

プローブを体内に挿入することで内視鏡的な観察もできる。一般の内視鏡検査で癌など悪性の病変が疑われる場合、その部位を生検鉗子などで体外に取り出し、後日、顕微鏡観察によって診断を確定するが、直接体内において顕微鏡レベルの観察ができれば時間遅れや手間暇のない検査ができるようになる。内視鏡下では顕微鏡観察の際のようにサンプルを薄い切片にすることができないので、特定の深さの画像情報だけを得ることができる共焦点光学系が有効である。共焦点観察の分解能は組織の状態、ピンホールの大きさや観察条件によって変わるが、原理的には光学顕微鏡に近い高解像度の観察ができる。

共焦点観察用プローブを用いて体内で2次元のイメージを得るためには、体内において観察光を2次元スキャンする必要がある。体内に持ち込めるほど小さなマイクロ光スキャナが有効である。光源にはHe-Neレーザーや波長400 nm程度のレーザーダイオードなどが用いられ、シングルモード光ファイバを通して体内に導かれ、ファイバ端面近くに置いたマイクロレンズで観察組織上に集光され、その反射光を同じ光ファイバで体外に取り出す。光ファイバからの出射光をスキャンする構成として、プローブ側方を観察する側視型と、プローブ前方を観察する前方視型がある。側視型の一例⁵⁾ではMEMS技術により作製された2つの可動ミラー、シリコン構造体、石英をエッチングして作られたグレーティングレンズで構成される。光ファイバから出射したレーザー光はシリコン構造体の中でジグザグに反射しながら長軸方向に可動するミラーとそれに直行して可動する2つのミラーで2回反射され2次元にスキャンされる。スキャンされた光は石英ガラスをエッチングして作られたグレーティングレンズを通過して集光されプローブ側方に射出する。2個の可動ミラーはトーションバーで支えられ、電圧印加による静電引力によりミラーが共振駆動される。デバイスのサイズは6.5 mm × 2.5 mm × 1.2 mm、レンズから観察組織までの距離が1.1 mmであり、観察範囲90 μm × 90 μmで1 μmの分解能である。前方視型の例^{6,7)}では光ファイバ端面前方に可動ミラーが、更にその前方に対物レンズが位置し、ミラーは対物レンズ側を向いている。可動ミラー中心にはピンボールが設けられている。光ファイバから出射した光はミラー中心のピンホールを通り対物レンズ上に設けられた固定ミラーで反射され、可動ミラーで反射、スキャンされた後に対物レンズで観察組織上に集光される。ミラーは中心部とその周囲がそれぞれトーションバーで支えられた静電アクチュエータになっており、2軸の機構を組み合わせることで観察光を2次元走査することができる。ミラーの直径は500 μmであり、100 μm × 100 μmの範囲を数μmの分解能で観察することができる。なお、MEMS技術を用いていないが、電圧印加によってたわむ2本の圧電カンチレバーを直交して配置し、光ファイバ端面前方に置いた対物レンズを2次元に動かして焦点位置をスキャンするものも試作されている⁸⁾。また、MEMS技術を用いていないが、光ファイバを束ねたイメージングバンドル先端にマイクロレンズを取り付けて直径数mmのプローブ形状とし、レーザー光源を用い

