【論文】

体腔移動ロボットに搭載する薬物送達機能

Drug Delivery Function for Medical Robot with Body Cavity Movement

白石 確(学生会員), 野方 誠(正会員)

Tsuyoshi Shiraishi and Makoto Nokata

Abstract

To perform minimally invasive surgeries, state-of-the-art medical technologies are required. This study aims to realize a robot that delivers drugs to the body cavity of a diseased. We have developed a robot that is driven by a magnetic field force and can move in the abdominal cavity. A drug-delivery function that uses magnetic field force to inject and deliver drugs is equipped. We showed that the motion of our drug-delivery function in the cavity was expected by using a solenoid coil to generate a magnetic field. This mechanism injected a small amount of liquid only when a perpendicular magnetic field is applied to the robot. The study results clearly highlighted the need to control the magnetic field and optimize the size and shape of bag with medicinal liquid.

Key Words

Drug Delivery System, Medical Robot, Magnetic Field, Injection

1. はじめに

近年, 患者の体に負担を掛けずに診断・治療できる高度な医療技術が求められ, 小形の診断・治療ロボットの研究開発が進行している. 筆者らは, 体内ロボットと称する体腔内を移動・診断・治療できる小形ロボットを研究している. 長期にわたり腹腔・胸腔に留まり, 診断動作・治療動作を行うことを目的としている.

現在までに, Fig.1 に示すような体腔内を移動するための磁気誘導装置による遠隔システムを構築し, 動物を用いての体内移動に成功している¹⁾. 体内ロボットには映像撮影, 照明, 臓器持ち上げの機能は搭載されているが, 治療機能は検討されていない.

一方で, 低侵襲治療のひとつとして, 薬物送達システム (Drug Delivery System, DDS と略す) という治療が注目されている. DDS とは薬剤を目標とする患部にのみ効率的に投与する方法である. DDS の利点は少量の薬で, 目的の患部のみに薬を導入できる. 従来の注射による薬液注入方法では全身に薬が回るため, 患部以外に副作用症状が現れることがある. 薬剤によっては高価な物もあり, DDS により少量で安価に抑えることができる.

現在, DDS の研究は多く行われており, その例として, 超音波で血液中の薬剤をトラップする方法があるが, 薬剤を標的臓器や細胞へ直接導入する処置が必要である²⁾. 標的臓器へ核酸を導入する組織圧法³⁾の MEMS 技術応用として, 体内埋め込み型押圧マイクロシステムが開発されているが, 駆動のための空気は外部から供給する必要がある⁴⁾.

本研究では, 体外と無連結の体内ロボットに薬液注射の機能を搭載し, DDS を有した体内ロボットの開発を行うことで, DDS 治療による体腔内での低侵襲治療を実現することを目指す. 本報では, 体内ロボットによる薬物運搬に要求される動作の検討, 機構・システムの考案と設計製作, その有効性の検証について報告する.

2012 年 6 月 7 日受理

2012 年 11 月 8 日最終原稿受理

立命館大学大学院 理工学研究科

〒525-8577 滋賀県草津市野路東 1 丁目 1-1

Dept. of Robotics, Ritsumeikan University,

1-1-1, Nojihigashi, Kusatsu, Shiga 525-8577

Fig.1 Schematic of the magnetic drive system of the medical robot designed to move in the abdominal cavity

Fig.2 Required procedures for delivering drugs

2. 要求される動作

患部に薬液注射するために必要な動作を Fig.2 に示す。

①針を格納した状態で患部まで移動し、②針を患部に突き刺し、③薬液を注入し、④再び針を格納する、以上の動作が必要である。

3. 機構・システムの考案

3.1 考案した機構の原理

体内ロボットは、水平方向への磁気力で体内を移動する。これに対し治療機構は、垂直方向への磁気力で磁性体を変形させ、治療動作となる針の突刺しと薬液の注入動作を行う。機構の原理を Fig.3 に示す。針が格納されている状態(Fig.3 左)に、垂直方向(紙面上で下方向)に磁気力を印加すると、磁性体が底面部の溝(図中の base part)に引き込まれ、3つの磁性体を接続している柔軟部(図中の elastic material)を軸とした折り曲げ変形が起こり、溝に引き込まれ薬液バックの挟み込みと穿刺が生じる(Fig.3 右)。磁気力が無くなると、柔軟部の復元力で磁性体が溝から抜け出して針も抜け、変形前状態になる(Fig.3 左)。この機構は、垂直方向の磁気力を、薬液バックを両側から挟み薬液注入する水平方向の力に変換することで、厚み方向に大きくなる注射器のようなピストン構造を避けることができ、十分な薬液を搭載できるスペースを確保できる。

