

令和元年5月21日現在

機関番号：32653

研究種目：新学術領域研究（研究領域提案型）

研究期間：2014～2018

課題番号：26108008

研究課題名（和文）多元計算解剖学の生体医工学における学術展開

研究課題名（英文）Application of Multidisciplinary Computational Anatomy across Biomedical Engineering

研究代表者

正宗 英津子（小林英津子）（Masamune, Etsuko）

東京女子医科大学・医学部・准教授

研究者番号：20345268

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 80,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では多元計算解剖情報と術中局所情報を統合した患者固有モデルをもとに、安全で正確な治療が可能な手術支援ロボットシステムの実現を目指し、必要な研究要素である、（1）術中局所情報の取得法、（2）術中局所情報と多元計算解剖モデルの統合による患者固有の多元計算解剖情報の構築手法、（3）手術支援ロボットの制御法の研究を行った。具体的には、（i）大腸外科のためのナビゲーション・ロボットシステム、（ii）膵臓組織損傷抑制のためのステープラー装置制御、（iii）口腔外科手術のためのナビゲーション・ロボットシステム、の研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、術中の限られた情報と高度な術前情報を統合し、安全な手術支援ロボットを実現するための基礎的研究として、（1）術中局所情報の取得方法、（2）術中の局所情報と高度な術前情報との統合手法、（3）安全性を重視したロボットの制御法に関する研究、の3点を、特に腹腔鏡下手術、口腔外科手術を対象として実施した。これにより、熟練した術者の操作情報記録や、操作力と臓器の損傷を評価可能なシステム、高い安全性を有するロボット機構を実現した。

研究成果の概要（英文）：We proposed an intelligent, autonomous surgical robot to approach the affected surgical area based on multidisciplinary computational anatomy and limited intraoperative biological information. Based on this idea, we conducted the following studies: (i) navigation and robotic system for colon surgery, (ii) study on stapler device control for pancreatic tissue damage suppression, and (iii) navigation and robotic system for oral and maxillofacial surgery. Each study was launched in collaboration with other groups of this multidisciplinary computational anatomy project.

研究分野：コンピュータ外科

キーワード：手術支援ロボット 低侵襲手術 内視鏡 手術ナビゲーションシステム 多元計算解剖学

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

内視鏡下手術は低侵襲手術として現在広く行われている。内視鏡下手術は多くの長所を有する一方、術者は様々な制約のもと手術を行わなければならない、熟練を有するという問題がある。従ってこの問題を工学的に解決するために、国内外で多くの手術支援ロボットに関する研究がなされてきた。

手術支援ロボットの利点として、正確な位置決めおよび操作の拡大縮小などの支援をすることができる点がある。しかし、これまで開発されてきたロボットの多くは、術前または術中の画像または、外科医の入力のみに基づいて手術器具の位置決めを行っている。もしこれらのロボットが治療対象となる臓器の特性を利用して制御されれば、より安全で効果的な手術用ロボットが実現される。

臓器の特性を取得するためには、術中の生体情報を得ることが非常に重要である。しかし、術中に得られる情報は限られているため、治療に対する正確な応答を予測することは困難である。したがって、多元計算解剖学を術中の局所情報と組み合わせることが非常に有用であり、これによって、患者特有のモデルを構築し、そのモデルに基づき制御可能な外科手術ロボットを実現することが可能となる。

### 2. 研究の目的

本研究では、多元計算解剖情報を術中情報と組み合わせ、患者固有のモデルを構築することにより、安全で効果的な治療を実現する高度な手術支援ロボットを実現することを目的とする。そのために、本研究では、（1）多元計算解剖モデルの個別化に有効な術中局所情報の取得法の開発、（2）術中局所情報と多元計算解剖モデルの統合による患者固有の多元計算解剖情報の構築手法の開発、（3）患者固有の多元計算解剖情報に基づく手術支援ロボットの制御法の開発、を行う。

