

蚊の針のサイズを追求した中空マイクロニードルの微細成形加工

関西大学 システム理工学科

教授 青柳 誠司

(2018年度 一般研究開発助成 AF-2018019-B2)

キーワード：蚊の生体模倣，マイクロニードル，射出成形，回転穿刺

1. 研究の背景と目的

1・1 研究背景

痛みが少ない注射針が医療の現場で望まれている。例えば糖尿病患者は1日数回血糖値検査のために採血を行い、その値に基づいてインスリンを適量皮下投与しなければいけない。このための注射針による皮膚穿刺の際、痛みを伴う。針を細くすることで皮膚上に約1mm間隔で分布している痛覚神経（痛点）を避ける試みが多数行われてきたが（たとえばテルモ社が“痛みの無い注射針”として外径0.18mmのものを商品化している¹⁾）、まだ痛みの軽減の余地がある。一方人間は蚊に刺されても痛みを感じない。これは蚊の針の直径が0.05~0.06mmと現行の注射針に比べて細いこと（外径1/3以下、断面積で1/9以下）、およびその刺し方に原因がある²⁻⁵⁾。血糖値検査においては、バネを用いて針を瞬間的に皮膚に突き刺し、滲んでくる血液を採取している。血管をある程度大きな範囲でランダムに破壊して出血させるのではなく、蚊と同様に浅い血管にアクセスし、そこから必要量のみ採血すれば、痛みの低減が期待できる。

次に、針穿刺時の皮膚のたわみについて考察する。生物（人間、動物）の皮膚は硬い角質層の下に、表皮、真皮があり、それらが極めて柔らかい皮下組織の上に載っている多層構造をしている。このため、針を刺すと角質層を貫けずに皮膚が大きいたわみ（窪み）、「暖簾に腕押し」のようになかなか針が刺さらない。血管も針に押されて変形し、なかなか血管壁に針が刺し入れることができない。それに対して、蚊は全く皮膚をたわませることなく口針を穿刺でき（図1）、血管を変形させることなく口針を刺し入れて吸血できる。申請者らは皮膚への穿刺に際して、蚊が針を往復回転（正負方向の交互回転）させていることの観察に成功した（図2）。予備実験として人工皮膚に直径0.1mmの針を蚊と同じ180rpmの回転速度で穿刺したところ、穿刺抵抗力が大きく低減し、皮膚も窪まないことが確認できた⁶⁾。

申請者は、MEMS、光造形、フェムト秒レーザー等の微細加工技術を駆使し、マイクロニードルの作製を行ってきた。前記したように針を回転させることが大きな効果を持つことを解明した。これを工学的に実現させるには、回転する針をベアリング（玉軸受け）で支える必要があるが、現行の最小のベアリング内径は1mmである。このため針はシャンク（柄）部分を外径1mmで作る必要がある。この径から先端径である0.06mmまで外径を絞ることは、金属

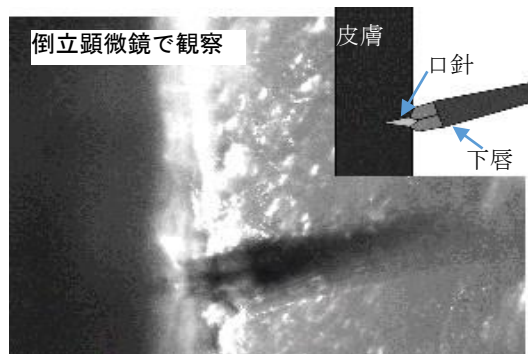


図1 動物皮膚表面（角質層）への蚊の口針の穿刺。皮膚が全く窪まない。



図2 蚊の針の人工皮膚上での回転運動

加工では不可能である（複数の精密プレス加工メーカーに問い合わせた結果）。一方、樹脂の成形加工であれば絞りが可能となる。

1・2 研究目的

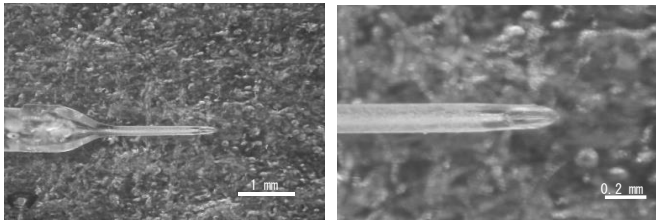
以下の3項目を目的とする。

- ①生分解性プラスチック材料の成形加工により蚊と同じ微小なサイズの中空針を作製する。
- ②金型構造の工夫をし、針先端まで樹脂が充填され、かつ芯材となるピン（後で離型し針の中空部を形成する）が偏心したり折損したりしない最適な成形条件を探索する。
- ③携帯型の針の往復回転穿刺装置に、作製した微細中空針を取り付ける。この装置を用いて、人工皮膚、動物皮膚への針の穿刺・血液の吸引実験を行い、針の信頼性も含めた性能評価を行う。

