

低侵襲穿刺を目指すマイクロ注射針の人工皮膚およびその内部に設けられた人工血管への穿刺の様子的高速X線透過像観察

Observation Using High-Speed X-ray Transmission Image of the Puncture of Microinjection Needle into Artificial Skin and Artificial Blood Vessel Installed Inside It for Minimally Invasive Treatment

青柳 誠司

Seiji Aoyagi

関西大学

Kansai University

微細中空針の人工皮膚穿刺挙動を X 線透過像により観察した。NiTi 針($\phi 0.33$ mm)、PLA 針($\phi 0.09$ mm)、PET 針($\phi 0.08$ mm)を用い、従来針($\phi 0.18$ mm)と比較検討した。また、針を回転させる効果も検証した。実験では PDMS 製人工皮膚にタングステン粉末を混合し、X 線照射による硬化を考慮した穿刺手法を確立した。結果として針の穿刺挙動の可視化に成功したが、皮膚硬化の影響で穿刺時のたわみ量の差異は明確に観察できなかった。今後は改良した針、人工皮膚での再検証が必要である。

キーワード： 超弾性 NiTi 中空針、生体適合性 PLA・PET 中空針、針への回転付与、人工皮膚・血管への穿刺過程観察

背景と研究目的：

通常の可視光では観察できない、微細中空針が皮膚内部に穿刺されて血管にアクセスする様子を X 線透過像により観察する。ここで得られた結果は複数企業と実施している、血糖値検査や小児・医療の分野での低侵襲無痛針の研究開発にフィードバックされる。本研究は糖尿病患者、小児、美容医療の分野における注射の痛みを軽減するための医療デバイス開発に関連している。

現行の最も細い医療用中空針は、外径 0.18 mm (内径 0.09 mm) のテルモ社製「ナノパスニードル」である。この細い針であっても無痛は実現できず、皮膚が変形し血管が針を避けてしまう。このため、さらに細い中空針が必要である。しかし従来の製法ではこれ以上の細径化が困難であり、さらに細径化すると穿刺時に座屈 (折れ曲がり) や折損のリスクが高まる。また内径が小さくなるため流量の確保も難しくなる。

関西大学では、人間が蚊に刺されても痛みを感じないことに着目し、その針の構造と穿刺メカニズムを解明してきた。蚊の針は非常に細く (外径 0.06 mm)、痛点を避けやすい。蚊は皮膚に張力を与える、針を回転・振動させる、という刺し方の工夫をすることで座屈を回避している。これを模倣し細径針を 3 次元微細加工技術を駆使して開発してきた。複数企業との共同研究により、従来のテルモ社のステンレス製微細針とは異なる新たな材料を採用した細径針の開発を進めている。具体的には二九精密機械工業と共同で、NiTi 製の超弾性針 (外径 0.33 mm、内径 0.24 mm) を開発中である。環境問題への対応として、山田精工、メイホー、武蔵野化学研究所と共同で、生分解性プラスチックである PLA (Poly Lactic Acid、ポリ乳酸) 製の細径針 (外径 0.09 mm) の開発に成功した。さらに AIKI リオテックと共同で、PET (Polyethylene Terephthalate) 製の中空針 (外径 0.08 mm) の開発も進めている。これらのプラスチック針は、金属に比べて材料剛性が低いいため、そのまま皮膚に穿刺すると座屈するおそれがある。そこで、蚊の穿刺方法を模倣して、針を ± 180 度で往復回転させながら穿刺を行うデバイスを作製し、皮膚に穿刺することに成功した。これらの細径針を用いることで血管に刺さり易くなり、採血が容易になると期待される。

