

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สキャナーの開発

平成16年度～17年度 総合研究報告書

主任研究者 芳賀 洋一

平成18（2006）年 4月

目 次

I. 総合研究報告書

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

顕微内視鏡下レーザースキャン手術システムの開発 ----- 9

伊関 洋

II. 研究成果の刊行物に関する一覧表 ----- 14

III. 研究成果の刊行物・別刷り ----- 15

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

悪性脳腫瘍を脳外科手術により切除した場合の5年生存率は、95%以上を摘出した場合では摘出率依存性がみられ、摘出率95%で22.5%、摘出率100%では40.9%まで5年生存率が上昇することが報告されている。しかし、機能領域近傍にある脳腫瘍摘出においては、正常組織を傷つけると言語障害や運動麻痺を引き起こすことから90%以上の摘出率を得るのは容易ではない。さらに、開頭して精密に脳腫瘍を除去する際に、手作業では分解能に限界があり、また、脳深部に腫瘍が存在する場合や、開頭部が小さい場合には観察と器具の到達が難しくなり、精密な手技ができない。

体を大きく切り開かず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、精密な脳腫瘍除去の有効な手段の一つである。しかし、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。レーザー光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

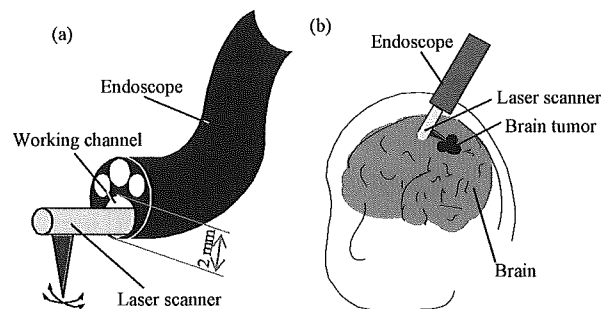


Figure 1: Application of the 2D laser scanning micro tool in the human body

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

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))。

一方、内視鏡的脳腫瘍レーザースキャン手術システムの開発と平行し、顕微内視鏡下で中赤外レーザーを用い、開頭下で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ー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った。

なお、脳腫瘍組織と正常組織の判別には、可視光観察の他に、腫瘍組織に集積する5-ALAを利用した蛍光観察を行う。さらに、レーザー照射部の下に隠れた血管をあらかじめ避け、出血を未然に防ぐために、深さ方向の3次元観察を可能にするOCT(光コヒーレンストモグラフィ)を利用する。

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変位角を実現し、かつ内視鏡の鉗子孔に挿入できる大きさの2次元マイクロスキャナーの開発を目指し、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、それぞれの部品を試作し、組み立てを行った。また、開発したスキャナーをコンピュータで制御するためのソフトウェア開発を行った。

2) 作製した2次元マイクロスキャナーの特性評価

作製した2次元マイクロスキャナーを用いてミラーの傾き角を測定した。また、作製した2次元マイクロスキャナーを用いた治療用レーザーのスキャンニングを確認した。

3) 2次元マイクロスキャナーのパッケージング

動物実験を行うための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にパッケージングしたスキャナーの設計試作を行った。試作したスキャナーの駆動を確認した。

また、波長 $2.8\mu\text{m}$ マイクロレーザを用いた開頭下コンピュータ制御レーザー手術システムにおいて、

- 1) オートフォーカス装置の改良による高精度化、
- 2) 止血用レーザープロトコルの検討
- 3) 波長 $2.94\mu\text{m}$ のEr:YAGレーザの臨床応用性についての検討

を行った。この結果から見いだされた脳腫瘍精密除去に適したレーザー光源および組織への照射条件を、開発したマイクロレーザスキャナーへ組み合わせることでスムーズな臨床応用への展開が期待される。

(倫理面への配慮)