Fig.3 Magnetic drive injection mechanism

Fig.4 Magnetic substance in nonuniform magnetic field

Fig.5 Magnetic substance in uniform magnetic field

3.2 駆動力発生方法

治療動作の機構に使用する力は体内ロボットの移動にも用いられている磁気力を使用する。磁性体を不均一磁場に置くことで、両端に磁極ができ、磁気力が発生する。

Fig.4 のように、磁界の強さが磁性体の長さに沿って変化している傾斜磁場があるとする。その中に磁性体を磁界に平行(x 方向)に設置したものとする。正磁荷(強さ Q_m Wb)の場所の磁界を H_+ A/m, 負磁荷(強さ $-Q_m$ Wb)の場所の磁界を H_- A/m, 磁荷の間隔を l (実際には磁性体の長さ)、磁気モーメントを m とすれば、磁性体は式(1)のように各磁極にはたらく力の差だけ x 方向に移動力を受ける⁵⁾。

$$F_x = Q_m H_+ - Q_m H_- = Q_m l \frac{H_+ - H_-}{l} = m \frac{dH_x}{dx} \quad (1)$$

磁化 M が外部磁界に比例するときには、みかけの磁化率を χ_{eff} H/m, 磁性体の体積を v m³ とするとき、式(2)のような関係となる。

$$m = Mv = \chi_{eff} H v \quad (2)$$

式(2)より、式(1)の力は、式(3)のように表すことができる。

$$F_x = \chi_{eff} v H \frac{dH}{dx} = \frac{\chi_{eff} v}{2} \frac{dH^2}{dx} \quad (3)$$

この式から発生力は磁性体の磁化率・体積、磁場勾配によって変化することが分かる。

3.3 機構の設計製作

機構の磁性体の幅 (Fig.3 の紙面方向の奥行き長さ, 以後, 磁性体の長さとして) について述べる. 式(4)からも磁性体長さを大きくし, 磁性体の体積が増え磁気力が大きくなり, 薬液バックを挟み込み針を押し出す力が大きくなる. しかし, 磁性体に長辺が生じ, 磁性体を Fig.3 の紙面上で左右方向軸まわりの回転モーメントが発生し, 針が傾くという不具合となる.

Fig.5 に示すように, 一様な磁場の中に置かれた磁性体の両端にある磁極の強さを Q_m Wb, $-Q_m$ Wb とし, 両極の間の距離を l m とする. 磁界の強さを H A/m とすると, それぞれの極には $Q_m H$ N, $-Q_m H$ N の力が作用する. いま, 磁性体の磁化の方向が磁界に対してなす角を θ deg とすれば, これらの力は偶力を形成し, θ が増加する方向を正にとる場合, その力のモーメント N N・m は式(4)となる⁵⁾.

$$N = -Q_m H l \sin \theta = -m H \sin \theta \quad (4)$$

磁性体パーツが水平に設置された状態で磁場の印加が行えれば回転モーメントを考慮しなくて良い. しかし, ロボットが乗った臓器が磁場印加に伴い変形し, ロボットと磁性体に角度が生じて式(4)の θ が値をとり, 力のモーメント N が発生する. 回転力が生まれ, 磁性体がベースパーツから外れる.

そのため, 磁性体に長辺を作らない, あるいは短辺と長辺の差を無視できるほどの磁性体の形状にする必要がある. その方法として, 磁性体を分割し, その間に非磁性体を挟むことで磁気力による回転モーメントを解決することができる. その際, 磁性体を分割する際, 磁性体同士が干渉しないようにする必要がある.

