

別添資料

資料(1)

平成 17 年度 修士論文

人型ロボット制御用ボードを用いた
放射性薬剤製造装置の開発

Development of automatic system for radioactive
compound synthesis using commercially available
micro computer board for humanoid robotics

指導教官：日下部 正宏教授
藤林 靖久教授

福井大学大学院 工学研究科 博士前期課程
知能システム工学専攻
医用生体工学研究室

藤田理絵

概要

現在、市販されている PET 用放射性薬剤合成装置は、非常に高価でかつ汎用性に乏しいため、規格以外の薬剤を合成することは難しいものとなっている。そのため、新たに PET 薬剤の開発・製造を行う場合は、高価な装置を購入するか装置を独自で製作する必要がある。よって、一部の PET 施設でしか研究開発が行われていないのが現状である。

そこで本研究では、安価で汎用性が高くかつ容易に扱うことができる放射性薬剤製造装置の開発を目的として、人型ロボットに使用されているモーターおよびマイコンボードを用いたシステムの設計ならびに操作法を検討し、市販されている自動合成装置をモデルに薬剤製造装置に必要なパーツの製作を行った。さらに、製作したパーツの有用性を示すため、液の流れが比較的単純な分取精製装置を作成し、ここで得られた知見をもとに放射性 Cu 精製装置を組み立て、実証を試みた。

その結果、マイコンを用いることで安価でかつ動作が安定した装置を組み立てることができ、さらに動作プログラムも容易に作成できることがわかった。これをもとに製作した分取精製装置では、薬剤を製造するという観点から可能な限り医療用ディスポ製品を使用し、液体の流れを追求することで完成度の高い装置にすることができた。また、より複雑な構造となる放射性 Cu 精製装置では、精製に必要な動作が自動で行えるようになった。

以上のことから、本研究でデザインしたパーツは使用用途にあわせてレイアウトが変更できるため、薬剤製造に必要な様々なケースに対応できると考えられた。この装置が実用化されれば、多くの新しい薬剤の開発・製造が可能となり、PET 画像診断の適用範囲が飛躍的に広がると予想され、医療の発展に大いに貢献できるものと考えられる。

Abstract

Presently, the synthetic devices for PET radiopharmaceuticals on the market is remarkably expensive and lacks flexibility for making non-standard radiopharmaceuticals. Therefore, it is necessary to purchase very expensive synthesizers or develop them individually to make new radiopharmaceuticals. The situation is restricting the research using new radiolabeled compounds to very limited research facilities.

In this study, I modified the design of the motor, which is used for the humanoid robotics, and the system, which uses the micro-computer board, to develop inexpensive and flexible devices to synthesize radiopharmaceuticals and examined their operation methods. I also developed components necessary for the radiopharmaceutical production by altering commercially available automatic synthetic devices. In order to prove the effectiveness of our strategy, a relatively simple purification system was built by assembling the developed components. Furthermore, based on the experience, I tried to develop a more complicated device for radioactive Cu purification.

Through this study, it was found that the use of the micro-computer makes the operational programming easier, besides the device being inexpensive and highly stable. For the purification system, I used medical application disposable product as much as possible from the viewpoint that it produces the medicine, and fine-tuned the liquid flow to make the device ready for practical use. In addition, it was shown that the refined process necessary for a rather complicated system such as radioactive Cu purifier can be automated using our approach.

Finally, this newly designed PET synthesizer system offers a modifiable layout that can be used for development and production of the new radiopharmaceuticals. With the rapid spread of PET based diagnosis this system can greatly contribute to the development of medical systems.

目次

第 1 章 緒言	1
第 2 章 放射性薬剤自動合成装置の開発	2
2.1 市販自動合成装置	2
2.2 合成装置の設計	3
2.3 システムコントローラを選択	3
2.3.1 HSWB-02RG の特徴	5
2.3.1(a) ハードウェア	6
2.3.2(b) ソフトウェア	7
2.4 デジタル入力・出力装置の製作	10
2.5 シリンジとバルブに対応したサーボモータの製作	11
2.6 結果と考察	13
第 3 章 分取精製装置への応用	14
3.1 目的	14
3.2 HPLC 法を用いた分取精製装置	14
3.2.1 HPLC 法	14
3.2.2 HPLC 分取精製装置の基本構成	15
3.2.3 HPLC 分取精製装置における注意点	15
3.3 HSWB-02RG 制御による分取精製装置の基本設計	16
3.4 HSWB-02RG 制御による分取精製装置の構成	17
3.4.1 自動注入装置の概要	18
3.4.2 キット	19
3.5 分取精製の動作	20
3.5.1 ラインの洗浄とサンプルループ内の充填	20
3.5.2 試料の注入	22
3.6 結果及び考察	23
3.6.1 シリンジとバルブ内の空気混入	23
3.6.2 過度の水圧によるシリンジモータへの負荷	25
3.6.3 液面センサの感知からバルブが切り替わるタイミング	27