動物実験は分担研究のみで行ったため、特になし。

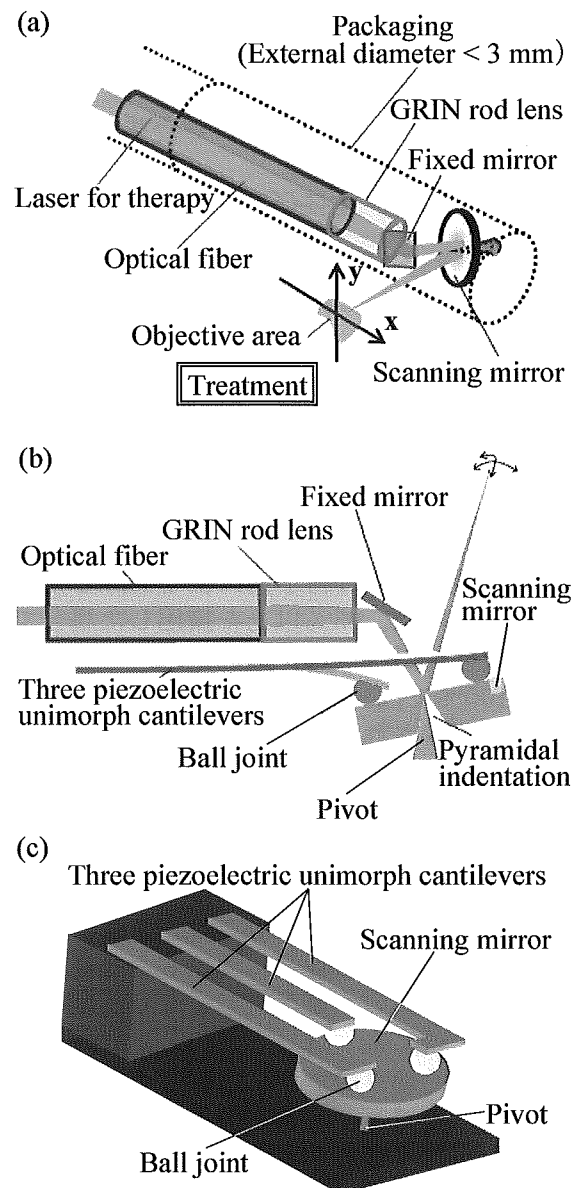


Figure 2: Structure of the 2D laser scanning micro tool
 (a) Schematic of the 2D laser scanning micro tool.
 (b) Cross section of the 2D laser scanning micro tool.
 (c) Schematic of the 2D micro scanner.

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。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、マシン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。

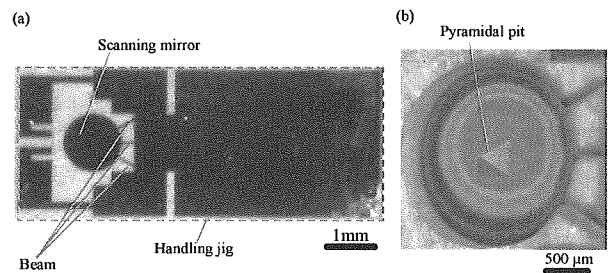


Figure 3: Components of 2D microscanner
(a) Si mirror with handling jig. (b) Backside of Si mirror.