Fig.6(a)のように磁性体を磁性体 A と磁性体 B で分割し, 厚さ r mm の非磁性体を挟んだとする. この磁性体に磁場 H A/m (太矢印) を印加した際, 磁性体 A と磁性体 B が磁化することで, それぞれに Q_{m1} Wb, Q_{m2} Wb の磁極ができる. ここで, 一般的に Q_m Wb という磁極がその周囲 R m に発生する磁場 H A/m は以下の式(5)で表すことができる.

$$H = \frac{1}{4\pi\mu_0} \frac{Q_m}{R^2} \quad (5)$$

つまり, 非磁性体の長さ r mm が磁性体同士が干渉しない最小値より十分大きい, すなわち磁性体 A と磁性体 B の間隔が十分離れている場合, Fig.6(a)の内側矢印(実線)のような釣り合いとなり, 回転モーメントも小さくなり, 無視できるものとなる. しかし, r mm がその最小値より小さい場合, 磁化された磁性体 A の磁極 Q_{m1} が磁性体 B に干渉することで, 外側矢印(点線)の釣り合いとなり, 回転モーメントが大きな値となり, 分割しない磁性体パーツのように回転モーメントが大きくなる. 磁性体の量を減らさずに r の値を大きくすると, 磁性体の長さが増え体内ロボットの幅が大きくなり, 移動動作に影響を及ぼす.

非磁性体厚 r を 0.5, 1.0 mm とした時の回転モーメントにより

(a) Components of divided magnetic substance

(b) Experiment of rotational moment. Divided magnetic substance is put on the solenoid with angularly-tilted.

Fig. 6 Divided magnetic substance

(a) Schematic of our medical robot and injection component (cross section)

(b) Prototype of medical robot

Fig.7 Illustration of proposed medical robot

起立現象が生じる傾きを求める実験を行った. 3mm の磁性体で非磁性体を挟み, Fig.6(b)のようにアクリル板で角度をつけ, 電磁コイルで 61.7mT の磁場を印可したところ, $r=0.5$ では 9.6 度前後, $r=1.0$ では 19.0 度前後で起立現象が確認された.

上記の条件や理論を考慮した上で, 考案した機構を搭載し, 製作した体内ロボットの 3DCAD 断面図を Fig.7(a)に試作した実機を Fig.7(b)に示す. 樹脂製のカバーパーツとベース

パーツの内部に治療機構の磁性体パーツを設置している。この体内ロボットの大きさは $15 \times 30 \times 8$ mm である。非磁性体厚 r は 0.5 mm を使用している。

2つの樹脂製パーツの作製においては、NC 切削機を使用して加工を行った。磁性体はワイヤ放電加工にて作製を行った。また、各パーツに使用した材料を Table 1 に示す。今回の試作は治療機構の動作の原理検証につき、機構材料の生体適合性、滅菌は考慮していない。

Table 1 Name of Material

Magnetic substance	SS400
Non-magnetic substance	polyvinyl chloride
Elastic material	Silicone elastomer
Body of robot	Acrylic resin

3.4 体内ロボットの駆動システム構成

磁場発生装置を含めた体内ロボットの駆動システム構成について述べる。システム構成の概要図を Fig.8 に示す。システムは、コイル、電源装置から成る。電源装置からコイルに電流を流すことで磁場が発生する。上述した薬液注射機構を搭載した体内ロボットに発生した磁場が垂直に印加することで、磁性体がコイル方向へ引き付けられ変形し、針出しと薬液押し出し、薬液が注入される。電流印加を停止すると磁場が消滅し、磁性体が元の形状になり、針を抜け、薬液の注入が停止する。

Fig.8 Schematic setup of the magnetic drive system

コイルから磁場を発生させるために、電源装置は 2 種類の機器を使用する。ファンクションジェネレータ(以降、FG と略す)を用いて任意の波形の電流を発生させ、ワイドレンジ直流電源でその出力電流を増幅させる。

本研究では定電流でステップ電流波形として検証を行っているため、ワイドレンジ直流電源があれば十分である。しかしコイルの抵抗やインダクタンスを考慮しておらず、電流のステップの立ち上がりが大きくなる波形を生成したり、様々な磁場印加を可能にするひとつの磁場発生システムとするため、FG とワイドレンジ直流電源を組み合わせて使用する。

