

厚生労働科学研究費補助金

基礎研究成果の臨床応用推進研究事業

内視鏡的脳神経手術用超小型レーザースキャナーの開発

平成17年度 総括・分担 研究報告書

主任研究者 芳賀 洋一

平成18（2006）年 4月

目 次

I. 総括研究報告

体内精密レーザー治療用 2 次元マイクロスキャナーの開発 ----- 1

芳賀洋一

II. 分担研究報告

顕微内視鏡下レーザースキャン手術システムの開発 ----- 7

伊関 洋

III. 研究成果の刊行に関する一覧 ----- 10

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 11

体内精密レーザー治療用2次元マイクロスキャナーの開発

(主任)研究者 芳賀 洋一 東北大学 先進医工学研究機構 助教授

研究要旨 内視鏡的脳神経手術を精密に行うための体内精密レーザー治療用2次元マイクロスキャナーの開発を行った。具体的には、1) 2次元マイクロスキャナーの試作とその制御ソフトウェアの開発、2) 動物実験を行うための2次元マイクロスキャナーのパッケージング、3) 作製したマイクロスキャナーの特性評価、を行った。

A. 研究目的

体を大きく切り開かずに治療する低侵襲治療において、光ファイバーを利用して、体内でレーザーを照射する治療方法は、有効な手段の一つである。現在の体内レーザー治療は、患部まで挿入された光ファイバーを用いて体内へレーザー光を導き、その端面から出たレーザー光を、患部へ直接照射することで行う。レーザーは光ファイバー端面から広がるので、光ファイバーのコア径よりも小さい精密な照射はできない。たとえマイクロレンズ等を使ってビームを絞り照射スポット径を小さくしたとしても、体内において患部へ精密な位置合わせをすることは難しい。

そこで、体内において小さなレーザービームスポットを作り、そのスポットを自由に位置合わせするマイクロレーザー・スキャナーを開発した。スキャナー・プローブには、小さなビームスポットを作るためのマイクロレンズと、体内においてビームスポットを自由に位

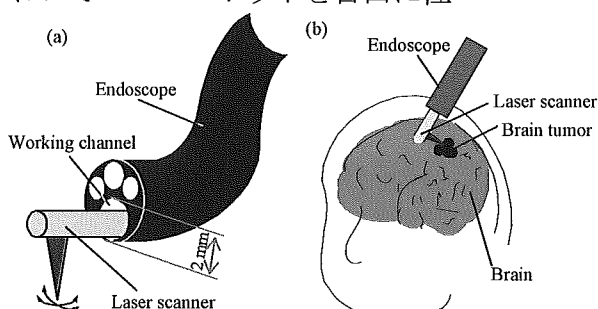


Figure 1: Application of the 2D laser scanning micro tool in the human body

(a) Endoscopic laser treatment. (b) Laser ablation treatment of brain tumor.

置合わせできるようにする2次元スキャンニング機構が内蔵されている。また、患部までの挿入を容易に行うために、Fig. 1 (a)のように内視鏡の鉗子孔を通して患部にアプローチできる

ようにするために、外径3 mm以下の円筒内にパッケージングし、内視鏡の鉗子孔に通すことができるようにする。このようなツールを開発することで、脳腫瘍等の治療に有効なツールになりうる (Fig. 1 (b))。

B. 研究方法

体内で精密にレーザー治療するために要求される数十度の大きなミラーの変位角を実現し、かつ内視鏡の鉗子孔に挿入可能な大きさの2次元マイクロスキャナーを実現するために、以下の3点について研究を行った。

1) 2次元マイクロスキャナーの試作

2次元マイクロスキャナーを設計し、それぞれの構成部品を作製し、組み立てを行った。また、開発したスキャナーを再現性よく駆動するために、コンピュータで制御するためのソフトウェア開発も行った。

2) 試作した2次元マイクロスキャナーの特性評価

試作した2次元マイクロスキャナーのミラーの駆動電圧に対する傾き角を測定した。また、作製した2次元マイクロスキャナーに治療用レーザーを入射し、比較的光強度が大きなレーザー光をスキャンニング出来ることを確認した。

3) 2次元マイクロスキャナーのパッケージング

2次元マイクロスキャナーの臨床応用のための動物実験を行うため、スキャンニング機構とレンズ等の光学部品をガラスチューブ内にパッケージングしたスキャナーの設計、および試作を行った。外径3.8mmのチューブにパッケージングした2次元マイクロスキャナーの駆動を確認した。

C. 研究結果

1) 設計

2次元マイクロスキャナーの構成をFig. 2 (a)に示し、2次元スキャンニング機構の構造をFig. 2 (c)に示す。この2次元スキャンニング機構は、圧電ユニモルフに電圧を印加し、ピボットに支えられたミラーを上から押すことにより駆動する(Fig. 2 (b))。圧電ユニモルフのカンチレバーを3本並列に並べることで、内径の小さなチューブ内に収めることができ、ミラーを2次元に傾けられるマイクロスキャン機構を作成できる。

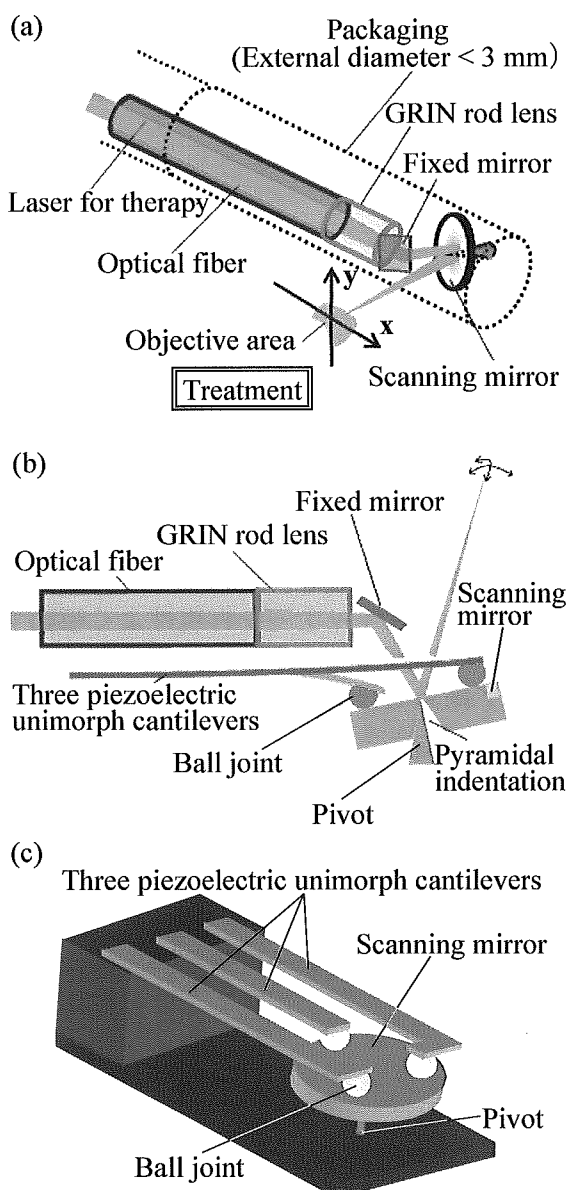


Figure 2: Structure of the 2D laser scanning micro tool
 (a) Schematic of the 2D laser scanning micro tool.
 (b) Cross section of the 2D laser scanning micro tool.
 (c) Schematic of the 2D micro scanner.
 また、この構造では、治療用レーザーのように

比較的パワーの強いレーザーを反射させることができる肉厚のミラーも駆動可能である。

3本の圧電ユニモルフカンチレバーの先端にはそれぞれガラスボールが接合されている。ガラスボールを球体関節として用いることにより、ミラーを押さえる際の、カンチレバーとミラーの間に生じるひずみを吸収できるため、ミラーの変位を大きくすることができる。ミラーはMEMS(Micro Electro Mechanical Systems)を用いた微細加工技術により、シリコン(Si)を加工し、作製された。ミラーの裏側に大きなピボット穴を作っておくことで、ミラーを安定して駆動させることができる。またピボットの先端とミラー面との間の距離を短くすることで、ミラー駆動時の焦点位置のずれを小さくした。

内視鏡の鉗子孔に挿入し、2次元マイクロスキャナーを利用するためには、直径3mm程度のチューブにレンズ等の光学部品と2次元スキャンニング機構をパッケージングする必要がある。光学部品とスキャンニング機構を固定するために、マシナブルセラミック製の台座を作製し、組み上げたデバイスをガラスチューブに挿入、パッケージングすることとした。

2) 作製

作製された外径1 mm、厚さ200 μm のシリコン製ミラーをFig. 3に示す。Fig. 4に作製プロセスを示す。ピボット穴は、TMAHで結晶異方性エッチングすることで作製し、ミラーの形状は、Deep-RIEで作製した。なお、ハンドリング治具は、ピボットとのアライメント後に、3本のビームをレーザーで切断し取り除く。セラミック基板上にフォトリソグラフィーを利用して作製された電極上に、導電性接着剤を用いて電氣的、および機械的に接合された

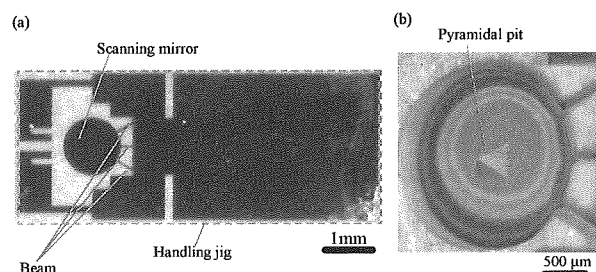


Figure 3: Components of 2D microscanner
 (a) Si mirror with handling jig. (b) Backside of Si mirror.