セラミック基板上にフォトリソグラフィ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

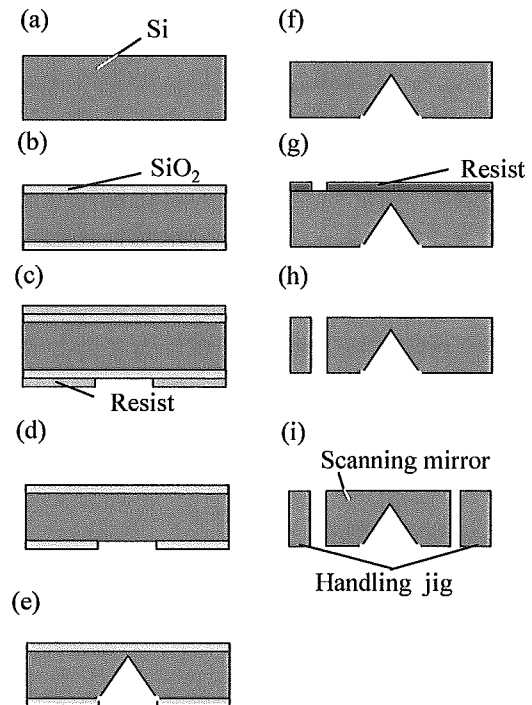


Figure 4: Process flow of the Si mirror
(a) Si wafer (200 μm thick, both sides polished). (b) Thermal oxidation. (c) Negative resist patterning. (d) SiO₂ etching and resist removing. (e) Si anisotropic etching. (f) SiO₂ etching. (g) Positive resist patterning. (h) Deep-RIE etching and resist removing.

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。

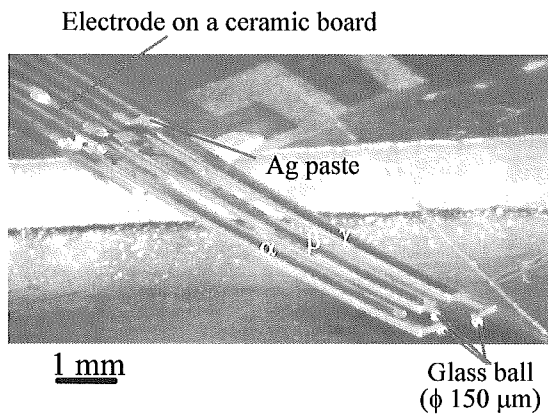


Figure 5: Piezoelectric unimorph cantilevers

スキャンニング機構は次のように組み上げる。まず、マシナブル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)).

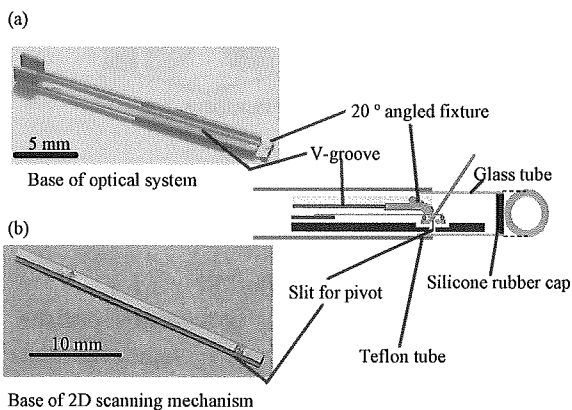


Figure 6: Ceramic components (a) Base of optical system. (b) Base of 2D laser scanning mechanism.