### 3. 研究の方法

具体的な研究対象として、A.大腸外科手術のためのナビゲーション・ロボットシステム、B.膵臓組織損傷抑制のためのステープラー装置制御に関する研究、C.口腔および顎顔面手術のためのナビゲーションおよびロボットシステム、の研究を行った。なお、本研究における動物実験およびヒトを対象とした実験は東京大学、福井大学の倫理委員会承認の下に実施した。

### 4. 研究成果

#### A. 大腸外科手術のためのナビゲーション・ロボットシステム

本プロジェクトの目的の1つは、術中局所情報と多元計算解剖情報の統合を通じて、患者固有のモデルを取得することである。我々は、大腸外科手術の骨盤腔内リンパ節郭清（PLND）を対象とし、以下の研究を実施した。

#### 1) 術中超音波画像と術前 CT 画像の融合による手術ナビゲーションシステム

術中超音波画像と術前 X 線 CT 画像（以下 CT 画像）を統合した手術ナビゲーションシステムを開発した。提案する PLND 用ナビゲーションシステムの概要を図 1 (a) に示す。CT 画像は術前に撮影され、三次元血管モデルを CT 画像より抽出する。手術中に超音波プローブを使用して骨盤動脈をスキャンする。超音波プローブは、我々の提案した画像ベースの追跡システムを使用し、内視鏡画像上での超音波画像の位置情報を取得する。

開発したシステムに対しファントム実験を行った。表面に 6 個の小さなボール（直径 1 mm）を持つ評価用ファントムを使用し、ナビゲーションシステムの精度評価を行った。その結果、平均誤差は  $1.58 \pm 0.70$  mm であった。

次にブタを用いた *in vivo* 実験を行った。まず一連の二次元超音波画像を用いて骨盤動脈の三次元モデル（超音波三次元モデル）を再構成した（図 1 (b)）。次に CT 画像から骨盤動脈の三次元モデル（高精細 CT 三次元モデル）を作成し、超音波三次元モデルと剛体位置合わせを行った（図 1 (c)）。最後に先の剛体位置合わせの結果を用いて、高精細 CT 三次元モデルを内視鏡画像上に重畳表示した（図 1 (d)）。ビジョンベースの追跡システムは、内視鏡の明るさおよびマーカーの汚染などのいくつかの要因によって影響を受けるが、本実験においては、問題無く使用可能であった。重畳表示を定性的に評価した結果、提案したナビゲーションシステムの実現可能性が示された。

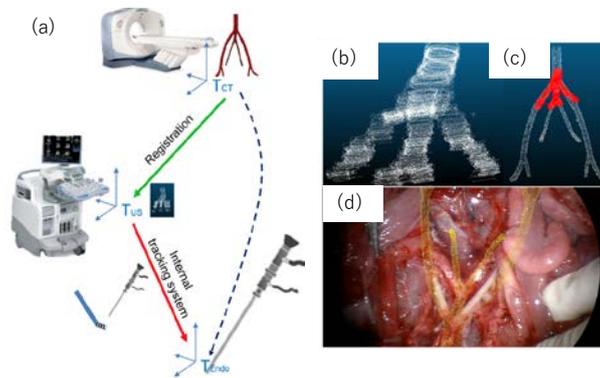


Fig. 1. Outline and results of the navigation system for PLND. (a) Outline of the navigation system. (b) 3D model by intraoperative US image. (c) Registration result of intraoperative US model and preoperative CT model. (d) Result of in vivo experiment.

## 2) 熟練した外科医の手技測定のための力計測鉗子

外科医が手術中に臓器に加える力（引っ張り力、曲げ力、把持力）をすべて測定可能な力計測鉗子を開発した。開発された力計測鉗子は従来の鉗子と同じ形状を持ち、外科医の自然な手技を計測できる。計測されたデータは、熟練した外科医の操作データ収集と分析に役立つ。