第 4 章 放射性 Cu 精製装置への応用	30
4.1 目的	30
4.2 センターで使用される放射性 Cu 精製装置	30
4.2.1 放射性 Cu 精製装置の基本構成	30
4.2.2 放射性 Cu 精製の流れ	32
4.2.2(a) 移送ラインと樹脂の洗浄	32
4.2.2(b) Target の加熱と Ni と Cu の分離	32
4.2.2(c) Cu の回収	32
4.2.2(d) Cu の精製	33
4.2.3 放射性 Cu 精製装置における問題点	33
4.3 HSWB-02RG 制御による放射性 Cu 精製装置の基本設計	34
4.3.1 溶液と反応容器の設置場所	34
4.3.2 有害ガスに対する対策	34
4.3.3 Ni 塩酸溶液の再処理	34
4.3.4 Target 容器用ふた自動開閉装置の製作	35
4.3.5 デジタル入出力装置の製作	36
4.3.6 Ni と Cu の分離能力向上	37
4.4 HSWB-02RG 制御による放射性 Cu 精製装置の構成	37
4.5 結果と考察	40
第 5 章 結語	41
参考資料	42
1. 分取精製装置に用いた装置と部品の仕様	42
1.1 デジタル入力・出力装置	42
1.1(a) 出力に用いた光絶縁素子	42
1.1(b) 入力に用いた光絶縁素子	45
1.2 液面センサ	46
1.3 電磁弁バルブ	47
1.4 サンプルループ用スイッチングバルブ	48
1.5 使用したキット	49
2. 放射性 Cu 精製装置に用いた装置と部品の仕様	50
2.1 デジタル入出力装置	50
2.1(a) 出力に用いた光絶縁素子	50
2.1(b) 入力に用いた光絶縁素子	52

2.2 Target 容器用ふた自動開閉装置	52
2.2(a) ヒーター	52
2.2(b) 温度調節器	53
2.2(c) テフロン (PTFE) 試験管	53
2.2(d) テフロンハーフユニオンコネクター	53
2.2(e) テフロンチューブ	54
2.2(f) 試験管とヒーターの間の筒銅	54
2.2(g) Target 用ふた自動開閉装置	54
2.3 真空ポンプ	54
2.4 イオン交換樹脂カラム	55

参考文献

謝辞

第1章 緒言

画像医学分野において陽電子断層撮影(PET)装置を用いる診断法に注目が集められている¹⁾。PET 画像診断は、人体に影響のない量の陽電子放出放射性同位元素で標識された放射性薬剤を人体内に直接投与し、薬剤の体内挙動を PET にて定量的 3 次元画像として検出することにより、生体の機能や疾患の状態を診断するものである。

PET 検査に用いられる放射性同位元素は半減期が 2 分から 2 時間と非常に短いため、放射性同位元素の製造ならびにそれを用いた放射性薬剤の合成と注射剤等への製剤化にいたる一連の作業を使用時に短時間で行わなければならない。また放射能が速やかに減衰するため、製造段階で大量の放射能を取り扱う必要がある。したがって、PET 検査に用いられる放射性薬剤の製造は、鉛等で遮蔽され、かつ、無菌環境内で、遠隔ないし自動操作で行う必要がある。

放射性薬剤の合成は、すでに複数の自動合成装置が開発され実用化されている。しかしながら、これらの自動合成装置は非常に高価であり、汎用性が低いため合成装置の規格以外の薬剤を合成するのは難しい。そのため、その他の放射性薬剤の合成を行う場合、合成装置メーカーに新たな放射性薬剤を製造するための装置を依頼し高価な装置を購入するか、合成装置をオリジナルで製作するしかない。合成装置をオリジナルで製作する場合、工学や化学などの専門知識を有するスタッフが必要となるが、多くの PET 施設ではこれらの専門知識を有したスタッフが揃っていないため、工学的知識を有したスタッフがない施設でのオリジナルの合成装置製作は厳しい状況である。たとえ有用な薬剤であっても多くの施設で利用されなければ薬剤の有用性は薄れてしまう。このような背景から、PET 施設で、より安価で、汎用性が高く、容易に操作可能な放射性薬剤製造装置が望まれている。