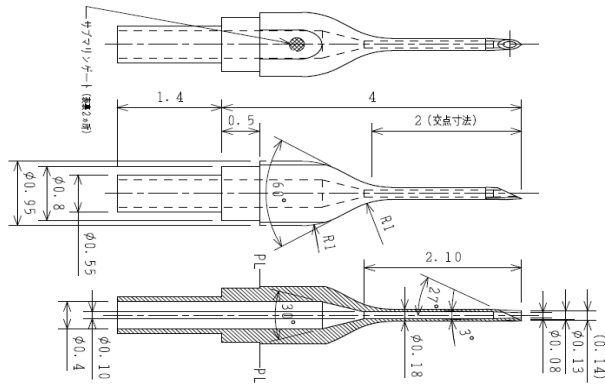
2. PLA 中空針

2・1 針の作製

極小の中空針を作製する際、金属加工では絞り加工に限界があり作製不可である。そこで本研究では、生体適合



a) 全体写真 b) 先端拡大図



c) 設計図

図3 作製した PLA 針

性材料である医療用プラスチック PLA (Poly lactic acid, ポリ乳酸) を用いた射出成形によって針を作製した。成形用金型の設計・製作については協力関係にある成形メーカーとディスカッションの上、寸法・形状を決定した。実際に作成した針を図3に示す。先端径は $130 \mu\text{m}$ である。

2.2 吸水実験

作製した PLA の針が実際に中空構造であるかを確認するために、簡易的な吸水実験を行った。針をガラスパイプを介してポンプに接続し、水滴を吸水した。その結果、詰まることなく吸水に成功した。このことから設計図通り中空であることが確認できた。また、液体をカエル(アフリカツメガエル)の血液に変更して同様の実験を行った場合でも同様に吸引が確認できた。これらのことからこの注射針が実際に採血用として使用可能であるということが確認できた。

2.3 既存の金属針との比較

今回作製した PLA 中空針は既存の金属針と比較して様々な優位点がある。

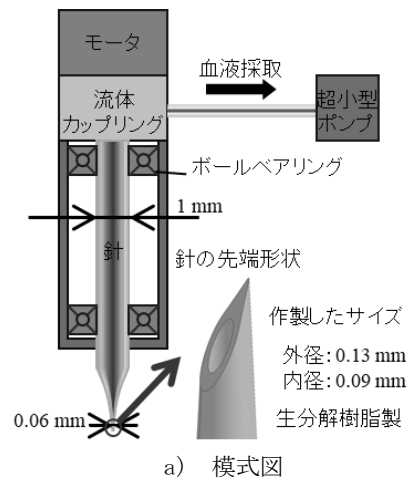
- ① 既存の金属針の先端の外径は最小の商品で $180 \mu\text{m}$ である。一方で今回の PLA 中空針は先端の外径が $130 \mu\text{m}$ でありさらなる細径化に成功した。
- ② 金属針ではプレス加工や絞り加工を用いて細くしている。そのため加工に限界があり細さに限界が存在する。しかし、本注射針は樹脂成形で作製しているため型を作製することができれば、簡単に細くすることができ、細さに限界がない。また、金型に関しては 3D 構造物の転写で作製できるので、先端形状の変更が容易である。
- ③ 既存の金属針は、その材質から焼却廃棄に大きなエネルギーが必要である。しかし、今回の材質である PLA は生