力計測は 14 本のひずみゲージを鉗子の内側および外側シャフトに取り付け、鉗子の位置は、光学式位置計測装置（Polaris Northern Digital Co.）によって測定される。精度評価実験の結果は以下の通りであった。位置測定精度  $5.3 \pm 0.6 \text{ mm}$ 。姿勢測定精度  $2.2 \pm 1.6 \text{ mm}$ 。力の計測精度は半径方向の 2 方向では  $0.2 \pm 2.2 \text{ gf}$ 、 $-0.1 \pm 2.1 \text{ gf}$  と高精度な計測が可能であった。ブタに対する in vivo 実験を行った結果、力の測定と表示は問題なく実行され、自然な鉗子操作が可能であった。一方軸方向の力計測は、把持力との干渉があり、正確な計測が困難であった。軸方向の正確な計測には鉗子把持機構の改良が必要であり、今後の研究課題となった。

## B. 膵臓組織損傷抑制のためのステープラー装置制御に関する研究

本研究の目的は、多元計算解剖学を用いて安全な手術支援ロボットを実現することである。その一例として、我々は膵臓ステープラー装置に関する研究を行った。安全性の高い圧縮とシーリングを達成するために、以下の目的で研究を行った。1) 圧縮実験に基づく膵臓損傷の分析、および 2) ロボットステープラーへの適用。これらの研究は、グループ A03-1 および A03-2 と共同で行われた。

### 1) 圧縮実験に基づく膵臓損傷の分析

圧縮と機械的損傷の関係を分析するには、シミュレーション研究のための膵臓の力学的パラメータ取得と圧縮力と損傷との関係評価が有用である。そこでこれらを可能とするための基礎的研究として、以下の 2 つの研究を行った。(i) 摘出ブタ膵臓の圧縮力および膵液漏出測定システム、(ii) ヒト剖検膵臓の圧縮研究。

#### (i) 摘出ブタ膵臓の圧縮力および膵液漏出測定システム

本研究では、膵臓圧縮時の反力-蛍光計測システムを開発し、摘出ブタ膵臓に対して、高速・中速・低速圧縮条件下での圧縮実験を行った。

圧縮反力計測には、市販の圧縮試験機（EZ Test、島津製作所）を使用した。膵液漏を測定するために、膵液のみに特異的に反応する蛍光プローブ（キモトリプシンプローブ）を使用した。蛍光計測では、冷却 CCD カメラとローパス（490nm）フィルタ、励起光としてキセノン光源とバンドパス（520nm）フィルタを使用した。

摘出後約 5–6 時間のブタ膵臓（臓器の大きさは約  $250 \times 100 \times 25 \text{ mm}^3$ ）を実験に利用した。本システムを使用して 500、100、および  $10 \text{ mm/分}$  の 3 つの圧縮速度で膵臓を圧縮し、膵液漏出を評価した。圧子の大きさはステープラーと同サイズの  $10 \times 65 \text{ mm}^2$  とした。また、ステープラーと同様に、膵臓の厚さが  $2 \text{ mm}$  に達するまで圧縮を行った。

蛍光実験では、圧縮の前後に、 $150 \mu\text{L}$  のキモトリプシンプローブを膵臓の表面に散布した。その後 1 秒ごとに各ピクセルの蛍光強度を 5 分間測定し、1 秒ごとの蛍光強度の増加量を計算した。評価では、5 分間うちで蛍光強度増加量の最大値を求め、圧縮前後の蛍光強度増加量の最大値を比較した。蛍光強度増加量の最大値を考慮したのは、摘出された膵臓が既に損傷を受けており、圧縮前にいくらかの蛍光が観察されたことと、速度が膵液の濃度に関連するためである。

結果、膜が破壊するのに対応して反力が減少した膵臓に対しては、蛍光強度増加量の最大値が圧縮前よりも高い領域が観察された。本結果より、我々が開発した反力-蛍光測定システムによ

り膵液漏が評価可能であり、膵臓圧縮時の適切な圧縮パラメータを調べる事が可能であることが示唆された。

## (ii) ヒト膵臓の圧縮研究

ブタ膵臓では、ヒト膵臓では得られない多くの実験が可能であるが、ブタの膵臓はヒトの膵臓とは形や大きさ、機械的性質が異なるという問題がある。そこで本研究では、A03- 2 との協力のもと、2年間膵臓の圧縮実験を行い、弾性率を計測した。