て体外から他端の光ファイバを1本1本照射することで体内の2次元共焦点像を得るものが開発されている^{9,10)}。

共焦点光学系による観察は観察組織の正面視2次元画像を得るのに対し、光コヒーレンストモグラフィー(OCT)は体内において組織の断層像(深さ方向)の高解像度観察を可能にする。OCTでは低コヒーレンス干渉を用い、生体の組織断層イメージを1~2 mmの深さ範囲で10~20 μmの空間分解能で得ることができる。光源には低コヒーレンス性を特長とする波長0.8 μm帯または1.3 μm帯の赤外領域のスーパーluminescentダイオード(SLD)などが用いられる。OCTの原理をFig. 7に示す。光源からのビームは基準光と測定光に二分され、基準光は可動性の反射鏡に反射して反射基準光となり、測定光は組織に照射される。測定光は組織内へ乱反射を繰り返しながら浸透し、組織内の微細構造各層に反射され反射測定光となり。反射基準光と反射測定光が再び合流して検知器に入る。反射基準光と反射測定光による干渉現象を利用して時間的ずれと強度を計測し、電気信号に変換し、これを空間的位置関係に換算することでビームの深さ方向の輝度分布が得られる。光ファイバを用いて測定光を体内に導き、さらにビームを体内でスキャンすることにより2次元断層像が得られる。

体内観察の場合、光ファイバとマイクロレンズ、反射ミラーを一体化したプローブを体内で回転させることでラジアルスキャンしプローブ側方の断層像を得るEOCT(内視鏡的OCT)がある^{11,12)}。また、光ファイバ先端にMEMSにより作製したマイクロ光スキャナを置き、OCT測定光を体内でスキャンしプローブ前方の断層像を得る試みがなされている。電熱駆動によるスキャナの例¹³⁾では、1 mm × 1 mmのシリコン製ミラーの一端が、ポリシリコン製ヒーターが組み込まれたバイモルフアクチュエータで支えられており、ヒーターに電流を流してアクチュエータを駆動することによりマイクロミラーが30°近く傾く。ミラーを用いて光ファイバからの出射光をスキャンすることによりプローブ前方の断層像を得る。電圧印加により収縮する積層型静電アクチュエータ¹⁴⁾を用いた例では、中心で固定されたミラーの縁に静電アクチュエータの一端を固定し、アクチュエータを繰り返し収縮させることでミラーを動かし、プローブ前方の断層像を得る¹⁵⁾。また、MEMSの技術を用いてはいないが、圧電アクチュエータを用いて1本の光ファイバを振動させプローブ前方の断層像を得る試みも行われている¹⁶⁾。

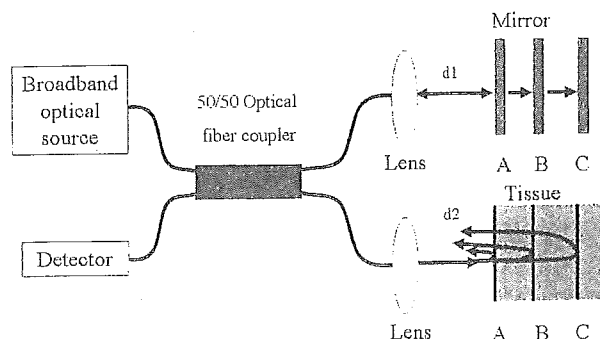


Fig. 7 Principle of optical coherence tomography.

なお、SLDを用いたOCTの空間分解能は10 μm 程度であるが、空間分解能を向上させるには波長幅の広い光源が有効であり、その候補としてモード同期によるフェムト秒レーザー、フォトリソニック結晶ファイバを用いた連続白色光などが検討されている。フェムト秒レーザーを用いた例では、3 μm の空間分解能が得られ、生体皮膚組織のイメージングが行われている¹⁷⁾。

一方、レーザー治療においては照射部の奥行き方向の情報が分からないために危険が伴い、そのことがレーザー治療の普及を妨げている。前節で述べたマイクロレーザーキャナとOCTによる光学的観察装置を組み合わせると、OCTにより組織の奥行きを観察できるビームを2次元に走査できることから、体内局所における精密な3次元観察が可能になると期待される。これにより、例えば血管の直前で焼灼を止め出血を防ぐといった、より安全で精密な治療が実現する。

