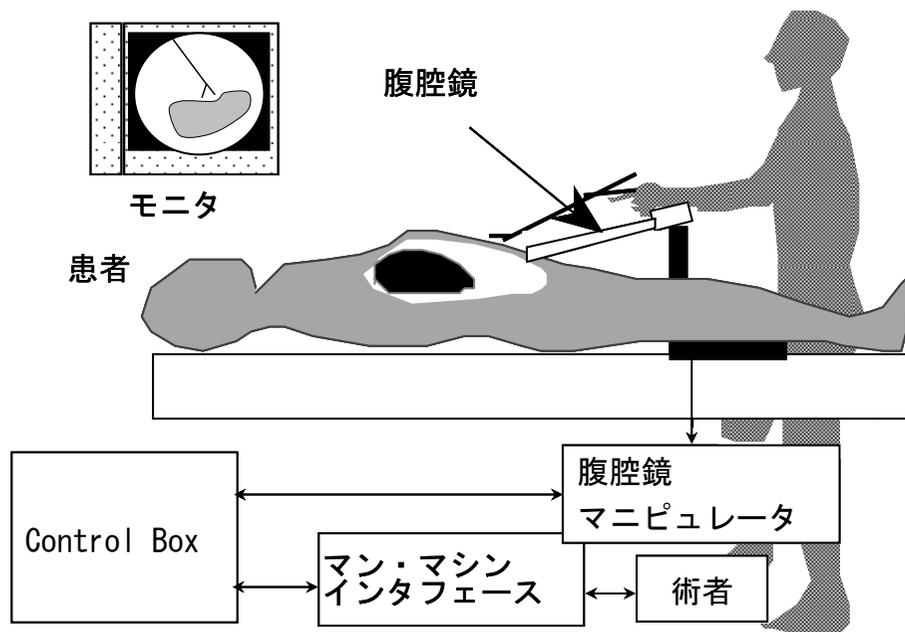
内視鏡手術支援ロボット(2)

- 5節リンク機構を用いたロボット
- 駆動範囲が制限され安全性重視
- 滅菌・洗浄性を重視した設計
- ヘッドマウスを用いたユーザインタフェース
- 国産では初めて臨床応用された医療ロボット

2002年6月 厚生労働省より認可
国産初の医療用ロボット

小林ら1999





内視鏡マニピュレータの開発と臨床応用



実用化製品とは異なる構造

臨床使用を通じて改良



複数の外科医の作業を妨げないで設置・使用可能

わが国で開発された手術用ロボットシステムとしては初の臨床応用

製品化に向けての検討(1)

臨床研究の実施に向けての準備

- 臨床研究実施時：責任はすべて医師側が負った(九州大学 第二外科 杉町先生, 橋爪先生)
- 企業は委託試作
- 工学的評価用, 動物実験用, 臨床研究用に同一のシステムを3セット準備

製品化に向けての検討(2)

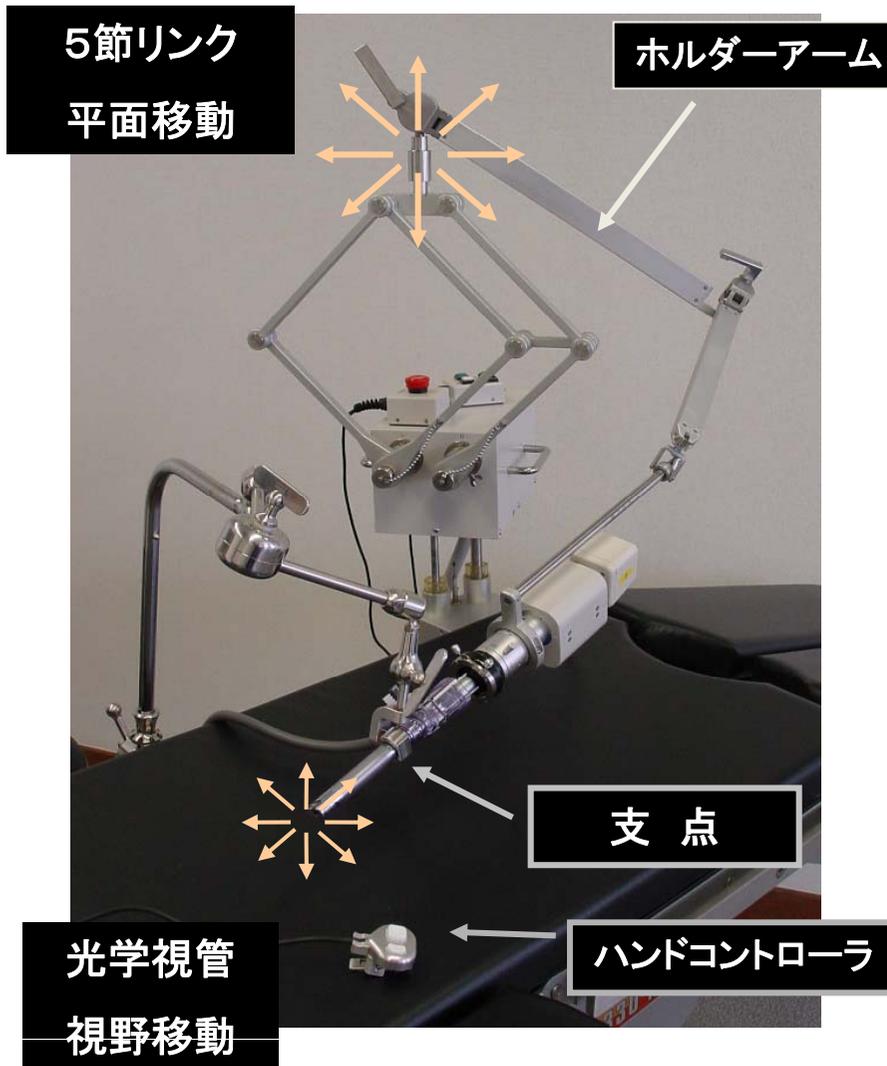
基本的なリスクアセスメントの実施

- 構造部材による身体の挟み込み等の危害発生防護
- 滅菌性の確認
- 臨床現場でのセッティング性の向上
- 緊急時における迅速な着脱性の向上
- 不潔野と清潔野の接続方法の改良
- 手術場での構成部品の滅菌野からの脱落防止, バックアップ部品の準備(臨床研究で明らかになった問題点)