ステープラーと同様のサイズにて膵臓を圧迫可能な圧縮装置を開発した。本装置を用い、下記2つの条件での実験を行った。1) 粘弾性係数を得るための計測実験として膵臓を5 mm 圧縮し、2 分間休止する、2) 膵臓の膜が破壊したときの変化を観察するために、ステープラーを使用する場合と同じ膵臓を厚さ2 mm まで圧縮する。また2つの条件にて圧縮反力を測定した。

2年間通して17個の試験片について、粘弾性計測実験28回(5 mm 圧縮、速度:1 mm/min)、膜破壊観察実験1回(壁厚2 mm、速度:7.5 mm/min)、市販のステープラーを用いた手動圧縮実験9回、のデータを取得した。実験結果の1例を図2に示す。

ヒト膵臓の機械的性質を調べた研究はあまり無く、特に17個の標本(28個のデータ)から収集したデータに基づく研究は存在しない。現在データをまとめ論文執筆中である。この計測によって得られたデータは、膵臓損傷のメカニズムを解明するためのヒト膵臓モデル構築およびシミュレーションに有用である。

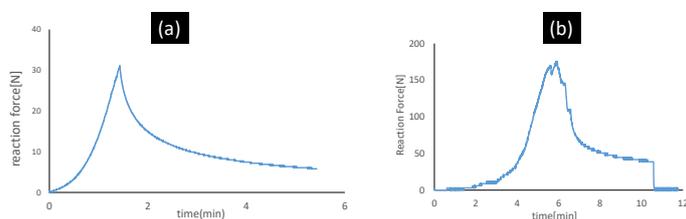


Fig. 2. Result of an experiment on the human pancreas. (a) Compressing 5 mm to obtain the viscoelasticity. (b) Compressing to until 2-mm thickness as in the case of using the stapler.

## 2) ロボットステープラーへの応用

膵臓ステープラー装置(PSD)を開発した。PSDは、市販のステープラー(Endo GIA, Covidien co ltd)を自動化した物であり、ステープラーの開閉部にギアヘッド付きコアレスDCモーター(NC-185801 シチズン千葉精密(株))と送りねじ機構を取り付け、自動開閉を実現する。またステープラーの圧縮力を測定し、必要に応じてその力を制御するためのロードセルを有している。本自動ステープラに上記の研究に基づき求めた、安全な圧縮力・圧縮速度条件に圧縮を行うことにより、膜破断による膵液漏を防止することが期待できる。

## C. 口腔外科手術のためのナビゲーション・ロボットシステム

病気の治療および審美的な目的のために口腔外科および顎顔面外科手術(OMS)が行われている。しかし、ネジ穴を顎骨に穿孔するなどの正確なOMS処置を行うためには、外科医の熟練を要し、治療が困難という課題がある。そこで、治療部位へ術具を誘導し、外科医の作業負担を軽減するために、外科手術ナビゲーション・ロボットを開発してきた。我々は、マーカベース/マーカレスARナビゲーションシステムと高い安全性と精密位置決めを可能とする小型OMSロボットを開発した。さらにこれら2つのシステムをシームレスに統合し、自律外科システムを開発した。

### 1) 患者特有の安全機構による正確な位置決めと穴あけのためのOMSロボット

我々は、口腔外科および顎顔面外科における正確な位置決めのためのコンパクトで軽量の6自由度の外科用ロボットを開発した。軽量位置決め機構を実現するために、ドリル先端を位置決めするための新しい3自由度機構を開発した。また神経等の重要な器官を傷つけないために、術前の解剖情報をもとに機構的にドリル先端の可動範囲を制限するための駆動範囲制限機構(DRLM)を提案した。DRLMは3Dプリンタで製造されたハードブロックで、そのデータは患者の解剖学的情報から事前に取得される。