4. 光MEMSを利用した医療用センサー

体内で用いる様々なマイクロセンサーがMEMS技術を用いて開発されている。光を体内に伝送する容易さから光ファイバと組み合わせたものが多く、例えば光ファイバ先端に圧力や力などの機械量を光学的な情報に変換するマイクロ構造体を取り付けたものがある。代表的な例として圧力センサーが挙げられる。その他、力、超音波、血中の酸素飽和度を測定するマイクロセンサーなどが開発されている。

血圧は臨床検査において重要な情報を与えてくれるが、血管や心臓内など、体内局所の圧力は血行動態を把握する上で重要である。臨床的には、カテーテルと呼ばれるポリマーチューブを用いた心臓血管系の検査で多用されている。一般には、カテーテル(ポリマー製の医療用チューブ)を用いた圧力計測は生理食塩水を満たしたカテーテル先端部にかかった圧力を、体外に接続された圧力トランスデューサーに伝えて電気信号に変換して測定する液体封入カテーテル法が行われている。この方法は簡便で費用もあまりかからないものの、カテーテル壁や液中のコンプライアンス、気泡や異物の混入などで精度や周波数応答性が低下する。また、細径化に限界があり、血管内狭窄部や細血管に挿入して圧力を測ることは難しい。これらの問題を解決するために、カテーテル先端にマイクロ圧力センサーを搭載したものが開発された。市販されているものは主にピエゾ抵抗効果を用いたものと光ファイバを用いたものであるが、ピエゾ抵抗効果を用いたものはプローブの値段が高い、比較的大きく用途が限られる、という欠点がある。感電の危険性や、周囲の医療機器からの電氣的ノイズの影響を受ける可能性があることも問題である。一方、光ファイバを用いた圧力センサーはピエゾ抵抗効果を用いたものと同等の性能が得られており¹⁸⁾、感電の心配がなく電氣的ノイズの影響を受けることもない。また、細径化や低価格化が比較的容易であり、これにはMEMS技術が有効である。

MEMS技術を用いて作製した微小ダイヤモンドを光

ファイバ端面に取り付けると微小な圧力センサーを実現できる。ダイヤモンドと光ファイバの間にギャップを形成し、光ファイバを通してセンサーヘッドまで導かれた光はミラーによって反射され、同じ光ファイバの中を通過して体外に導かれる。外部の圧力印加によりダイヤモンドがたわみ、ミラーが光ファイバ端面に近づくことによる反射光の強度変化を体外の検出器で読み取る^{19,20)}。

その他、カンチレバーとその先に作製されたミラー構造体が光ファイバの側面に固定された構成のものがあり、光ファイバ端面とミラー面が向かい合うように配置されている²¹⁾。このカンチレバーとミラーが一体化したセンサー構造体はシリコンの結晶異方性エッチングを用いて一括で多数作製される。光ファイバを通してセンサーヘッドまで導かれた光はミラーによって反射され、同じ光ファイバの中を通過して体外にてその強度が検出される。外部の圧力印加によりカンチレバーがたわみ、ミラーが光ファイバ端面で移動しミラーがファイバ端面と向かい合う面積が変化することにより反射光の強度が変化する。

Fig. 8に我々の開発した外径125 μm の極細径光ファイバ圧力センサーを示す²²⁾。マイクロマシニング技術により作製された0.7 μm 厚のシリコン酸化膜(SiO_2)ダイヤモンド構造がリング状のスペーサーを介して直径125 μm の光ファイバ端面に形成されており、圧力によるダイヤモンドの変位を光学的に検出する。従来の血圧センサーでは挿入不可能な狭い空間に挿入できるので、例えば血管内狭窄部を血管内から広げたり、動脈瘤を塞栓するといった血管内治療前後の血行動態を把握するのに役立つ。また血管が細く小さい小児や小動物の血管内圧測定にも適している。このセンサーの作製はFig. 9のようにダイヤモンドを形成したシリコン基板を反応性イオンエッチング(RIE)で貫通エッチングしシリコン円柱形状にし、これをFig. 10のようにガラス毛细管内で光ファイバ端面にポリイミド層を介して熱圧着した後、二フッ化キセノン(XeF_2)によるガスエッチングでダイヤモンドだけを残してシリコン部を除去することで行っている。センサー部が小さいので、1回のプロセスで1枚のシリコンウエハから数十

