

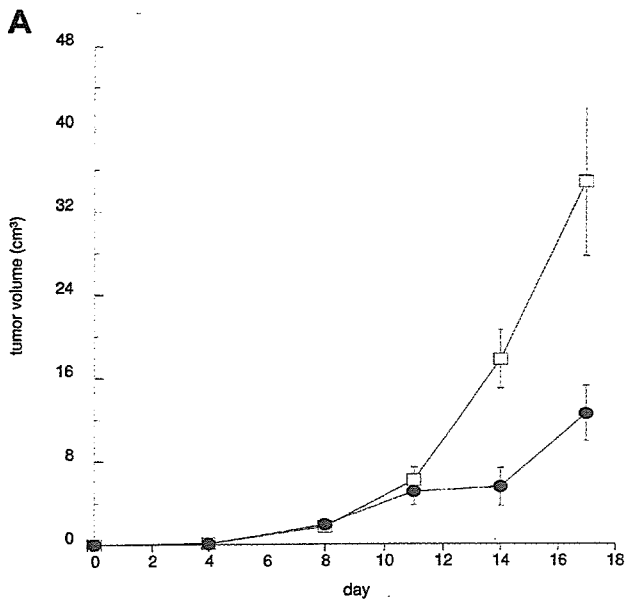
started from the day of the experiment and most of the doxorubicin was released by day 8. Unlike the previous result, sustained release was not detected in this drug-enriched sheet. The sheet did not retain doxorubicin after 12 days of experiments.

Biodegradation of the sheet in mice. Since deliberate release of the drug from the sheet was demonstrated *in vitro*, the biodegradability of the sheet was examined next. After implantation of the sheet into the left flank of the mice, changes in the dry-weight of the sheet were measured and recorded chronologically. The sheet degraded according to the passage of time. Degradation rapidly progressed in the initial stage and continued until day 78. The sheet was ultimately absorbed. It took more than 80 days to disappear and further changes in weight could not be determined. During the process, the doxorubicin sheet was assimilated and other than pigmentation in the adjacent area, caused

B



Figure 2. Biodegradability of the sheet in vivo. A) The dry-weight of the implanted sheet was measured and biodegradability was expressed as a percentage of the original weight. The sheet degraded according to the passage of time. There was a rapid decrease in volume from the start of the experiment, followed by gradual degradation. More than 78 days were required for complete absorption. The result is expressed as the mean of five animals at each time point; bars, S.D. B) Biodegradability of the subcutaneously implanted sheet. The picture shows the sheets at 52 days after implantation. The sheet was degraded, but still visible with a change in the color of the surrounding subcutaneous tissue. Pigmentation of tissue occurred in the contact area of the sheet.



neither inflammation nor substantial necrosis in the surrounding tissue (Figure 2A, B).

Effect of the released doxorubicin on the established tumor. The slow-release character and biodegradability of the sheet enables potential application of the sheet for tumor treatment *in vivo*. In the final examination, the sheet was used for the treatment of subcutaneously implanted RT2 syngeneic malignant glioma tumor cells. After growth, the tumor was covered with a doxorubicin sheet and the subsequent growth was measured. Tumors treated with a mock sheet increased in size exponentially (Figure 3). In contrast, growth of the tumor was inhibited in rats treated with the doxorubicin sheet. On the 17th day of the experiment, the tumor volume reached more than 30 cm³ and the rats started to die in the control group, whereas the group treated with the doxorubicin sheet exhibited a smaller tumor size. There were inter-group differences in volumes

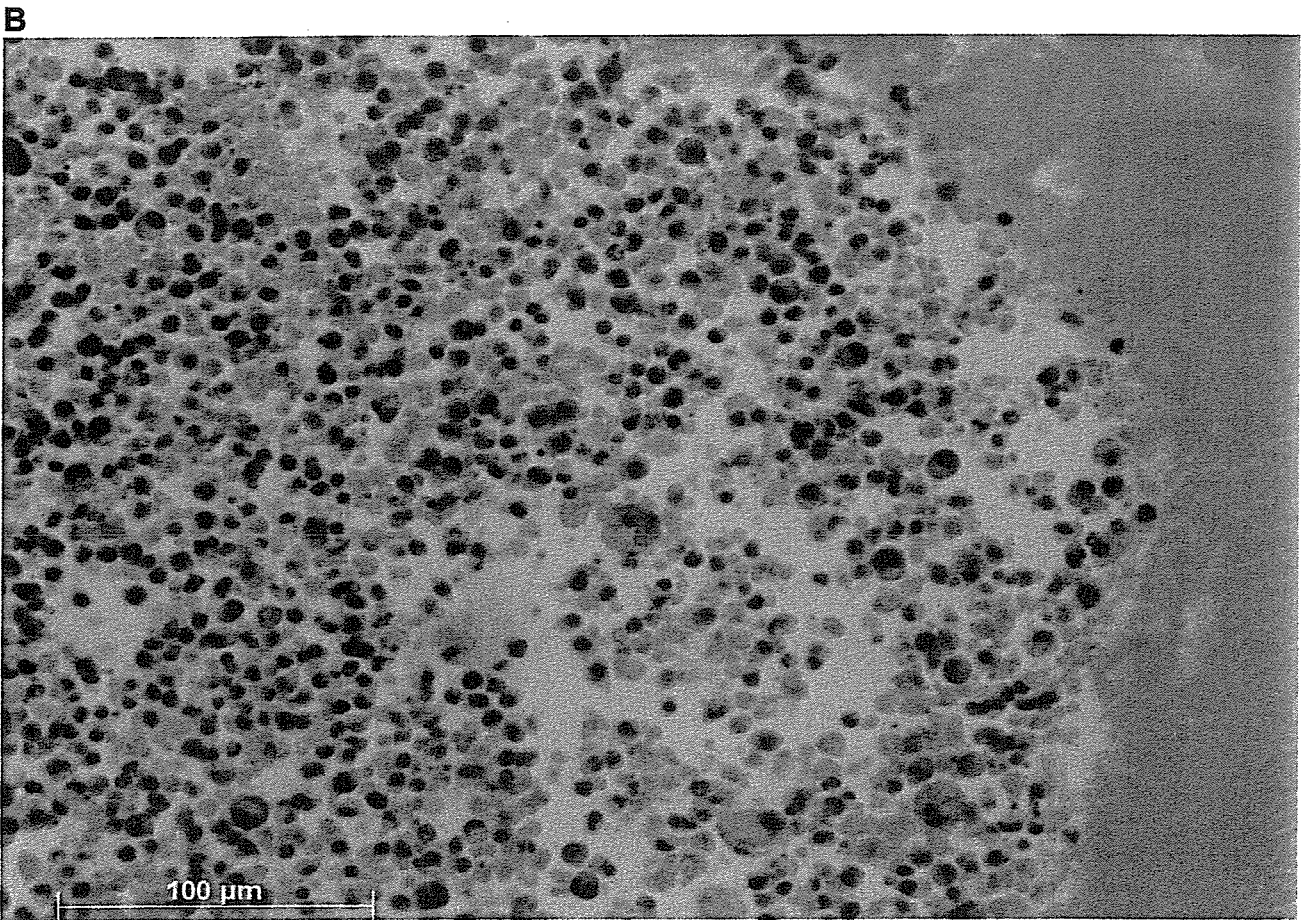


Figure 3. Tumor growth inhibition by the sheet. A) After glioma cells were implanted, the tumor nodule was treated to the sheet. While tumors in control animals grew prosperously, treatment inhibited the expansion of the tumor. Mock sheet treatment (□); doxorubicin sheet treatment (●). There were differences on day 14 ($p=0.064$) and day 17 ($p=0.019$). The result was demonstrated as a mean of five animals in each group; bars, S.D. B) Histology of tumor cells with the sheet (on day 17, hematoxylin-eosin staining). Tumor tissue or cells (left) adjoining the sheet (right) were necrotic with erythrocytes.

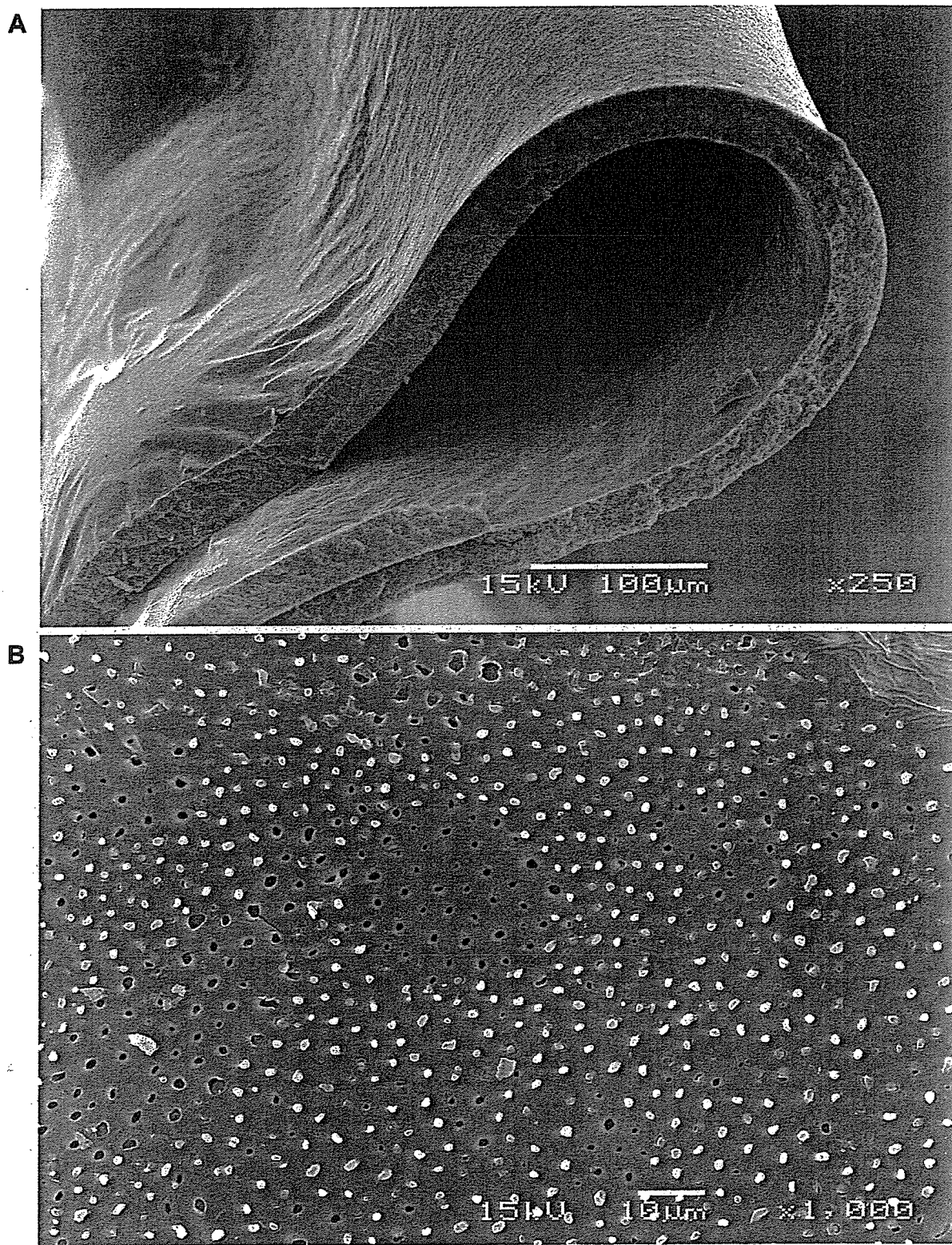


Figure 4. Ultrastructure of doxorubicin sheet by electron microscopy. A-C) Pictures taken by scanning electron microscope, D) By transmission electron microscope. A) Overview: the sheet had a flexible texture with a thickness of 10 μm . B) Surface: the surface consisted of amorphous material with small holes. Grains of the drug resided in these small holes with a diameter of 0.5 to 3 μm . C) Vertical section (ethanol-cracked surface): after fixation, the sample was ethanol-cracked in liquid nitrogen. Cross-section disclosed the porous structure of the membrane sheet. D) Cross-section of the sheet: the drug was encircled by an amorphous electro-density substrate. Direct magnification, $\times 15000$.