しかし、これらの微細針の評価はいまだできていない。透明な皮膚モデルを使用し可視光で観察しようとしても、可視光は容易に屈折・散乱するために明確な針の挙動を評価することはできない。また実験室の X 線イメージング装置では輝度が足りず高空間分解能かつ高時間分解能を達成することができない。外径 0.1 mm 程度の針の形状やその周辺の変形を評価するために空間分解能は 0.005

mm 程度が必要であり、一方で皮膚の裂ける様子を測定するためには時間分解能 0.01 - 0.001 s が必要であると考えている。

そこで、高輝度な白色放射光を用いて撮影した X 線透過像から、微細針を穿刺した際の皮膚表面および血管の変形量と変形挙動を評価することを本課題にて提案する。針が人工皮膚表面を貫く様子や血管を穿刺する様子を、SPRING-8 の施設を利用し X 線透過像 (2D) で観察し、ハイスピードカメラを用いてその挙動を詳細に解析したい。この実験を外径、材質、穿刺方法 (回転など) の異なる微細針に対して実施し、研究開発中の微細針の優位性を明確にすることが本実験課題の目的である。得られた結果は複数企業と実施している血糖値検査や小児・医療の分野での低侵襲無痛針の研究開発にフィードバックされ、新しい低侵襲性微細針の穿刺性能評価と製品性能の向上に繋げることができる。

実験：

試料：

NiTi (形状：中空針、外径 0.33 mm)、PLA (形状：中空針、外径 0.09 mm)、
PET (形状：中空針、外径 0.08 mm)、SUS (形状：中空針、外径 0.18 mm)

実験条件：

上述したような空間分解能と時間分解能を達成するのに、高輝度な白色 X 線が適しているため BL28B2 を選択した。外径 0.18 mm、内径 0.09 mm のステンレス製のマイクロニードルを透過観察するためには 25–30 keV の X 線が必要であり、これらのエネルギー帯を含む白色 X 線の使用が必要である[1]。

実験方法：

放射光白色 X 線およびハイスピードカメラを用いてマイクロニードルが皮膚モデルに刺さる様子の X 線透過像を観察する。検出器はビームラインに既存の X 線イメージングユニット(蛍光体 GAGG 0.01 mm、レンズ f=50mm)に持ち込み機器のハイスピードカメラを接続したものとする。外径 0.1 mm 程度の針の形状やその周辺の変形を評価するために空間分解能 (実効画素サイズ) は 0.0088 mm/pixel とする。皮膚の裂ける様子を測定するために時間分解能は 0.00125s (800 fps) とする。

樹脂製のマイクロニードルと人工皮膚は X 線の吸収コントラストが生じにくいいため、試料と検出器の距離 (カメラ長) を離して屈折コントラストが生じるようにする。カメラ長は、第 1 回の実験では、2.3 m、第 2 回の実験では 0.85 m とする。

使用するマイクロニードルは、テルモ社のステンレス製金属針(比較用)、開発した NiTi 針、開発した PLA 針および開発した PET 針である。

皮膚モデルは、人間の皮膚と同等の硬度になるよう調合した PDMS (Polydimethylsiloxane, シリコーンゴム的一种) 人工皮膚を作製する。

ビームラインに既存の試料位置調整ステージを用いてマイクロニードルを人工皮膚に差し込む。この際のステージの速度は 0.1 mm/s、移動量は 1.5 mm である。測定した動画においてマイクロニードルを穿刺した際の皮膚表面および血管の変形量と変形挙動を定量的に評価する。樹脂製のマイクロニードルに関しては、持ち込み装置である往復回転デバイスに接続し、往復回転がある場合とない場合について評価を行い、往復回転運動の優位性を確認する。

結果および考察：

第 1 回の実験では、PLA 製針を回転させながら、また回転無しで PDMS 製人工皮膚に穿刺を行った。両者とも皮膚へ穿刺される様子が X 線にて観察できたが、両者の差異は見られなかった。PDMS 製人工皮膚が X 線のエネルギーにより穿刺の途中で架橋して、硬化してしまった。このため、針の穿刺により形成された穴が、通常であれば PDMS 製人工皮膚の粘弾性に基いて形状が復元して塞がる場所、これが塞がらないままになってしまった。

次に同じ皮膚を用いて PLA 製の針も穿刺したが、皮膚が硬化してしまっているため、針が刺さる前に折れてしまった。また画像の保存に時間がかかることが判明し、セットアップを早くして、実験の時間を長くをとる必要性を認識した。PDMS 製人工皮膚を交換して行った穿刺実験結果を Fig.1 に示す。交換した PDMS 製 NiTi 針 (回転無し) の穿刺を行ったが、同様の PDMS 製人工皮膚の硬化の理由から、穿刺の途中で針が PDMS 製人工皮膚内で固定されてしまい、抜針時に、針と柄を接続している部分で切断されてしまった。PDMS 製人工皮膚を交換して、テルモ社製針 (回転無し、有り) の穿刺を行った。穿刺に成功し、PDMS 製人工皮膚表面のたわみの様子も観察できた。PDMS 製人工