そこで、安価で、市販されているもので代用でき、かつ汎用性に富んだ放射性薬剤製造装置の開発を計画した。これにより、多くの新しい薬剤の開発・製造が可能となり、PET 画像診断の適用範囲が飛躍的に広がり、医療の発展に大いに貢献できるものと考えられる。

以上をふまえ、まず、市販されている自動合成装置をモデルに、合成装置のシステム設計ならびに操作法を検討し、これらに必要な部品を製作した。次に製作した部品を用い、簡単な装置を開発し、これらの有用性の実証を試みた。

第2章 放射性薬剤自動合成装置の開発

2.1 市販自動合成装置

現在、PET 薬剤の合成に用いられている市販自動合成装置には、Coincidence 社製キット式自動合成装置 (Fig. 1) や GE 社製の MicroLab などがある。これらの自動合成装置は、クリーンルーム内の鉛で遮蔽されたスペースに設置されており、滅菌済みのシリンジ、バルブ等を取り付け、遠隔操作にて自動合成が行われている。また、自動合成装置にはセンサやヒーター等が搭載されており、外部装置を制御できる仕組みになっている。

まず、合成装置を開発するにあたり、これらの自動合成装置を参考にし、合成装置の設計を行った。

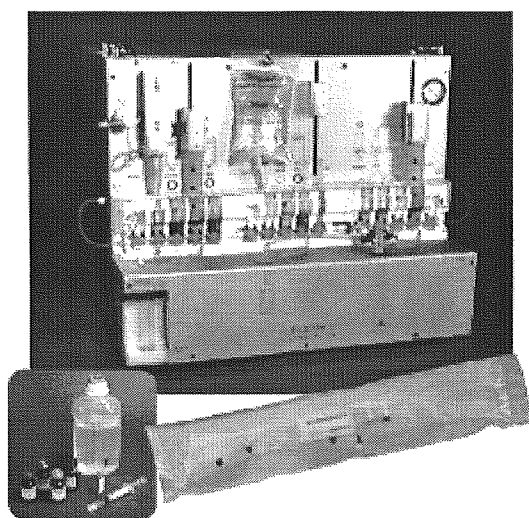


Fig.1. Coincidence 社製キット式自動合成装置

2.2 合成装置の設計

PET 薬剤の合成には高い放射能が使用されるため、作業者の被ばくを軽減させる目的で、ホットセル内で合成を行っている。そこで、合成装置を自動化かつ遠隔操作する必要がある。また、市販自動合成装置は非常に高価であるが、合成できる放射性薬剤が限られているため、安価で、様々な放射性薬剤の合成が可能であることが望まれている。しかし、工学的な知識を有するスタッフがいない PET 施設があることを念頭に置くと、専門知識が不要で、装置を組み立てるときに、研究者に負担をかけず、簡易に扱える装置である必要がある。また、合成の用途を広げる目的で外部制御可能な入出力装置が必要となる。そして、合成装置を設計する上で、液の移送を行えることが最低条件である。そこで、シリンジやバルブにより液の移送ができる装置を製作する必要がある。シリンジとバルブは臨床を視野に入れ、滅菌済みのものを使用とする。そして最後に、装置全体の制御を行うシステムコントローラが必要である。

以上をまとめると合成装置は以下の基本設計になる。

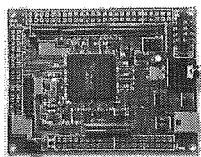
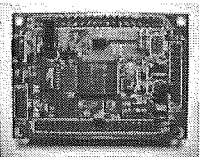
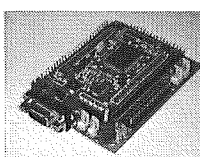
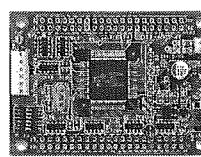
1. 自動化かつ遠隔操作が可能
2. 安価で汎用性が高い装置である
3. 専門知識が不要であり簡易に扱える
4. 外部制御可能な入出力装置
5. シリンジやバルブによる液移送が可能な装置
6. 全体の制御が行えるシステムコントローラ

2.3 システムコントローラを選択

全体の制御を行うシステムコントローラにマイクロコンピュータ（マイコン）を用いることとした。マイクロコンピュータとは、中央処理装置と ROM や RAM などのメモリ、入出力ポート、タイマ、A/D コンバータなどの周辺回路を 1 つの IC の中に集積したもので、その中にプログラムを書き込むことにより様々な動作を行うことができるチップである。現在、主に利用されているマイコンには H8 や PIC などがあり、これらは高性能で、非常に安価である。しかしながら、これらを動かすためには電氣的、工学的知識やプログラムを作成するための専門知識が必要とされる。今までにプログラムを一度も勉強したことのない