分解性プラスチックでは、使用後に安全に水と二酸化炭素に分解処理することが可能であり、廃棄が容易である。将来的には土中廃棄も検討している。

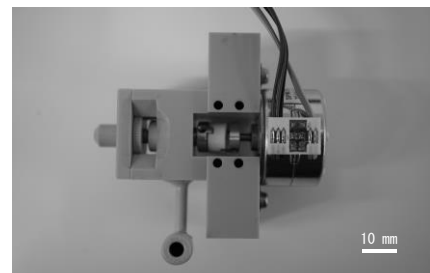
- ④ 金属の注射針は、一部の患者で金属アレルギー反応が出てしまうという課題がある。しかしながら本注射針は、生体適合性樹脂を使用しているため、アレルギーの問題は発生しない。

3. 穿刺デバイス

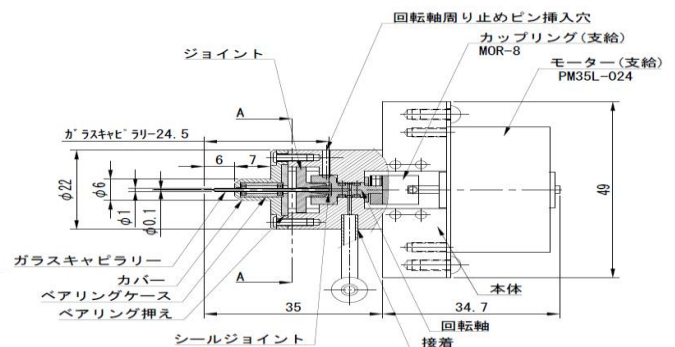
回転動作によって静止摩擦が動摩擦に変わるため、皮膚が受ける抵抗力が低く抑えられる。1章で既に述べたように蚊は、穿刺の際に針をねじりながら穿刺する様子が確認されている。この動作も抵抗力を下げることで、細い針を穿刺しやすくしているものと考えられる。前章で説明した開発した PLA 中空微細針に回転を加える専用の穿刺デバイスを作製した。模式図、設計図、写真を図4



a) 模式図



b) 実物の写真



c) 設計図

図4 作製した穿刺デバイス

に示す。本デバイスは、PLA 針を直径 1 mm のガラスキャピラリーに接続したものを組み込むことができるようになっており、ステッピングモータの回転をカップリングで伝えることで、回転動作が可能になっている。ステッピングモータは Arduino により回転数および回転角の制御が可能である。また、ガラスキャピラリーは流体カップリングでデバイス側面のパイプと接続されており、このパイプをポンプと接続することで、液体の吸引が可能である。デバイスの設計・作製は協力関係にある精密機器メーカーとディスカッションし寸法等を決定し、同社に加工を依頼した。

4. PLA 針の人工皮膚に対する穿刺実験

4.1 実験装置と方法

実験装置の全体像を図 5 に示す。ロードセル（テック技販 TGRV02-2NB）にゴム製の人工皮膚を取り付け、吸着治具で吸着し、電動スライダ（THK KR30）で針を 1.5 mm 穿刺し元の位置に戻す際の穿刺抵抗力を測定し、たわみの様子を実体顕微鏡（Nikon SMZ800N）で観察した。画像はデジタルカメラ（Sony α7）で撮像した。

人工皮膚として Polydimethylsiloxane (PDMS, シリコンゴム的一种) を用い、主剤と硬化剤の割合を 30:1 の比率で混合して、ヤング率を人間と同程度の 0.4 MPa に調整した。また、使用した針は長さ 2 mm の PLA 針である。以上の装置を用いて以下の方法により実験を行った。

- ①吸着治具を PDMS に吸着し、ロードセルを校正する。
- ②電動スライダに穿刺デバイスを固定し、0.1 mm/s の速度で PDMS に向かって 1.5 mm 動かし、穿刺後逆方向に 0.1 mm/s の速さで 1.5 mm 動かして初期位置に戻す。

以上の所作を回転あり、回転なしの 2 条件について行う。その際のロードセルからの抵抗値の時間推移を記録した。また穿刺の様子をデジタルカメラで動画撮影した。

4.2 結果

各条件において 5 回のデータの平均をとった穿刺抵抗力の推移を図 6 に示す。たわみの様子を図 7 に示す。回転なしの場合の最大穿刺抵抗力は 9.3 gf であったのに対して、回転ありの場合のそれは 7.3 gf であり、20%ほどの低減が見られた。たわみに関しては、2 条件どちらの場合でも最大 0.7 mm 程度であった。しかしながら、回転なしの場合広範囲がたわんでいるのに対して、回転ありの場合は針の近傍部分しかたわんでいないことが確認された。蚊が穿刺した際には、たわみはほとんど発生しない。これは、蚊が下唇と呼ばれる部位で皮膚に張力をかけているためではないかと考えている。