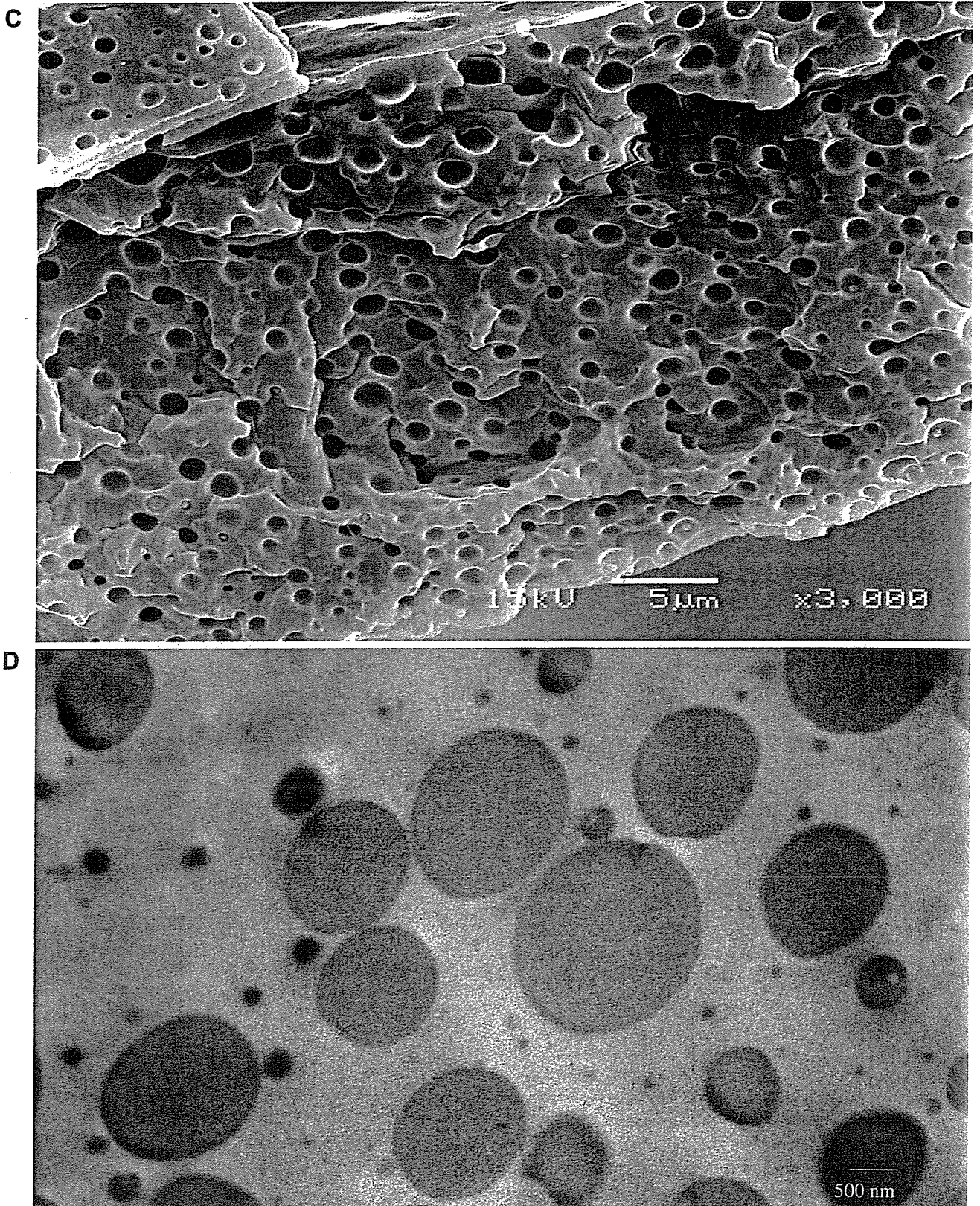


Figure 4. *continued*

on days 14 and 17 ($p=0.064$ and 0.019 , respectively). The sizes of tumors treated with the doxorubicin sheet were comparable to those of animals treated by direct injection with a 4-times higher total dose (on day 14: injection $4.88 \pm 2.33 \text{ cm}^3$ vs. sheet $5.50 \pm 1.81 \text{ cm}^3$, on day 17: $14.80 \pm 6.62 \text{ cm}^3$ vs. $12.56 \pm 2.65 \text{ cm}^3$).

Morphological studies of the sheet. The sheet's ability to confer toxicity to the target tumor by releasing the drug was confirmed. To further investigate the material, the sheet was examined by electronmicroscopy. The sheet had a thickness of $10 \mu\text{m}$ and was flexible (Figure 4A). The surface of the sheet consisted of an amorphous structure with small cavities having a diameter of 0.5 to $3 \mu\text{m}$. A grain, presumably of drug, was held in each cavity and some of these protruded to the surface. Some of the cavities were empty, but this may have been due to elution of the drug during preparation of the specimen (Figure 4B). An ethanol-cracked, vertical section revealed the spongy, cheese-like structure of the sheet. Most of the cavity was hollow due to the same reason as above, but the drug is visible in the cavities through a small exit (Figure 4C). This finding was confirmed by transmission electronmicroscopy (Figure 4D). The structure of the sheet may be responsible for sustained release of the drug.

Discussion

In this study, a doxorubicin-loaded poly (D, L-lactide-co-glycolide) membrane was developed and drug release from the membrane, biodegradation and efficacy on implanted glioma cells were examined.

As a scaffold for drug polymerization, PLGA was chosen. Similar to other polymers (14), PLGA has been used, not only as biodegradable polyester elastomers in tissue engineering (15), but also as a carrier of drugs, antigens, or genes either by itself or in combination with other appropriate materials. Owing to its safety, performance, cost and ease-of-use, this material was especially useful as a drug delivery tool for anticancer drugs. Micro- or nano-particles of PLGA conjugates include paclitaxel (16-20), doxorubicin (21-23), floxuridine (24), cystatins (25), camptothetin (26), 5-fluorouracil (27, 28), oxaliplatin (29), methotrexate (30) and cisplatin (31). In addition to the anticancer agents, tumor antigen (32, 33), photodynamic (34-37) or radiosensitizer (38, 39), genes (40-42) or DNA decoys (43), anti-angiogenic agents (44, 45), usnic acid (46), interferons (47), immunotoxin (48), all-trans retinoic acid (49), hormones (42, 50) and other compounds have been conjugated to PLGA for the treatment of malignant diseases.

Nano- or micro-particles of PLGA have drug delivery advantages, such as achievement of a higher concentration in the target tissue, sustained release and a longer circulation time in plasma as well as lower toxicity. However, from the

stand-point of brain tumor therapy, especially considering the prevention of recurrence, there is an advantage of local therapy with an implantable drug-conjugated device, even though diffusion of nanoparticles is relatively limited to the vicinity of the implantation site (27). Accordingly, a wafer with BCNU was successfully developed (7, 8, 51). In other solid tumors, local treatment with PLGA polymers with paclitaxel and vinca alkaloid were developed and tested in clinical pilot trials (52, 53).

We chose doxorubicin for co-polymerization to PLGA. This drug has a long history and has been used widely for the treatment of malignancies, including leukemias, lymphomas and many solid tumors, including brain tumors. Accordingly, its pharmacokinetics are well known. From the aspect of safety, the drug can be administrated intrathecally with few serious adverse effects (54, 55). This might compromise safety if leakage of the drug occurs into the cerebrospinal fluid. Moreover, resistance to alkylating agent due mainly to overexpression of MGMT generally does not demonstrate cross-resistance to doxorubicin, which blocks DNA and RNA synthesis by inhibiting topoisomerase II. The sheet might be especially useful for patients with recurrent drug-resistant gliomas initially treated by alkylating agents.

Local therapies are key options for the treatment of brain tumors. BCNU-loaded wafers and other implantable nano- and micro-particles are the materials of first choice. It is preferable to increase the number of effective devices or drugs for local treatment. Since our PLGA-based sheet is implantable, easy to prepare, wholly degradable and displays a sustained-release property, it may play a role in the treatment for malignant brain tumors as a local therapy device.

Acknowledgements

The work was partly supported by a Grant-in-Aid for the Third Term Comprehensive Control Research for Cancer. We thank Hideki Saito, Emi Kikuchi and Yuko Abe in the Jikei University School of Medicine, Japan, for skillful technical assistances.

References

- Ohgaki H and Kleihues P: Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 64: 479-489, 2005.
- Barrie M, Couprie C, Dufour H, Figarella-Branger D, Muracciole X, Hoang-Xuan K, Braguer D, Martin PM, Peragut JC, Grisoli F and Chinot O: Temozolomide in combination with BCNU before and after radiotherapy in patients with inoperable newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Ann Oncol* 16: 1177-1184, 2005.
- Cohen MH, Johnson JR and Pazdur R: Food and Drug Administration Drug approval summary: temozolomide plus radiation therapy for the treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Clin Cancer Res* 11: 6767-6771, 2005.

- 4 Yoshii Y, Maki Y, Tsuboi K, Tomono Y, Nakagawa K and Hoshino T: Estimation of growth fraction with bromodeoxyuridine in human central nervous system tumors. *J Neurosurg* 65: 659-663, 1986.
- 5 Hamstra DA, Moffat BA, Hall DE, Young JM, Desmond TJ, Carter J, Pietronigro D, Frey KA, Rehemtulla A and Ross BD: Intratumoral injection of BCNU in ethanol (DTI-015) results in enhanced delivery to tumor – a pharmacokinetic study. *J Neurooncol* 73: 225-238, 2005.
- 6 Yimam MA, Bui T and Ho RJ: Effects of lipid association on lomustine (CCNU) administered intracerebrally to syngeneic 36B-10 rat brain tumors. *Cancer Lett*, 2006.
- 7 Seong H, An TK, Khang G, Choi SU, Lee CO and Lee HB: BCNU-loaded poly(D, L-lactide-co-glycolide) wafer and antitumor activity against XF-498 human CNS tumor cells *in vitro*. *Int J Pharm* 251: 1-12, 2003.
- 8 Lee JS, An TK, Chae GS, Jeong JK, Cho SH, Lee HB and Khang G: Evaluation of *in vitro* and *in vivo* antitumor activity of BCNU-loaded PLGA wafer against 9L gliosarcoma. *Eur J Pharm Biopharm* 59: 169-175, 2005.
- 9 Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, Whittle IR, Jaaskelainen J and Ram Z: A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-oncol* 5: 79-88, 2003.
- 10 Bobola MS, Silber JR, Ellenbogen RG, Geyer JR, Blank A and Goff RD: O₆-methylguanine-DNA methyltransferase, O₆-benzylguanine, and resistance to clinical alkylators in pediatric primary brain tumor cell lines. *Clin Cancer Res* 11: 2747-2755, 2005.
- 11 Hermisson M, Klumpp A, Wick W, Wischhusen J, Nagel G, Roos W, Kaina B and Weller M: O₆-methylguanine DNA methyltransferase and p53 status predict temozolomide sensitivity in human malignant glioma cells. *J Neurochem* 96: 766-776, 2006.
- 12 Manome Y, Watanabe M, Futaki K, Ishiguro H, Iwagami S, Noda K, Dobashi H, Ochiai Y, Ohara Y, Sanuki K, Kunieda T and Ohno T: Development of a syngenic brain-tumor model resistant to chloroethyl-nitrosourea using a methylguanine DNA methyltransferase cDNA. *Anticancer Res* 19: 5313-5318, 1999.
- 13 Manome Y, Yoshinaga H, Watanabe M and Ohno T: Adenoviral transfer of antisenses or ribozyme to O₆-methylguanine-DNA methyltransferase mRNA in brain-tumor model resistant to chloroethyl-nitrosourea. *Anticancer Res* 22: 2029-2036, 2002.
- 14 Lesniak MS, Upadhyay U, Goodwin R, Tyler B and Brem H: Local delivery of doxorubicin for the treatment of malignant brain tumors in rats. *Anticancer Res* 25: 3825-3831, 2005.
- 15 Webb AR, Yang J and Ameer GA: Biodegradable polyester elastomers in tissue engineering. *Expert Opin Biol Ther* 4: 801-812, 2004.
- 16 Fonseca C, Simoes S and Gaspar R: Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: preparation, physicochemical characterization and *in vitro* anti-tumoral activity. *J Control Release* 83: 273-286, 2002.
- 17 Kang BK, Chon SK, Kim SH, Jeong S, Kim MS, Cho SH, Lee HB and Khang G: Controlled release of paclitaxel from microemulsion containing PLGA and evaluation of anti-tumor activity *in vitro* and *in vivo*. *Int J Pharm* 286: 147-156, 2004.
- 18 Mo Y and Lim LY: Paclitaxel-loaded PLGA nanoparticles: potentiation of anticancer activity by surface conjugation with wheat germ agglutinin. *J Control Release* 108: 244-262, 2005.
- 19 Mo Y and Lim LY: Preparation and *in vitro* anticancer activity of wheat germ agglutinin (WGA)-conjugated PLGA nanoparticles loaded with paclitaxel and isopropyl myristate. *J Control Release*. 107: 30-42, 2005.
- 20 Sahoo SK and Labhasetwar V: Enhanced antiproliferative activity of transferrin-conjugated paclitaxel-loaded nanoparticles is mediated *via* sustained intracellular drug retention. *Mol Pharm* 2: 373-383, 2005.
- 21 Lin R, Shi Ng L and Wang CH: *In vitro* study of anticancer drug doxorubicin in PLGA-based microparticles. *Biomaterials* 26: 4476-4485, 2005.
- 22 Yoo HS and Park TG: Biodegradable polymeric micelles composed of doxorubicin conjugated PLGA-PEG block copolymer. *J Control Release* 70: 63-70, 2001.
- 23 Mallery SR, Pei P, Kang J, Ness GM, Ortiz R, Touhalisky JE and Schwendeman SP: Controlled-release of doxorubicin from poly(lactide-co-glycolide) microspheres significantly enhances cytotoxicity against cultured AIDS-related Kaposi's sarcoma cells. *Anticancer Res* 20: 2817-2825, 2000.
- 24 Inoue K, Onishi H, Kato Y, Michiura T, Nakai K, Sato M, Yamamichi K, Machida Y and Nakane Y: Comparison of intraperitoneal continuous infusion of floxuridine and bolus administration in a peritoneal gastric cancer xenograft model. *Cancer Chemother Pharmacol* 53: 415-422, 2004.
- 25 Cegnar M, Premzl A, Zavasnik-Bergant V, Kristl J and Kos J: Poly(lactide-co-glycolide) nanoparticles as a carrier system for delivering cysteine protease inhibitor cystatin into tumor cells. *Exp Cell Res* 301: 223-231, 2004.
- 26 Tong W, Wang L and D'Souza MJ: Evaluation of PLGA microspheres as delivery system for antitumor agent-camptothecin. *Drug Dev Ind Pharm* 29: 745-756, 2003.
- 27 Roullin VG, Deverre JR, Lemaire L, Hindre F, Venier-Julienne MC, Vienet R and Benoit JP: Anti-cancer drug diffusion within living rat brain tissue: an experimental study using [³H](6)-5-fluorouracil-loaded PLGA microspheres. *Eur J Pharm Biopharm* 53: 293-299, 2002.
- 28 Hagiwara A, Sakakura C, Shirasu M, Yamasaki J, Togawa T, Takahashi T, Muranishi S, Hyon S and Ikada Y: Therapeutic effects of 5-fluorouracil microspheres on peritoneal carcinomatosis induced by Colon 26 or B-16 melanoma in mice. *Anticancer Drugs* 9: 287-289, 1998.
- 29 Lagarde F, Cruaud O, Deuschel C, Bayssas M, Griffon-Etienne G and Benoit J: Oxaliplatin loaded PLGA microspheres: design of specific release profiles. *Int J Pharm* 242: 243-246, 2002.
- 30 Singh UV and Udupa N: *In vitro* characterization of methotrexate loaded poly(lactic-co-glycolic) acid microspheres and antitumor efficacy in Sarcoma-180 mice bearing tumor. *Pharm Acta Helv* 72: 165-173, 1997.
- 31 Kumagai S, Sugiyama T, Nishida T, Ushijima K and Yakushiji M: Improvement of intraperitoneal chemotherapy for rat ovarian cancer using cisplatin-containing microspheres. *Jpn J Cancer Res* 87: 412-417, 1996.
- 32 Waeckerle-Men Y and Groettrup M: PLGA microspheres for improved antigen delivery to dendritic cells as cellular vaccines. *Adv Drug Deliv Rev* 57: 475-482, 2005.
- 33 Waeckerle-Men Y, Scandella E, Uetz-Von Allmen E, Ludewig B, Gillessen S, Merkle HP, Gander B and Groettrup M: Phenotype and functional analysis of human monocyte-derived dendritic cells loaded with biodegradable poly(lactide-co-glycolide) microspheres for immunotherapy. *J Immunol Methods* 287: 109-124, 2004.