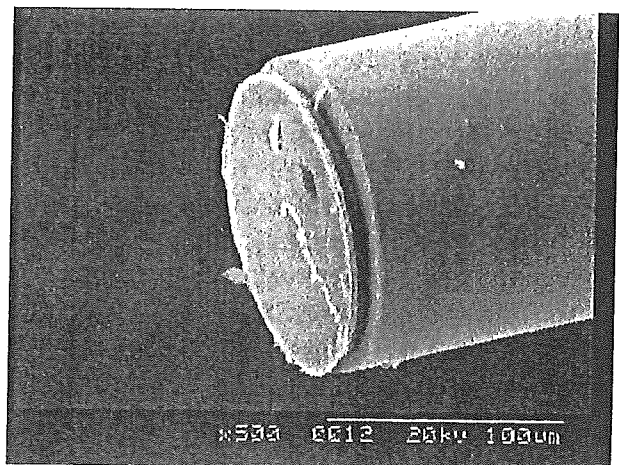


Fig. 8 SEM photograph of fabricated pressure sensor of 125 μm in diameter.

万個という膨大な数のダイヤフラム構造体を得ることができる。我々のセンサーはセンサー構造体が光ファイバの外径と同じであり、構造の単純化と細径化を実現している。分解能は -100~400 mmHgの範囲で4 mmHgであった。

前述したいずれの方法も反射光の強度変化を計測するもので、光源としてレーザーまたはLEDが用いられる。しかし、光ファイバの曲げや光源の不安定性が反射光の強度に影響し検出誤差を招く。これを避けるためにダイクロ比(2波長の比)の利用²³⁾または波長成分の広い光の干渉^{24,25)}が有効であり、検出感度を向上させることができる。光ファイバの端面にファブリ・ペロー干渉計を形成し、白色光のような波長成分の広い光を光源として用いると、圧力印加によるダイヤフラムの変位に伴いファブリ・ペロー干渉計のギャップが変化するので反射光の波長成分が変化する。これをダイクロ比または干渉計を用いて検出することで、間接的に圧力を測定する。Fig. 11に我々の開発したセンサーに白色光を用いた検出システムを組み合わせた例を示す²⁵⁾。センサーヘッドからの反射光はファイバケーブルを介して干渉計に導かれ計測される。ダイヤフラムの変位に伴って移動するスペクトログ

ラム中のピーク位置をモニターすることで圧力を測定する。印加した圧力と検出されたダイヤフラム変位の関係をFig. 12に示す。

さらに前述の光ファイバ圧センサーとほぼ同様の構成で、光ファイバ先端に音圧により変位する構造体を置くことで超音波などの音響センサーとすることができる²⁶⁻²⁸⁾。この場合、センサーキャビティに水を封止することや、ポリマーフィルムそのものがキャビティを兼ねることがある。

また同様の構成で、光ファイバ先端に外力によりたわむ構造を置くことで、内視鏡ツール用の力センサー²⁹⁾や触覚センサー³⁰⁾として用いることができる。触覚センサーではMEMS技術を用いて作製した光ファイバ圧力センサー¹⁹⁾をポリウレタンチューブの壁内に内蔵して、イメージファイバを対象物に直接接触させてイメージを得