者にとって、専門知識の習得は非常に時間と手間がかかり、高いハードルであるといえる。また、パソコン上で作成したプログラムは専用のライターを用いてマイコンにプログラムを書き込み、実行する。このため、作業者の手順が増え、あまり好ましくない。そこで、パソコンからシリアル (RS232C) 通信により直接マイコンにプログラムを書き込むことができ、周辺回路がコネクタ上に接続され、システムの拡張が容易に行える使用頻度の高い市販マイコンボードをいくつか上げ、同時制御数、メモリの容量、価格、プログラム作成のしやすさ、などを比較し検討した。(Table.1)

Table.1. 市販マイコンボードの比較

メーカー	BEST TECHNOLOGY	秋月電子	姫路ソフトワークス	ALPHA PROJECT
ボード名	BTC050	K-00181	HSWB-02RG	AP-SH2F-4A
マイコン	SH7045F	H8/3048F	MC16C/62	SH7046F
ROM	256Kbyte	128Kbyte	128Kbyte	256Kbyte
RAM	128Kbyte	4Kbyte	10Kbyte	12Kbyte
タイマ	16bit x 5ch	16bit x 5ch	32 Servo Controller	16bitMFT x 5ch 16bitCMT x 5ch
開発言語	C 言語等	C 言語等	スプリクト言語	C 言語等
単価(円)	16,500	マイコンキット 3,800 開発キット 7,800	43,680	8,190
				

主に使用されている市販マイコンボードは Table.1 にあげた 4 つである。価格で比較してみると、一番安いのは秋月電子社のマイコンボードである。しかし、このマイコンボードは完成品ではなく、部品がバラバラの状態で見られるため、部品の組み立てを自分で行わなければならない。また、マイコンに H8 を使用しているため、プログラムを書き込むために開発キットが必要である。マイコンキットと開発キットの金額を足し合わせると 1 万円を超えて

しまうので、けして安いとはいえない。次にメモリで比較してみると、一番性能が高いのは BEST TECHNOLOGY 社と ALPHA PROJECT 社のマイコンボードである。また、お手ごろな価格である。しかし、C 言語を用いてプログラムを作成するため、プログラムの勉強に時間がかかってしまい、あまり好ましくない。同時に制御できるタイマの数では、姫路ソフトウェア社のマイコンボードが群を抜いて多い。このボードは、1つのボードで最大 32 個のサーボモータを直接ボードに接続でき、同時に制御できる。姫路ソフトウェア社以外のマイコンボードでサーボモータを制御する場合、同時に制御可能な最大個数は 5 個であり、サーボを制御するための回路を設計製作しなければならない。このボードのプログラム言語は非常に簡単な独自の言語で構成されており、少しの勉強で未経験者でも容易にプログラムが作れることができる。

合成装置は数多くのシリンジやバルブを制御するため、同時に制御できるタイマの数が多ければ多いほうがよく、容易にプログラムが作成できることが求められるため、他のマイコンボードに比べ、価格は少々高めであるが、同時制御数が一番多かった姫路ソフトウェア社の HSWB-02RG をシステムコントローラとして用いることとした。

2.3.1 HSWB-02RG の特徴

HSWB-02RG (Fig.2) は人型ロボットを制御するために開発されたマイコンボードで、サーボモータを用いて Fig.3 のような人型ロボットの制御を行う²⁾。また、専用開発ツールが付属されており、容易にプログラムを作成することができる。

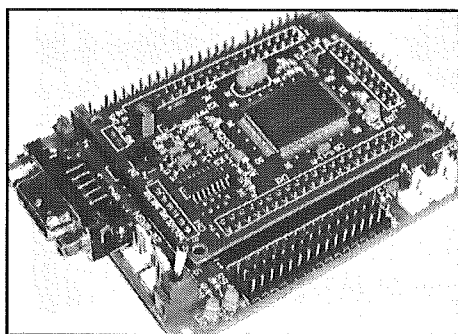


Fig.2. HSWB-02RG

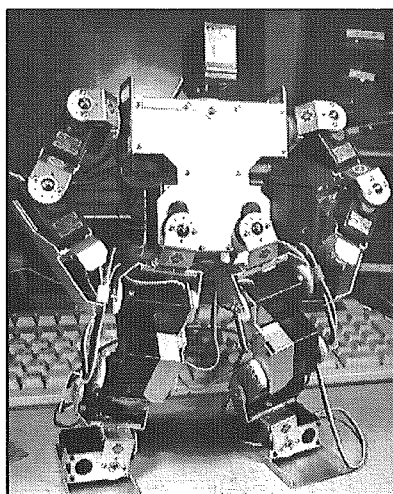


Fig.3. SWB02GR を用いた人型ロボット³⁾
(浅草ギ研のホームページより引用)