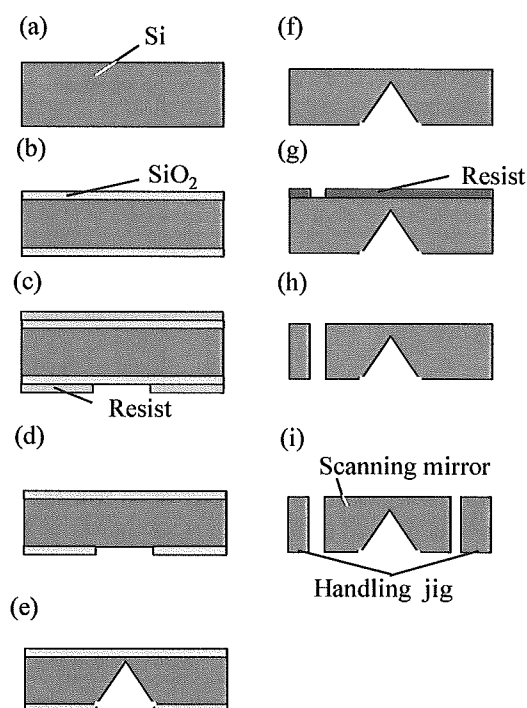


Figure 4: Process flow of the Si mirror
 (a) Si wafer (200 μm thick, both sides polished). (b) Thermal oxidation. (c) Negative resist patterning. (d) SiO₂ etching and resist removing. (e) Si anisotropic etching. (f) SiO₂ etching. (g) Positive resist patterning. (h) Deep-RIE etching and resist removing.

圧電ユニモルフ板を、フェムト秒レーザーを用いて微細加工することにより、3本の圧電ユニモルフのカンチレバーを作製した(Fig. 5)。この際に、圧電ユニモルフの上下の電極が側壁への付着物と思われる要因で電氣的に短絡してしまう問題が生じ、この解決に数ヶ月を要した。フェムト秒レーザーの改良に伴い照射条件が変化したためと考えられた。一旦切断したカンチレバーを水の上に浮かせて、再度レーザーを照射しながら切断線をもう一度なぞることにより側面の洗浄を行うことで、短絡する問題を解決した。レーザーの改造とレーザー加工に伴う電氣的短絡トラブルの解決に、ほぼ8ヶ月近く要してしまい、計画が大幅に遅れることとなった。現状では加工の歩留まりはほぼ100%となっている。

作製したカンチレバーの駆動部の大きさは、長さ7 mm、幅 440 μm 、厚さ 30 μm である。カンチレバーの先端には外径 150 μm のガラスボールが接着剤で固定されている。また、上部電極と電極基板は、銀ペーストを用いて電氣的、及び機械的に接合した。

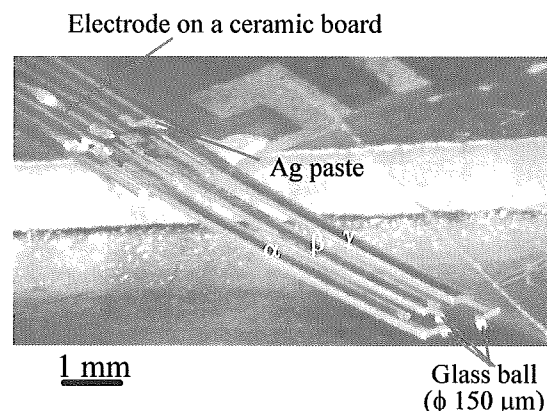


Figure 5: Piezoelectric unimorph cantilevers

スキャンニング機構は次のように組み上げる。まず、マシンابلセラミックスをダイサーで加工して作製した台座(Fig. 6 (b))にピボットとなるタングステンカーバイド製の針を固定する。その上にミラーをピンセットで乗せ、さらにガラスボールを付けた圧電ユニモルフのカンチレバーをマニピュレータを利用して顕微鏡下でアライメントする。その後、圧電ユニモルフの電極を持つ基板と台座を接着剤で固定した(Fig. 7 (a))。

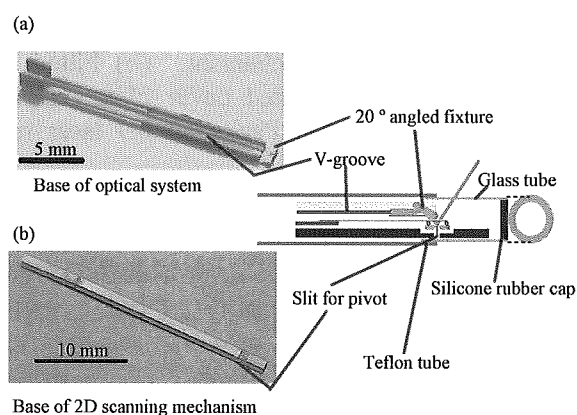


Figure 6: Ceramic components
 (a) Base of optical system. (b) Base of 2D laser scanning mechanism.

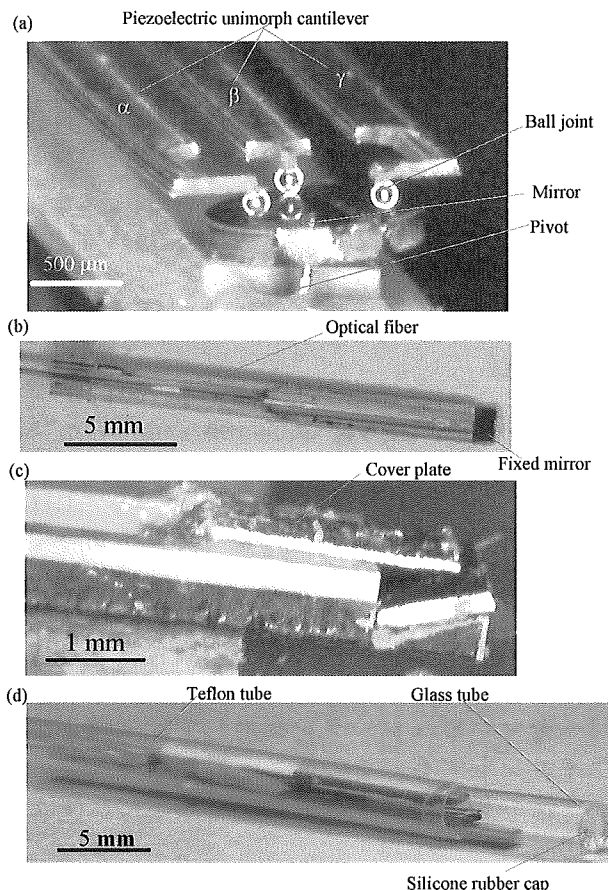


Figure 7: 2D laser micro scanner
(a) 2D micro scanning mechanism. (b) Fitted optical components. (c) Fitted cover plate on base of optical system. (d) Packaged 2D laser micro scanner.

2次元マイクロスキャナーを小さな円筒形状にパッケージングするために、光学部品の台座もマシンブルセラミックを加工して作製した(Fig. 6 (a))。この台座には、光ファイバー及びレンズを固定するためのV溝と固定ミラーを固定するためのスロープが作製してある。その部品に、GRINレンズ($\phi 220 \mu\text{m}$)と光ファイバー(コア径 $\phi 50 \mu\text{m}$, クラッド径 $\phi 125 \mu\text{m}$, のマルチモードファイバー)が融着されたものと厚さ $200 \mu\text{m}$ のSi製固定ミラーを耐熱性接着剤により固定した(Fig. 7 (b))。さらにGRINレンズの上には、散乱光を遮光するためのアルミニウム製の板を固定した(Fig. 7 (c))。テフロンチューブ(外径 4 mm , 内径 3.6 mm)とシリコンゴムで封止されたガラス管(外径 3.6 mm , 内径 3.2 mm)を利用して円筒形状にパッケージングした(Fig. 7 (d))。

3) 結果

それぞれのカンチレバーを駆動した際の、

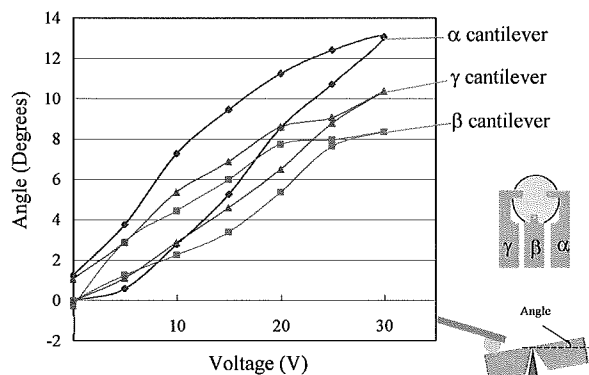


Figure 8: Inclined angle of the scanning mirror
Each piezoelectric unimorph cantilever of the 2D microscanner is named as α , β and γ as shown in Fig. 2 (c).