- 34 McCarthy JR, Perez JM, Bruckner C and Weissleder R: Polymeric nanoparticle preparation that eradicates tumors. *Nano Lett* 5: 2552-2556, 2005.
- 35 Vargas A, Pegaz B, Debeve E, Konan-Kouakou Y, Lange N, Ballini JP, van den Bergh H, Gurny R and Delie F: Improved photodynamic activity of porphyrin loaded into nanoparticles: an *in vivo* evaluation using chick embryos. *Int J Pharm* 286: 131-145, 2004.
- 36 Konan YN, Berton M, Gurny R and Allemann E: Enhanced photodynamic activity of meso-tetra(4-hydroxyphenyl)porphyrin by incorporation into sub-200 nm nanoparticles. *Eur J Pharm Sci* 18: 241-249, 2003.
- 37 Konan YN, Chevallier J, Gurny R and Allemann E: Encapsulation of p-THPP into nanoparticles: cellular uptake, subcellular localization and effect of serum on photodynamic activity. *Photochem Photobiol* 77: 638-644, 2003.
- 38 Geze A, Venier-Julienne MC, Saulnier P, Varlet P, Dumas-Duport C, Devauchelle P and Benoit JP: Modulated release of IdUrd from poly (D,L-lactide-co-glycolide) microspheres by addition of poly (D,L-lactide) oligomers. *J Control Release* 58: 311-322, 1999.
- 39 Reza MS and Whateley TL: Iodo-2'-deoxyuridine (IUdR) and 125IUdR loaded biodegradable microspheres for controlled delivery to the brain. *J Microencapsul* 15: 789-801, 1998.
- 40 Prabha S and Labhasetwar V: Critical determinants in PLGA/PLA nanoparticle-mediated gene expression. *Pharm Res* 21: 354-364, 2004.
- 41 Jilek S, Ulrich M, Merkle HP and Walter E: Composition and surface charge of DNA-loaded microparticles determine maturation and cytokine secretion in human dendritic cells. *Pharm Res* 21: 1240-1247, 2004.
- 42 Panyam J, Zhou WZ, Prabha S, Sahoo SK and Labhasetwar V: Rapid endo-lysosomal escape of poly(DL-lactide-co-glycolide) nanoparticles: implications for drug and gene delivery. *Faseb J* 16: 1217-1226, 2002.
- 43 Gill JS, Zhu X, Moore MJ, Lu L, Yaszemski MJ and Windebank AJ: Effects of NFkappaB decoy oligonucleotides released from biodegradable polymer microparticles on a glioblastoma cell line. *Biomaterials* 23: 2773-2781, 2002.
- 44 Benny O, Duvshani-Eshet M, Cargioli T, Bello L, Bikfalvi A, Carroll RS and Machluf M: Continuous delivery of endogenous inhibitors from poly(lactic-co-glycolic acid) polymeric microspheres inhibits glioma tumor growth. *Clin Cancer Res* 11: 768-776, 2005.
- 45 Bandi N, Ayalasonmayajula SP, Dhanda DS, Iwakawa J, Cheng PW and Kompella UB: Intratracheal budesonide-poly(lactide-co-glycolide) microparticles reduce oxidative stress, VEGF expression, and vascular leakage in a benzo(a)pyrene-fed mouse model. *J Pharm Pharmacol* 57: 851-860, 2005.
- 46 Ribeiro-Costa RM, Alves AJ, Santos NP, Nascimento SC, Goncalves EC, Silva NH, Honda NK and Santos-Magalhaes NS: *In vitro* and *in vivo* properties of usnic acid encapsulated into PLGA-microspheres. *J Microencapsul* 21: 371-384, 2004.
- 47 Sanchez A, Tobio M, Gonzalez L, Fabra A and Alonso MJ: Biodegradable micro- and nanoparticles as long-term delivery vehicles for interferon-alpha. *Eur J Pharm Sci* 18: 221-229, 2003.
- 48 Ferdous AJ, Stembridge NY and Singh M: Role of monensin PLGA polymer nanoparticles and liposomes as potentiators of ricin A immunotoxins *in vitro*. *J Control Release* 50: 71-78, 1998.
- 49 Jeong YI, Song JG, Kang SS, Ryu HH, Lee YH, Choi C, Shin BA, Kim KK, Ahn KY and Jung S: Preparation of poly(DL-lactide-co-glycolide) microspheres encapsulating all-trans retinoic acid. *Int J Pharm* 259: 79-91, 2003.
- 50 Labrie F, Li S, Belanger A, Cote J, Merand Y and Lepage M: Controlled release low dose medroxyprogesterone acetate (MPA) inhibits the development of mammary tumors induced by dimethyl-benz(a) anthracene in the rat. *Breast Cancer Res Treat* 26: 253-265, 1993.
- 51 Chae GS, Lee JS, Kim SH, Seo KS, Kim MS, Lee HB and Khang G: Enhancement of the stability of BCNU using self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) and *in vitro* antitumor activity of self-emulsified BCNU-loaded PLGA wafer. *Int J Pharm* 301: 6-14, 2005.
- 52 Rohr UD, Oberhoff C, Markmann S, Gerber B, Scheulen M and Schindler AE: The safety of synthetic paclitaxel by intralesional delivery with OncoGeltrade mark into skin breast cancer metastases: method and results of a clinical pilot trial. *Arch Gynecol Obstet* 1-7, 2005.
- 53 Fournier C, Hecquet B, Bouffard P, Vert M, Caty A, Vilain MO, Vanseymortier L, Merle S, Krikorian A, Lefebvre JL *et al*: Experimental studies and preliminary clinical trial of vinorelbine-loaded polymeric bioresorbable implants for the local treatment of solid tumors. *Cancer Res* 51: 5384-5391, 1991.
- 54 Jordan B, Pasquier Y and Schneider A: Neurological improvement and rehabilitation potential following toxic myelopathy due to intrathecal injection of doxorubicin. *Spinal Cord* 42: 371-373, 2004.
- 55 Arico M, Nespoli L, Porta F, Caselli D, Raiteri E and Burgio GR: Severe acute encephalopathy following inadvertent intrathecal doxorubicin administration. *Med Pediatr Oncol* 18: 261-263, 1990.

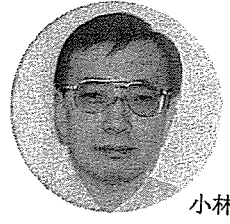
Received May 5, 2006
Accepted May 29, 2006

MRIの優位性はここにある

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

国立がんセンター

- 小林寿光 中馬広一 木下貴之 宮北康二
- 山崎直也 下山直人 土屋了介 垣添忠生



小林氏

要旨…画像装置を手術中に使用することで、標準的な外科成果に上乗せ効果を期待した、MRIやCT、フラットパネルX線透視装置を導入した新たな手術室、MRX手術室が開設され、臨床試験として応用が開始された。

MRI装置の手術室導入で目指す 手術の標準化と低侵襲化

外科治療は悪性腫瘍の治療が期待できる標準的な治療法であるが、高度な手術技術の標準化と標準的な手術の低侵襲化は重要な課題である。

一般に熟練した外科医でも難しいのは、体内深部の狭小部、また見えづらい領域であり、経験に基づく高い技術が必要である。単なる勘に頼って無理をすれば、効果と安全性が犠牲になる可能性があった。

MRX手術室開発の目的は上乗せ効果

画像装置は病変の発見から診断、手術適応の決定に使用されており、手術中に使用できれば何らかの上乗せ効果が期待される。手術を中心に考えれば画像診断室で手術ができる設備を整えるのではなく、これまでの手術室環境を保ったまま画像装置を導入する必要がある。

確かに画像装置を使用した新たな放射線科的な医療技術開発や、脳神経外科などの医療技術を高度化することには非常に大きな意義がある。しかし医療施設全体として導入経費と成果のバランスを取るためには、幅広い外科領域に対する汎用手術室として構築する必要がある。

以上の必要性から、新たな画像補助手術室は、既存の手術室フロアの一角に導入されることとなった。

手術室に導入する画像機器装置はMRIにCT、FPD

導入する画像装置は手術適応を決定するために使用されるものの中で、手術室の建設時に設置が必要なMRIとCT、X線透視装置とした。基準とするものを最も導入が難しいMRIとして、できるだけ幅広い周囲からアプローチできるオープン型とした。当初は軽量の0.2Tモデルを考えていたが、広いガントリー開口部上下幅(43cm)を得るために0.3Tモデルとした。

CTはMRIと必要に応じて同期して運用することにも配慮したが、撮影時に術野や外科医の移動のみならず、麻酔などの配管や点滴ライン、心電図などのケーブルのつながった患者の移動を避けるために、自走式のマルチスライス(4列)ヘリカルCTを選定した。

●Summary

A new operating room, the MRX Surgical Room, which encompasses an MRI, CT and flatpanel fluoroscopy systems, in anticipation of increasing effectiveness with regard to the results of standard surgical procedures by using imaging systems intraoperatively, has begun functioning in clinical studies.