2.3.1(a) ハードウェア

HSWB-02RG は最大 32 個のサーボモータを同時に制御できる。また、8bit のデジタル入力ポート、8bit のデジタル出力ポート、8bit のアナログ電圧入力ポート（入力電圧範囲：DC0～5V、分解能：8bit、誤差下位：2bit）が搭載されているので外部からの制御も可能である。これらの入出力はパソコン等から通信コマンドを利用して制御し、モニタリングが可能である。

人型ロボットに使用されるサーボモータ（Fig.4）は、ラジコン用に作られたサーボモータ（RCサーボ）を利用して角度制御を行い、ロボットの滑らかな動きを表現している。RCサーボの動作原理は制御信号線に送られてきたパルス幅の違いにより角度の位置を変化させており、パルス幅と回転角度の対応は、各々のRCサーボモータにより少しずつ異なっている。また、RCサーボの構造は直流モータと減速歯車機構、制御回路、および回転角度を検知するための可変抵抗器が1パッケージに内蔵されているため、制御信号線と電源をマイコンボードに直接繋げて動作させることができる。

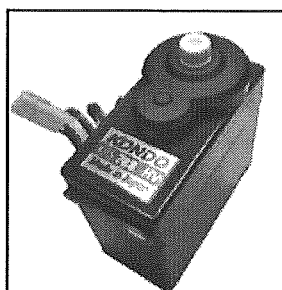


Fig.4. 人型ロボットに用いられるサーボモータ

2.3.2(b) ソフトウェア

ソフト面では、専用開発ツールが付属されており、比較的簡単にプログラムを作成することができる。プログラム言語は独自の言語（スクリプト言語）で構成されており、固定変数 26 個、サーボ変数 32 個、1 次元配列の要素数 256 個まで使用可能で、ラベルは最大 80 文字の 656 個まで定義可能である。また、スクリプト中での四則演算、論理演算が可能で、ユーザプログラムエリアは 6000byte あり、変数エリアは別途用意されている。これらの制御はパソコン等の外部機器から RS232C を通じて行うことができる。

プログラムの作成は、モーション支援画面 (Fig.5) で行い、目的のサーボモータに対応するサーボ番号の目標値の欄に数値（パラメータ）を入力するか、サーボモータを直接手で動かし、サーボモータの位置（ポジション）をパソコンのソフトウェアに取り込みプログラムを作成する（教示機能）、2 通りのプログラム作成方法がある。プログラムは送信コマンドをクリックすることによりテキストエリアに自動的に生成される。また、サーボの移動速度も、自由に変更することが可能である。テキストエリアにて自動生成されたプログラムは画面上で容易に実行することができる。