スキャニングミラーの傾き角を示す(Fig. 8)。ヒステリシスは観測されるが、全てのカンチレバーが同様なスキャン能力をもっている。次に、パッケージングした状態で、レーザー光をスキャンできることを確認した。その際のセットアップをFig. 9 (a)に示す。それぞれのカンチレバーを駆動することにより、ビームスポットを移動させることができた(Fig. 9 (b))。その際のデバイス表面でのビームスポットの大きさは、約 $\phi 600 \mu\text{m}$ であった。

また、2次元半導体位置検出素子(2D-PSD)を用いて、繰り返し位置合わせ精度とラスタースキャンを行った際の軌跡を測定した。測定

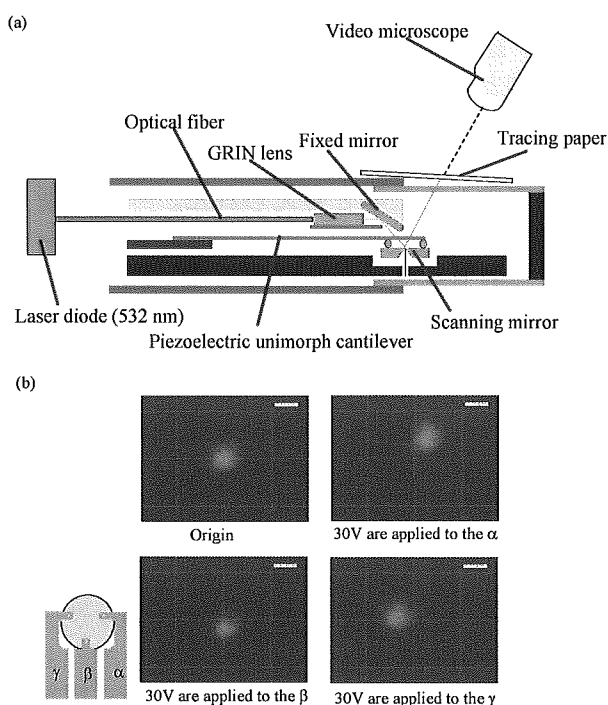


Figure 9: Laser scanning
(a) Scanning beam observation setup. (b) Laser position when each cantilever is actuated.

システムをFig. 10 (a)に示す。繰り返し位置合わせ精度を測定する際には、それぞれのカンチレバーに30 Vのステップ電圧を5回加えて測定した(Fig. 10 (b))。それぞれのカンチレバーのヒステリシスによりビームスポット位置は $\pm 100\mu\text{m}$ 程度のずれがあった。ラスタースキャンを行った際のスポット位置をプロットした(Fig. 10 (c))。

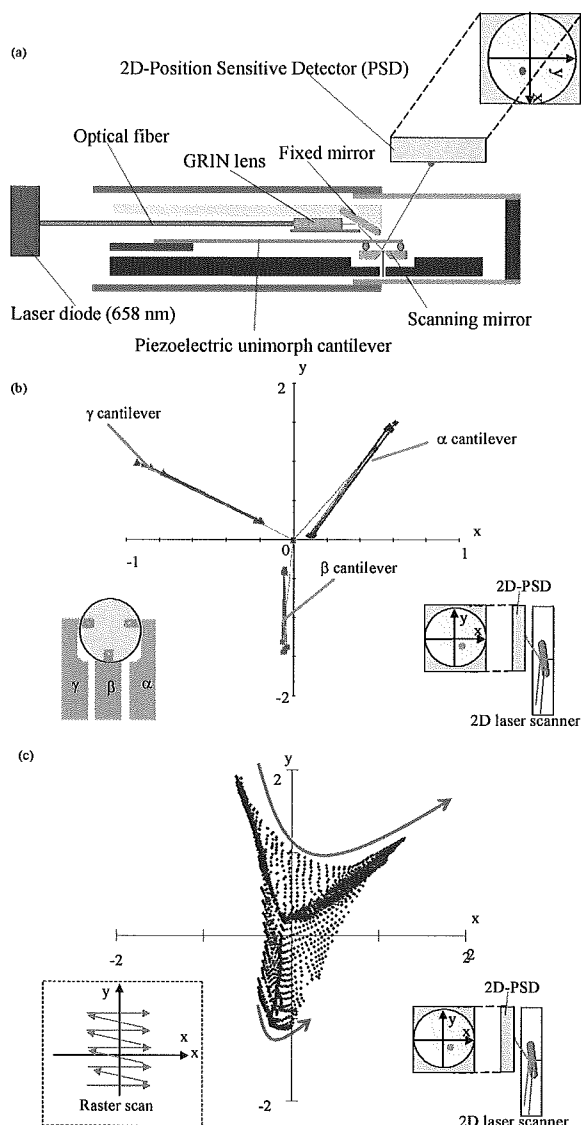


Figure 10: Scanning characteristics evaluation
(a) Scanning characteristics evaluation system.
(b) Beam position characteristic when 30V steps are applied to each cantilever. (c) Beam scanning characteristics.

D. 考察

今回のスキャン制御プログラムでは、圧電ユニモルフカンチレバーに逆電圧をかけていなかったために、アルゴリズムから外れてしまい、結果として歪んだスキャン軌跡となってしまう

たと考察される。

E. 結論

2次元マイクロスキャナーを作製し、外径3.6 mmのガラスのチューブにパッケージングした。

作製したスキャナーを駆動し、レーザービームのポジショニングとスキャンニングを確認した。

今後、生体組織に対しての照射実験を行う。なお、組織をレーザーアブレーションした際に生じた煙は、プローブ近位側を先端より細くして鉗子口に空間を持たせることで鉗子口を通して吸引する。これは、内視鏡的に電気的な焼灼治療を行う際に一般的に用いられるテクニックであり、今回のマイクロスキャナーは設計上、近位側に光ファイバーとスキャナー駆動のための電気配線のみが通ることから、近位側を細くすることは容易である。

さらにCapacitor inserted method等を利用した圧電ユニモルフカンチレバーのヒステリシスの低減を図る(基礎実験にて効果を確認済み)。さらに、このスキャナーを利用した光学的3次元観察のために、光断層撮影法(Optical Coherence Tomography)の光学系と組み合わせ、撮像を試みる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

芳賀洋一, 赤堀寛昌, 戸津健太郎, 和田 仁, 江刺正喜, “低侵襲医療のための光MEMS, レーザー研究,” 第33巻11号 (2005), pp. 754-760

2. 学会発表

Y. Haga, T. Matsunaga, W. Makishi, M. Esashi
“Development of Microdevices for Minimally Invasive Diagnosis and Therapy,” ISSS 2005, International Conference on Smart Materials Structures and Systems, Bangalore (2005, July), p. PP-9 - PP-11

Y. Haga and M. Esashi, “MEMS and Related Microfabrication Technologies for Minimally Invasive Biomedical Devices,” 17th International

Conference of Society for Medical Innovation and Technology (SMIT2005), Napoli (2005, September), pp. 304-305

赤堀寛昌、芳賀洋一、松永忠雄、伊関 洋、江刺正喜、和田 仁, “内視鏡的レーザー治療用圧電2次元マイクロスキャナー,” 機械学会 第18回バイオエンジニアリング講演会, 新潟 (2006年1月) , pp. 407-408

顕微内視鏡下レーザスキャン手術システムの開発

(分担)研究者 伊関 洋 東京女子医科大学 先端生命医科学研究所 助教授

研究要旨 内視鏡的脳神経手術用レーザスキャナを用いたレーザ手術ロボットシステム開発のためのレーザ手術ロボットの研究として、顕微内視鏡を搭載したレーザスキャン手術ロボットシステム用レーザの特性検討・評価を行った。具体的には波長 $2.94\mu\text{m}$ Er:YAGレーザでの脳組織蒸散能・熱的影響の検討・評価を行った。

A. 研究目的

2000年3月に本学に開設したインテリジェント手術室(OpenMRI手術室)では現在までの200例を越す臨床経験と、それに伴い行ってきた術中情報可視化・統合技術により、悪性脳腫瘍手術において平均摘出率及び全摘率の向上という顕著な臨床的知見を得ることが出来た。また、精緻な腫瘍情報の可視化の成功に伴い、その情報に見合う精緻な手術手技の確立が新たに必要不可欠となった。我々は精緻な医療情報を元に精緻な治療を行う精密誘導手術を実現する新たな手術システムの開発を行ってきた。本研究では、将来の内視鏡的脳腫瘍レーザスキャン手術システムの開発を目指し、顕微内視鏡下で中赤外レーザを用い、腫瘍の形状をスキャンしながら精密に腫瘍細胞を蒸散するレーザスキャン手術ロボットシステムでの臨床的高性能化の検討を行う。我々は脳外科手術における悪性脳腫瘍の切除率向上を目指し、波長 $2.8\mu\text{m}$ マイクロレーザを用いたコンピュータ制御レーザ手術システムの試作検討を行ってきた。これまでの実験において、周辺組織への熱ダメージを抑えた蒸散エッチングが、脳表上の任意の指定領域へ精度良く行えることを確認している。

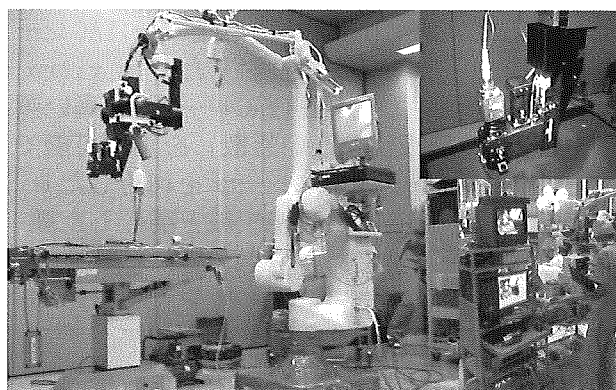


Fig.1 昨年度開発したレーザ手術ロボットシステム
左：全体図。MRI対応顕微鏡架台にレーザユニット・画像ユニットを備える。右上：今年度製作したレーザ・AFユニット。右下：レーザ手術ロボットコントロール装置。

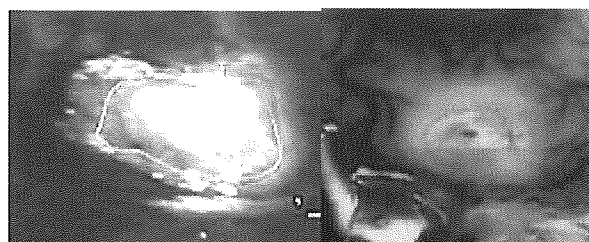


Fig.2 レーザ照射結果

左：旧型オートフォーカスを用いた例。右：昨年度製作したオートフォーカスを用いた例(止血レーザ照射後の蒸散)。呼吸性移動により左では指令照射範囲(緑線)を大きく外れているのに対し、右ではほぼ指令範囲内に収まっている。