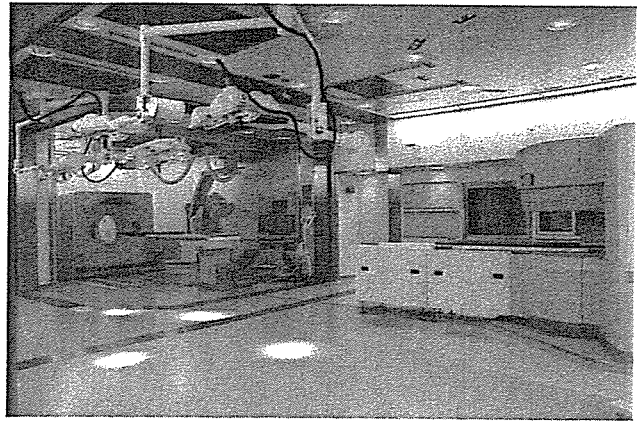
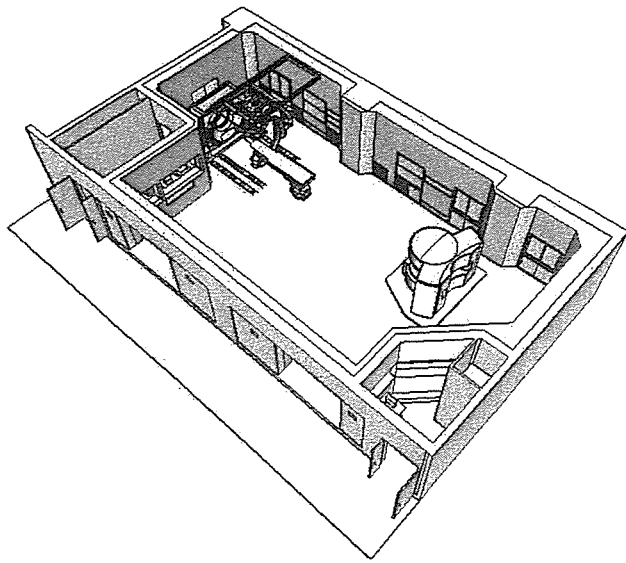


図1 右はMRX手術室、左は同手術室の3次元イメージ図

X線透視装置はこれまでも術中に使用されてきたが、コンパクトでコーンビームCTが可能なフラットパネルX線透視装置（FPD）とした。この装置はCT装置と検査・手術台を共有して、いわゆるIVR-CT/Angio装置の形態をとることとした。

共用手術スペースの確保の鍵は開閉式電磁波シールドカーテンの開発

MRIへの電磁波干渉を防止するには通常X線系装置を別室に配置するが、限られたスペース内で十分な手術スペースの確保が難しくなり、また全身麻酔下の患者移動にリスクが発生する。画像装置をすべて同室に設置した場合、X線系装置の電源を落とせば電磁波干渉を防止できるが、CTの立ち上げ時にキャリブレーションによる放射線被曝の問題等が発生する。そこでこれらX線系装置を囲み込む、開閉式電磁波シールドカーテンを開発することとした。

これを前提にしてMRI装置とX線系装置を手術室内の左右、入り口の反対側に寄せて設置することで、中央に広い共用手術スペースを確保した。将来この手術室の中央を開閉式間仕切りで分けて2室運用する可能性も考え、それぞれの操作室は左右に分けて設置することとした。

大問題なのは診療業務中に導入工事を行うこと

以上の計画からMRIの重量は約16トン

で、手術室の総重量は約40トンに至ることが確認された。問題は当センター中央病院の床の耐荷重であり、床補強が建物の設計上可能であるかは大きな懸案であった。これは柱の間に設置された主梁を中心に、H鋼による補強を行うことで対処可能と計算され、結果として床面は25cm挙上された。また40トンの重量が19階建ての建物全体に及ぼす影響も、特に問題がないことが計算上確認された。

実際の導入工事を行う点で大きな問題は、病院が診療業務中であることである。各種工事区画や必要な人材、資材の出入りは患者動線に支障を与え、工事に伴う振動や騒音は隣接する手術室や階下のICUへの影響が懸念された。特に手術室は最も活性化度の高い病院機能を持ち、各種医療ガスや信号配線、電源等に関連して、病院全体に影響し得ることが問題であった。

そこで手術フロアを含め工事区画を仕切り、器材の搬入を含めたエレベーター等の動線を患者診療用と離して設置した。また騒音、振動に関しては代表的な作業を極短時間シミュレーションしてその程度を評価したが、機器や工法の工夫で絶対量を抑えるとともに、土日の施工や部屋の適切な運用で対処が可能となった。また安全に最大限配慮した工事計画を作成することはもとより、万が一の事態を想定した高度なリスクマネージメントプランを作成し、単なる研究班のみならず病院組織との連携をとることで導入工事を進めた。

重量のあるMRIの搬入は通常のエレベーターが使用できないため、病院に併置して9

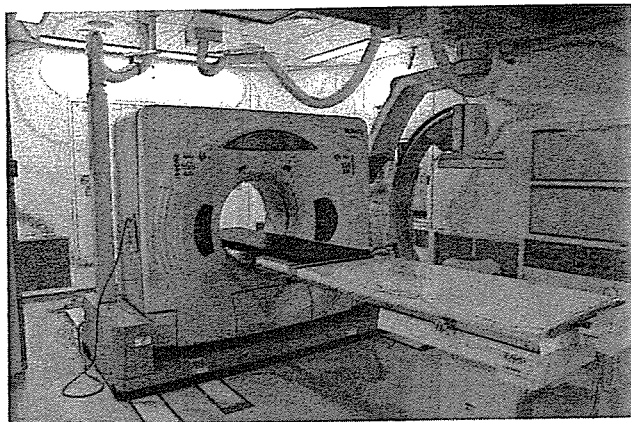


図3 a 自走して手術台上の患者を撮影するCT

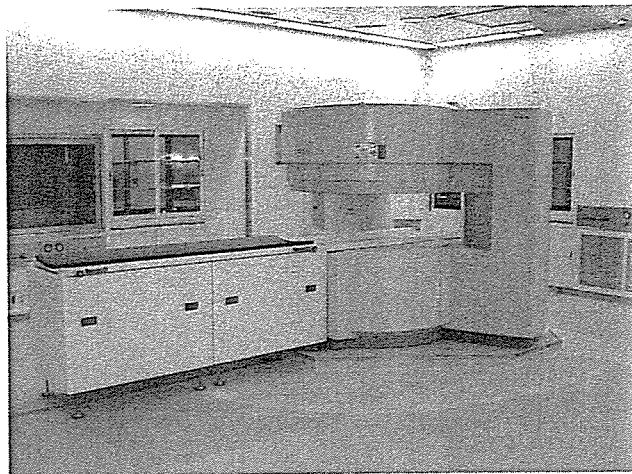


図2 床面から挙上して設置したMRI

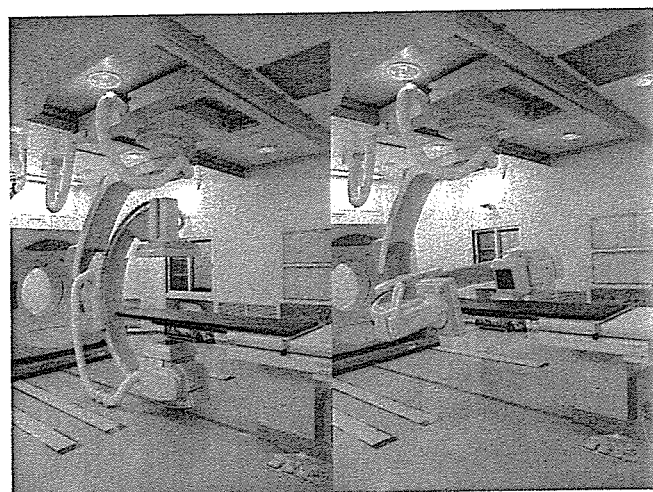


図3 b FPDによる、コーンビームCTを含めた撮影が可能

階までのエレベーターを仮設することを当初考えたが、工期や影響、コストを考慮して360トン自走クレーンを使用することとした。幸運にもクレーンの進入、組み立てスペースが確保でき、地面の耐荷重補強を行い周囲側壁などへの影響も少ないと計算された。

この導入プランに従いゴールデンウィークの休診中に、何ら問題なしにMRIは搬入された。また、外壁を外した開口部は、他の建築資材の搬入にも使用された後に閉鎖された。

開設されたMRX手術室

新たな画像補助手術室は05年8月1日にMRX手術室として開設された(図1)。空調

用ダクトや各種配管、配線、構造材を適切に配置することで、柱間のスペースも室内空間として利用して、十分な共用手術スペースを確保していることが特長である。床は通常の手術室と同様に、安全に配慮して段差は基本的にない。无影灯は共用手術スペースに、2室運用に配慮して2器を設置している。

X線系装置側の床にある金属ベルトは開閉式電磁波シールドカーテンの接点であり、ここに降りたカーテンは金属ベルト下の電磁石により吸引されて、電氣的に完全に隙間なく閉鎖される。また室内中央を一周する金属ベルトは、将来の2室運用時に昇降式電磁波・X線両用シールドを装備するためのスペースと補強である。

MRI装置は手術時の高さを合わせるために、床面から挙上して設置した(図2)。通常の床の淡緑色と分け、5ガウスラインは乳白色の床材を使用した。また天井に赤色のLEDを設置して5ガウスライン上を照らし、不用意に5ガウスライン内に侵入したときに赤く照らされることで警告を発するようにしている。MRI用手術台は、MRIのガントリー上の平面を周囲に拡大する概念で、新規に組み合わせボックス式として開発している。

CT装置は自走して手術台上の患者を撮影するが、走行用レールは床に埋めるとともに、血液などの侵入を防ぐため表面を被覆している(図3a)。CTを撮影する場合は、FPDを壁面近くに退避させる。CTを退避させればFPD装置が手術台を囲み込み、コーンビームCTを含めた撮影が可能である

(図3b)。

X線系装置の手術台は一見診断装置の検査台のように見えるが、手術操作を補助すると共に血液などによる汚染を防止するため、検査台の天板を非常に薄い手術台で覆っている。現時点で手術台と画像装置の同期の問題などがあり、このような形態となつていますが、将来は専用の手術台を開発する予定である。なお開設時には共用手術台を用意してはなかつたが、X線系装置とMRI装置に適合すると共に、統合可能な手術台の開発を開始している。

MRX手術室の設備はすべて使用中でもMRI画像が撮影できる、MRIとの完全適合性の獲得を原則としている。今回新規に開発したものはビデオカメラ付无影灯、MRI用手術台、X線系装置用手術台、5 Gaussライオン明示用LED赤色灯、ビデオカメラ付手術用顕微鏡、手術顕微鏡用段差解消昇降台、モニター用電磁波シールドボックス、HDTVカメラ用電磁波シールドボックス、段差解消患者移送台、開閉式電磁波シールドカーテン等である。

MRX手術室での医療行為はすべて臨床試験

医療技術と画像機器装置の開発のために、MRX手術室での医療行為はすべて臨床試験として倫理審査委員会の承認を得るものとした。脳神経外科と整形外科、乳腺外科を最初

のグループとして、包括的臨床試験計画が作成された。第1評価項目は、これらの画像機器を使用した場合の標準的な外科手技への上乘せ効果の有無と、有害事象発生の有無とした。第2評価項目は、有益な術中画像情報発生の有無、使用開始後の必要に応じた使用中止の可否とした。

最初の一例は乳腺外科から開始されたが、さらに適応の拡大を図り麻酔科や看護師、診療放射線技師の協力を得て、支援体制の強化を行っている。特にMRI環境下での手術の安全指針は、今後の標準化を念頭に置いて作成している。また種々の領域に臨床応用を拡大するために、皮膚科での臨床試験を作成して倫理審査委員会に提出した。

一般的に画像補助手術と皮膚科疾患は最も距離があると考えられるが、悪性黒色腫の進展形式の特徴とMRIの特徴を組み合わせることで、有意義かつ興味ある臨床試験計画として将来その成果を発表していく予定である。

高度な姿を目標に進歩するMRX手術室

開設されたばかりでまだ開発の余地を多く残しているMRX手術室であるが、将来の高度な手術室の姿を目標に常に進歩していく手術室でもある。今後、段階的に開発されていく手術台や、階下の支援室と電子回線で結んだ新たな画像解析補助概念とシステムの開発は、その具体例である。

今後、画像補助下外科技術の開発はもとより、画像適合型ロボット手術装置の開発も促進していくと期待される。また標準的な外科成果の上乗せ効果に関しては、例えば術中MRI撮影加算などの形で保険診療化されることが重要と考えられる。

なおこのMRX手術室は手術場ユニットとして、厚生労働科学研究費補助金、身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業、「新たな手術用ロボット装置の開発に関する研究」(主任研究者：国立がんセンター総長 垣添忠生)、及び国立がんセンターと日立メディコとの共同研究契約に基づいて導入された。

文献

- 1 Carino JA, Jolesz FA. MRI-guided interventions. *Acad Radiol* 12:1063-1064, 2005.
- 2 Truwit CL, Liu H. Prospective stereotaxy: A novel method of trajectory alignment using real-time image guidance. *J Magn Reson Imaging* 13:452-457, 2001.
- 3 Iseki H, Muragaki Y, Nakamura R, et al. Intelligent operating theater using intraoperative open-MRI. *Magn Reson Med* 4 (3) 129-136, 2005.
- 4 Morikawa S, Inubushi T, Kurumi Y, et al. MR-guided microwave thermocoagulation therapy of liver tumors: Initial clinical experiences using a 0.5T open MR system. *J Magn Reson Imaging* 16:576-583, 2002.