3.5 システムに使用する装置

上で記述した装置の仕様を以下詳細に述べる。

3.5.1 ソレノイドコイル

マグネットフォース社製のコイルを使用する。Fig.9 にはコイルの概観図を示す。コイル線の仕様は 2×5 mm の帯状の線を 244 ターンで巻かれている。また、コイルの中心には SPC 材で作製された鉄のコアが入っている。このコイルに電流を印加することで磁界を発生させる。大きさは内径 50 mm、外径 200 mm、長さ 55 mm となっている。

Fig.9 Schematic of the solenoid coil used in our magnetic drive system

3.5.2 電源装置

横河電機株式会社製の FG はコイルに任意の電流を流すために使用する。周波数や振幅、オフセット等のパラメータを定義することで任意の波形を出力することができる。今回は定常電流を使用する。

菊水電子工業株式会社製のワイドレンジ直流電源は FG で出力した電流だけでは発生電流が不十分なので、出力電流値を増幅させるために使用する。定格出力電力内で 80 V-20 A から 16 V-100 A の電流・電圧の設定が可能である。

4. 機構の動作検証

4.1 変形・突針・射出の検証

4.1.1 実験目的

作製した体内ロボットの注射機構が想定した動作を行うかについて検証を行う。体内ロボットに磁場を印加し、磁性体の変形、注射針の突刺、液体の射出について着目し、動作の確認を行う。

4.1.2 実験方法

検証で使用した機器は Fig. 8,9 である。電源装置とコイルを用いることで磁場を発生させ、コイル上に設置した体内ロボットの動作を確認する。体内ロボットのカバーパーツ (Fig.7(b) の上部カバー) を取り外し、内部の磁性体パーツの変形を撮影できるようにした。使用した注射針付きの磁性体パーツと液体バッグを Fig.10 に示す。注射針は BD 社製のマイクロファイナプラス ($31G \times 8$ mm) を加工した。今回、液体バッグには水を約 0.05 ml 封入した。

コイル上にアクリル板を設置し、その上に体内ロボットを設置した(Fig.11). 体内ロボットをコイルから 23 mm 離れた. この値は腹壁の外側に押し当てた電磁コイルから腹壁内側のロボットの磁性体までの距離を意味し、腹壁(皮膚, 皮下脂肪, 筋膜)を 20mm とすると、ロボット底面から磁性体までの距離 3mm を加えた値である. この距離を離れた状態で、磁性体に 0.2 T の磁場を発生するよう、コイルに電圧 12.44 V, 電流 70.2 A を印加したところ、実際に発生した磁場は 0.208 T (測定値)であった.

Fig.10 Components of injection mechanism; drug solution bag, magnetic part and base part

Fig.11 Prototype of Robot is put on solenoid coil

4.1.3 実験結果

磁場印加をしたときの体内ロボットの様子を Fig.12 に示す. Fig.12 の①は磁場を印加する前の状態である. そして、磁場が印加されると②のように磁性体パーツが変形をし、それと同時に針が下がり、液体バッグを加圧、そして、液体が射出された. 印加を停止すると、③のように磁性体パーツは元の形状に戻った.

4.1.4 考察

実験結果より、磁気力による回転動作は発生せずに、磁場印加による、磁性体変形、注射針の突針、液体射出の動作を確認することができ、想定した動きを満たす結果となった.

また、今回の磁場印加での液体射出量は約 0.005 ml と内容量の 10 % 程度であった. しかし、今回の検証では変形と射出が確認できる最低の磁場印加を行ったため、磁場の強さを変化することで、射出量も変化すると思われる.

Fig.12 Verification results of injection performed using a magnetic force

4.2 穿刺・注入の検証

4.2.1 実験目的

作製した治療機構の動作を確認するために、患部まで移動した体内ロボットが穿刺して薬剤を注入するという治療を想定した実験を行う. 体内ロボットに磁場を印加し、注射針の穿刺、液体の注入について着目し、動作の確認を行う.