製品化に向けての対応

- 小型軽量化設計: 10%軽量化
- 制御系の多重化
- セッティングの簡素化を可能とする構造改良
- 内視鏡視野の安定性確保のための改良
 - 内視鏡の天地移動を防止するため, 光軸周りの回転を抑制する機構の採用
- 汎用性の拡大
 - 単焦点内視鏡も使用可能とする
 - 種々の術式に対応するセッティングパターンの用意
- 既存医療機器を参照し, 薬事承認ハードルを適切なものにする努力

First domestic medical robot Naviot™ の特長



術者自身によるカメラ操作が可能

5節リンク

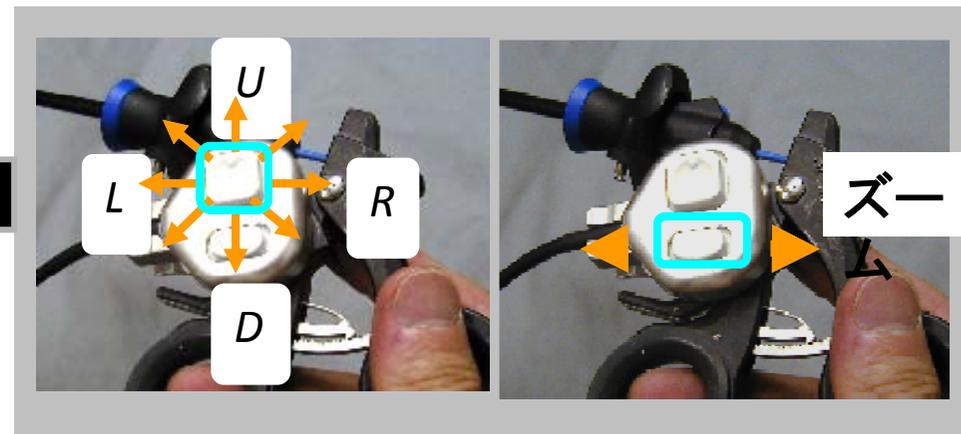
- ・ 機構的な安全を確保
- ・ オートクレーブ可能

光学ズーム

- ・ 臓器侵襲の回避
- ・ レンズクリーニング回数の削減

ハンドコントローラ

- ・ 術者の手元で操作可能

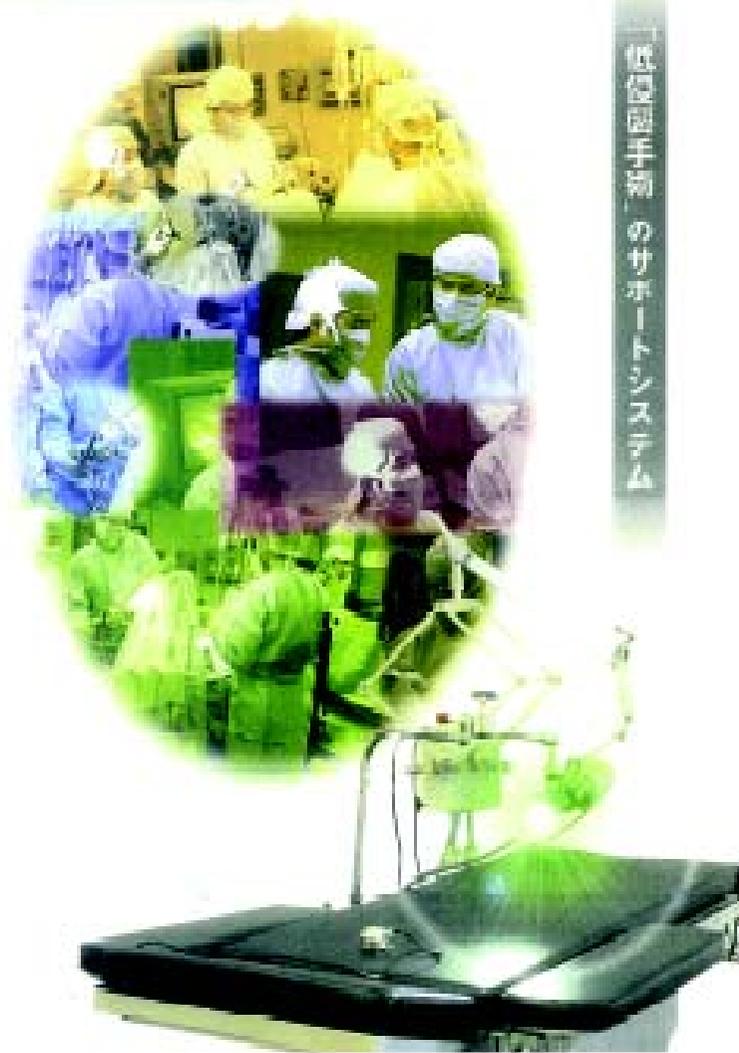


内視鏡把持装置

MTLP-1

Naviot

HITACHI
Inspire the Next



三位固定手術のサポートシステム

- 特徴**
1. 患者による内視鏡視野の移動が自在
 2. 安定した視野を提供
 3. 動作中の体内深部方向への移動がない安全設計
 4. ズーム機能により内視鏡先端の汚れの付着を抑制 (オプション)
 5. 既存の内視鏡にも対応可能 (オプション)

- 構成**
1. コントローラ
 - 視野移動、ズームの調整を行います。
 - ズーム調整時、ズームを固定ロックし、ズーム調整が完了した後にズームを解除します。
 2. リンク駆動装置
 - コントローラからの指令により、リンクを駆動させることで、視野を移動します。
 3. 自在アーム (2種類)
 - 医師の手動操作により視野をセットするときにご利用いただけます。

- 動作**
- 動作スイッチの操作により、リンク駆動装置が動作することで、内視鏡視野が移動します。
 - 視野移動を続けることで視野が停止します。
 - ズーム調整を解除した場合は視野への挿入深度も調整でき、視野の拡大・縮小が可能です。





Laparoscopic cholecystectomy using a newly developed laparoscope manipulator for 10 patients with cholelithiasis

K. Tanoue,¹ T. Yasunaga,^{2,3} E. Kobayashi,⁴ S. Miyamoto,³ I. Sakuma,⁴ T. Dohi,⁵ K. Konishi,¹ S. Yamaguchi,² N. Kinjo,⁶ K. Takenaka,⁶ Y. Machara,⁶ M. Hashizume²