5. 皮膚のたわみを抑える吸着治具

現在、上記下唇のメカニズムを解明中であり、FEM 解析を用いた穿刺抵抗力のシミュレーションを行っている⁷⁾。穿刺対象の上面にたわみ防止シートを設け、穿刺対象と完全固着状態とし穿刺対象をたわまなくした場合、穿刺抵抗力が低下する結果が報告されている⁸⁾⁹⁾。このことから、

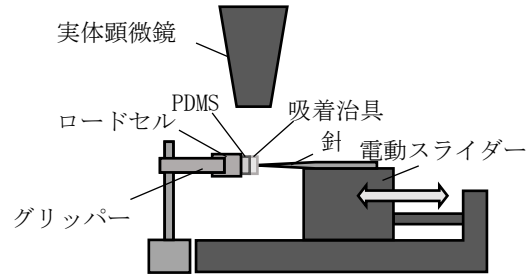


図 5 実験装置

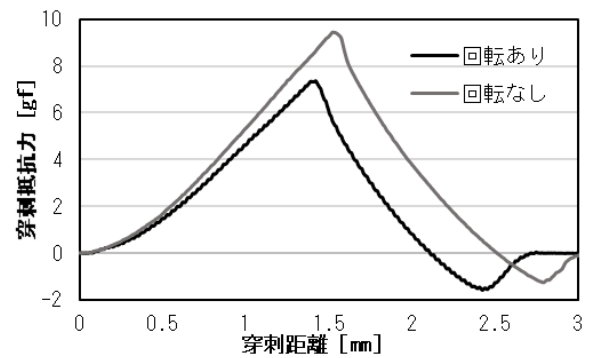
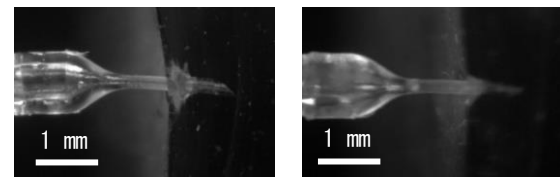


図 6 穿刺距離に対する穿刺抵抗力



(a) 回転なし (b) 回転あり

図 7 たわみの様子

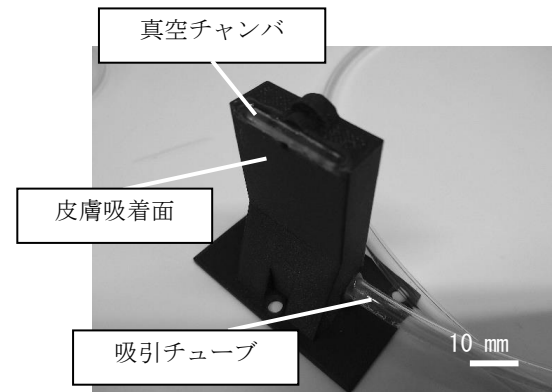


図 8 吸着治具

皮膚のたわみを抑制することで痛み低減につながると考え、皮膚を吸着しながら穿刺することができる吸着治具を作製した。

作製した吸着治具を図 8 に示す。吸着治具は 3D プリンターを用いて描画した後、上面をガラス板にして針の様子が観察できる構造になっている。治具下部に接続されているシリコンチューブでダイヤフラムポンプ (ASONE, GM-20D) から内部を真空吸引して、皮膚を引っ張ることが可能である。この治具を皮膚に押し当てた状態で、穿刺デ