### 2) OMS用ナビゲーションシステム

術野カメラのみで術前画像との位置合わせが可能な新規のナビゲーションシステムを開発した。本ナビゲーションシステムでは、術前X線CTより作成した患者の三次元の歯のモデルを術中カメラと照合し、術前CTモデル座標系と術中カメラ座標系の統合を行う。そして術中カメラ上にCTモデルを重畳表示する。

提案されたシステムは下顎/上顎ファントムで評価した。オーバーレイ誤差は約 1 mm であり、登録更新のフレームレートは 4K カメラで毎秒 3~5 フレームとなった。

### 3) ナビゲーションシステムと OMS ロボットの統合

最後に、上記ナビゲーションシステムと OMS ロボットを統合し、手術シミュレーションから術具の位置決めまで自動で可能なシステム（自立 OMS ロボット）を構築した。

開発した自律 OMS ロボットの概要を図 3 に示す。ロボットの姿勢は、最良の動作姿勢を保証するために、パッシブアームにより自由に調整することができる。目標頭部領域に接近するとき、機械的アームはロボットの姿勢をしっかりと固定するためにロックされる。骨切り術デバイス（CORE System、Stryker Corporation、Kalamazoo、MI 49002、米国）をロボットに取り付けてエンドエフェクタとして機能させ、そのドライバコンソールと接続した。高性能 CPU（Intel Core i7-4820 K）および GPU（NVIDIA GeForce GTX TITAN ブラック GPU）を搭載した Windows 10 ベースのワークステーションを、画像データを処理し、ロボットを制御するためのオペレーティングプラットフォームとして使用した。すべてのソフトウェアは、C++言語を使用して Visual Studio 2017 で開発および実行した。

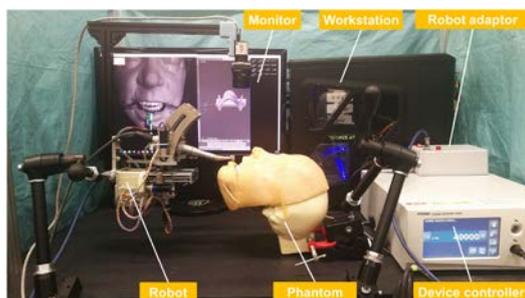


Fig. 3. Overview of prototype of the autonomous surgical robot.

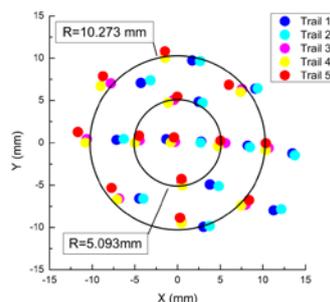


Fig. 4. Scatter chart of the drilling results in five trials.

精度を検証するために、5つの3Dプリント下顎モデルで掘削実験を行った。術前計画は、オープンソースの3D CG計画ソフトウェアであるBlenderで行った。実際の穴あけ作業の複雑さをシミュレートするために、中心に最初の穴、最初の円に4つの穴、そして2番目の円に8つの穴を持つロボットの円運動経路を設計した。実験後、5つ下顎モデルすべてを3D走査システムによって走査し、穴の3D画像を得、計画した穴の座標と実際の穴と比較して穿孔精度を統計的に評価した。

5回の試行におけるすべてのドリル穴の位置を図4に示す。この結果から、このOMSロボットは、x軸とy軸の平均位置決め精度が $1.20 \pm 0.24$  mmであった。また、試行1と試行2は他の試行よりも比較的大きな偏差を持っていた。これはナビゲーションシステムでの誤差が影響していると考えられる。ナビゲーションシステムでの高精度化のロボット位置決めの際に再調整するアルゴリズムが必要と考えられる。