皮膚を交換して、PET 針の穿刺（回転無し、有り）を行った。PET 針も同様に PDMS 製人工皮膚に刺さることが観察できた。開発した各種の針とテルモ社製の針の穿刺において、PDMS 製人工皮膚のたわみ量は同程度であった。開発した針が細径であるのにもかかわらず、それよりも太いテルモ社製の針と同程度の穿刺性能であるのは、上記したように PDMS 製人工皮膚が X 線照射により固まってしまふことに起因して、条件が実験ごとにばらついてしまったことも要因の一つであると考ええる。

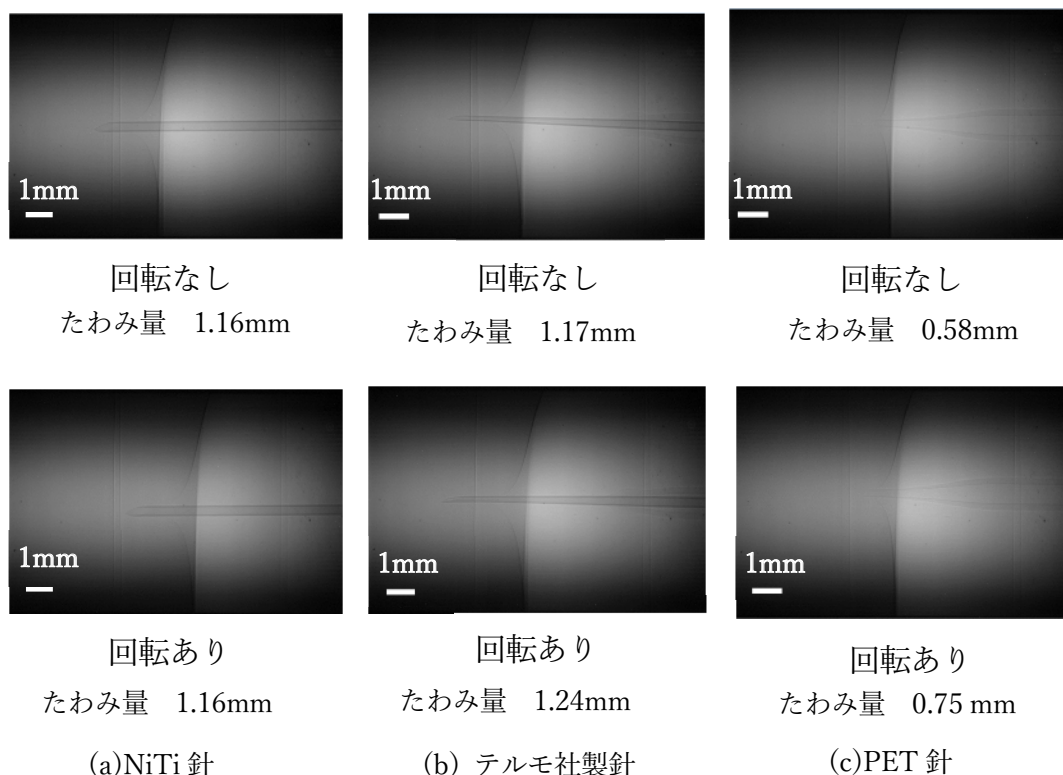
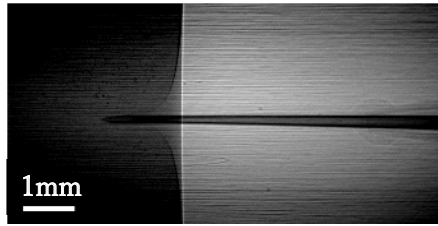
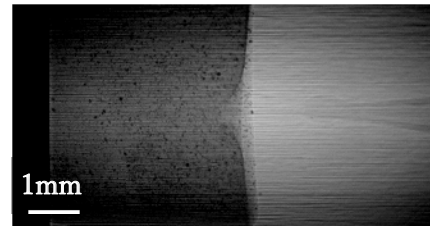