バイスの先端が挿入されることで内部が密閉される構造になっている。

6. 痛み評価のための人体実験

6・1 卓上デバイス

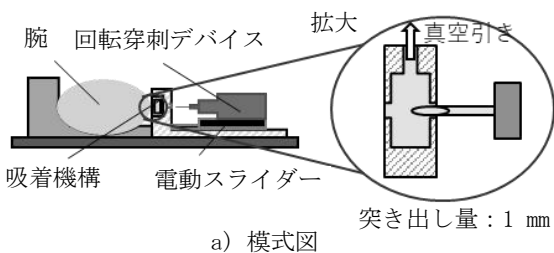
これまでの実験では、穿刺対象に人工皮膚を用いており実際に人が感じる痛みに関しては、そのたわみの量から推察することしかできなかった。そこで、実際の痛みが従来の穿刺と比較してどの程度であるかを検証するために、人体への穿刺実験を行った。従来の穿刺実験系では実験できないため、対人用の穿刺実験系を新たに作製した。定盤の上に人の腕を置くための台座を設け、同じ定盤上に穿刺デバイスを取り付けた小型電動スライダート、吸着治具を配置した。この時、穿刺デバイスの針と吸着治具の穿刺用の穴は同一直線状になるように設計している。図9に人体への穿刺実験の様子を示す。

6・2 実験方法

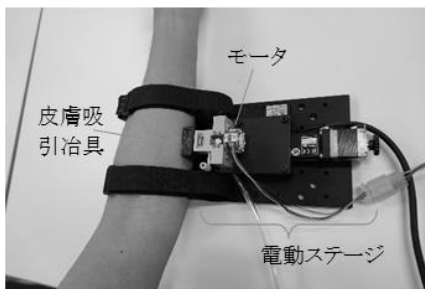
以下の方法により実験を行った。

- ①被験者の腕を固定し、消毒を施す。
- ②吸着治具を腕に吸着させる。
- ③電動スライダを前進させ、皮膚近傍まで針先を接近させる。
- ④条件に応じてデバイスの針を回転させる。電動スライダのプログラムを起動し1mm前進・穿刺したのち1mm後退させる。この間被験者は痛みの具合や、異物感などの感想を詳細に述べる。
- ⑤穿刺終了後被験者は、想像できる最大の痛みを10、無痛を0とするNRS (Numerical Rating Scale) 値で感じた最大の痛みを述べる。
- ⑥使用した針は毎回交換し、その都度観察する。

以上の工程を被験者4人に対して針回転と吸着治具あ



a) 模式図



b) 実際の写真

図9 卓上型穿刺デバイスを用いた痛み評価

りの場合と、どちらも使用しない場合（従来穿刺）について行った。この時、各実験条件は被験者のバイアスを回避するためにランダムに各3回ずつ行った。今回使用した針は、全てPLA中空針である。

6・3 結果

各条件のNRS値を図10に示す。回転吸着ありの場合最大NRS値は3.8、最小NRS値は0.5であった。一方で従来穿刺の場合、最大NRS値は0.5、最小NRS値は0(全く感じない)であった。

従来穿刺と比較して、回転吸着ありにすると痛みが増加するという結果になっている。これは、回転を付与することによって、ごくわずかな針の偏心や、先端の形状の不良によって、痛覚神経への刺激が大きくなっているものと考えられる。しかしながら、医療従事者や被験者へのヒアリングの総意として、従来のワクチン注射は施術者による差はあるものの、およそNRS値6ほどであるという意見をj得ている。このことから、本PLA中空針は従来のステンレス製針と比較して人体への痛みが少ないということが確認できた。

さらに図11に示すように、回転吸着ありでは採血に成功する確率が高いが、回転吸着無しの場合（従来穿刺の場合）、その確率が低い。皮膚を吸着することでたわまなくし、針を回転させて皮膚に刺し入れることで、皮膚の深部まで穿刺が行われ、確実に血管を捉えることができたものjと考える。

また、各被験者の所見として、針穿刺している際と抜い

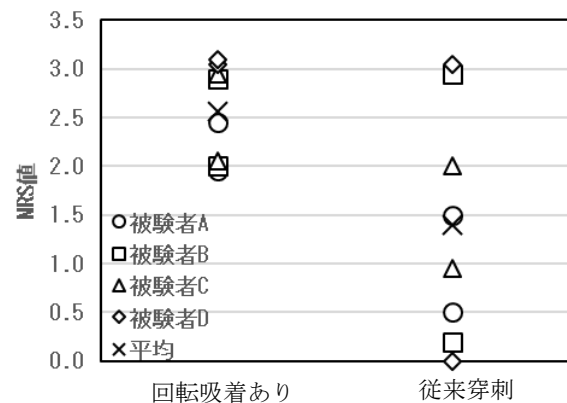


図10 各被験者の痛み (NRS値)