昨年度我々は臨床上必要不可欠である治療の高精度化と出血のコントロールの機能の開発を目指し、新しい自動レーザ手術システムの開発を行った。本年度は、本システムで用いる腫瘍蒸散用レーザとして、新たに波長 $2.94\mu\text{m}$ のEr:YAGレーザの臨床応用性について検討した。

B. 研究方法

波長 $2.94\mu\text{m}$ のEr:YAGレーザ(モリタ製作所製アドベール、パルス幅 $200\mu\text{s}$ 、繰り返し周波数 $1\sim 25\text{Hz}$)を用いて、ブタ脳組織(in vivo及びin vitro)に対してレーザ照射・蒸散実験を行い、蒸散性能を検討した。in vitroでの実験ではxyステージを用いたscan照射と、照射部位を固定したdrilling照射を行った。(Table. 1) また蒸散条件による温度上昇の違いを検討する

Table.1 レーザ蒸散照射条件

	Repetition Rate or Shot number	Energy (mJ/shot)	Fluence (J/cm ²)	Scan Speed (mm/s)
Scan照射	10Hz	100	113.7	1.0
	20Hz	50		
	25Hz	40		
Drilling照射	1Shot	100/150	10.2/15.2	
	2Shot		20.3/30.5	
	3Shot		30.5/45.7	
	4Shot		40.6/60.9	
	5Shot		50.8/76.2	

ため、照射中にサーモグラフィを用いた画像計測を行った。蒸散後の試料は、熱損傷の有無を調べるためHE染色にて組織標本を作製し、光学顕微鏡及びレーザ顕微鏡を用いて蒸散部位の撮影及び蒸散孔深さの計測を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験を行うに際しては、実験動物に過度の苦痛を与えないよう配慮し、また1頭の対象動物において最適・最大の実験結果が図られるよう留意した。

C. 研究結果

Er:YAGレーザによるブタ脳組織蒸散孔の病理標本顕微鏡写真をFig. 3に示す。蒸散孔周辺に炭化はほとんど認められず、鋭利な蒸散孔が得られた。

Fig. 4にEr:YAGレーザ蒸散による蒸散孔レーザ顕微鏡写真及び解析データを示す。Drilling照射により照射方向直下に蒸散孔が生じた場合は、Fig. 4の顕微鏡写真のように深さ方向の解析が可能であることがわかった。

Fig. 5にEr:YAGレーザ蒸散による蒸散孔深さと繰り返し周波数との関係を示す。Fluence一定で蒸散した結果、蒸散孔深さは1shotあたりのエネルギーに依存していることがわかった。サーモグラフィを用いた、水の滴下有無により、両者の蒸散組織表面の温度上昇に大きな相違が見られた。

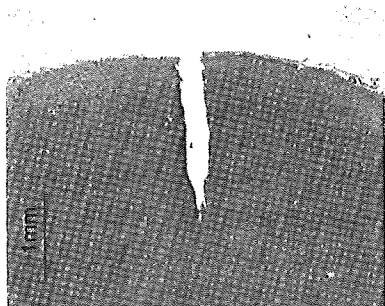


Fig. 3 Er:YAGレーザ蒸散孔病理標本写真(150mJ、1shot)

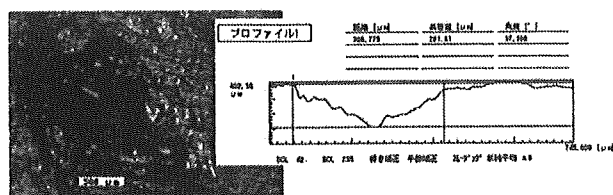


Fig. 4 Er:YAGレーザ蒸散孔レーザ顕微鏡写真・深さデータ(100mJ、5shot)

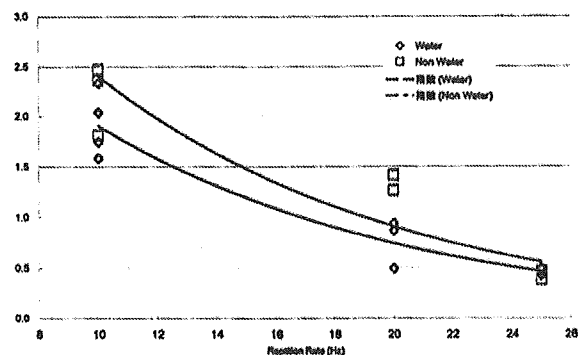


Fig. 3 Er:YAGレーザ照射による蒸散孔深さと繰り返し周波数 (Fluence: 113.7J/cm²)

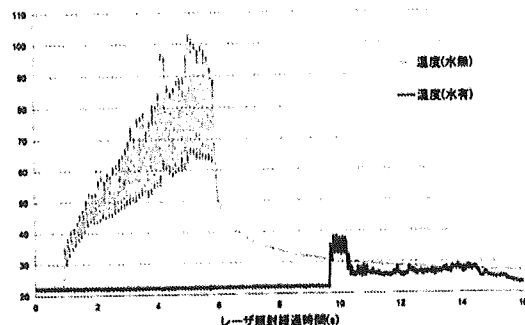


Fig. 4 Er:YAGレーザ照射中の温度上昇変化

D. 考察

レーザ照射を固定で行った場合、Fig. 4に示した蒸散孔顕微鏡写真及び蒸散孔深さのデータ解析を行うことにより、Fig. 3に示した病理標本像とあわせて、至適蒸散条件を検討可能であることが示された。また照射中に滴下する水の有無により、蒸散孔深さに大きな違いは生じなかったが、病理組織標本像やサーモグラフィの測定結果により、明らかに熱の影響により蒸散過程が異なることが示唆された。

E. 結論

レーザスキャン手術ロボットシステムの構築のために、新たに波長2.94 μm のEr:YAGレーザの臨床応用性について検討した。In vitroでの蒸散実験により、Er:YAGレーザが「高い蒸散効率」と「熱損傷のない蒸散」を実現可能であることがわかった。本レーザを利用したレーザ治療システムは、機能領域と隣接した腫瘍組織の境界部分であっても、機能領域を温存したまま切除するのに適したレーザーエネルギーを供給でき、また十分な蒸散エッチング精度が得られる可能性を見出した。本システムを悪性脳腫瘍の摘出術に適用することで、運動障害等の合併症に直結する機能領域に対しても摘出率を最大化させることが可能とな

り、5年生存率を向上させるための有効な手段の1つになると考えられる。

今後は他波長のレーザーによる組織蒸散結果との比較や、内視鏡的脳神経外科用の小型レーザースキャンモジュールとあわせたシステムの構築・治療プロトコルの検討を目指す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

中村亮一、大森繁、村垣善浩、佐久間一郎、伊関洋、脳腫瘍の最大摘出を実現するマイクロレーザー手術ロボットシステムの開発、電気学会バイオ・マイクロシステム研究会、宮城、12月14日、2005、電気学会研究会資料 BMS-05-26～32:9-14、2005

中島 章夫、住吉 哲実、岩見 秀雄、西村 巳貴則、岡上 吉秀、中村 亮一、村垣善浩、伊関 洋、高倉 公朋、脳腫瘍除去用インテリジェントレーザー手術システムの構築(4)、第14回日本コンピュータ外科学会大会、千葉、11月19-21日、p49-50、2005

芳賀洋一、安居晃啓、陳 俊傑、伊関 洋、江刺正喜、和田 仁、局所ソノダイナミック治療用集束超音波プローブの開発、電機学会センサ・マイクロマシン準部門フィジカルセンサ研究会、9月22日、東京、電機学会研究会資料PHS-05-12～23, pp43-47、2005

中島章夫、住吉哲実、岩見秀雄、西村巳貴則、岡上吉秀、中村亮一、村垣善浩、伊関洋、高倉公朋、脳腫瘍除去用Er-YAGレーザー手術システムの開発、第44回日本生体医工学会大会(日本エム・イー学会)、つくば、4月25日～27日、2005、生体医工学、Vol143(Supp11)、p174、2005

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
芳賀洋一	医療用MEMS	(株)電子ジャーナル	2006 マイクロマシン/ME MS技術大全	(株)電子ジャーナル	日本	2006 年	45-49

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
芳賀洋一，赤堀寛昌，戸津健太郎，和田 仁，江刺正喜	低侵襲医療のための光MEMS	レーザー研究	第33巻11号	754-760	2006

●第2編●第2章●

医療用MEMS

東北大学先進医工学研究機構 (TUBERO) ナノメディシン分野 助教授 芳賀洋一

1. はじめに

マイクロマシン/MEMS技術を用いることで、今までにない特徴を持った医療用デバイスが実現可能となる。例えば、微小流路、流体制機構およびマイクロセンサを組み合わせることで、血液など微量なサンプルを感度良く検査できる。また、小さく、様々な機能を併せ持った医療機器を体内に挿入し用いることで、患者に負担をかけず精密な検査・治療を行うことができる。扱う対象が細胞やタンパク質など微小なものの場合、ナノレベルの微細加工技術や材料技術が有効であり、これらを取り込んだデバイスも開発されてきている。

マイクロマシン/MEMSの医療用途は、大きく以下の3つに分けることができる。

- ①サンプルを体外に取り出した検査 (μ -TAS、バイオチップ、DNAチップなど)
- ②低侵襲医療ツール (内視鏡、カテーテルなど)
- ③体内埋め込みデバイス (神経電極、人工網膜など)

このうち、①については本書第2編第12章に譲り、ここでは②低侵襲医療ツール、および③体内埋め込みデバイスなど、体内で用いられる医療機器を中心に述べる。また、これらに共通して求められる問題点と、体内で用いる医療機器に適した微細加工技術について簡単に述べる。