Fig.1 人工皮膚への穿刺実験結果

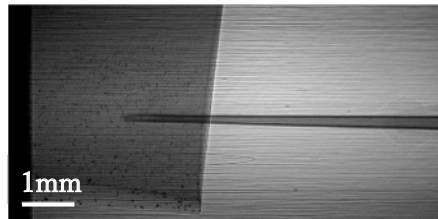
第 2 回の実験では、第 1 回の実験の結果を踏まえ、PDMS 製人工皮膚に粒径 $1\ \mu\text{m}$ 程度のタングステン粉末を 2 種類の濃度（2.5 w%、5 w%）で混合した PDMS 製人工皮膚を用意した。少ない X 線でも針の PDMS 製人工皮膚への穿刺の様子が、金属粉の移動の仕方により判読できるのではないかと期待した。X 線をミラーで反射させることにより特定波長を取り出し、光の強度を弱めることで、PDMS 製人工皮膚の凝固を防ぐことを目的とした。2.5 w%の金属粉入り PDMS 製人工皮膚を用いて、穿刺実験ごとに交換した。穿刺実験結果を Fig.2 に示す。まず、テルモ社製針（回転有り）の穿刺を行った。金属粉およびそれが針の穿刺に伴い動く様子が観察できた。やはり X 線で PDMS 製人工皮膚が固まったためか、針の穿刺は成功したが、PDMS 製人工皮膚のたわみが観察できなかった。同じくテルモ社製針（回転無し）の穿刺を行ったところ、針が PDMS 製人工皮膚に固定されてしまい、前記同様接続部が切断されてしまった。穿刺速度を $0.1\ \text{mm/s}$ から $0.2\ \text{mm/s}$ に変更し、穿刺時間、すなわち X 線露光時間を半分にした。これにより PDMS 製人工皮膚が固まることなく穿刺に成功した。また金属粉があると穿刺の様子がわかりやすいことも判明した。このため 5 w%の金属粉入り PDMS に交換し、同じテルモ社製針を用いて穿刺を行った。結果はさほど変わらなかったため、2.5 w%の PDMS 製人工皮膚に戻して以降の実験を行った。開発した PET 針（回転無し、有り）の穿刺を行った。針の人工皮膚への穿刺に成功したが、細いにもかかわらずテルモ社と同程度の PDMS 製人工皮膚のたわみ量であった。やはり PDMS 製人工皮膚の X 線による硬化による固さのばらつきがあったものと考ええる。



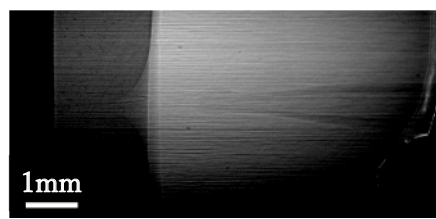
回転なし
たわみ量 0.68mm



回転なし
たわみ量 0.58mm



回転あり
たわみ量 計測不可
(a)テルモ社製針



回転あり
たわみ量 0.67mm
(b)PET 針

Fig.2 金属粉入り人工皮膚への穿刺実験結果

今後の課題：

人工皮膚である PDMS 樹脂が X 線により硬化してしまう問題が生じた。この問題を、X 線強度を弱めることや、皮膚に金属粉を混ぜることにより解決しようと試みたが、成功には至っていない。そのため、開発した細径針（PLA 製、PET 製、NiTi 製）が市販のステンレス製針に対して皮膚に与える力学的な影響が少なく、針穿刺時の痛みの軽減につながるかどうかの判定をするためには少し時間を要するものとする。今後細径針の開発をさらに進めて、X 線観察による評価が真に必要な時に、再度実験を行い、良い成果が出れば、学会発表につなげたい。

参考文献：

[1] 梶原堅太郎, et al.”放射光を用いたマイクロニードルの高時間分解能 CT 観察技術の紹介”, 精密工学会学術講演論文集 2023 年度精密工学会秋季大会, p. 711-712.