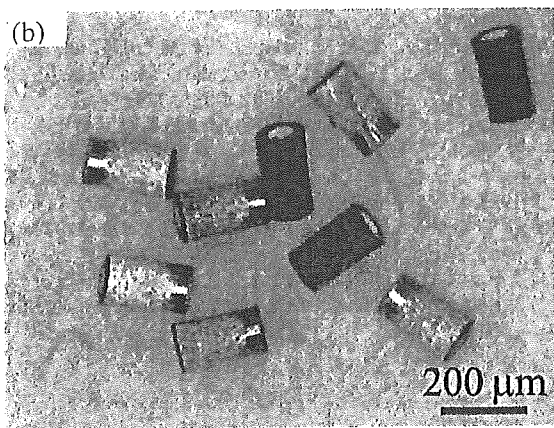
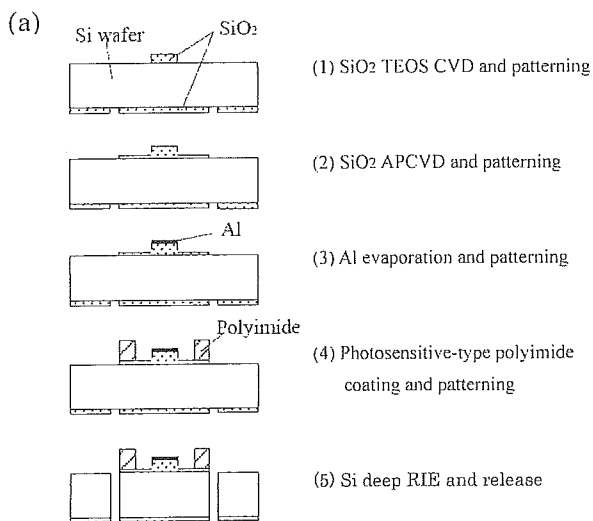


Fig. 9 Schematic of process for micromachined sensor structure. (a) Process for micromachined sensor structure and (b) fabricated sensor structures.

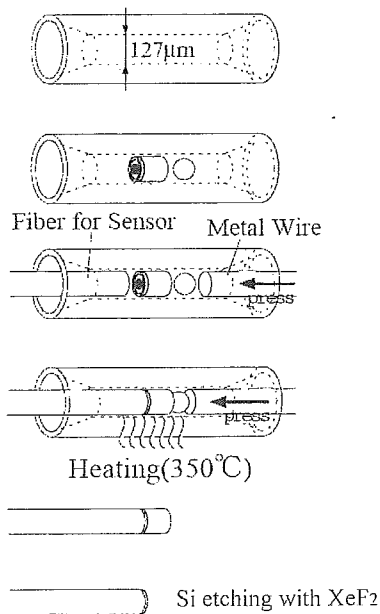


Fig. 10 Schematic of process for sensor assembly.

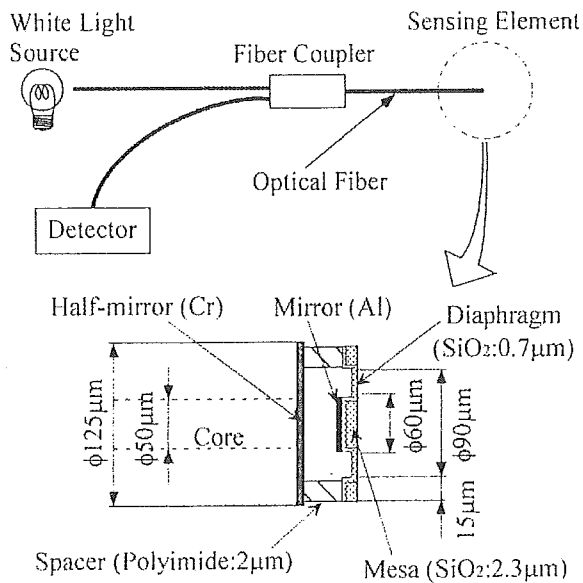


Fig. 11 System of ultraminiature fiber-optic pressure sensor using white light source.