2. 低侵襲医療ツール

低侵襲医療とは、体を大きく切り開かずに、カテーテルと呼ばれる医療用ポリマーチューブや、内視鏡などの医療ツールを患部まで挿入し、手術に匹敵する検査・治療を行うものである。できるだけ細く小さい形状で、より一層の多機能化や高機能化が求められてい

ることから、マイクロマシン/MEMS技術が有効な分野と考えられる。

一般に、胃カメラなど消化管検査などに用いられる軟性内視鏡の屈曲や、組織を掴む鉗子の動作は、シャフトを通したワイヤを体外から牽引することで行っており、これは内視鏡手術ツールをロボット化したロボット外科手術でも同様である。ワイヤ牽引を用いた駆動は、ツールを細く小さくする程シャフトが変形しやすくなるため、先端の精密な動作ができなくなる。特に、曲がりくねった先では自在な操作はできない。低侵襲医療ツールにマイクロアクチュエータを組み込むことができれば、細く柔らかな機器の先端で精密な動作が可能になる。ワイヤに代わる医療用マイクロアクチュエータとして、比較的大きな変位と力が出せる形状記憶合金 (SMA) アクチュエータや、高分子アクチュエータなどが提案されている。例えば、SMAをカテーテルや内視鏡など医療ツールの先端部に搭載することで、図1のように屈曲、ねじれ回転や伸縮など様々な動きを実現できる^{1),2)}。具体的な用途として、腸の通

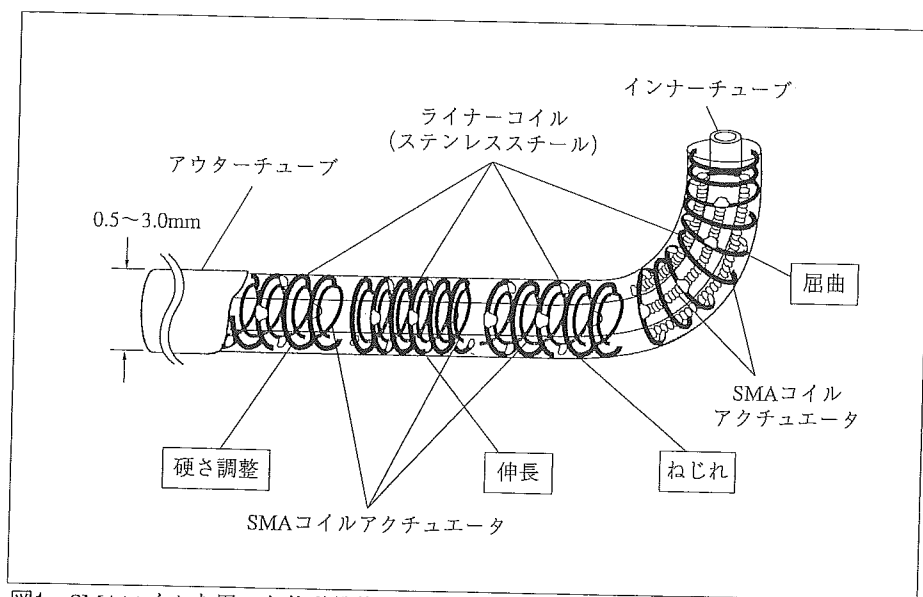


図1 SMAコイルを用いた能動機構の機能と構造

過障害である腸閉塞の際に、腸内容を吸引して減圧治療を行うシリコンゴムチューブ先端に屈曲機構を搭載し、病変部に容易に到達できるようにした屈曲チューブを開発している³⁾。

飲み込まれることで小腸などの消化管内側の映像をワイヤレスで体外へ送信するカプセル内視鏡が開発されているが、体内における自在な動きは難しく、エネルギー供給の限界もあり、現状では観察を行うのみに止まっている。また、消化管はまだしも、血管の中などでは体内で安全に分解されるか使用後に安全に取り出す必要がある。有線ではあるが、体内の奥深くに進入して見回し観察を行い、必要に応じチューブの内腔を経由して治療を行うことを目指し、SMAを用いた屈曲機構先端にCCDイメージャを搭載したものを開発している⁴⁾。エネルギー供給や信号伝達が容易で、使用後は引き抜くことで容易に回収できる。また、チューブの途中にスイッチング回路を分布させることで多機能化に伴う配線数の増大を低減することもできる⁵⁾。

一方、新しい医療用内視鏡として、光ファイバ先端にMEMSスキャナを搭載したものが開発されている。共焦点光学系、または光コヒーレンストモグラフィ(OCT)などの原理を用いることで、体内において組織レベル、細胞レベルに迫る高解像度の内視鏡観察や、一般の光学的内視鏡では得られない断層観察などが可能になる。光ファイバで導かれた観察光は、MEMSスキャナのスキャンニングミラーにより反射され、体内で走査(スキャン)される。スキャナを駆動するマイクロアクチュエータとして、静電引力⁶⁾、電熱駆動⁷⁾などの原理が試みられている。筆者らは、観察だけでなく、体内においてビーム径の小さな治療用レーザを精密に位置合わせ照射し、内視鏡的精密レーザ治療を実現するためのマイクロスキャナを開発している⁸⁾。その構造を図2に示す。治療レーザを反射し走査するための、厚さ $200\mu\text{m}$ 、直径 1mm のSi製ミラーはMEMS技術を用いて作製され、裏側からタングステン針の軸頭に支えられている。3本のカンチレバー型圧電アクチュエータをそれぞれ駆動す

ることでミラーを2次元に傾け、レーザビームを走査する。内視鏡の鉗子口を通して患部まで挿入できるように、円筒形状にパッケージングされている。

ピエゾ抵抗効果を利用した半導体ストレインゲージを用いて体内で用いる医療用のマイクロ力センサや触覚センサ⁹⁾、圧力センサ¹⁰⁾が開発されている。センサはMEMS技術を用いてSi基板上に作製される。一方、光ファイバ先端に外力によってたわむ片持ち梁やダイヤフラムを取り付け、外力によるその変位を光学的に読み取ることで、体内に挿入できる細径の圧力センサや力センサが、開発されている。図3に、筆者らが開発した直径 $125\mu\text{m}$ の極細径光ファイバ圧力センサを示す¹¹⁾。MEMS技術により作製された厚さ $0.7\mu\text{m}$ の薄いSi酸化膜ダイヤフラムが、直径 $125\mu\text{m}$ の光ファイバ端面に形成されており、圧力によってダイヤフラムが内側にたわんだ際の変位を白色光の干渉スペクトル変化で検出する。髪の毛程度に細いため、従来のセンサでは挿入不可能な血管内狭窄部や細い血管などの狭い部位に挿入でき、精密な局所圧測定を行うことができる。

超音波検査法は、体内組織からの超音波反射エコーを利用して体内の構造を可視化する方法で、超音波プローブを小さくすることで体内に持ち込むことが可能になり、体外から観察するよりも精密な画像を得ることができる。すでに、内視鏡先端に超音波プローブを

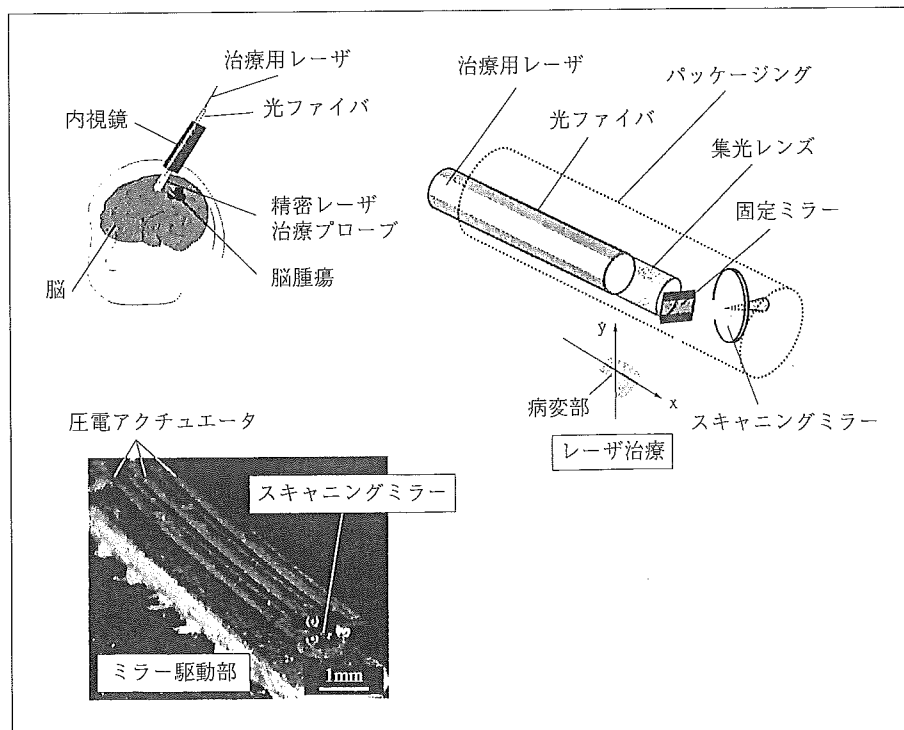


図2 体内精密レーザ治療のための2次元レーザスキャンニングツール

搭載したものや、血管内超音波内視鏡が臨床に用いられている。カテーテル前方向の超音波イメージングにより、血管内で血管と血管内病変部の3次元的な可視化を行い、血管内治療を安全かつ確実に行うことを目指し、写真1に示すような直径3mmのカテーテル先端搭載用前方視超音波プローブを開発している¹²⁾。超音波振動子はPZTを微細加工し、その間にポリマーを充填した1-3コンポジット構造で、これをカテーテル端面上に円周状に8個並べ、それぞれが超音波の送信と受信を行う。送信および受信超音波の指向性を広くするため、素子は凸形状になっている。試作したプローブを用いて、基本的な撮像実験に成功している。その他、超音波送信子兼受信子として、Si基板に作製された静電引力で変形するダイヤフラムを利用する試みが行われており、血管内超音波内視鏡としての試作も試みられている¹³⁾。