※ ※

小林寿光(こばやし・としあき) ●59年静岡県生まれ。85年東京医科大学卒業。同大外科を経て、95年国立がんセンター中央病院内視鏡部呼吸器科、02年同気管支内視鏡室医長。04年から同センターがん予防・検診研究センター検診技術開発部診断支援技術開発室長。

ゲル中駆動用磁気マイクロマシンの試作と複数個駆動

Fabrication and Individual Control of Magnetic Micro-Machine Moving in a Gel

仙道雅彦・石山和志・荒井賢一

東北大学電気通信研究所、仙台市青葉区片平 2-1-1 (〒980-8577)

M. Sendoh, K. Ishiyama, and K. I. Arai

Research Institute of Electrical Communication, Tohoku University, 2-1-1 Katahira, Aoba-ku, sendai 980-8577

Magnetic micro-machines capable of boring into gel were fabricated. The micro-machines are composed of rod-shape NdFeB magnets and screw-shaped tips. The magnet is magnetized in the direction of the diameter. The diameters of all machines are 0.8 mm. A medical injector can insert this size machine. When a rotational magnetic field is applied, the machine rotates and moves in agar. When the frequency of the external rotational field exceeds the step-out frequency, the machine cannot synchronize to the field and thus stops. The velocity varies greatly with changes in the machine shape. A test using two machines that have different velocities and step-out frequencies, we demonstrated that multiple machines can work individually.

Key words: magnetic micro-machine, rotational magnetic field, screw shape, step-out frequency, individual control, gel

1. はじめに

パワー供給や制御のためのケーブルを必要としない磁気マイクロマシンは、生体内で診療を行うマイクロロボットへの応用が期待されている。注射器等で体内に導入された医療用マイクロマシンの移動媒体は、血液に代表される液体や、悪性腫瘍などの生体組織になると考えられる。実際にマイクロマシンを体内で使用するには、マシンを小型化する必要がある、そのため運搬能力が低下してしまうことから、複数のマイクロマシンを利用することでこれを補う必要がある。たとえば、局所ハイパーサーミア¹⁾用のソフトヒーティング素子²⁾をマイクロマシンに搭載することを考えると、小型化したマシンが運搬可能な素子の体積は小さくなり、発熱量が低下することが懸念される。腫瘍の大きさには、cm オーダのものもあり、これに対して大きさが mm からサブ mm オーダのマシンで加熱を試みる場合には、その体積の差は非常に大きくなるため、複数のマシンを利用して発熱量の低下を補う必要があると考えられる。複数のマシンを利用する場合、それぞれのマシンを独立で制御することが不可欠である。ワイヤレスで駆動する複数のマイクロマシンの制御を選択的に行う方法として、歩行マシン脚部の共振周波数の違いを利用し、複数の脚部を選択的に駆動する方法が提案されている³⁾が、この方法は生体内での動作には適さない。

我々は先に、らせん形状を基礎とした、液体中を泳動可能なマイクロマシンを提案した^{4), 5)}。また、ゲル状の物質中を移動可能な直径 2 mm の磁気マイクロマシンの試作に成功し、これがウシの筋肉(死肉)中をも移動可能であることを示してきた⁶⁾。これらのマイクロマシンは、外部から回転磁界を印加することで同期モータの原理で回転しゲル中を推進する。また、回転磁界の周波数が大きくなると脱調を生じ、推進できなくなるという特徴を有する⁵⁾。この脱調現象を利用することで、複数のマシンの選択的駆動が実現できると考えられる。

本研究では、直径を 18 G (18 ゲージ: 内径 0.9 mm) 注射針の内径以下の 0.8 mm に小型化したゲル中駆動型のマイクロマシンを 5 種類作製し、マシン形状と駆動特性との関係について実験的に調べた。また、マイクロマシンを実用化する上で重要な複数のマシンの選択的駆動について、複数のマシンが選択的に駆動可能であることを実験的に確認したので報告する。

2. 複数個駆動の原理

ゲル中駆動型磁気マイクロマシンは、NdFeB 永久磁石と、真鍮製のねじ状先端部からなる。このマシンの駆動原理図を Fig. 1 に示す。円柱状の永久磁石は直径方向に着磁されており、これに外部から回転磁界を印加すると、マシンは磁気トルクにより磁界に同期して回転する。さらに、マシン回転はらせん構造を有するねじ状先端部により推進力に変換されゲル状の物質中を推進する。マシンの発生する磁気トルク T_m は、外部磁界を H 、マシンに搭載した永久磁石の磁気モーメントを M 、 H と M のなす角を δ として、以下のように表される。

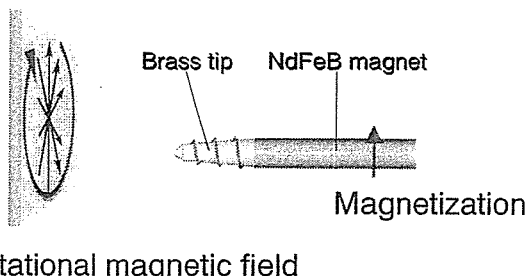


Fig. 1 Magnetic micro-machine.

$$T_m = MH \sin(\delta) \quad (1)$$

Fig. 2 は、回転磁界の周波数に対するマシン推進速度の関係を模式的に示したものである。マシン回転は外部磁界に同期しているため、推進速度は、磁界の周波数とともに増加する。しかしながら、マシンの受ける負荷トルクがマシンの発生する最大の磁気トルクを超えると、Fig. 2 中の矢印に示すようにマシン回転は回転磁界の同期から外れ推進速度は急激に低下する。以後、この周波数を脱調周波数と呼ぶ。

Fig. 2 に示すような推進速度および脱調周波数の異なる A, B のマシンを準備すると、回転磁界周波数の低い領域では A のマシンが、周波数の高い領域では B のマシンのみが推進することになる。このように、推進速度と脱調周波数の異なるマシンが得られれば、外部回転磁界の周波数を変えることで複数のマシンを選択的に駆動できると考えられる。ここで、脱調周波数は(1)式の磁気トルクに大きく依存するため、マシンに搭載する永久磁石の磁気モーメントを変化させることで脱調周波数を制御できる。また、マシンに搭載するねじ状先端部のらせん構造を変化させることで推進速度特性を制御可能であると考えられる。次章では、らせん構造の異なる複数のマイクロマシンを試作し、マシン構造の変化を用いて推進速度特性を制御可能かどうか検討した。

3. ゲル中駆動型磁気マイクロマシンの試作

3.1 素子構成

Fig. 3 に試作したマイクロマシンの概観写真を示す。このマイクロマシンは、直径 0.8 mm、長さ 9 mm の円柱状 NdFeB 磁石に、直径 0.8 mm のねじ状先端部を接着した構造をもつ。NdFeB 磁石はワイヤ放電加工により形成し、直径方向に着磁してある。この磁石の直径方向の残留磁束密度は実測で 9.8 kG であった。先端部は真鍮製であり、Fig. 4 に示すように、らせん構造の異なる 5 種類を精密機械加工により作製した。作製した先端部は、らせんの高さ $R_B = 0.2$ mm、らせんピッチ長さ $\lambda = 0.5$ mm の形状を基本(Ref.)とし、らせん高さの異なる①、②および、ピッチ長さの異

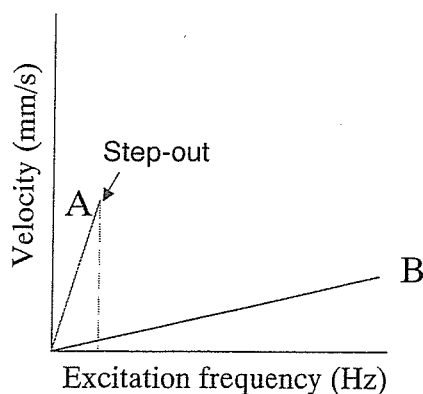


Fig. 2 Relationship between excitation frequency of field and velocity of the machine.

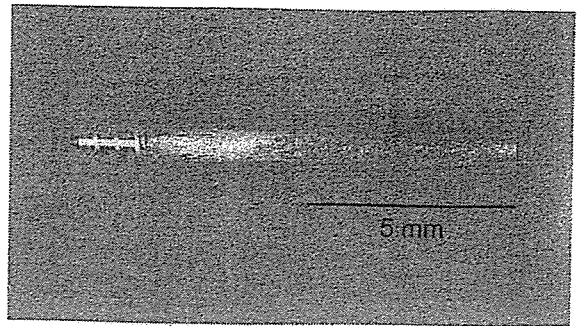


Fig. 3 Fabricated magnetic micro-machine.

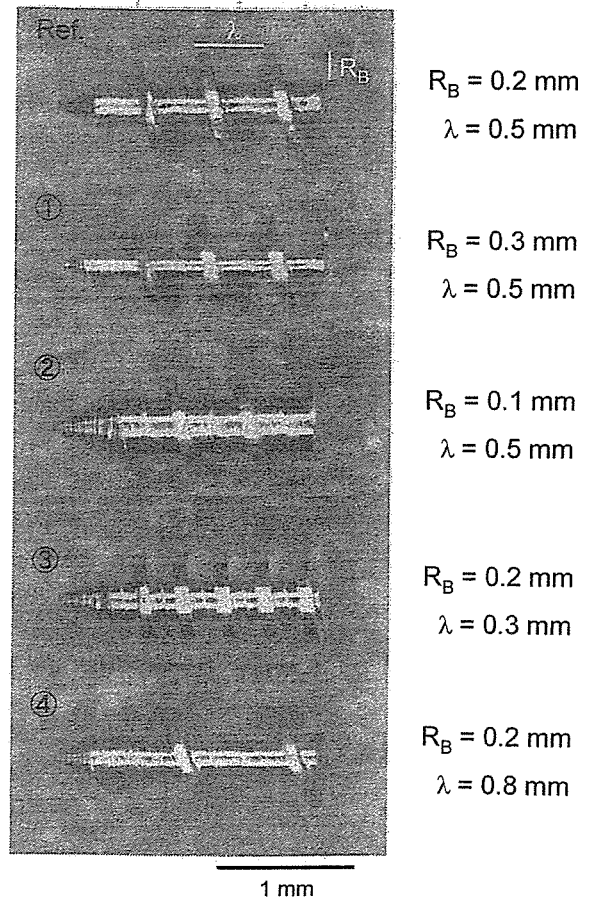


Fig. 4 Five kinds of screw tip.

なる③、④となっている。

以上のマイクロマシンのゲル中における泳動速度特性を調べた。ゲルとして用いたカンテンは細菌培養の培地に用いられるものであり、そのゼリー強度は 300 g/cm^2 であった。ここで、ゼリー強度とは、カンテンのかたさを表す指標であり、10 mm 角のカンテン表面に重りを乗せた際に 20 秒以内にカンテンが破壊される最小重量を表したものである⁷⁾。実験系を Fig. 5 に示す、作製したマイクロマシンをカンテン中にさし込み 2 軸ヘルムホルツコイル中に配置する。このとき、マシンとカンテンの間に隙間ができる

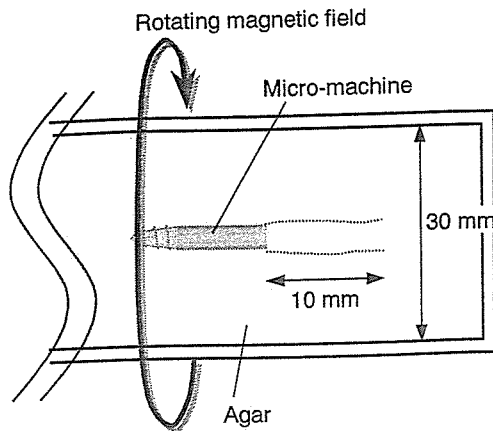


Fig. 5 Top view of the experimental system.