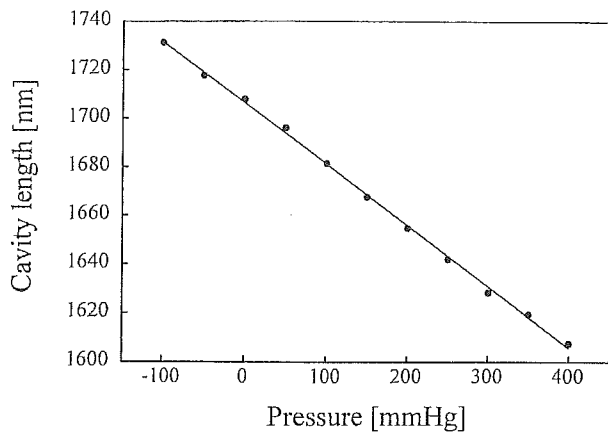


Fig. 12 Detected sensor cavity length as a function of pressure.

るコンタクトスコープの触覚センサーとして用いている³⁰⁾。

赤血球中のヘモグロビンと、酸素と結合したオキシヘモグロビンの比は血中酸素飽和度として、組織に対し酸素が充分行き渡っているか否かを判断するのに用いられる。一般に酸素飽和度は皮膚を通して体外から光学的に測定されるが、センサーをカテーテルに搭載し、血中の酸素飽和度を直接測定するためのマイクロ酸素飽和度センサーがMEMS技術を用いて開発されている³¹⁾。既に確立されたオキシメトリーの原理を利用して、ヘモグロビンとオキシヘモグロビンの吸光度の差が660 nmの波長で最大であり、800 nmではほとんど同じであることを利用している。センサーは重ね合わされた2つのフォトダイオードから構成されており、赤外光がシリコン内を透過しやすい性質を利用し、下部のフォトダイオードは波長800 nmの光を、上部のフォトダイオードは波長660 nmと800 nmの両方を検出し、その比を求める。血液を照射する光は光ファイバを用いて体内に導入される。

5. まとめ

光MEMS技術の低侵襲医療への応用について、筆者のグループの成果を交えて紹介した。今後も光MEMS技術が医療の現場で様々なかたちで用いられ、その果たす役割は大きくなるであろう。蛍光や吸光を用いた微小な癌の検出が内視鏡的に試みられているが、様々なマイクロセンサーを体内に挿入し病変に近づくことによって、今までにない新たな検査・治療が期待される。たとえばレーザー治療の際に組織との反応に伴って生じる様々な情報や、組織に微弱なレーザーを照射した際に熱膨張に伴って発生する音響波なども、体内に高感度なセンサーを持ち込むことで臨床意味のある情報になるかもしれない。光MEMS技術を用いることで今までにない精密で信頼性の高い低侵襲検査・治療が可能になると期待される。