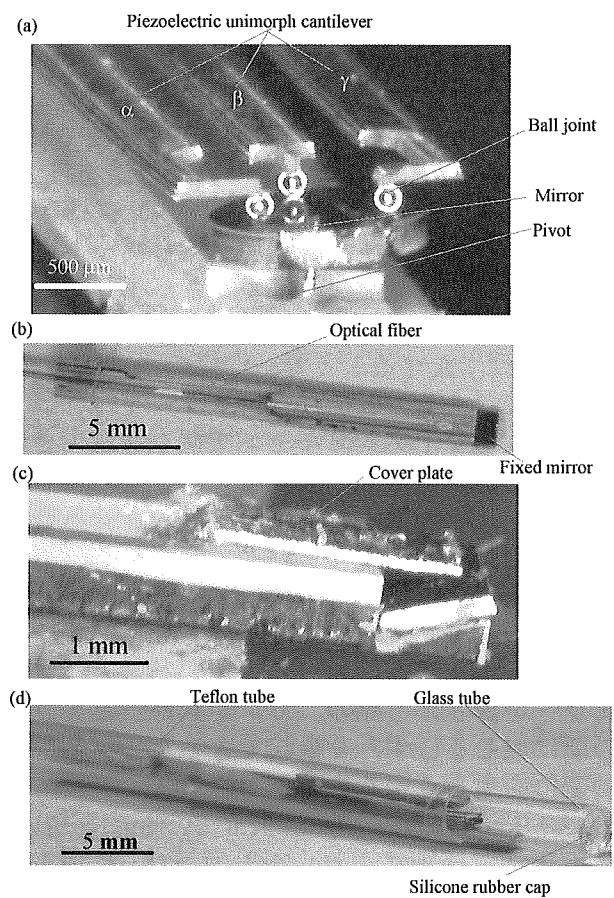


Figure 7: 2D laser micro scanner (a) 2D micro scanning mechanism. (b) Fitted optical components. (c) Fitted cover plate on base of optical system. (d) Packaged 2D laser micro scanner.

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ナ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 μm 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

外径250 μm のガラスボールを用いて作製した第一次試作2次元マイクロスキャナーで、それ

ぞれのカンチレバーを動かした時のミラーの傾き角をFig. 8に示す。そのグラフから、すべてのカンチレバーは、ほぼ同じ特性を持っていることがわかるが、すべてのカンチレバーにおいてヒステリシスが観察される。なお、この2次元マイクロスキャナーが一番傾いた時の様子をFig. 9に示す。このときの傾き角は、約 30° であった。

次に、治療用レーザーであるKTPレーザー(波長532nm)を、作製した2次元マイクロスキャナーを利用してスキャンした。シングルモードファイバから出たレーザー光は、GRINレンズを通り、マイクロスキャナーのミラーの中心で反射、走査される。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. 10 (a))。そのレーザースポットを、

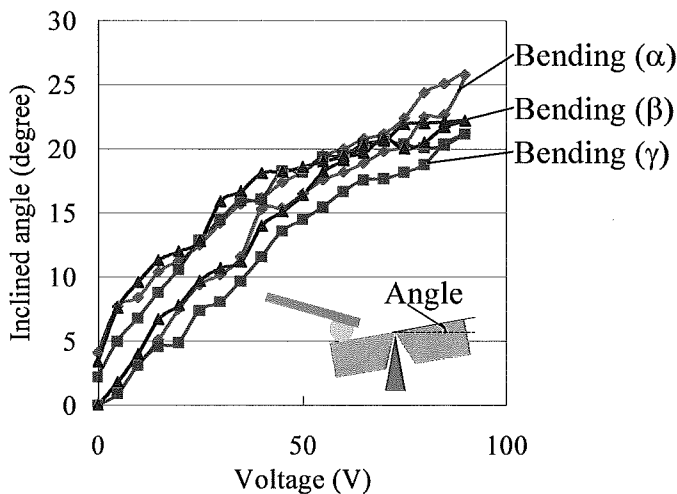


Figure 8: Inclined angle of the scanning mirror. Each piezoelectric unimorph cantilever of the 2D microscanner is named as α , β and γ as shown in Fig. 5.

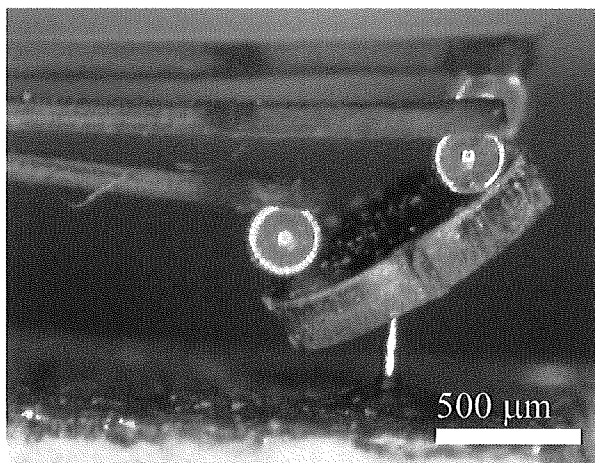


Figure 9: Maximum inclined 2D microscanner

トレーシングペーパーの裏側からCCDカメラで観察した。電圧ユニモルフに印加する電圧を制御することで、スポットの位置を制御できた。また、Fig. 10 (b)中の矢印のように、ラスタースキャンを行うことができた。この時のスポットサイズは約 $100 \mu\text{m}$ であった。