¹ Department of Innovative Medical Technology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan

² Department of Disaster and Emergency Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582, Japan

³ Healthcare System Business Development Department, Hitachi, Ltd., Marunouchi 1-6-6, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

⁴ Graduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

⁵ Graduate School of Information Science and Technology, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

⁶ Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka 812-8582, Japan

⁷ Department of Surgery, Fukuoka City Hospital, Yoshizuka, Hakata-ku, Fukuoka, Japan

Received: 30 March 2005/Accepted: 27 September 2005/Online publication: 6 December 2005

事業化断念の要因

- 企業の方針転換
- 内視鏡マニピュレータの必要性
 - Killer Applicationは？
 - 医療機関にとっての導入のメリットは？
- 継続する意思の不足

da Vinciは一日にしてならず



1995 設立

2000 FDA承認, IPA

2001 前立腺の適用



NASDAQ/Google

産業技術総合研究所 鎮西清行先生より提供いただいたスライドを一部改変

事業化断念の要因

- 企業の方針転換
- 内視鏡マニピュレータの必要性
 - Killer Applicationは？
 - 医療機関にとっての導入のメリットは？
- 継続する意思の不足

その後の研究方針策定のための貴重な知見

事例2

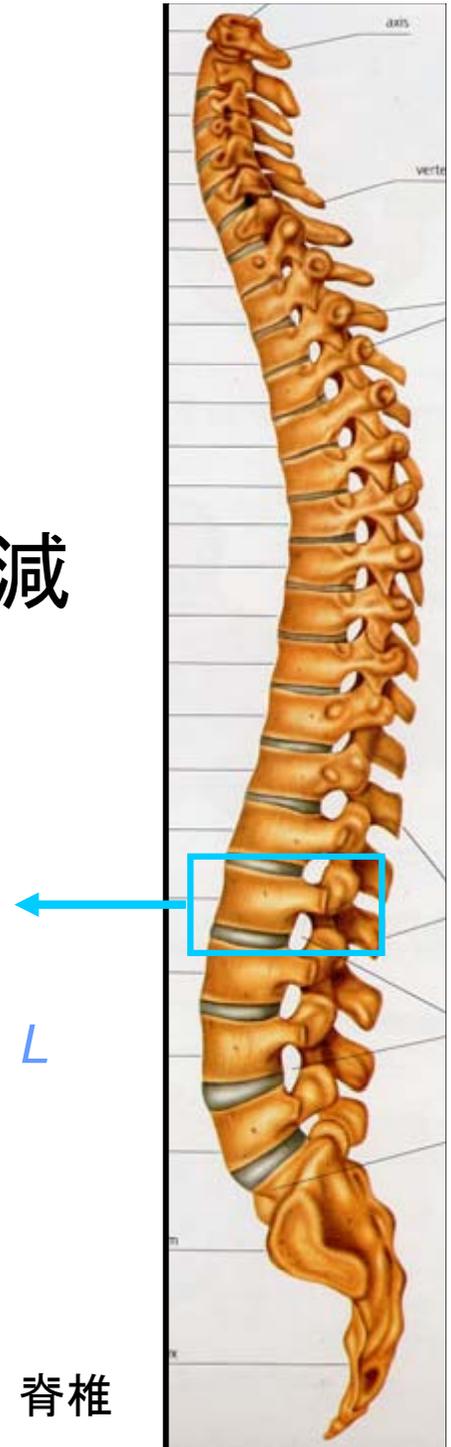
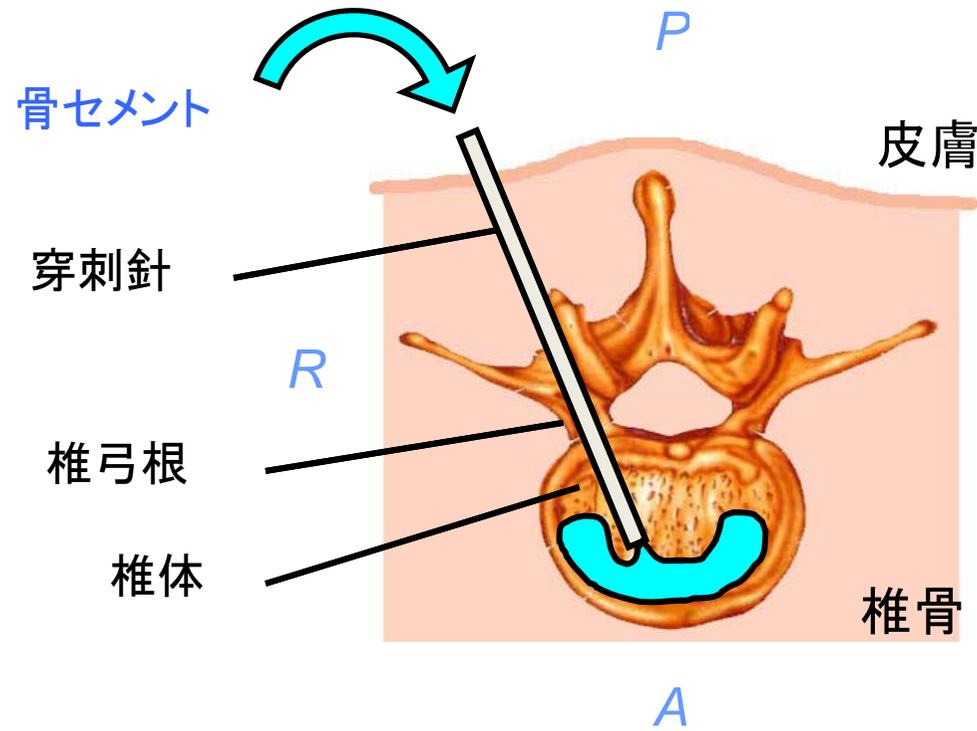
レーザーガイダンスシステムの 研究開発