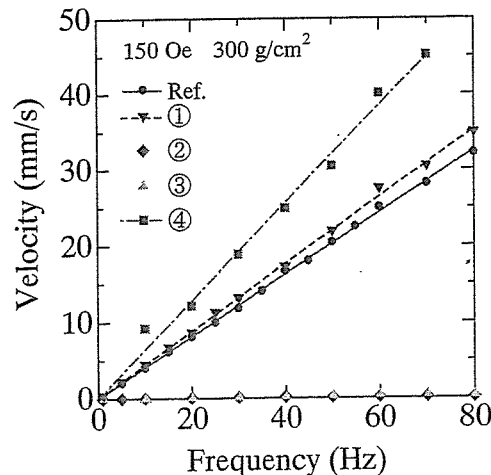
ので、これをなくすために周波数 1 Hz 以下の回転磁界を印加してマシンを全長程度(約 10 mm)推進させた後、停止させる。ここで所望の磁界強度・周波数の回転磁界を印加し、このときのマシンの推進速度を測定した。

3.2 推進速度特性

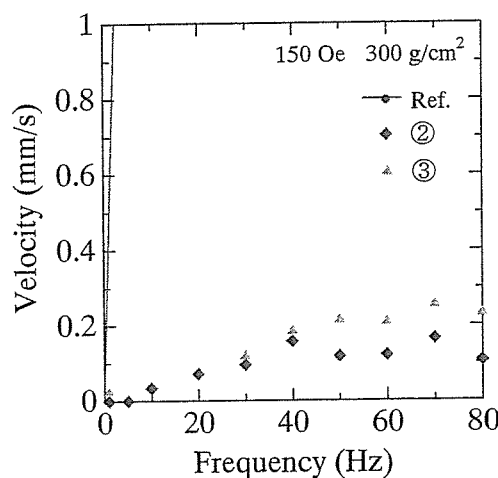
試作したマイクロマシンの回転磁界周波数に対する推進速度の関係を Fig. 6 に示す。Fig. 6 (b)は(a)と同じ実験結果の低速度側を拡大したものである。磁界強度は 150 Oe とした。測定は 4 回以上行い、図中のプロットはその平均値である。5 種類すべてのマシンについて、実験に用いた電源の限界である 80 Hz まで脱調の現象は見られなかった。基本構造の Ref. のマシンに対して、らせん高さの大きい①およびらせんピッチ長さの大きい④のマシンは推進速度が大きくなっている。対照的に、らせん高さあるいはピッチ長さの小さい②と③のマシンは、推進速度が著しく低下している。②と③のマシンの速度は 0 ではなく、Fig. 6 (b)に示すように 0.2 mm/s 程度の速度で推進可能であることがわかる。

マシンの推進速度がらせん形状に大きく依存する原因について考察する。本マイクロマシンは、カンテンの中を回転しながら、ねじをきるように推進する。このとき、らせんピッチが長い場合は、一回転あたりの推進距離が大きくなり、その結果として、速度が大きくなると考えられる。また、らせん高さが大きい場合には、周辺のゲルとかみ合う力が大きくなり、それに伴い、推進速度が大きくなったと考えられる。逆にらせん高さおよびピッチが小さい場合には、周辺のゲルとかみ合うことができず、マシンはゲル中で空転するような状態になり、速度が著しく減少してしまったと考えられる。これらの詳細については、今後らせん形状とマシン駆動特性の関係を詳しく検討し、説明する必要がある。

本節の結果から、マシンのらせん形状が推進速度特性に与える影響は非常に大きいことが明らかになった。このことは、マシンのらせん構造を変えることで、その推進速度特性を制御できることを意味している。



(a) Ref. and ① to ④



(b) ② and ③

Fig. 6 Relationship between frequency of the field and velocity of the micro-machines.

4. 複数のマイクロマシンの選択的駆動

前節で示した、特性の異なる Ref. と②の 2 種類のマシンを用いて選択的駆動を試みた。Ref. の先端部を、直径 0.8 mm、長さ 6 mm の NdFeB 磁石に接着した。また、②の先端部は、直径 0.8 mm、長さ 9 mm の NdFeB 磁石に取り付けた。Ref. の磁石を短くしたのは、脱調周波数を低くするためである。前節と同じカンテン中において、これらのマシンを 120 Oe の回転磁界で駆動した場合の推進速度特性を Fig. 7 に示す。磁石の体積を小さくし、磁気モーメントを減少させた Ref. のマシンは、脱調を生じる周波数が 1 Hz と劇的に低下し、その後推進速度は急激に減少した。この原因については現在検討中である。対して、②のマシンは、80 Hz まで脱調することなく推進した。この図からわかるように、1 Hz の回転磁界では Ref. のみが推進し、80 Hz では②のみが推進すると考えられる。同一のカンテンに前述の 2 種類のマシンを差し込み、1 Hz および 80 Hz の回転磁界を交互に印加した様子を撮影した結果を Fig. 8 に示す。この実験において、マシンの発生する磁界が互いに影

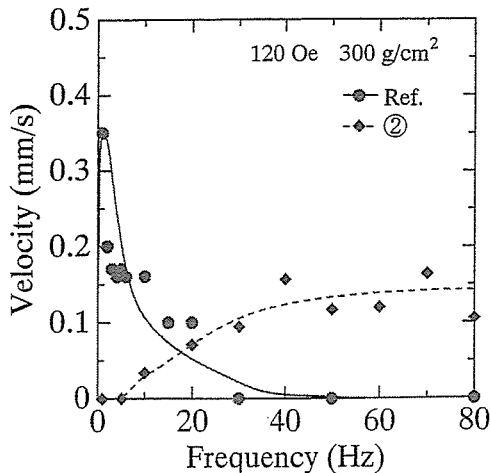


Fig. 7 Frequency dependence of machine velocity.

響を及ぼすことが懸念されるため、2つのマシン間の距離を、互いの影響がないことを確認できた5mmとした。同図から、1Hzの回転磁界を印加した場合は、両方のマシンが同期回転するが、Fig. 7に示す速度特性によりRefのマシンのみが推進し、80Hzの場合には、Refのマシンは脱調し、②のマシンのみが推進している様子がわかる。以上、複数の磁気マイクロマシンを選択的に駆動可能であることを実験的に確認できた。

5. まとめ

18Gの注射針の内径以下に小型化した5種類の磁気マイクロマシンを試作し、その推進速度特性について検討を行った。また、推進速度特性の異なる2種類のマイクロマシンを使用して、複数のマシンの選択的駆動を試みた。その結果、特性の異なるマシンに対して、印加回転磁界の周波数を変えることで、複数のマシンを選択的に駆動できることを実験的に示した。また、マシンのらせん形状が推進速度特性に与える影響が大きいことを示した。このことは、マシン形状を変化させることで、推進速度特性を制御できることを意味している。

今後、マシンの形状が駆動特性に与える影響について検討を行い、マシンの設計法を確立する必要がある。また、本研究では1次元のみの駆動を試みたが、本マイクロマシンは、回転磁界の回転面を変えることで、その推進方向を3次元的に制御できると考えられる。この考えに基づき、今後、ゲル中における推進方向の制御ならびに複数個駆動について検討を行う予定である。

謝辞 本研究の一部は、医薬品副作用障害救済・研究振興調査機構「保険医療分野における基礎研究振興事業」の補助を受けて行った。

文 献

- 1) M. Hiraoka: *BME*, 6, 40 (1992).
- 2) H. Matsuki and K. Murakami: *IEEE Trans. Magn.*, 21

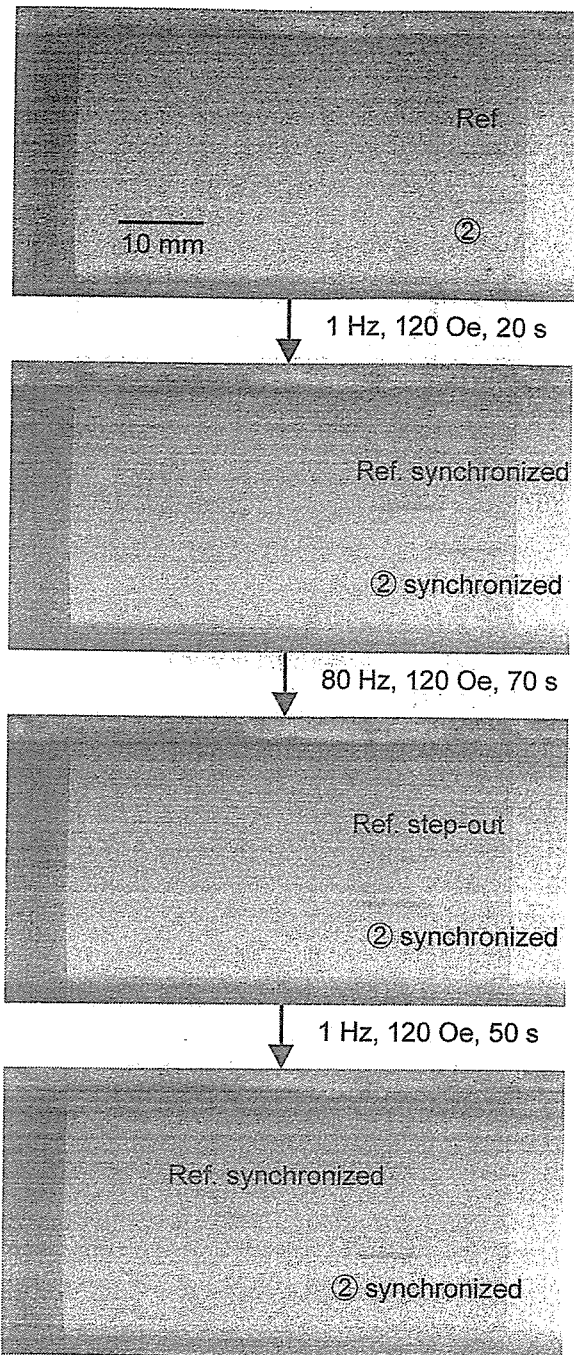


Fig. 8 Individual operation of multiple micro-machines.

- 1927 (1985).
- 3) T. Yasuda, I. Shimoyama and H. Miura: *Proc. The 7th International Conference on Solid-State Sensors and Actuators*, p. 42 (1994).
- 4) T. Honda, K. I. Arai, and K. Ishiyama: *IEEE Trans. Magn.*, 32, 5085 (1996).
- 5) M. Sendoh, K. Shimasaki, K. Ishiyama, M. Inoue, and K. I. Arai: *J. Magn. Soc. Japan*, 23, 1657 (1999).
- 6) K. Ishiyama, M. Sendoh, A. Yamazaki, and K. I. Arai: *Sensors and Actuators*, A 91, 141 (2001).
- 7) T. Sakazaki et al: *Shin Saikin Baichigaku Koza*, p. 158 (Kindai Publishing, Tokyo, 1986).

2001年10月9日受理, 2002年1月17日採録

スパイラル型磁気マイクロマシンの始動特性

Starting Characteristics of Spiral-Type Magnetic Micro-Machine

仙道雅彦・石山和志・山口正洋・荒井賢一

東北大学電気通信研究所、仙台市青葉区片平 2-1-1 (〒980-8577)

M. Sendoh, K. Ishiyama, M. Yamaguchi, and K. I. Arai

Research Institute of Electrical Communication, Tohoku University, 2-1-1 Katahira, Aoba-ku, sendai 980-8577

Magnetic micro-machines composed of cylindrical bodies with magnets and spiral blades, can be made to swim in liquid when a rotational magnetic field is applied. In this study, starting characteristics of a micro-machine were examined theoretically and experimentally. The starting characteristics depended on the kinematic viscosity of the liquid and the machine's moment of inertia. We demonstrated that the micro-machine could start in a liquid having a kinematic viscosity of 5 mm²/s despite sudden application of an external rotational field of 125 Hz, because the machine's moment of inertia was very small.