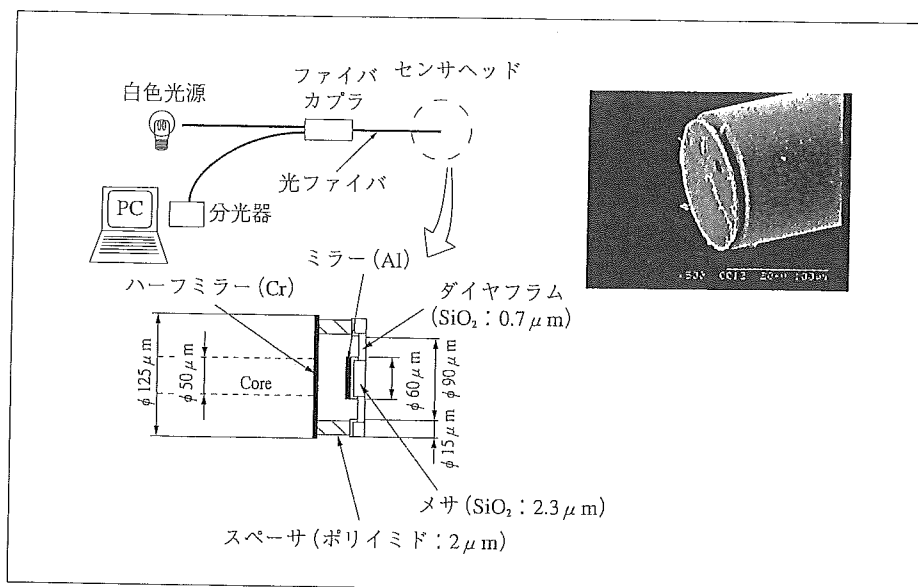


図3 極細径光ファイバ圧力センサ

3. 体内埋め込みデバイス

体内に留置して電気刺激を行う体内埋め込みデバイスとして、心臓ペースメーカーや人工内耳がすでに広く普及しているが、脳神経との電気的インターフェースとしての体内埋め込みデバイスとして、神経束からの信号導出システムおよび神経刺激電極がMEMS技術を用いて開発されている¹⁴⁾。また、網膜色素変性症などの網膜病変により失明した患者に対して網膜刺激型人工視覚デバイスが¹⁵⁾、事故による神経の切断などで動けなくなった筋肉に対してワイヤレスで筋肉に電気信号を与えて動かす体内埋め込み型電気刺激装置¹⁶⁾がそれぞれ開発されている。

また、体内埋め込み型のDDS（薬物送達システム）デバイスが開発されているが、一般に薬剤放出は薬剤と混合したポリマーや薬剤被覆材の生分解速度に依存するため、埋め込み後の自在なコントロールができない。そこで、MEMS技術を利用して、体外からワイヤレスで電気的に薬剤放出をコントロールできる埋め込み型DDSデバイスが開発されている¹⁷⁾。Si基板をエッチングして作られた複数の微小ウェルの中に薬剤が封入されており、ウェルをふさぐ蓋を電気抵抗加熱また

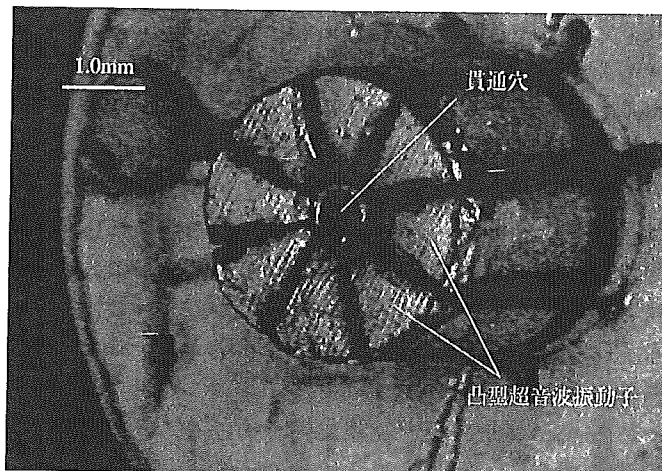


写真1 前方視超音波内視鏡プローブ

は電気分解などの手段で個別に破壊（または開閉）することにより薬剤放出のタイミングと量をコントロールする仕組みである。さらに、薬剤放出コントロールの指標となる各種マイクロセンサを組み込む試みもなされている。

4. 低侵襲医療ツール・体内埋め込みデバイスに求められるMEMS技術

低侵襲医療ツールや体内埋め込みデバイスなど、体内で用いられる医療機器開発には独特の状況や要求が伴う。具体的には、①感染を防ぐための消毒およびディスプレイ（使い捨て）化の要求、②市販前の安全性確認と医療機器としての許認可、③臨床医師が手技を行うこと、④特殊な販路、などである。また、開発側からみると、少量多品種、ディスプレイによる

る消費量の多さ、デバイスの単価が比較的高く設定できることなどマイクロマシン/MEMS技術と合致した利点がある一方、医療機器としての許認可に費用と時間がかかるリスクが大きな足かせとなっている。さらに、体内埋め込みデバイスは埋め込み期間中に故障が起きない保証や長期の生体適合性が求められる。

形状に目を向けると、体内に挿入または留置する小型医療機器の多くは、穿刺針や内視鏡の鉗子口を通して体内に挿入されることから一般に円筒形状をしており、半導体微細加工技術など平面基板をベースに発展してきたMEMS技術がそのまま適応できない場合が多い。

特に、カテーテルや内視鏡など低侵襲医療ツールの多くは貫通穴を持つが、血管造影剤や薬剤の注入、ガイドワイヤなどさらに細い医療ツールの挿入のために必要なことから、パーツをカテーテル内腔に配置して貫通穴の機能をなくすことは望ましくない。円筒形状の体内埋め込みデバイスやカプセル内視鏡においても、従来のMEMS技術をそのまま適応すると限られた空間を有効に利用できない。

フレキシブル基板を筒状に巻く方法もあるが、基板の厚さや曲率の制限、巻き付けた際の基板端同士のアライメント誤差の問題があり、細径化が難しい。円筒形状の医療ツールに直接微細加工を行う試みがいくつか行われており、例えばカテーテルの外壁に銅めっきを施しレーザーアブレーションを用いて複数の螺旋配線を形成した例がある¹⁸⁾。筆者らは多方向に屈曲するSMAアクチュエータ作製のために形状記憶済みSMAチューブのフェムト秒レーザー加工を行っており²⁾、また、Ti-M合金製SMAチューブに転動露光を利用したフォトリソグラフィと電解エッチングを行い、複数のジグザグばね構造を有したSMAマイクロアクチュエータを試作している¹⁹⁾。さらに、円筒面への多層構造の作製と集積回路の実装など、円筒面へ直接マイクロマシン/MEMSプロセスを適応することを試み、体内で用いる医療機器開発に役立てようとしている。具体的な最初の試みとして、直径2~3mmのガラスチューブ上にレーザー照射を利用したマスクレスフォトリソグラフ

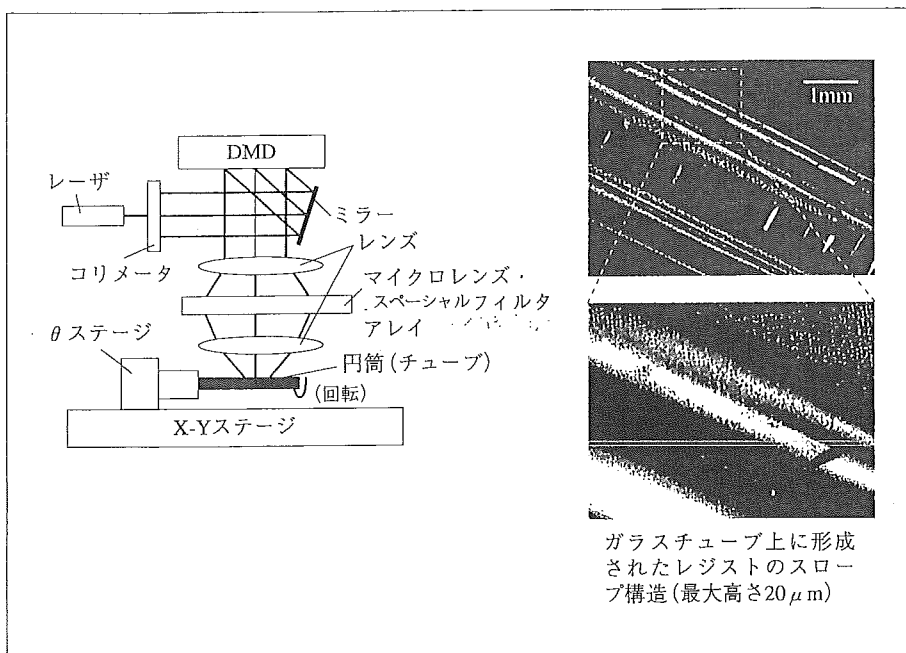


図4 DMDを用いた円筒面上へのグレースケール露光

イを行い、金属ソレノイドコイルパターンや絶縁層を介した多層金属パターンを試作した。複雑なパターンに対応するためDMD (Digital Micromirror Device) を用いたマスクレス円筒面用露光システムを用い²⁰⁾、座標ごとのレジスト露光量を独立に制御したグレースケール(ハーフトーン)露光を行うことで、直径3mmのガラスチューブ上に、図4に示すようなレジストのスロープ構造などを試作している。この技術を発展させ、円筒上への分布型マイクロセンサアレイおよびアクチュエータアレイ、多層配線を利用した表面実装回路の実装、円筒面への回路の直接作製などを行うことで、体内で用いる次世代医療機器の開発を目指している。