経皮的椎体形成術

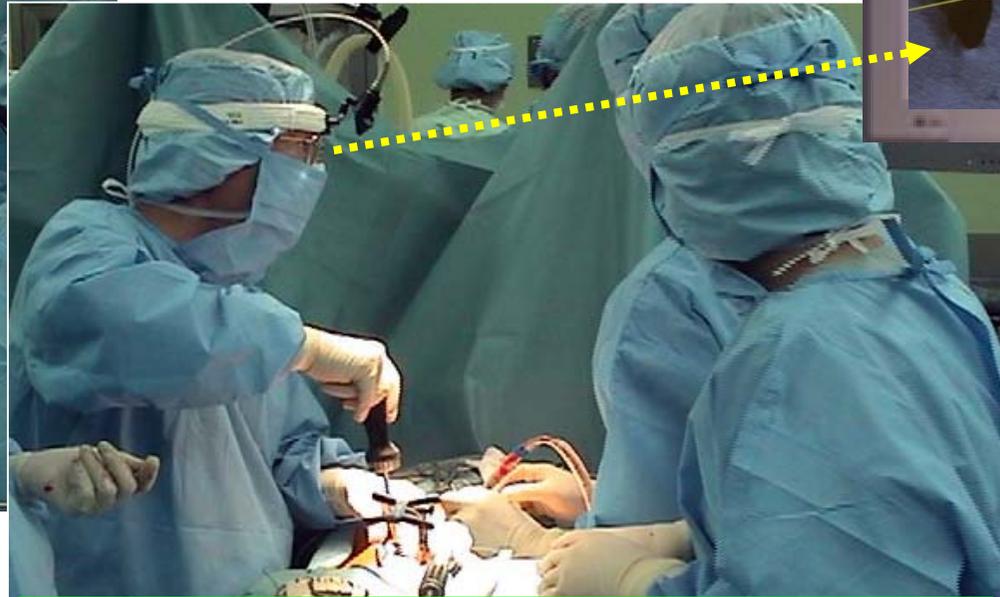
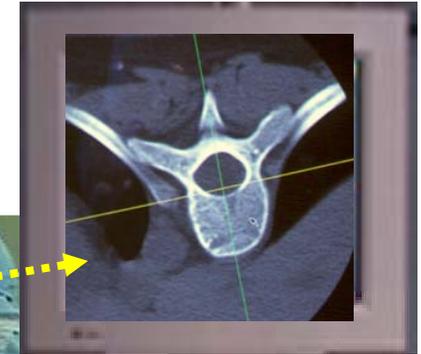
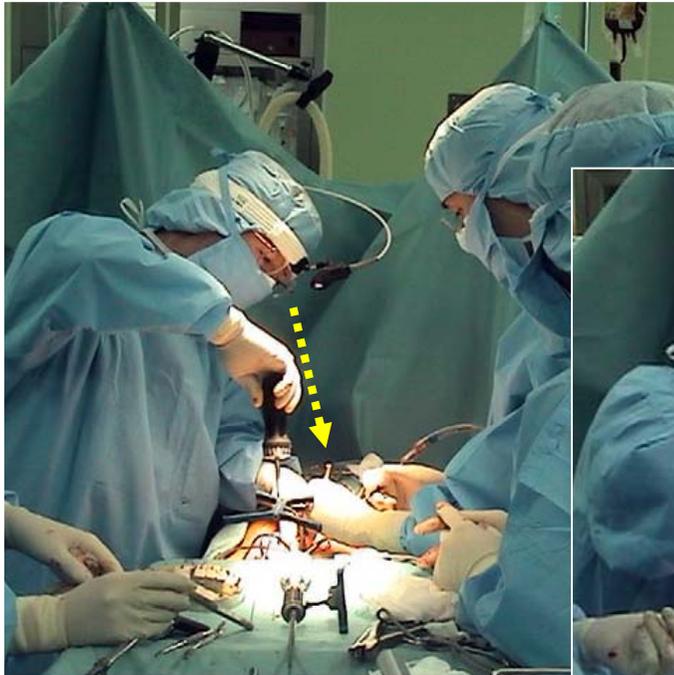
対象疾患：椎体の骨粗鬆症性圧迫骨折