Key words: magnetic micro-machine, rotational magnetic field, magnetic moment, starting characteristic, step-out frequency, kinematic viscosity

1. はじめに

マイクロマシン技術は従来の機械では困難であった局部領域や極限領域での作業を可能にするものであり、発電および工場施設のメンテナンスシステムや医療応用システム等への応用が期待されている^{1),2)}。磁気マイクロマシンは、エネルギー供給や操作のためのケーブルを必要としないことから、生体内で診療を行う医用マイクロロボットのアクチュエータとして非常に魅力あるものといえる。医用マイクロロボットの実現において、生体の主成分が血液や体液といった液体であることから、泳動機構の検討が不可欠といえる。

我々は先に、磁気力を駆動源とする、らせん形状を有する微小泳動機構を提案し、これが小型化に有利であることを示した³⁾。このらせん構造を基礎として、積載物を搭載可能なスパイラル型磁気マイクロマシンを開発し、これが幅広い粘性の液体中で泳動可能であることを示した。また、泳動しているマシンが流体から受ける力の解析手法を確立し、最適なマシン形状について検討を行った^{4),5)}。

スパイラル型磁気マイクロマシンは、同期モータの原理で回転し、その回転を推進力に変換して液体中を泳動する。一般に自己始動が困難とされる同期モータと異なり、本マイクロマシンは、80 Hz(4800 rpm)の回転磁界を突然印加しても始動可能であり、この原因は明らかになっていなかった。また、マシン周辺は液体で満たされており、一般の同期モータにおける風損に相当する液体から受ける抵抗が

大きく、無視できないと考えられる。そこで本報では、スパイラル型磁気マイクロマシンの回転運動の運動方程式を導出し、液体から受ける抵抗や慣性力がマシンの回転運動、特に始動特性に与える影響について検討を行った。

2. 計算方法

2.1 泳動型磁気マイクロマシンの素子構成

Fig. 1 に本研究にて検討を行った、泳動型磁気マイクロマシンの概略図を示す。このマイクロマシンは駆動力発生用の永久磁石、推進力発生用のらせん状に加工されたワイヤ(これをブレードと呼ぶ)、および積載物の搭載を可能にするパイプ状の胴体から構成される。磁石の最大エネルギー積は 50 kJ/m³ (6.3 MGOe)、残留磁束密度は 0.64 T であった。また、作成したマシンの質量は 68 mg であった。このマイクロマシンに外部から、マシン軸方向に対して垂直な面内に回転磁界を印加すると、磁石は磁気トルク T_m を受けて同期電動機と同じ原理で回転する。マシンが液体中で回転すると、マシン周辺の液体に速度および圧力の分布が生じ、その結果、ブレード前後の圧力差によってマシンは推力を得て液体中を推進する。

動粘度 5 および 100 mm²/s のシリコンオイル中における本マイクロマシンの脱調周波数の測定結果を Table 1 に示す。この実験において、マシンは、Fig. 2 に示すように、両端の磁石の中心にある直径 0.35 mm の穴に直径 0.06 mm のワイヤを通し、内径 15 mm のガラス管の中央に吊るされている(Fig. 2)。これは、マシンが重力の影響により沈んでしまい、ガラス管の内壁と接触することを防ぐためである。Fig. 2 のガラス管を 2 軸ヘルムホルツコイルの中心に配置し、4 kA/m (50 Oe) の回転磁界を突然印加した。Table 1 に示す脱調周波数を超えるとマシンは回転磁界の印加に同期して回転を始めることができず、推進速度は急

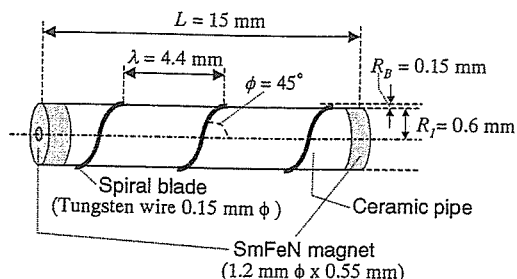


Fig. 1 Schematic of micro-machine.

Table 1 Kinematic viscosity dependence of step-out frequency.

Kinematic viscosity	Step-out frequency
5 mm ² /s	120 Hz
100 mm ² /s	55 Hz

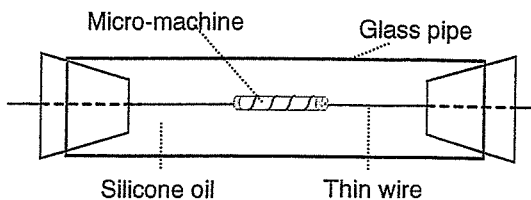


Fig. 2 Experimental System.

激に低下する⁴⁾。

2.2 運動方程式の導出

磁気トルク T_m [Nm]は磁石の磁気モーメント M [Wb·m]と外部回転磁界の強度 H [A/m]のなす角、すなわち内部相差角を δ として、

$$T_m = MH \sin(\delta) \quad (1)$$

と表される。ここで、Fig. 3のように、軸方向からマシンを見たとき、マシンの回転角を θ 、外部磁界の回転角速度を ω とすると、 δ は式(2)で表される。

$$\delta = \omega t - \theta \quad (2)$$

マシンが回転しつつ液体中を推進する際、周囲の液体から負荷トルクを受ける。先に我々が行ったシミュレーション手法⁵⁾を用いて、動粘度5および100 mm²/sの液体中において、マシンが受ける負荷トルクを計算すると、Fig. 4に示すように、マシンの回転速度に比例する。比例定数を D_f とすると、動粘度5 mm²/sの液体中では 0.368×10^{-9} Nms, 100 mm²/sの液体中で 0.764×10^{-8} Nmsになる。ここで使用したシミュレーション手法は、マシンが回転しながら推進した場合の流体の流れ場から、マシンが受ける力を求めるものであり、マシン直進運動の影響は D_f に含まれると考えられる。このとき、マシン回転の運動方程式は、

$$MH \sin(\omega t - \theta) = J \frac{d^2\theta}{dt^2} + D_f \frac{d\theta}{dt} \quad (3)$$

となる。ここで、 J [kgm²]はマシン回転軸まわりの慣性モーメントであり、マシン質量を G [kg]、半径を R [m]とし、マシンの密度が一定と仮定すると以下ようになる。

$$J = \frac{GR^2}{2} = 1.22 \times 10^{-11} \text{ [kgm}^2\text{]} \quad (4)$$

(3)式をルンゲ-クッタ法により数値計算し、本マイクロマシンの始動特性について検討を行った。時間 $t=0$ で周波数 $f(=\omega/2\pi)$ 、強度 $H=4$ kA/m (50 Oe)の回転磁界を静止して

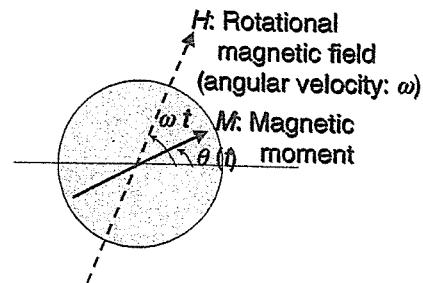


Fig. 3 Relationship between magnetic moment of micro-machine and rotational field.

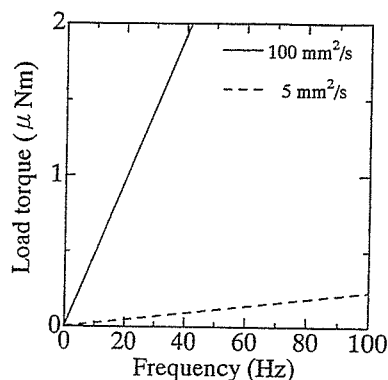


Fig. 4 Load torque versus rotation frequency of the machine.

いるマシンに印加するものとし、 $t=0$ におけるマシンの角速度 $d\theta/dt$ および回転角 θ は0とした。

3. 計算結果

3.1 実験結果との比較

Fig. 5に動粘度5 mm²/sの液体中における δ および θ の時間に対する推移を示す。Fig. 5 (a)から、この液体中において、周波数200 Hzの回転磁界を静止しているマシンに突然印加した場合も、 δ が約8.8°に収束し、マシン回転が外部磁界に同期することが分かる。始動直後のマシン回転角 θ の推移を見ると、 δ の振動すなわち磁気トルクの振動に従って θ は外部磁界の回転角 ωt に平行な直線に沿って振動することが分かる(Fig. 5 (b))。 θ の振動は δ の振動とともに減衰する。これに対して、210 Hzの回転磁界を印加した場合の計算結果を見ると、 δ は微小な振動をしながら増加しており、マシン回転が外部回転磁界に同期できていないことが分かる(Fig. 5 (c))。このときのマシン回転角の推移を見ると、 δ とともに振動しながら外部磁界に対して著しく低い速度で正方向に回転している(Fig. 5 (c))。

動粘度100 mm²/sの液体中における、始動特性の計算結果をFig. 6に示す。周波数60 Hzまでの回転磁界の印加では、 δ は振動することなく一定値に収束しており、マシンは同期回転することが分かる。61 Hzになると、 δ は階段状に単調増加し、このときのマシン回転角をみると、 δ のステップ毎にマシンはわずかに逆回転をするため、外部磁界の同期から外れることが分かる。

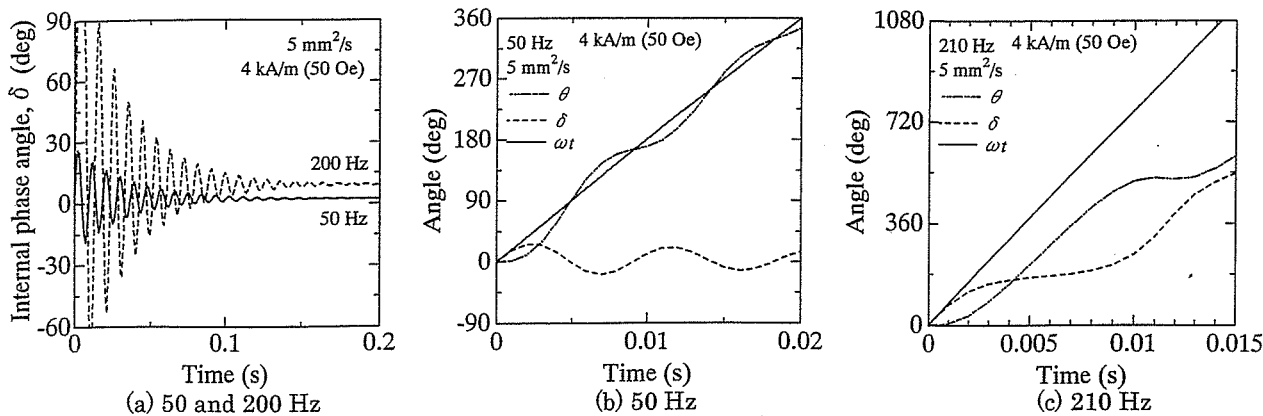


Fig. 5 δ and θ as a function of time ($5 \text{ mm}^2/\text{s}$).

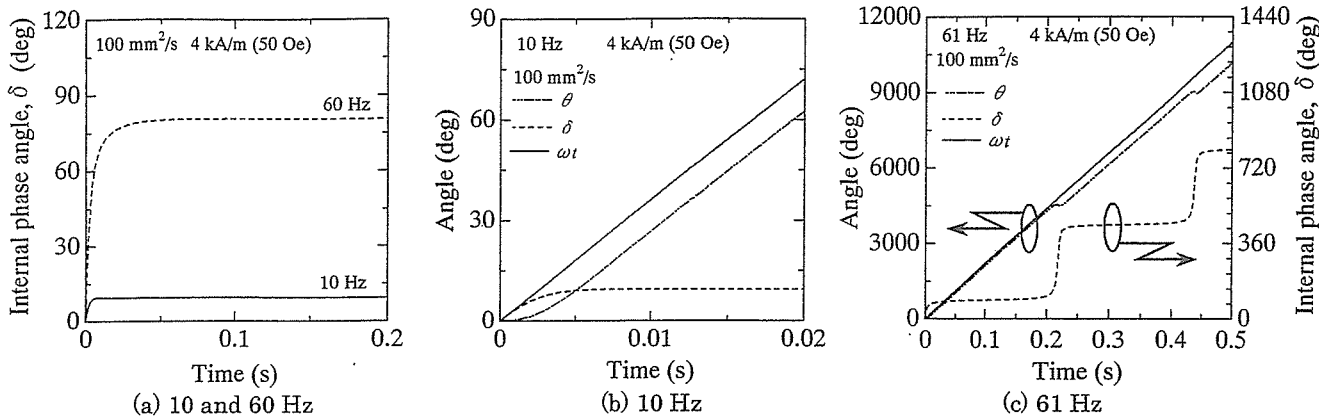


Fig. 6 δ and θ as a function of time ($100 \text{ mm}^2/\text{s}$).