5. おわりに

マイクロマシン/MEMSの医療応用のうち、特に体内で用いる医療機器について述べた。これらの用途は比較的安定したマーケットと、使い捨てに伴う消費量の多さなどの利点がある一方で、市販するまでに多大な時間と費用を要するなど多くの課題がある。しかし、これらの障害はあるものの、MEMS分野における今後の技術的進歩と、患者および医療従事者の要望に支えられ、今後一層、MEMSを用いた新たな医療機器開発が行われていくであろう。

参考文献

- 1) 芳賀洋一、他：電気学会論文誌E、120 (2000) p.515



- 2) Y.Haga et al. : Smart Materials and Structures、14 (2005) p.266
- 3) 水島昌徳、他 : 日本コンピュータ外科学会誌、5、(2004) p.23
- 4) 牧志渉、他 : 第14回日本コンピュータ外科学会大会、東京 (2005) p.59
- 5) K.Park et al. : J. of Microelectromechanical Systems、8 (1999) p.349
- 6) K.Murakami et al. : Proc. of SPIE、Vol.5721、Bellingham (2005) p.119
- 7) H. Xie et al. : Sensors and Actuators、A103 (2003) p.237
- 8) H.Akahori et al. : Tech. Digest MEMS2005、Miami (2005) p.76
- 9) H.Takizawa et al. : Tech. Digest MEMS99、Orlando (1999) p.412
- 10) E.Kalvesten et al. : Tech. Digest MEMS98、Heidelberg (1998) p.574
- 11) K.Totsu et al. : J. of Micromechanics and Microengineering、15 (2005) p.71
- 12) J.J.Chen et al. : Proc. of IEEE-EMBS Conf. on Microtechnologies in Medicine & Biology、Hawaii (2005) p.345
- 13) R.O.Guldiken et al. : Tech.Digest of MEMS2005、Miami (2005) p.315
- 14) K.D.Wise et al. : Proc.IEEE、92 (2004) p.76
- 15) M.Schwarz et al. : Sensors and Actuators、A83 (2000) p.40
- 16) G.E.Loeb et al. : Proc. of IEEE-EMBS Conf. on Microtechnologies in Medicine & Biology、Lyon (2000) p.455
- 17) D.A.LaVan et al. : Nature Biotechnology、21 (2003) p.1184
- 18) 三澤裕、他 : 国際マイクロマシンシンポジウム (1995) p.123
- 19) 峯田貴、他 : 電気学会論文誌E、123 (2003) p.158
- 20) S.Goto et al. : Proc. of Sensor Symposium on Sensors, Micromachines, and Applied Systems、Tokyo (2005) p.112

低侵襲医療のための光MEMS

芳賀 洋一¹, 赤堀 寛昌², 戸津 健太郎², 和田 仁², 江刺 正喜²

¹ 東北大学 先進医工学研究機構 (TUBERO) (〒980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉6-6-01)

² 東北大学大学院 工学研究科 (〒980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉6-6-01)

Optical MEMS for Minimally Invasive Therapy

Yoichi HAGA,¹ Hiromasa AKAHORI,² Kentaro TOTSU,²

Hiroshi WADA,² and Masayoshi ESASHI²

¹Tohoku University Biomedical Engineering Research Organization (TUBERO),

6-6-01 Aza Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8579

²Graduate School of Engineering, Tohoku University,

6-6-01 Aza Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8579

(Received April 26, 2005)

Several optical MEMS devices have been developed for minimally invasive diagnosis and therapy. Micro MEMS scanners have been developed for new endoscopes which enable high resolution inspection in the human body using a confocal microscopic system or optical coherence tomography. For realizing precise laser treatment in the human body, a two-dimensional laser scanning micro tool has been also developed. Fiber-optic sensors have been developed for mechanical sensing, for example, local pressure or forces in the human body. Micro-mechanical sensing structures are fabricated using the MEMS process and installed at the tip of the optical fiber. This paper reviews optical MEMS devices developed for minimally invasive diagnosis and therapy.

Key Words: MEMS, Minimally invasive therapy, Laser treatment, Scanner, Sensor

1. はじめに

医療の分野では光技術を用いた様々な臨床検査・治療が広く行われている。低侵襲医療とは、体を大きく切り開かずに細く小さな医療器具を挿入して手術に匹敵する検査・治療を行うもので、患者への負担が少ないなどの利点から広く行われるようになった。低侵襲医療の分野においても、内視鏡による体内の観察や、光ファイバを用いたレーザー治療に代表されるように様々な光技術が用いられている。その一方で、集積回路作製に用いられるフォトリソグラフィやエッチングなど様々な微細加工技術を用いて、微小機械構造体や電気回路をシリコン基板やガラス基板上に形成するMEMS(微小電気機械システム)技術を用い、様々なマイクロ光デバイス、たとえば光スイッチ、光スキャナ、波長フィルターなどが主に光通信用途に向けて開発されてきた。近年、これらの光MEMSデバイスが小さくかつ高機能・多機能という利点から内視鏡やカテーテルなど低侵襲医療用ツールと組み合わせた新たな検査・治療機器として応用が試みられている。自身の研究開発例を交えながら、光MEMS技術を低侵襲医療に応用する試みについて概説する。

2. マイクロレーザースキャナ

体内において精密にレーザー治療を行うマイクロデバイスができれば、患者の負担が少なく、かつ効果の高い治療が可能になる。例えば脳神経手術において腫瘍を除去する際に、周辺の正常組織を傷つけずに、精密に3次的に除去する技術が求められている。また、開頭せずに内視鏡的に手技が行えることが望ましい。光ファイバを体内に挿入しレーザーを体内に導入し、組織に照射して切開、蒸散、癒合を行う治療が行われているが、光ファイバのコア径よりも小さな照射は難しい。たとえマイクロレンズ等を使って照射スポットを小さくしたとしても、体内において患部へ精密な位置合わせをすることは難しい。そこで、体内で小さなレーザービームスポットを作り、そのスポットを自由に位置合わせするマイクロレーザースキャナを開発した¹⁾。スキャナプローブには小さなビームスポットを作るためのマイクロレンズと、体内においてスポットを自由に位置合わせできるようにする2次元スキャン機構が内蔵されている。また、内視鏡の鉗子孔を通して容易に患部にアプローチできるように、プローブを外径数mm以下の円筒内にパッケージングする。

Fig. 1に構造を示す。光ファイバから出射したレーザー光は円筒レンズ(GRINレンズ)を通り固定ミラーで反射されて、2次元マイクロスキヤナのシリコン(Si)製ミラーの中心で走査、反射され、患部で焦点を結ぶ。2次元マイクロスキヤナを駆動することで、小さなビームスポットを体内において自由に位置合わせできる。また、そのスポットを、さまざまな大きさや形の患部に合わせて走査することも可能である。電圧印加により下にたわむ圧電ユニモルフカンチレバーの先端で、ピボットに下側から支えられたミラーを上側から押すことにより駆動する(Fig. 1 (a))。Fig. 1 (b)のように3本のカンチレバーを独立に駆動し3点でミラーを押し下げることにより、ミラーを2次元に傾けることができる。この構成により、内径の小さなチューブの中に収めることができる。また、長い圧電ユニモルフカンチレバーを使用できるので、大きな変位を得ることができる。圧電ユニモルフカンチレバーの先端にはそれぞれガラスボールが付いている。ガラスボールとミラーによる球体関節により、ミラーとカンチレバーの間に生じる空間上のひずみを解消し、ミラーをスムーズに動かす事ができる。また、厚いミラーを利用する事で、治療用レーザーのように比較的パワーの強いレーザーを反射、スキャンさせることができる。なお、レーザー治療の際は、レーザーパワーやパルス幅等、レーザーの照射条件を変えたい。共振によるミラーの傾きを利用していないので、カンチレバーに電圧を加え続けることでミラーの傾き角度を固定することができ、ミラーの傾きを固定してレーザー照射条件を自在に変えることができる。

実際に作製したマイクロレーザースキヤナは、幅0.44 mm、長さ7.0 mmの圧電ユニモルフカンチレバーが並列に三本並び、レーザーを反射し走査するための厚さ200 μm 、直径1 mmのシリコン製ミラーがその下に位置する。

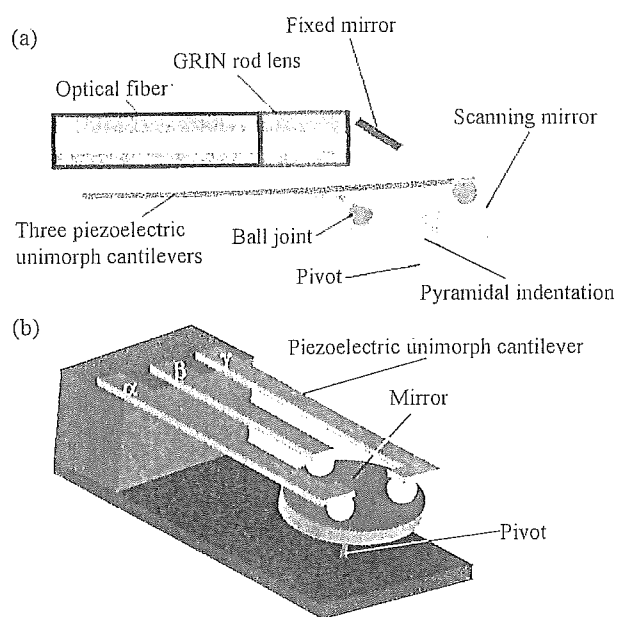


Fig. 1 Structure of the 2D laser scanning micro tool. (a) Cross section of the 2D laser scanning micro tool and (b) Schematic of the 2D scanning mechanism.