治療：椎体への骨セメント注入

→ 脊椎安定性の向上，神経圧迫の軽減



既存ナビゲーションシステムの問題点



術野からモニタへの視線移動

術具操作時の手振れ？

当初の医側からの要望

- ドリルを保持するロボットアームの開発



- 要求される機能は？

ドリルの挿入位置と姿勢の術野での呈示

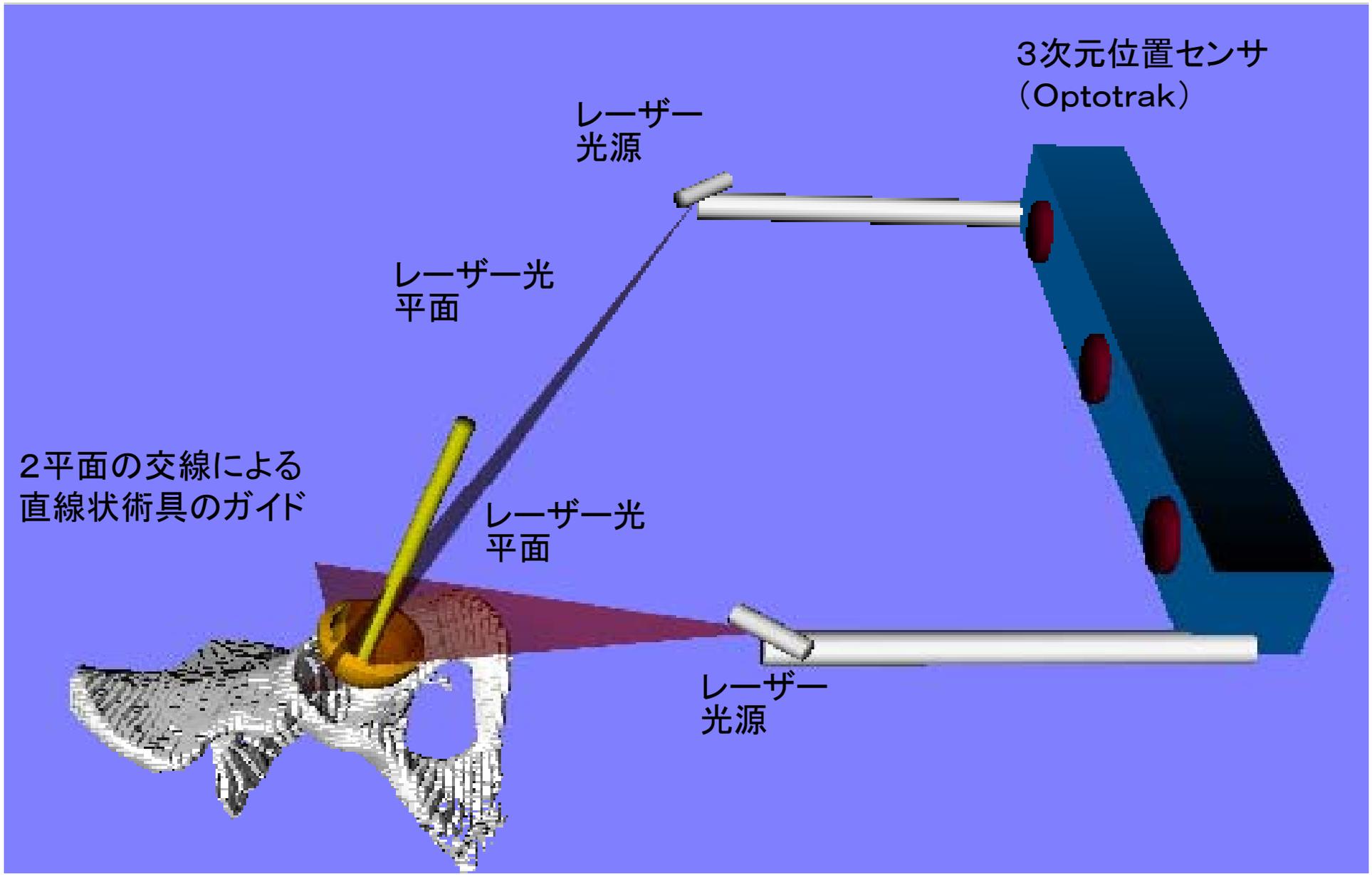
- ロボットアームが術野を占有することによる、新たなリスクの発生

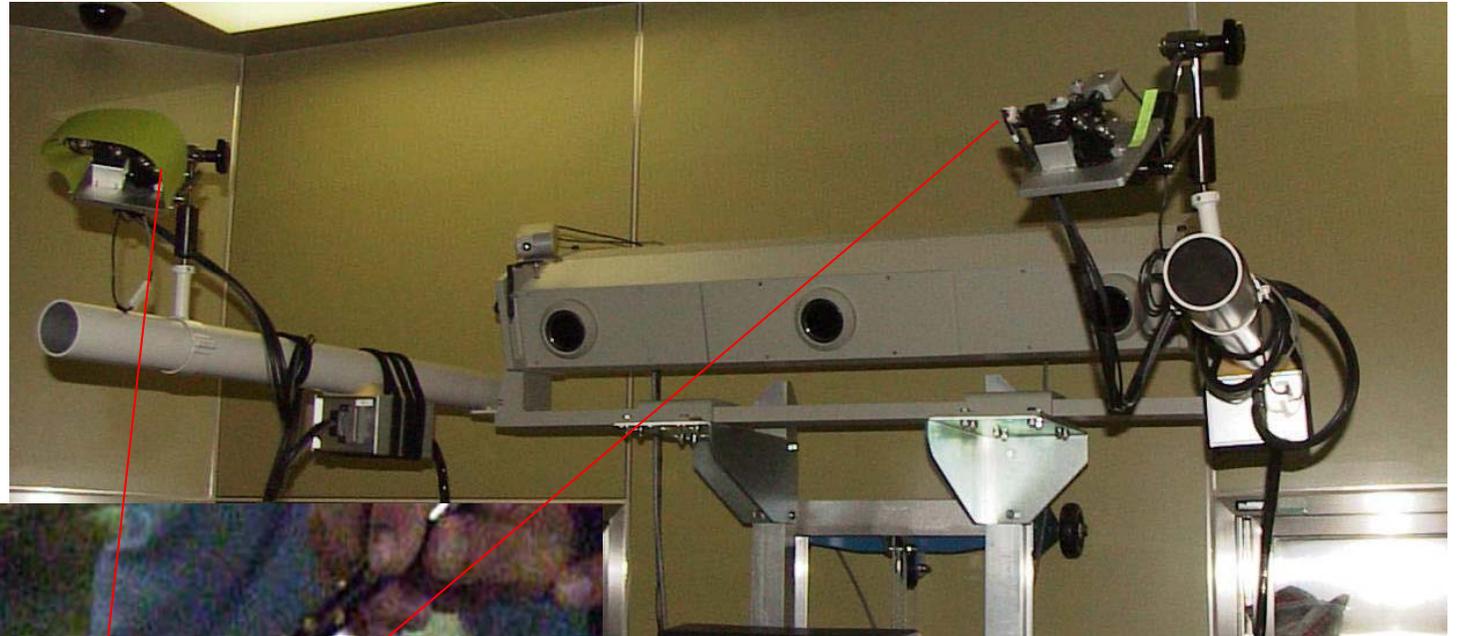
緊急時の迅速な撤去は可能か？

外科医の動作の障害とならないか？

レーザ光を用いた新たなナビゲーション情報提示装置の考案

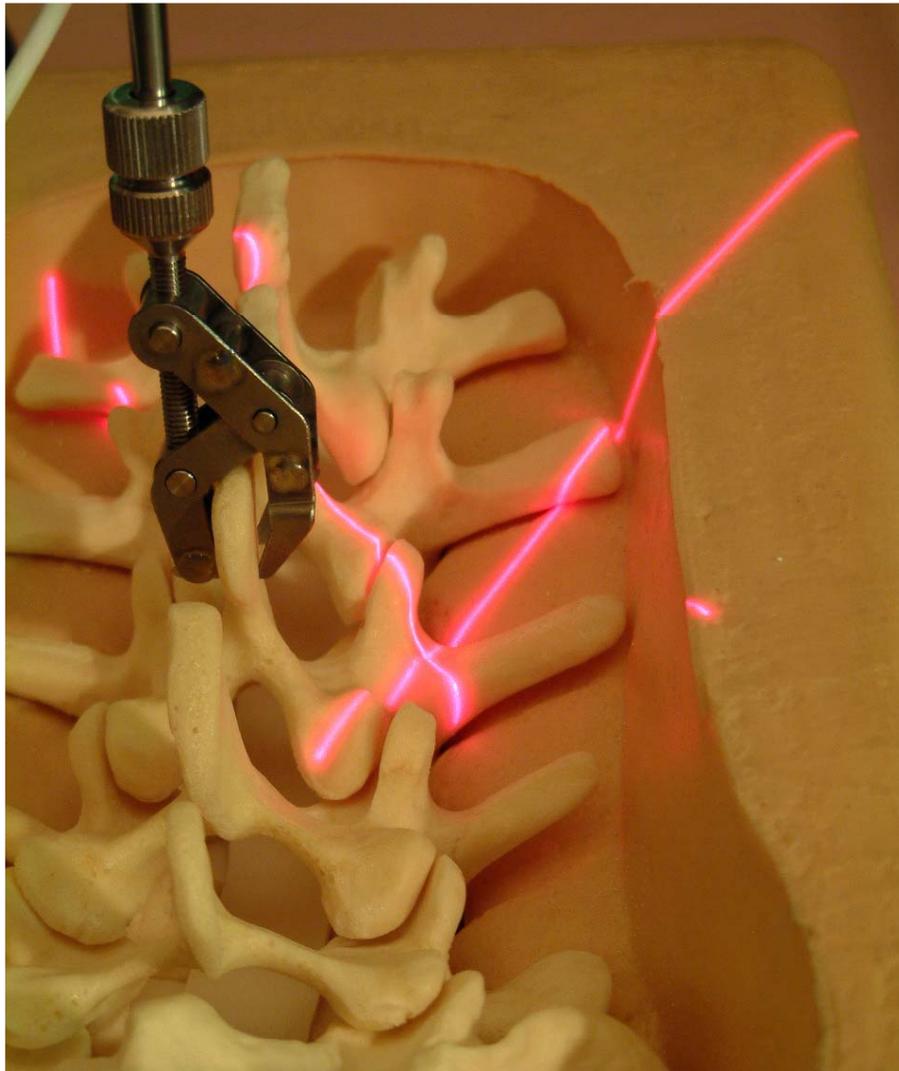