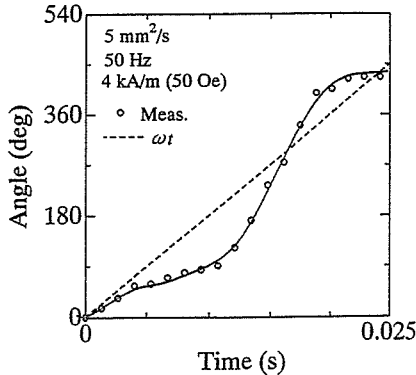
以上の計算結果は、動粘度 $5 \text{ mm}^2/\text{s}$ の液体中では 200 Hz 、 $100 \text{ mm}^2/\text{s}$ の液体中では 60 Hz 付近で、脱調周波数が現れることを意味している。粘性の高い液体中では、マシンが液体から受ける負荷トルクが大きくなるため、脱調周波数が低下するといえる。Table 1 に示した脱調周波数の実験結果において、脱調周波数は $5 \text{ mm}^2/\text{s}$ および $100 \text{ mm}^2/\text{s}$ の液体中でそれぞれ 120 Hz 、 55 Hz であり、計算結果より小さな値となっている。これは、実験において、マシンとワイヤとの間に生ずる摩擦が原因であると考えられる。計算において、 δ の収束値は、 $5 \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 200 Hz で 8.8° 、 $100 \text{ mm}^2/\text{s}$ 、 60 Hz で 80° であり、マシン始動の際、回転磁界の周波数を準定常的に上げていくなどの方法を使えばさらに高い周波数まで同期回転可能であると考えられる。

前述の解析結果を確かめるため、始動時におけるマシン回転角の推移を実験的に調べた。5 および $100 \text{ mm}^2/\text{s}$ のシリコンオイル中において、始動時のマシン回転の様子をハイスピードカメラでスローモーション撮影し、その映像から始動時のマシン回転角を測定した。実験における、ハイスピードカメラによる撮影は、磁界印加の直前から行い、その映像において、マシンが動き出したときを $t=0$ の点とした。Fig. 7 に動粘度 $5 \text{ mm}^2/\text{s}$ の液体中における実験結果を示す。同図には、参考のために外部回転磁界の回転角 ωt を示している。ただし、 $t=0$ における、マシンの磁気モーメントと外部磁界との位相差を測定することは困難であっ

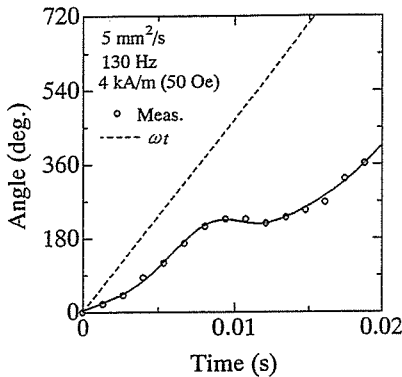
たため、 $t=0$ では ωt 、 θ とも 0 としている。周波数 50 Hz の回転磁界を印加した場合、マシンの回転は Fig. 7 (a) に示すように振動したが、その後回転磁界と同期して回転した。この結果は、前述の計算結果と定性的に一致している。一方、 130 Hz の回転磁界印加では、マシン回転は回転磁界の同期からはずれ、振動していることが分かる (Fig. 7 (b))。動粘度 $100 \text{ mm}^2/\text{s}$ の液体中では、 10 Hz の回転磁界印加では振動することなくマシン回転が一定速度に収束し、対して、 60 Hz の磁界印加では、ある周期で逆回転をしつつ、回転し続けた (Fig. 8)。この実験結果も解析結果と定性的に一致している。以上、本マイクロマシンの回転運動が (3) 式の運動方程式で記述できることが示された。

3.2 マシン始動の条件

本節では、慣性モーメント J および液体から受ける抵抗 D_f の変化に対する内部相角 δ の振る舞いを (3) 式を解くことで調べ、マシンが始動可能な条件について検討を行った。回転磁界の周波数 1 Hz および 50 Hz における、 δ の振る舞いを Fig. 9 に示す。磁界強度 H は 4 kA/m (50 Oe) とした。図中、斜線の領域は、 δ が一定値に収束し、マシンが始動可能であることを示している。 1 Hz の回転磁界印加では、 $J < 10^{-5} \text{ kgm}^2$ 、 $D_f > 0 \text{ Nms}$ の領域でマシンは始動可能であるのに対し、 50 Hz では、始動可能な領域が減少していることがわかる。本マイクロマシンは、慣性モーメントが 10^{-11} kgm^2 オーダと非常に小さいため、 50 Hz の回転磁界を突然



(a) 50 Hz



(b) 100 Hz

Fig. 7 θ as a function of time.

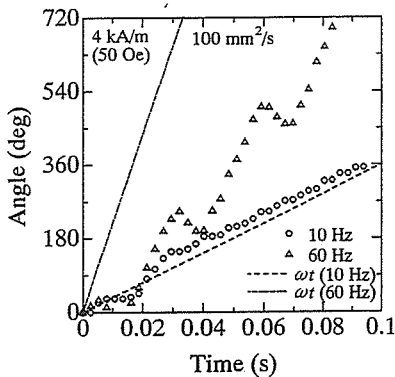


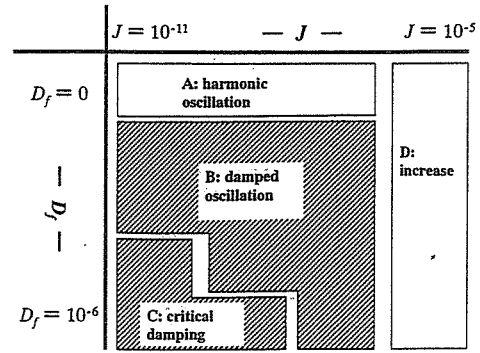
Fig. 8 θ as a function of time.

印加しても始動可能であるといえる。また、マシンが液体から受ける負荷が大きくなる、すなわち液体の粘性が高くなると、50 Hz では始動できない。この結果は、液体の粘性が高くなると、マシンの始動可能な周波数が低くなることを意味している。

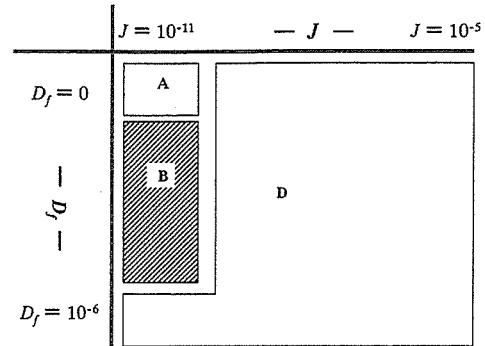
4. まとめ

泳動型磁気マイクロマシンの回転運動に関する運動方程式を導出し、マシン始動特性について検討を行った。本研究で得られた知見を以下にまとめる。

- (1) 導出した運動方程式による計算結果は、実験結果と定性的に一致し、本マイクロマシンの回転運動を記述できることを示した。



(a) 1 Hz



(b) 50 Hz

Fig. 9 Starting characteristic dependence of J and D_f

- (2) 本マイクロマシンが、一般的な同期モータと異なり、比較的高い周波数においても自己始動可能であるのは、マシンの慣性モーメントが非常に小さいためであることを示した。
- (3) マシン始動の際、回転磁界の周波数を準定常的に上げていくなどの方法を使えばさらに高い周波数までマシンは同期回転可能であることを示した。
- (4) 本マイクロマシンが始動可能な最大の周波数は、液体の粘性およびマシンの慣性モーメントで決まり、解析的に算出可能であることを示した。

謝辞 本研究を遂行するにあたり、有益なご指導を頂いた東北大学大学院工学研究科電気・通信工学専攻、一ノ倉理教授に感謝致します。本研究の一部は、医薬品副作用障害救済・研究振興調査機構「保険医療分野における基礎研究振興事業」の補助を受けて行った。

文献

- 1) T. Tsunemi: *Science of Machine*, 46, 65 (1994).
- 2) I. Fujimasa: *Clinical Engineering*, 10, 3 (1999).
- 3) T. Honda, K. I. Arai and K. Ishiyama: *IEEE Trans. Magn.*, 32, 5085 (1996).
- 4) M. Sendoh, K. Shimasaki, K. Ishiyama, M. Inoue, and K. I. Arai: *J. Magn. Soc. Japan*, 23, 1657 (1999).
- 5) M. Sendoh, N. Ajiro, K. Ishiyama, M. Inoue, T. Hayase and K. I. Arai: *J. Robotics and Mechatronics*, 12, 165 (2000).

2001年10月9日受理, 2002年1月17日採録

スパイラル型磁気マイクロマシンの3次元泳動特性解析

Three-Dimensional Analysis of Swimming Properties of Spiral-Type Magnetic Micro-Machines

山崎彩・仙道雅彦・石山和志・早瀬敏幸*・荒井賢一

東北大学電気通信研究所, 仙台市青葉区片平 2-1-1 (〒980-8577)

*東北大学流体科学研究所, 仙台市青葉区片平 2-1-1 (〒980-8577)

A. Yamazaki, M. Sendoh, K. Ishiyama, T. Hayase*, K. I. Arai

Research Institute of Electrical Communication, Tohoku University, 2-1-1 Katahira Aoba-ku Sendai 980-8577

*Institute of Fluid Science, Tohoku University, 2-1-1 Katahira Aoba-ku Sendai 980-8577

The basic equations of incompressible viscous fluid flow were integrated using the three-dimensional finite volume method. We calculated the flow field around the micro-machine was to estimate the swimming velocity, thrust, drag, and load torque of a spiral-type magnetic micro-machine. The swimming properties of the micro-machine were analyzed theoretically. We obtained good agreement was between the experimental and theoretical results, on which basis we judged a technique for three-dimensional analysis to be established.

Key words: micro-machine, spiral blade, rotating magnetic field, finite volume method

1. はじめに

従来困難であった微小領域での作業を可能とするマイクロマシンの応用先に、低侵襲医療が考えられる。低侵襲医療において生体内をワイヤレス駆動、制御可能な磁気マイクロマシンは魅力的なものといえる。このようなマイクロマシンを実現するためには、マイクロマシンの移動環境が生体内の体液や血液中であることを考えると、泳動機構の検討は必要不可欠といえる。

我々は先の研究で Fig. 1(a)に示すスパイラル型構造の泳動型磁気マイクロマシンを開発した^{1,2)}。このマシンは磁石とスパイラル形状のワイヤから構成され、マシン軸に垂直な面内回転磁界を印加することによりマシンが回転して推進する。加えてこのマシンの泳動特性を解析するために、有限体積法を用いたスパイラル型磁気マイクロマシンの2次元泳動特性解析法を用いて検討し¹⁾、マシン形状、解析方法が幅広いレイノルズ数 ($Re=10^{-7}\sim 10^3$) 条件で利用可能であることを示した^{1,2)}。しかしこの2次元解析では実験値を参考にして決めるフィッティングパラメータが必要となる。従って、マシン設計を行う際、解析のみでマシン設計が行えず、実験を併用して行う必要がある。

本研究では、3次元解析モデルを用いてスパイラル型磁気マイクロマシンの3次元泳動特性解析を行ない、フィッティングパラメータを必要としない解析手法について実験結果と比較し検討した。

2. 3次元泳動特性解析

2.1 マイクロマシン

Fig. 1に本解析、実験に用いたマシンの概略図を示す。(a)に示す Type A は直径 1.2 mm、長さ 15 mm の胴体に高さ 0.15 mm、ピッチ 4.4 mm のブレードから構成される。(b)に示す Type B は Type A の胴体を直径 1.2 mm、長さ 3.8 mm に変更したものである。実験に用いたマシンは、Type A の胴体は直径 1.2 mm、長さ 7.5 mm の NdFeB 磁石の両端にセラミックパイプを接着し、マシン全長を解析と同じ 15 mm にした。この胴体に、直径 0.15 mm のタングステンワイヤをらせん形状に加工して巻きつけた。Type B には直径 1.2 mm、長さ 3.8 mm の NdFeB 磁石を使用した。実験に使用した磁石の残留磁束密度は Type A、Type B それぞれ 0.98, 1.1 T であり、外部から 8, 12 kA/m の回転磁界を印加した。このとき、磁石の磁気モーメントと磁界強度の積から計算される磁気トルクは 66, 58 μNm である。

2.2 2次元解析と3次元解析

Fig. 2に2次元解析モデル、Fig. 3に3次元解析モデルをそれぞれ示す。2次元、3次元解析とも、マシン中心軸を z 軸とし、半径 R_2 のところに外壁を設けた。マシンの推進を模擬するため、マシンを固定し、壁が z 軸方向に推進し、

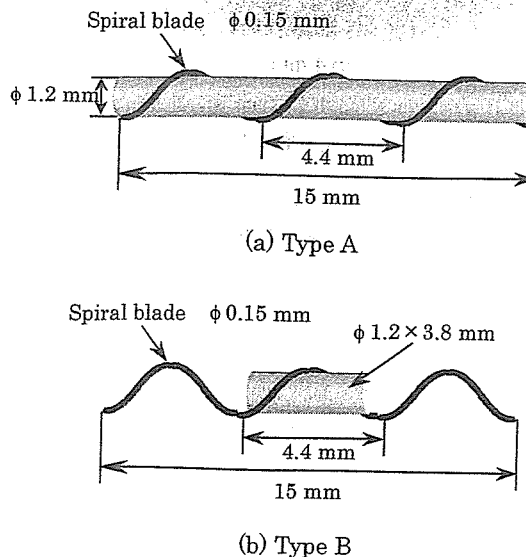


Fig. 1 Schematic view of spiral-type of micro-machine.