参考文献

- 1) H. Akahori, H. Wada, M. Esashi, and Y. Haga: *Technical Digest of The 18th IEEE Int. Conf. on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS 2005)*, Miami Beach, 2005 p. 76.
- 2) 櫻井 正博, 松永 忠雄, M. M. I. Bhuiyan, 芳賀 洋一: 第38回日本エム・イー学会 東北支部大会予稿集(2004, 秋)p. 12.
- 3) E. J. Seibel and Q. Y. J. Smithwick: *Lasers in Surgery and Medicine*. **30** (2002) 177.
- 4) W. C. Wang, M. Fauver, J. N. Ho, E. J. Seibel, and P. G. Reinhall: *Sens. Actuators, A*. **102** (2002) 165.
- 5) D. L. Dickensheets and G. S. Kino: *Journal of Microelectromechanical Systems*. **7** (1998) 38.
- 6) H. Furihata: *Min Invas Ther & Allied Technol*. **10** (2001) 199.
- 7) K. Murakami, A. Murata, T. Suga, H. Kitagawa, Y. Kamiya, M. Kubo, K. Matsumoto, H. Miyajima, and M. Katashiro: *Digest of Technical Papers of The 12th Int. Conf. on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers '03)*, Boston, 2003 p. 587.
- 8) 堀井 章弘: *光技術コンタクト* **42** (2004) 384.
- 9) E. Laemmel, M. Genet, G. L. Goualher, A. Perchant, J. F. L. Gargasson, and E. Vicaut: *J. Vascular Research* **41** (2004) 400.
- 10) J. Knittel, L. Schnieder, G. Buess, B. Messerschmidt, and T. Possner: *Opt. Commun.* **188** (2001) 267.
- 11) G. J. Tearney, M. E. Brezinski, B. E. Bouma, S. A. Boppart, C. Pitris, J. F. Southern, and J. G. Fujimoto: *Science* **276** (1997) 2037.
- 12) A. M. Rollins and R. Ung-arunyawee: *Opt. Lett.* **24** (1999) 1358.
- 13) H. Xie, Y. Pan, and G. K. Fedder: *Sens. Actuators, A* **103** (2003) 237.
- 14) J. D. Jacobson, S. H. Goodwin-Johansson, S. M. Bobbio, C. A. Bartlett, and L. N. Yadon: *J. Microelectromechanical Systems* **4** (1995) 139.
- 15) J. M. Zara, S. Yazdanfar, K. D. Rao, J. A. Izatt, and S. W. Smith: *Opt. Lett.* **28** (2003) 628.
- 16) S. A. Boppart, B. E. Bouma, C. Pitris, G. J. Tearney, and J. G. Fujimoto: *Opt. Lett.* **22** (1997) 1618.
- 17) 近江 雅人, 山崎 良, 国津 直美, 高橋 元次, 春名 正光: *生体工学* **42** (2004) 404.
- 18) K. D. Reesink, T. Nagel, J. Boveland, J. R. C. Jansen, F. H. Veen, and J. J. Schreuder: *Catheterization and Cardiovascular Interventions* **57** (2002) 272.
- 19) O. Tohyama, M. Kohashi, M. Sugihara, and H. Itoh: *Sens. Actuators, A* **66** (1998) 150.
- 20) S. Sondergaard, S. Karason, A. Hanson, K. Nilsson, S. Hojer, S. Lundin, and O. Stenqvist: *Pediatric Res.* **51** (2002) 339.
- 21) C. Strandman, L. Smith, L. Tenerz, and B. Hok: *Sens. Actuators, A* **63** (1997) 69.
- 22) T. Katsumata, Y. Haga, K. Minami, and M. Esashi: *Trans. IEE Jpn* **120-E** (2000) 58.
- 23) R. A. Wolthuis, G. L. Mitchell, E. Saaski, J. C. Hartl, and M. A. Fromowitz: *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **38** (1991) 974.
- 24) S. Heiden, C. Schmidt, B. Fink, M. Hiller, and F. K. Biller: *World Microtechnologies Congress* **2** (2000) 325.
- 25) K. Totsu, Y. Haga, and M. Esashi: *J. Micromech. Microeng.* **15** (2004) 71.
- 26) P. C. Beard and T. N. Mills: *Appl. Opt.* **35** (1996) 663.
- 27) A. Acquafresca, E. Biagi, L. Masotti, and D. Menichelli: *IEEE Trans. Ultrason. Frequency Control* **50** (2003) 1325.
- 28) Y. Uno and K. Nakamura: *T. IEE Jpn* **118-E** (1998) 487.
- 29) H. Fischer, M. Vallendor, and R. Trapp: *Proc. Society for Minimally Invasive Therapy 9th Annual International Meeting*, Kyoto, 1997, *Min. Invas. Ther. & Allied Technol.* **6** (1997) Suppl. p. 57.
- 30) O. Tohyama, S. Maeda, and H. Itoh: *IEEE J. Selected Top. Quantum Electron.* **5** (1999) 115.
- 31) J. F. L. Goosen, P. J. French, and P. M. Sarro: *Proc. of The 13th IEEE Int. Micro Electro Mech. Syst. Conf. (MEMS 2000)* Miyazaki, 2000 p. 537.