圧電ユニモルフカンチレバーは、真鍮とPZTをエポキシで貼り合わせた厚さ約60 μm のユニモルフ板をフェムト秒レーザーを用いて加工し、ミラーのピボット穴はTMAHを用いたシリコンの結晶異方性エッチングで、全体の形状は反応性イオンエッチング(RIE)を用いて作製した(Fig. 2)。カンチレバーの先端には球体関節として用いるガラスボールを接着剤で固定している。

試作した2次元マイクロスキヤナを用いて、それぞれのカンチレバーを動かした際のミラー傾き角をFig. 3に示す。Fig. 4のように最大傾き角30 °Cを実現できた。体内レーザー治療に用いられるKTPレーザーを、作製した2Dマイクロスキヤナを用いてスキャンした。シングルモードファイバから出射したレーザー光はレンズを通り、マイクロスキヤナのミラー中心で走査、反射される。そしてトレーシングペーパーに照射され、その位置で焦点を結ぶ(Fig. 5 (a))。そのレーザースポットを、裏側からCCDカメラで観察した。電圧を制御する事で、スポットの位置を制御でき、さらにFig. 5 (b)の矢印のようにラスタースキャンを行うことができた。スポットサイズの大きさは約100 μm であった。また、Fig. 6 (b)のように、作製した2次元マイクロスキヤナを外径3.8 mmのテフロンチューブ内にパッケージングした。Fig. 6 (a)にシングルモード光ファイバとレンズ、および固定ミラーをアクリル樹脂で作製したパーツにアライメントし固定した様子を示

Pyramidal indentation

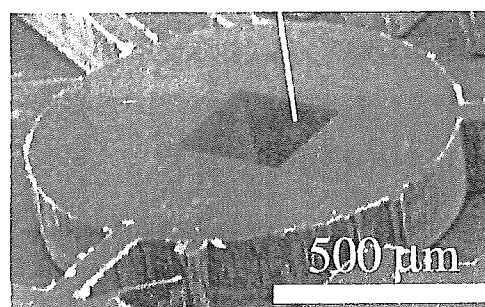


Fig. 2 Backside of Si mirror.

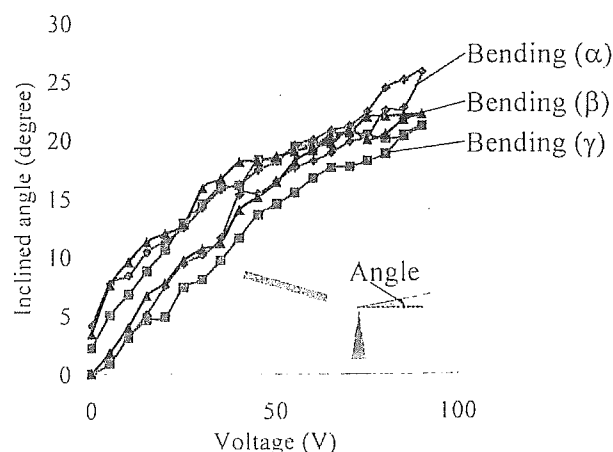


Fig. 3 Inclined angle of the scanning mirror. Each piezoelectric unimorph cantilever of the 2D microscanner is named as α , β and γ as shown in Fig. 1 (b).

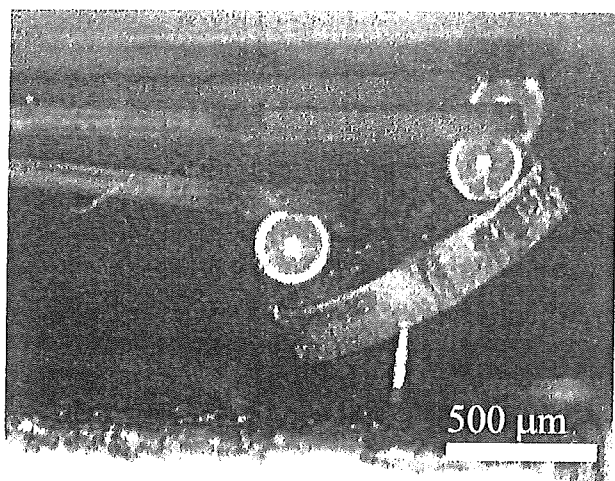


Fig. 4 Inclined scanning mirror.

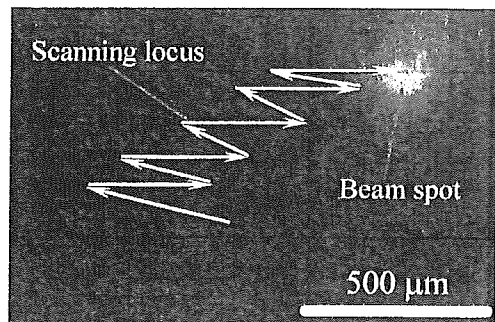
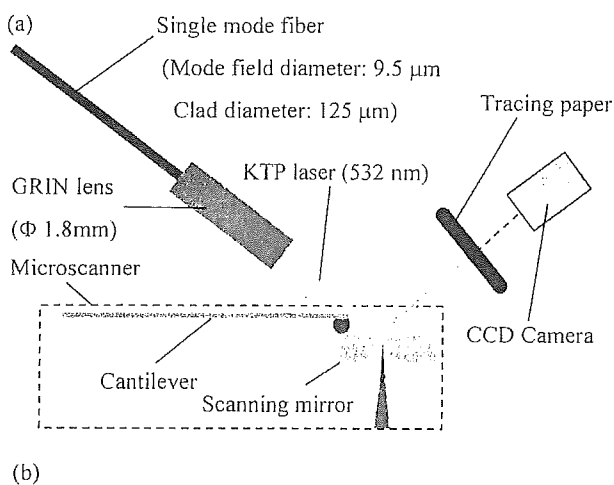


Fig. 5 2D scanning of KTP laser. (a) Laser scanning system and (b) locus of the 2D scanning.

す。その後、スキャナと光学部品を組み合わせ、テフロンチューブ内に挿入した。

また、光ファイバ端面前方に置いたマイクロレンズを長軸方向に移動させ、焦点位置調節を行う目的で、形状記憶合金と磁気ラッチを用いたマイクロニアアクチュエータのマクロモデルを試作し動作を確認した²⁾。

3. MEMSスキャナを用いたイメージャー

体内を光学的に観察しようとする試みは19世紀末頃から行われ、現在では内視鏡というかたちで広く臨床に用いられている。一方、光MEMSの分野では、光通信用途

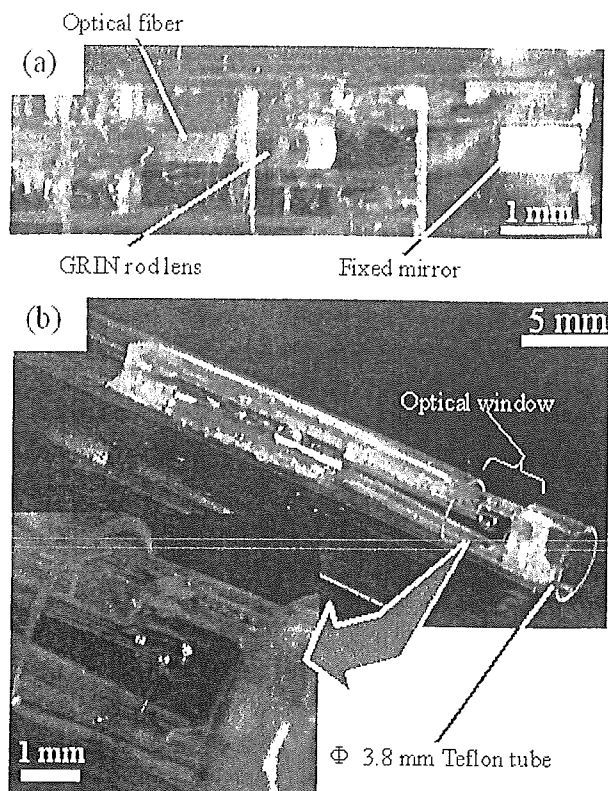


Fig. 6 2D laser scanning micro tool. (a) 2D microscanner and assembled optical components and (b) packaged 2D laser scanning micro tool.

に様々なマイクロスキャナが開発されている。近年、マイクロ光スキャナを内視鏡やカテーテルなどの先端に搭載して、今までにない高解像度のイメージを得る新しい内視鏡の開発が行われている。

例えば、1本の光ファイバを体内に挿入し、その先端を機械的に振動させ2次元に動かすことで前方の画像を得るマイクロ光スキャナが開発されている。電極で4分割されたPZT製圧電アクチュエータチューブ内に1本のシングルモード光ファイバが挿入されており、圧電チューブに電圧を印加して駆動することにより光ファイバを2次元に振動させる³⁾。このシステムにMEMS技術は用いられていないが、同じ開発者らによって光ファイバの代わりにMEMS技術を用いて作製したカンチレバー型光導波路を圧電素子で振動させるスキャナが開発されている⁴⁾。

また、光ファイバ先端に可動ミラーを置いて反射光をスキャンするMEMSスキャナが新しい医療用内視鏡として開発されている。これらのスキャナでは、共焦点光学系、または光コヒーレンストモグラフィー(OCT)の原理を用いることで、体内において組織レベル、また細胞レベルに迫る高解像度の内視鏡像や、光学的内視鏡では得られない断層像などを体内で得ることを目指している。

共焦点光学系は、点光源で観察対象を照射し、観察対象からの反射光を点検出器(ピンホール)で検出する光学系であり、非焦点面からの光や隣接点からの光がピンホールで遮断されるのでコントラストの良い像が得られる。生体組織や細胞をデスクトップで観察するレーザー共焦点顕微鏡が広く用いられているが、光ファイバを用いた