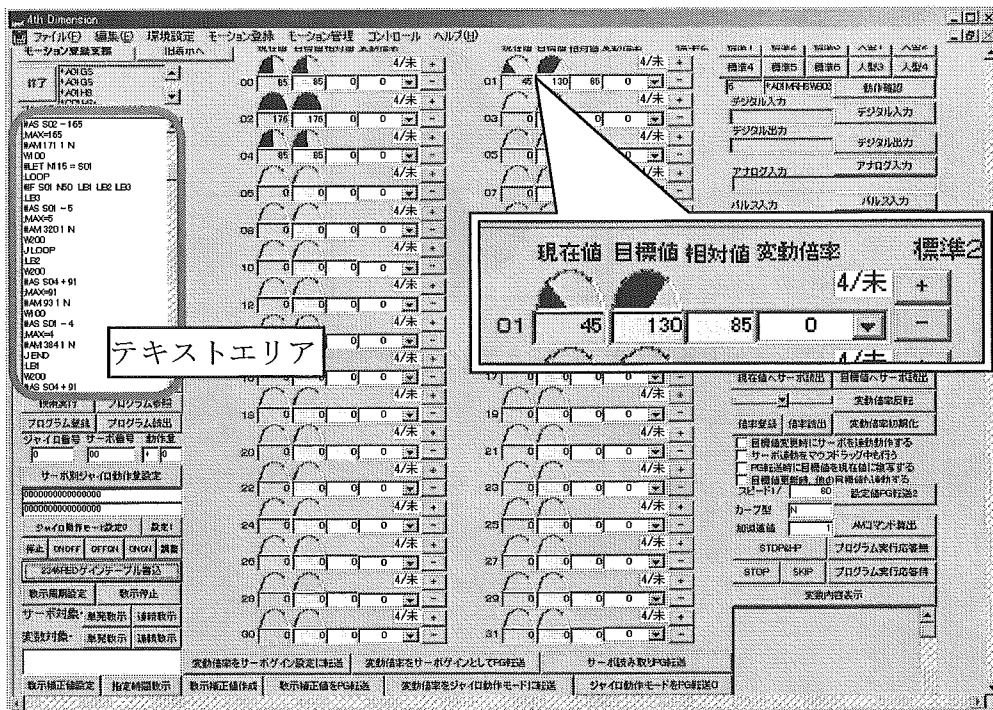


Fig.5. モーション支援画面

プログラムはテキストエリアに自動生成されるので、どちらの作成方法でも容易にプログラムを作成することができるが、パルス幅と回転角度の対応がサーボモータにより少しずつ異なるため、パラメータもサーボモータにより少しずつ異なる。このため、直接パラメータを入力する方法では、各サーボモータのポジションのパラメータと画面上のサーボ番号がどのサーボモータに対応しているかを調べる必要がある。しかし、教示機能を用いる方法では、サーボモータのポジションに対応するパラメータをソフトウェアで読み込むためパラメータを調べる時間と手間を短縮できる。また、現在のポジションのパラメータを画面上に出力できるので、サーボがどのサーボ番号に対応しているかすぐに把握することができる。教示機能は自分で考えるポジションに直接サーボを移動させて、そのデータをソフトウェアで読み込み、これを繰り返しながらプログラムを作成するのでサーボモータを動作させる順番の間違いを軽減することができる。また、ポジションとポジションの間の動きは自動的に補完される。この教示機能を用いることにより特別なテクニックや知識を必要とせず、思いのままに装置を動かすことができる。初めてプログラミングを行う者にとって負担が少なく、非常に有効であると考えられた。

その他の機能として、各サーボのポジション（ポーズ）を保存でき、それを元にポーズからポーズを連結しプログラムを作成する機能（ポーズ DE モーション生成機能, Fig.6）や、作成したプログラムとプログラムを連結する機能（スクリプトチェイン, Fig.7）、各プログラムを画面ボタンに振り分けモーションを実行のできる機能（コントロールパネル, Fig.8）などがある。