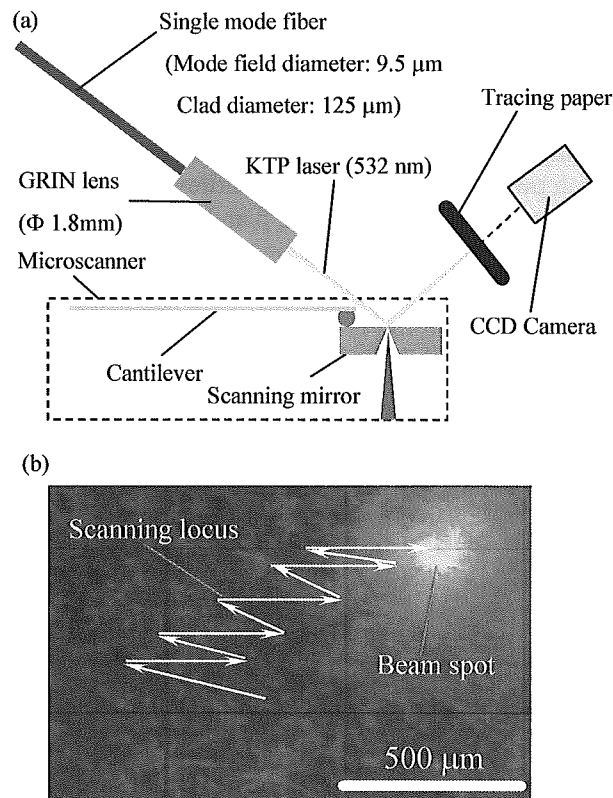


Figure 10: 2D scanning of KTP laser. (a) Laser scanning system. (b) Locus of the 2D scanning.

D. 考察

それぞれのカンチレバーを駆動した際の、スキャンミラーの傾き角を示す(Fig. 11)。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. 12 (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、ビームスポットをスキャンすることができた(Fig. 12 (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。

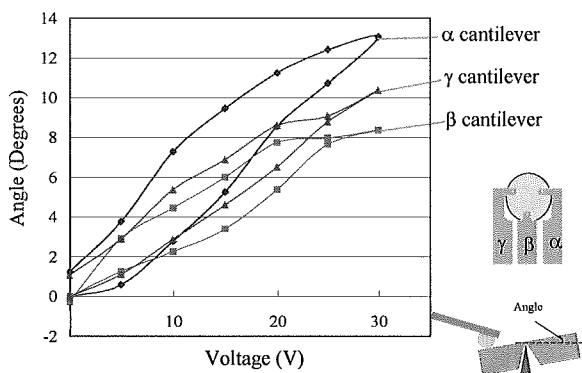


Figure 11: Inclined angle of the scanning mirror
Each piezoelectric unimorph cantilever of the 2D microscanner is named as α , β and γ as shown in Fig. 2 (c).

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。測定システムをFig. 13 (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. 13 (b))。カンチレバーのヒステリシスにより、ビームスポットの繰り返し位置合わせ精度には $\pm 100\mu\text{m}$ 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