一方ナビゲーションシステムからロボット位置決めまでは問題無く行われ、本システムの有用性が示された。

### D. まとめ

本研究では多元計算解剖学と術中の局所情報を統合した患者固有モデルをもとに、安全で正確な治療が可能な手術支援ロボットシステムを提案し、それに必要な研究要素である、(1)多元計算解剖モデルの個別化に有効な術中局所情報の取得法の開発、(2)術中局所情報と多元計算解剖モデルの統合による患者固有の多元計算解剖情報の構築手法の開発、(3)患者固有の多元計算解剖情報に基づく手術支援ロボットの制御法の開発を行ってきた。また具体的には以下の研究を行った：(i) 結腸手術のためのナビゲーションおよびロボットシステム、(ii) 腭臓組織損傷抑制のためのステープラー装置制御に関する研究、および(iii) 口腔および顎顔面手術のためのナビゲーションおよびロボットシステム。これらの研究は多元計算解剖学プロジェクトの他のグループと共同で実施された。

### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 17 件)

[1] Qingchuan Ma, Etsuko Kobayashi, Junchen Wang, Kazuaki Hara, Hideyuki Suenaga, Ichiro Sakuma, Ken Masamune, “Development and preliminary evaluation of an autonomous surgical system for oral and maxillofacial surgery”, The International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery, accepted, DOI: 10.1002/rcs.1997, 2019

[2] Lei Ma, Hidemichi Kiyomatsu, Keiichi Nakagawa, Junchen Wang, Etsuko Kobayashi, Ichiro Sakuma, “Accurate

vessel segmentation in ultrasound images using a local-phase-based snake”, Biomedical Signal Processing and Control, 査読有, Vol.43, pp.236–243, <https://doi.org/10.1016/j.bspc.2018.03.002>, 2018

[3] Junchen Wang, Hideyuki Suenaga, Liangjing Yang, Etsuko Kobayashi and Ichiro Sakuma, “Video See-Through Augmented Reality for Oral and Maxillofacial Surgery International”, Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery, 査読有, Vol.13, No.2, DOI: 10.1002/rcs.1754, 2017

[4] J. Wang, E. Kobayashi, I. Sakuma, "Coarse-to-fine dot array marker detection with accurate edge localization for stereo visual tracking, Biomedical Signal Processing and Control", Vol.15, 査読有, pp.49–59, doi:10.1016/j.bspc.2014.09.008, 2015

〔学会発表〕（計 23 件）

[1] Q. Ma, Kobayashi E., Wang J., Hara K., Masamune K., Sakuma I. “Pilot study on an autonomous surgical system with the markerless navigation and compact robot for oral and maxillofacial surgery,” Computer Assisted Radiology and Surgery 2018, 2018

[2] E.Kobayashi, D.Kim, K.Saito, R.Sato, K.Hara, J.Arata, K.Kiguchi, M.Hashizume, I.Sakuma, Forceps for measuring forces intraoperatively to acquire biological and treatment information during laparoscopic surgery, Computer Assisted Radiology and Surgery 2017, 2017

[3] L. Ma, K. Nakamae, J. Wang, H. Kiyomatsu, H. Tsukihara, E. Kobayashi, I. Sakuma, Image-Guided Laparoscopic Pelvic Lymph Node Dissection using Stereo Visual Tracking Free-Hand Laparoscopic Ultrasound, EMBC’17, 2017

[4] K. Hara, H. Suenaga, K. Masamune, Error analysis of the surgical robot with novel positioning mechanism for oral and maxillofacial surgery, JSME-IIP/ASME-ISPS Joint Conference on Micromechatronics for Information and Precision Equipment (MIPE 2015), 2015

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：正宗 賢

ローマ字氏名：Masamune Ken

所属研究機関名：東京女子医科大学

部局名：先端生命医科学研究所

職名：教授

研究者番号（8桁）：00280933

研究分担者氏名：金 大永

ローマ字氏名：Kim Daeyoung

所属研究機関名：帝京平成大学

部局名：健康メディカル学部

職名：准教授

研究者番号（8桁）：60461860

研究分担者氏名：中川 桂一

ローマ字氏名：Nakagawa Keiichi

所属研究機関名：東京大学

部局名：大学院工学系研究科

職名：講師

研究者番号（8桁）：00737926

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。