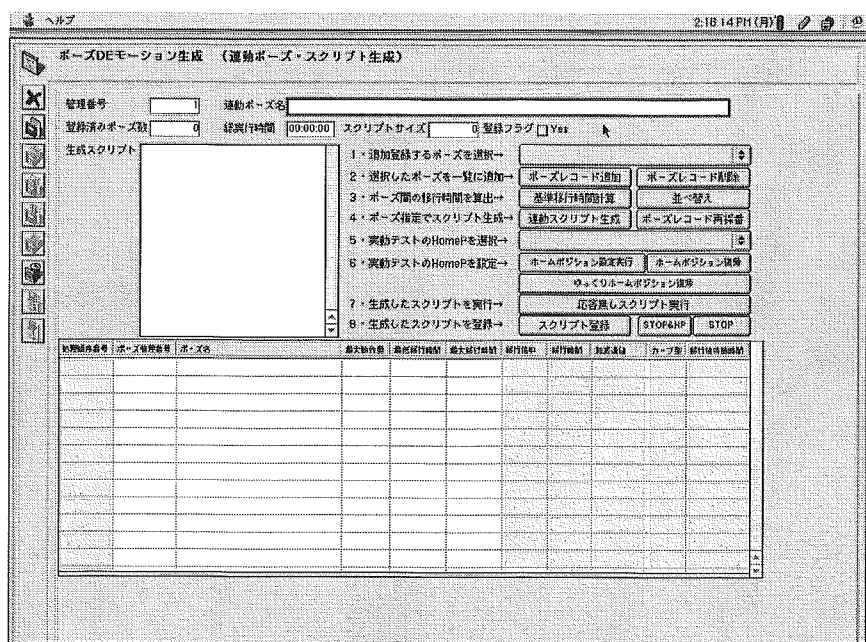


Fig.6. ポーズ DE モーション生成機能画面

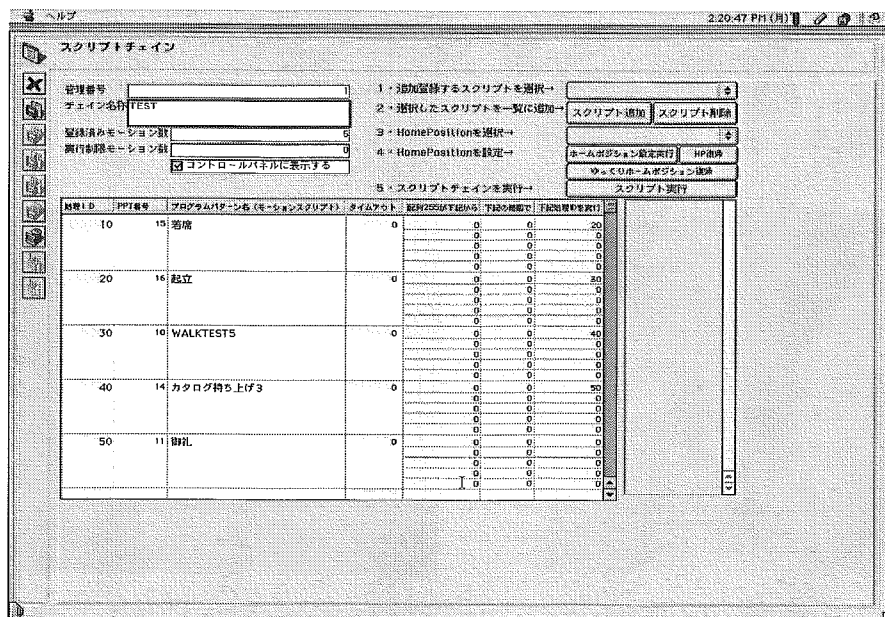


Fig.7. スクリプトチェイン画面

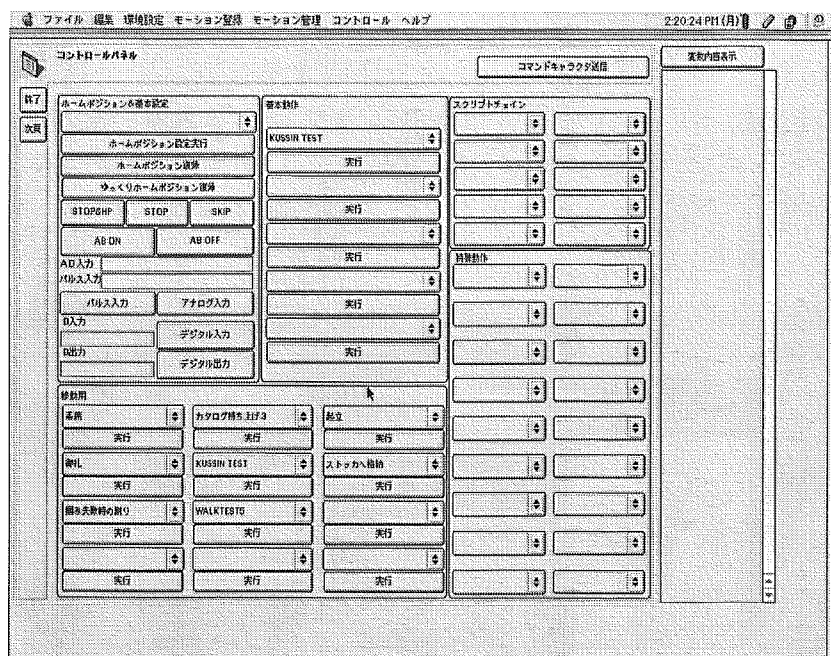


Fig.8. コントロールパネル

2.4 デジタル入力・出力装置の製作

デジタル入力・出力装置 (Fig.9, Fig.10) をカーネル社と共同研究で製作し、HSWB-02RG からのデジタル入出力信号を受信可能にした。HSWB-02RG からのデジタル入出力信号は、すべて光絶縁し 24V から 5V のレベル変換を行った。これによりノイズや電源異常などの外乱から HSWB-02RG を守り安定した動作を実現することが出来た。