レーザーガイダンスシステム



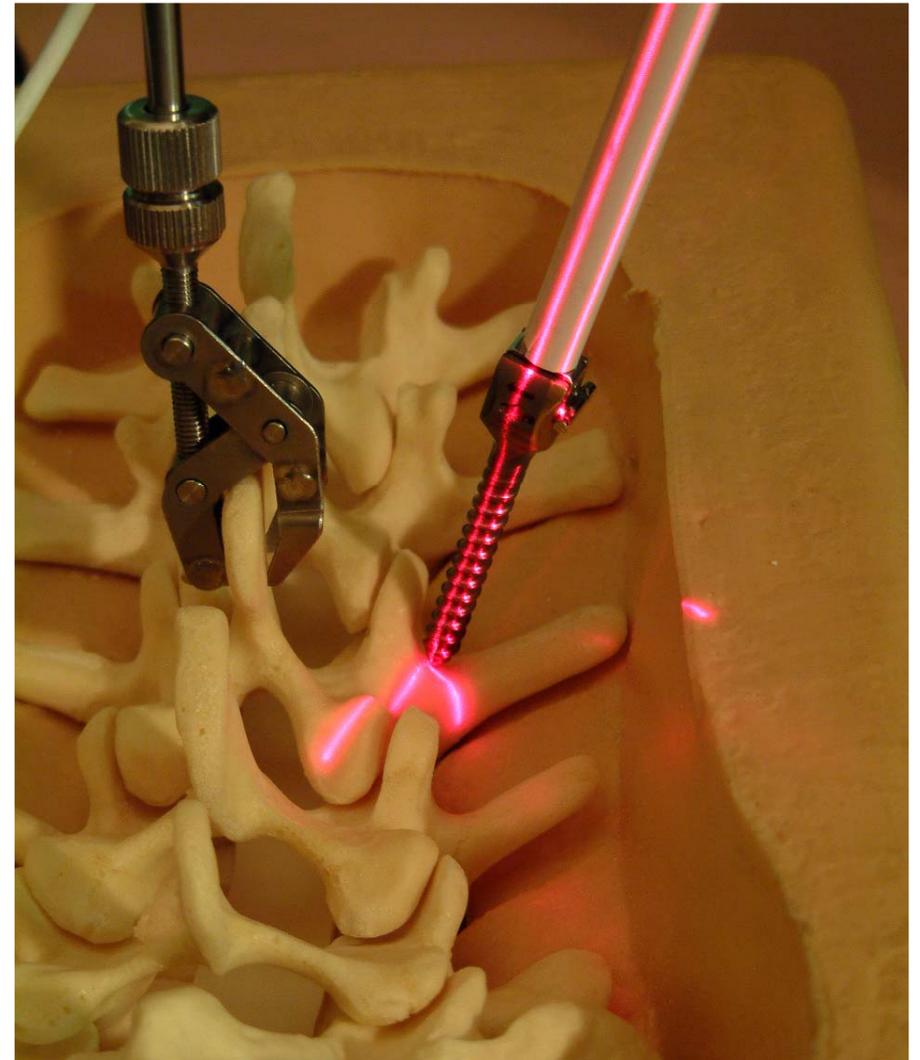


プロトタイプ システム概観

刺入・位置のガイダンス



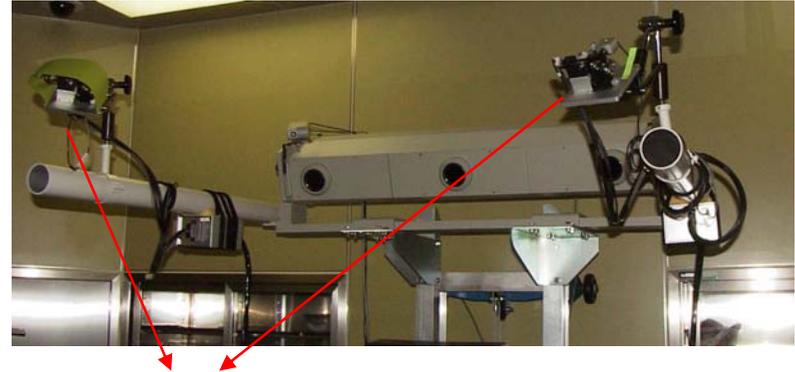
Planned entry point



Planned inserting direction

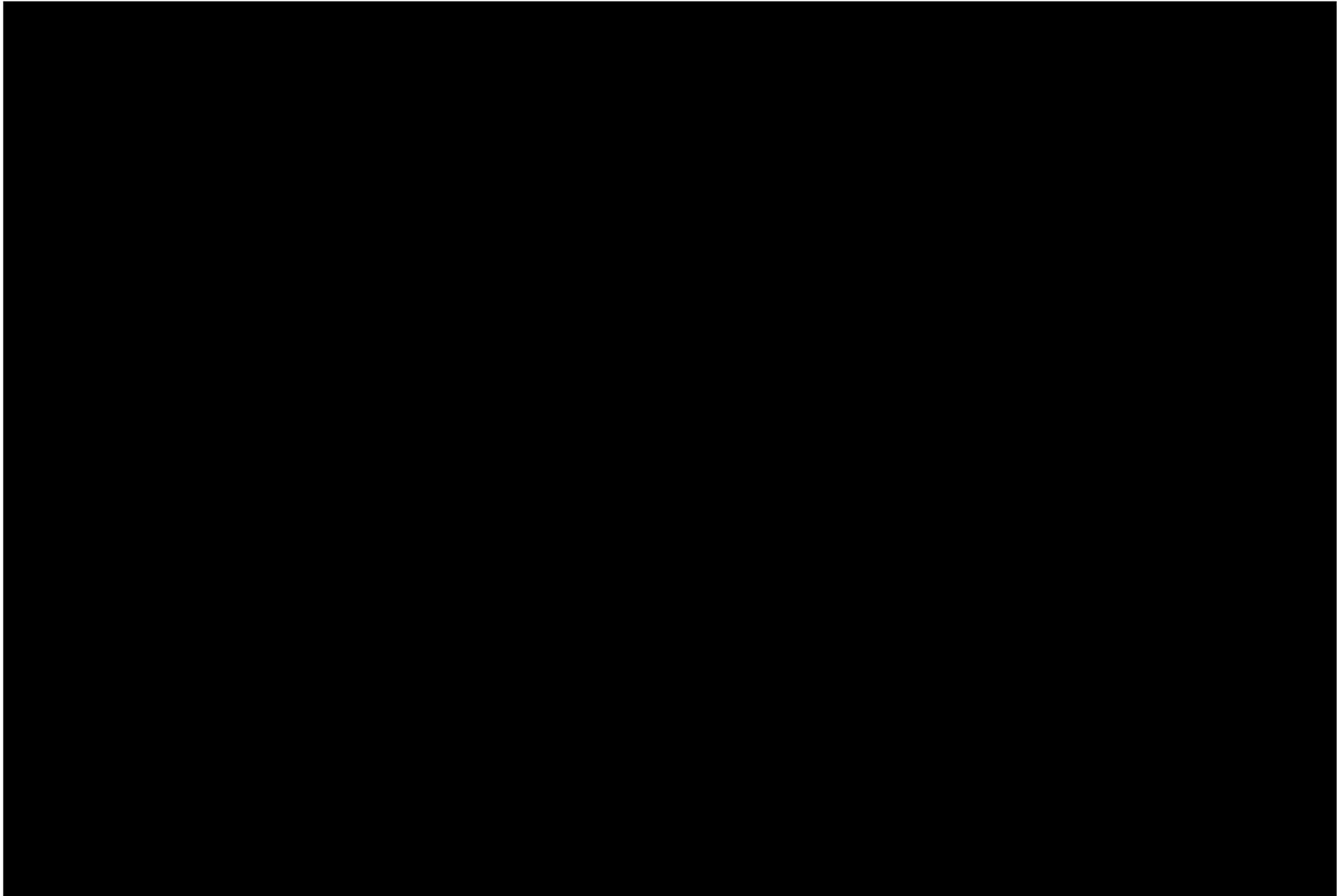
製品化に向けての問題点・必要条件

- レーザーの色
 - 赤は見にくいときがある。
→ 緑色のほうが望ましい？
- レーザー照射装置の配置
 - 固定した照射位置では、実際の手術環境においてレーザー光線が遮蔽されてしまうことがある。
→ 術中に遮蔽されないよう、照射装置の位置を自由に変更できることが望ましい。
- キャリブレーション(レーザー座標系とナビゲーションシステム座標系の位置合わせ)
 - 術場で使用直前に術者がキャリブレーションするのは極めて煩雑である。
→ 術者がいっさいのキャリブレーションを行う必要がないことが望ましい。



臨床応用を目指したシステム改良

- 手術室に適した機械構造
- 任意の位置への簡便なセッティング
- 位置トラッキングシステムとの一体化による
レーザスキャナ, 位置トラッキングシステムの
事前調整
- テストボードによる簡便なキャリブレーション
方法の開発
- レーザ光を赤色から緑色への変更



実用化断念の要因

- 企業の方針転換
- 応用分野が、人工股関節設置術、脊椎へのピン挿入に限られ、応用拡張性が限定的であった。
- 自前の手術ナビゲーションシステムを保有していなかった。