4.2.2 実験方法

検証で使用した機器は Fig. 8,9 と同じである. 電源装置やコイル、体内ロボットの動作方法は 4.1 節の実験と同じ手順で行う. 市販食肉(鶏肉のレバー)を用いて実機の穿刺・薬液注入動作の検証を行う. また、注入の有無については、蛍光試薬(フルオレセイン溶液)を用いる. 検証後に UV ランプを照射することで、フルオレセインの有無を目視による確認で行う.

使用した体内ロボットの構成は Fig. 10 と同じである. バッグにはフルオレセイン溶液を封入している. また、やわらかい食肉上で注入動作が確認できるよう、回転モーメントの対策として非磁性体厚 r を 1.0 mm にし、ベースパーツも 16×32 mm と一回り大きく変更し、印加磁場が小さくなるようにした.

コイルの上にアクリル板を設置し、その上に検証対象を置き、体内ロボットを設置した. 体内ロボットをコイルから 23 mm 離れた状態で、コイルに電圧 7.93 V, 電流 46.5 A を印加し、0.154 T (測定値)の磁場を発生させた.

Fig.13 Verification results obtained by applying the injection drive on raw liver

4.2.3 実験結果

検証は体内ロボットの設置場所のみ変更して、二度行った。一度目の検証結果1を Fig.13(a)に、二度目の検証結果2を Fig. 13(b)に示す。

検証結果 1 では体内ロボットが大きく傾いた状態での検証となった。磁場印加後、磁性体の傾きが徐々に大きくなり、磁性体が回転動作を起こし、Fig.13(a)右図のように磁性体が転がり落ちた。

検証結果 2 では磁場印加によって体内ロボット内の磁性体に変形を行い、針が対象に刺さり、薬液バッグを加圧する動作の確認ができた (Fig.13(b))。そして、磁場印加を停止すると元の形状に戻ることも確認できた。

検証後、表面での漏れを除去するために押さえつけずに拭き取った後、対象に UV ランプを当てたものを Fig.14 に示す。結果 1 と結果 2 の両方から蛍光試薬の注入は確認された。

前述の実験で注入動作を行った市販肉を用いて、フルオレセインの注入の深度についても確認を行った。対象の注入箇所断面を Fig.15 に示す。この画像から注入の深度について計測を行ったところ、0.5 mm 地点までは蛍光試薬を確認することができた。

4.2.4 考察

検証結果から磁性体の変形・穿刺動作、薬液注入について確認することができた。しかし、体内ロボットの位置・姿勢によっては回転動作が確認された。原因としては、検証対象が一樣な形状でなかったことや磁場印加後に対象が変形したことから、予想以上に体内ロボットが傾き、磁気力による回転モーメントが大きくなり、回転動作が発生したと考えられる。

また、注入時の流量抵抗が大きいためか、薬液注入の量も完全に注入することはできなかった。磁性体に対して薬液バッグが大きかったことも原因である。薬液バッグの形状や体積は今回の設計仕様には含んでおらず、手作業で製作できる大きめのサイズになった。

試薬の浸透に関しても、注射針は 2.4 mm の穿刺可能な長

さ

Fig.14 UV emission result obtained by injecting a fluorescence reagent

Fig.15 Cross section of injected organ

があるのに対し、0.5 mm 程の注入となった。これは、対象の弾性が影響し、注射針が深くまで刺さっていなかったことが考えられる。

5. おわりに

本研究では、薬物搬送の機能を有した体内ロボットの実現を目指し、本報では薬液注入機構の動作原理の提案と設計製作を行い、その有用性について検証を行った。

薬液注入機構の動作原理として、垂直方向への磁気力で磁性体を変形させ、治療動作となる針の突刺しと薬液の注入動作を考案した。これにより、縦方向に大きくなる注射器のようなピストン構造を避け、ロボットの厚みを 8mm にすることができた。

実サイズの機構の設計と製作を行い、磁性体の長辺により生じる回転モーメントによる針の傾き軽減するために、磁性体を分割してその間に非磁性体を挟む構造とした。機能の動作検証実験では、磁性体は起き上がらず、薬液バッグの挟み込みの変形を確認した。液体射出量は約 0.005 ml と内容量の 10 % 程度であった。