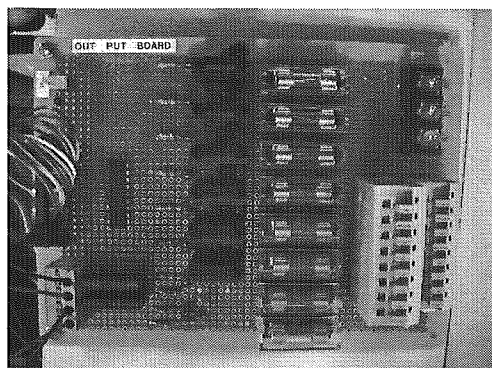


Fig.9. デジタル出力装置

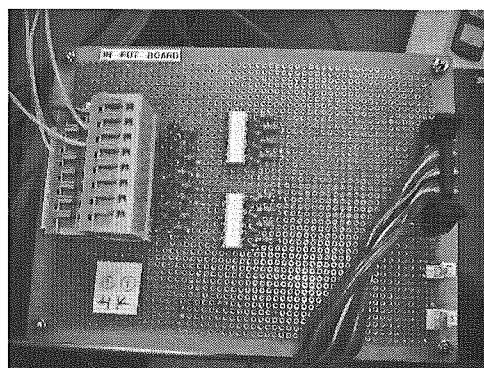


Fig.10. デジタル入力装置

2.5 シリンジとバルブに対応したサーボモータの製作

RC サーボモータのトルクは非常に強く、合成装置で用いられるシリンジやバルブを動かすためには十分の力であると考えられた。そこで、滅菌済みのシリンジやバルブを使用できるようなサーボモータと、このサーボモータを固定するための枠をデザインし、近藤巧社と共同研究により製作した。これにより、合成装置の最低条件である液の移送が可能になり、バルブとシリンジの個数を増減することにより様々な薬剤の合成に適応可能となった。シリンジモータ (Fig.11) は上下に可動するもので、5ml と 10ml のシリンジに対応している。バルブモータ (Fig.12) は、180 度回転するもので、パラメータは右回りに数値が大きくなる。躯体は、シリンジ 3 個、バルブ 5 個取り付け可能 (小) と、シリンジ 6 個、バルブ 11 個取り付け可能 (大) の 2 種類を製作した。躯体の素材は、酸性の溶媒を使用することを考え、耐酸性に優れているステンレスを用いた。

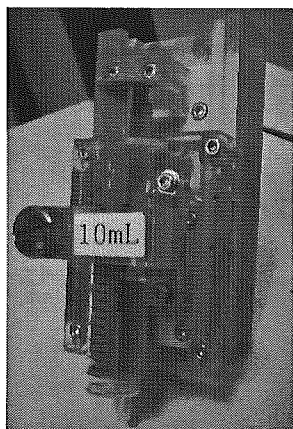


Fig.11. シリンジモータ

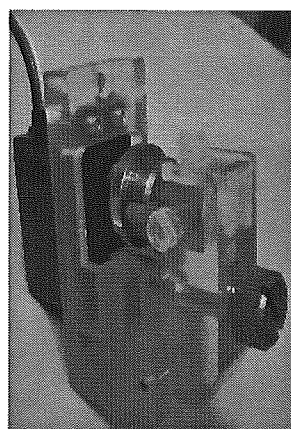


Fig.12. バルブモータ

シリンジ、バルブを使用するために用いた RC サーボモータは近藤科学社製の KRS 2346 ICS である。Table.2 にサーボモータの特性を示す。

Table.2. KRS 2346 ICS の特性

項目	KRS 2346 ICS
動作角	180°
トルク	20 (kg/cm)
スピード	0.16 (sec/60°)
寸法	41×38×20 (mm)
重量	56.7 (g)
適正電圧	6.0 (V)

シリンジモータとバルブモータを枠に取り付けた画像を Fig.13 に示す。

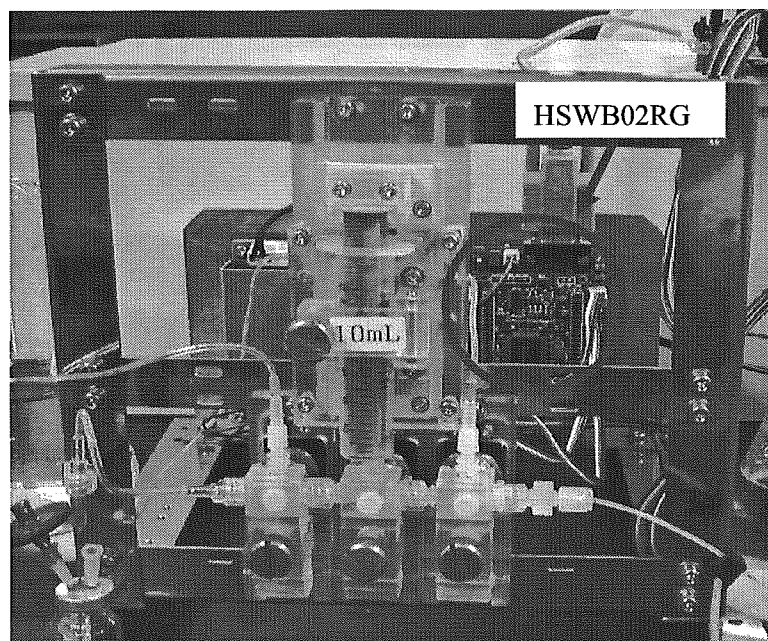


Fig.13. 装置の全体図