Catch up型医療技術の開発

- 性能評価の手法は確立している
- リスクアセスメント手法・項目も明らかである



既存の規制に従って開発を進めることで実用化につながる

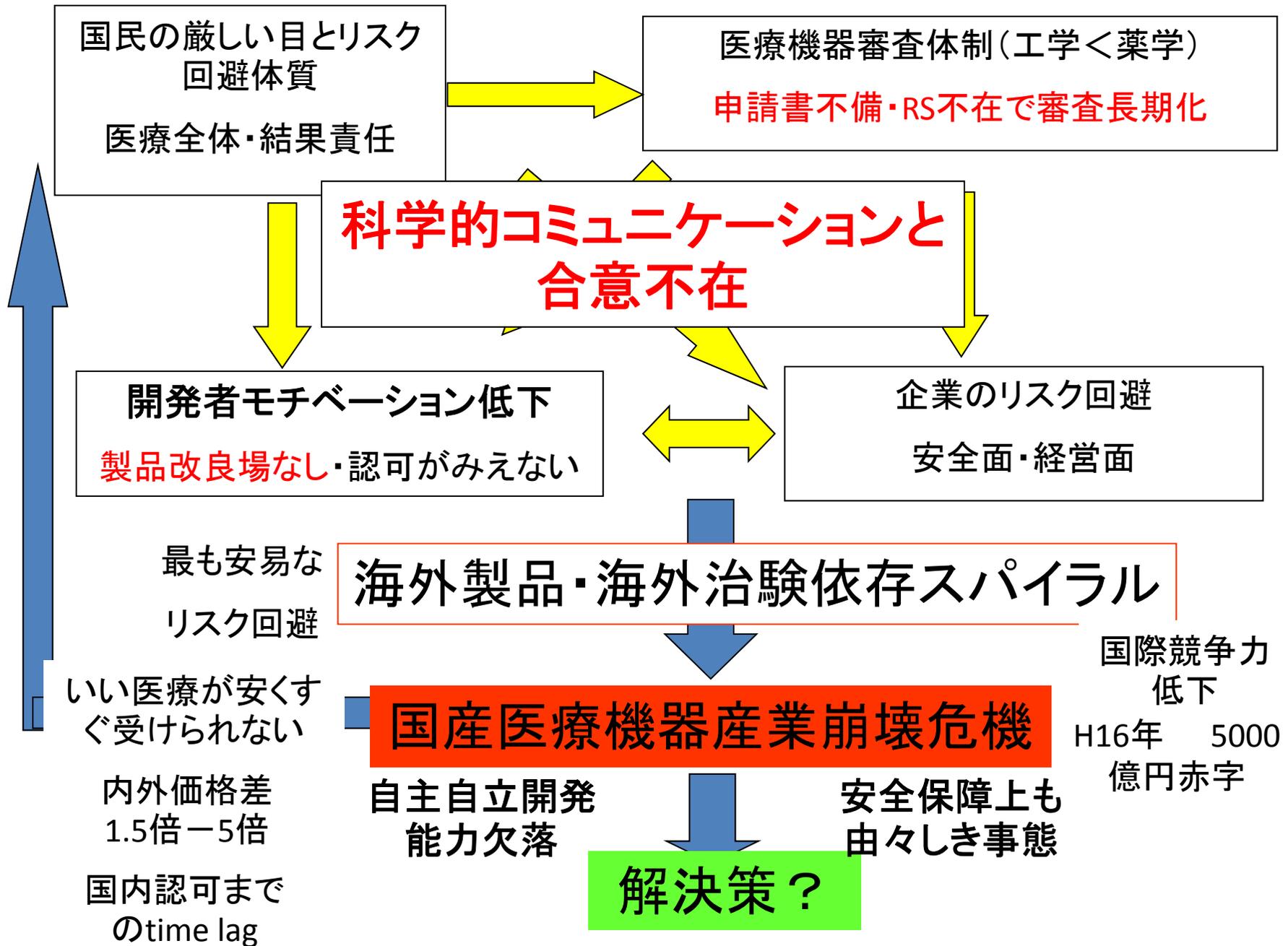
革新的新規医療技術の開発

- 性能評価の手法が未発達
- 未知のリスクの存在, リスクアセスメント手法も未発達



自ら評価指標, リスクアセスメント手法を作り出す必要性

自ら標準・規格を作る努力の重要性



(出典:東京女子医大 伊関洋先生)

Death Valleyを作るカベ

メーカーからの
機材・資金
供与禁止

前例のない物は
なかなか
認可されない

輸入

この部分の規制が
高度医療制度により
緩和

製品と同等の
品質基準

資本力

動物実験
施設が必要

薬には
必須条件

薬には
ない段階



プロト
開発

動物実験
評価・改良

臨床試用
評価・改良

治験

製品化

普及

医療機器開発を阻む3つの「不安」

- 「怖い」(何が起きるかわからない)
- 「遅い」(いつまでかかるかわからない)
- 「見えない」(どこまでやればいいのかわからない)
 - 経済性を加味した規制科学による医療機器の評価系の明確化
 - ベネフィットを重視したリスク・ベネフィットバランスの可視化
 - 薬事につながる新規治療機器に関する評価系の確立

(出典:東京女子医大 伊関洋先生)

革新的技術の開発

- リスクアセスメントの視点を試行錯誤で定めなければならない。
- 性能評価・検証手法を新たに定める必要がある。
- 未知のリスクが使用して初めて明らかになることもある。



自ら標準規格や評価指標を開発し、これを事実に基づいて継続的に改訂することが求められる。

革新的医療機器のリスクアセスメント

- ハードウェアに関してはISO, IECなどの規格がある程度整備あるものの、個々の問題については個別議論が必要。
- 新規な医療技術に対するリスク評価には未知の部分が多い。
 - 例：ソフトウェアのリスクアセスメントの整備が十分ではない。（現在の医療機器の多くがソフトウェアにより実現されている。）
 - ソフトウェアのリスクアセスメントは可能か？
 - ⇒ 今後の安全規格に関する大きな課題

大学・研究機関における研究活動の特性 とトランスレーショナルリサーチ

実用化研究 特に安全性の検証

- 地道なリスク解析と改良
- 学術論文として報告しにくい性格の作業
- 「何ができるか」という視点からの解析より、「何ができないか」、「いかなる問題点があるか」といった批判的な視点での検討
- 「優れた機能があること」を示す研究とともに、「開発した技術が対応できないことや想定されるリスクに対して十分な対策がなされていること」を示す研究

技術により実現される新しい機能を主張するとともに、システムの問題点とその解決法を明らかにするという、研究者の通常の思考形態とはやや異なる発想が求められる。

まとめ(1)

- 医療機器産業，特に治療機器産業は成長性の高い産業である。
- 研究開発の原点は、臨床現場のニーズと改良改善である。
 - 興味本位の研究開発になっていないか？
 - 出口イメージの明確化
 - しかし
Curiosity Drivenの研究より新しいシーズがうまれる。

まとめ(2)

- 複数の眼による評価の重要性
 - 厳しく技術を評価するとともに, しっかり開発を支援する医療チームの存在の重要性
 - 特定の使用者を対象とした限定的な技術になっていないか?
- 研究開発の実用化には企業との連携が不可欠である。
 - 医療機器製造許可の取得が必須
- 研究開発と並行した, 性能評価手法, リスクアセスメント手法開発の重要性
 - 自ら規格・標準を提案することの重要性
 - 実際の使用による評価とそのフィードバックの重要性(市販後評価)

まとめ(3)

- リスクアセスメント
 - 新機能の主張とともに, その技術の限界を冷徹に評価することに重要性
 - 研究者マインドとは相反する作業が求められる。
 - 地道な性能評価・リスクアセスメント・リスク低減研究の重要性