市販食肉を用いた生体へ注射動作実験では、垂直磁場が保証される場合、突刺・射出動作、針の格納を実現することができた。穿刺・注入動作については深度が浅く、注入も十分ではなかったが、0.5 mm 地点までの薬剤到達を確認した。体内ロボットを乗せた生体の変形で傾斜が付いたケースがあり、回転モーメントが発生してロボットが大きく傾き磁性体が転がり落ちることもあった。

今後の展望として、回転動作や薬液の注入量、注入の深度について以下に改善方法を2つ挙げる。まず、体内ロボットに対して動的に正確な垂直磁場を印加する方法である。対象の変形などに対し、常に、体内ロボットに垂直な磁場印加をする。それには、体内ロボットの位置姿勢を計測し、磁場を動的に垂直に印加し制御できる装置の開発が必要となる。現在、本研究室で進められている開発が完了すれば、移動と治療を独立に制御することもできる。直進移動と治療で印加する磁場の方向が90度になるように設計しており、ロボットの位置姿勢を計測し磁場の方向が他方に干渉しないようにすれば、独立に制御できる。直線移動ではない場合、分力が治療方向に生じるが、穿刺部には摩擦などがあるため、一定以下の分力では治療動作は起こらない。よって、動作発生までの力を考慮して磁場の方向と大きさを操作することで、移動と治療を独立に制御できると考える。

次に、薬液バッグについて、2点述べる。一つ目は、薬液バックの形状や体積の最適化である。今回は設計仕様を定めず手作業で製作できる最小サイズとした。そのためバックを挟む磁性体のサイズと適合せず、薬液が針と逆方向へ移動した。二つ目は加工精度を向上させる方法である。磁性体の接着や注射針の加工、薬液バッグの作製について、全て手作業で行った。そのため、注射針には流量抵抗、磁性体間におけるシリコンエラストマの不均一な接着、液体バッグの内圧・容量といった個体差、水漏れ防止用テープの硬さ等の加工精度の悪さが存在する。これらを解決することで、注入量の向上につながり、その結果、発生磁場を抑えた状態で薬液注入ができ、回転モーメントも抑えることが可能となると考えられる。

注入の深度については圧力を介した遺伝子導入方法を用いる³⁾。圧力を介することで薬液の効果的な遺伝子導入を行うことができるため、磁性体による振動加圧機構を搭載させた体内ロボットの開発も進められている⁶⁾。この体内ロボットを合わせて使用することで、薬液浸透を確実にできると考える。

参考文献

- 1) 野方誠, 北村聡, 中木寿弘, 犬伏俊郎, 森川茂廣, 診断治療用マイクロ体内ロボットの腹腔内移動に関する研究. *Journal of Japan Society of Computer Aided Surgery* 2006; 8(3):288-289.
- 2) 中元隆介, 田口侑人, 加藤俊和, 渡會展之, 江田廉, 吉永崇, 榊田晃司, 局所的音響放射力の条件に対するマイクロバブルの水流中での効率の捕捉法の検討. *電子情報通信学会技術研究報告*.US,超音波 2010; 110(91): 47-51.
- 3) H.Mukai, S.Kawakami, M.Hashida, Renal press-mediated transfection method for plasmid DNA and siRNA to the kidney. *BBRC*.372 2008; 383-387.
- 4) K.Shimizu, Y.Mori, A.Shunori, S.Kawakami, M.Hashida, S.Konishi, Gene delivery in mice using an implanted pneumatically-actuated microsystem. *IEEE MEMS* 2011; 181-184.
- 5) 霜田光一, 近角聰信, 大学演習電磁気学. 第7版, 裳華房, 135-136.
- 6) 市原健志, 野方誠, 腹腔留置型診断治療マイクロロボットによる臓器の硬さ計測に関する研究. 第22回バイオエンジニアリング講演会予稿集 2010; 317.
- 7) 白石確, 野方誠, 体腔移動ロボットによる薬物送達システムの研究. 生活生命支援医療福祉工学系学会連合大会 2011; OS2-3-1~2.