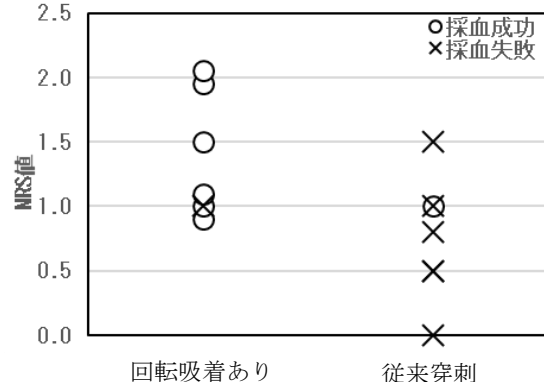


図11 採血結果

ている際に二回痛みを感じるがそれ以外の部分では痛みを感じないという意見があった。これは痛覚神経付近を針先端が通過する時のみに、神経に刺激が与えられているためであると考える。

7. 結び

本研究では、生体適合性樹脂 PLA を用いた射出成形による新たな中空微細針の作製に成功した。この針は既存の金属針における金属アレルギー、廃棄コスト、細径化限界などの様々な課題の解決が見込める。さらに、人体への穿刺実験の結果から、従来の金属針での穿刺より低侵襲で痛みが低いことが判明した。

参考文献

- 1) テルモ社ホームページ <http://www.terumo.co.jp/>
- 2) S. Aoyagi, H. Izumi, and M. Fukuda : Biodegradable Polymer Needle with Various Tip Angles and Consideration on Insertion Mechanism of Mosquito's Proboscis, *Sensors & Actuators*, **A143**, 1 (2008) 20-28.
- 3) H. Izumi, M. Suzuki, S. Aoyagi, and T. Kanzaki : Realistic imitation of mosquito's proboscis: Electrochemically etched sharp and jagged needles and their cooperative inserting motion, *Sensors and Actuators*, **A165**, 1 (2011) 15-123.
- 4) M. Suzuki, T. Sawa, T. Takahashi, and S. Aoyagi : Fabrication of Microneedle Mimicking Mosquito Proboscis Using Nanoscale 3D Laser Lithography System, *Int. J. Automation Technology*, **9**, 6 (2015) 655-661.
- 5) M. Suzuki, T. takahashi, S. Aoyagi : 3D Laser Lithographic Fabrication of Hollow Microneedle Mimicking Mosquitos and Its Characterisation, *Int. J. Nanotechnology*, **15**, 1 (2018) 157-173.
- 6) 山田雅大, 高橋智一, 鈴木昌人, 青柳誠司, 細見亮太, 福永健治, 歌 大介, 高澤知規 : マイクロニードルを用いた新しい採血方法の提案 - 往復回転運動の利用, 血管可視化 -, 2018 年度精密工学会 学術講演会論文集, (2018) 531-532.
- 7) 山本峻己, 高橋智一, 鈴木昌人, 青柳誠司, 長嶋利夫, 功力厚志, 千代延真, 黒岩健 : 蚊の口針のメカニズムを模倣した微細針の穿刺に関する FEM シミュレーション, 第 25 回計算工学講演会論文集, Vol. 25, A-06-02, (2020).
- 8) S. Yamamoto, S. Aoyagi, M. Yamada, T. Takahashi, M. Suzuki, T. Nagashima, A. Kunugi, M. Chiyonobu, T. Kuroiwa, R. Hosomi, K. Fukunaga, D. Uta, T. T kazawa, T. Hikitsuchi, Y. Kawajiri, K. Nakayama : A Puncturing Device that Mimics the Mechanism of Mosquito's Proboscis and Labium -Verification of the Effect of Skin Deformation / Needle Buckling Prevention Mechanism and Puncture Experiment on Artificial Skin and Experimental Animals-, *INT. J. Automation Technology*, **14**, 1, (2020) 117-127.
- 9) 奥村雄輝, 高橋智一, 鈴木昌人, 青柳誠司, 細見亮太, 福永健治, 引土知幸, 川尻由美, 中山幸治, 高澤知規, 松本一, 西川秀樹, 須戸文夫, 二九良三 : 吸着治具が針の穿刺抵抗力に与える影響, 2020 年度精密工学会 秋季大会学術講演会, G0103, (2020).