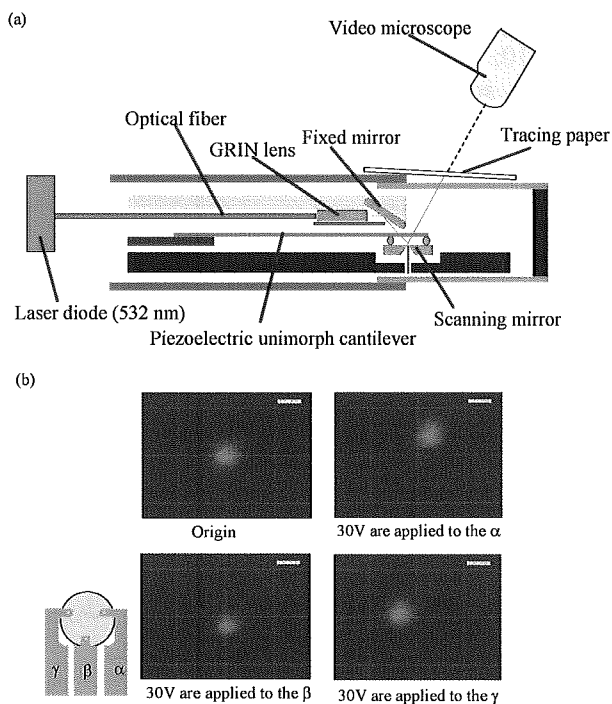


Figure 12: Laser scanning
(a) Scanning beam observation setup. (b) Laser position when each cantilever is actuated.

置をプロットした(Fig. 13 (c))。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ったと思われる。

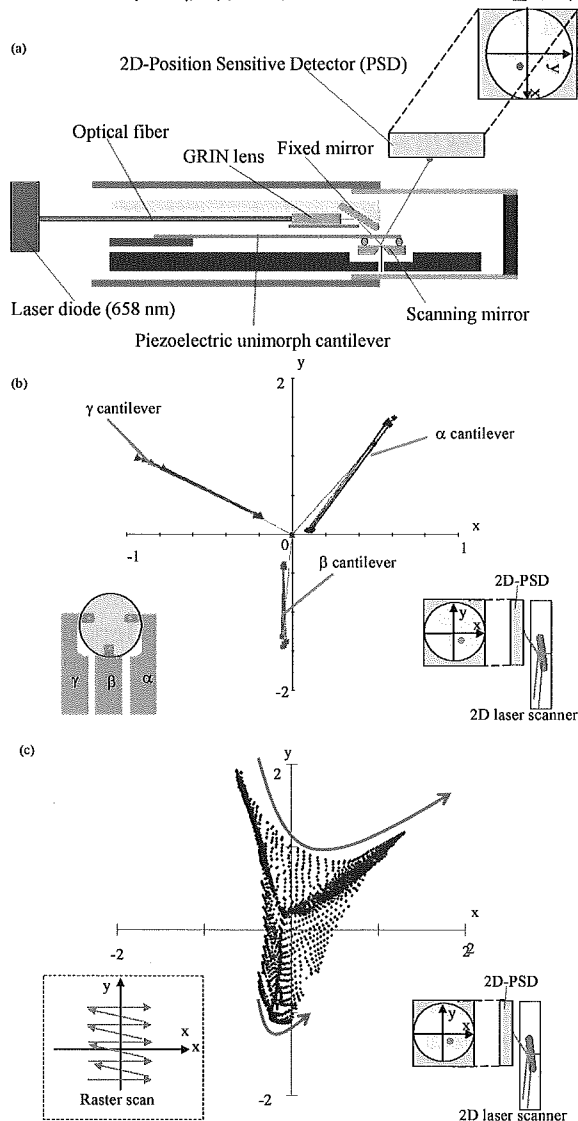


Figure 13: Scanning characteristics evaluation
(a) Scanning characteristics evaluation system. (b) Beam position characteristic when 30V steps are applied to each cantilever. (c) Beam scanning characteristics.

E. 結論

本研究で提案したレーザー治療システムを用いれば、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レーザー除去するのに適したレーザーエネルギーを供給でき、また十分な除去精度が得られる。

今後、開発したマイクロレーザースキャナーを用いて、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、一般的に内視鏡的に電気的な焼灼治療を行う際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。

このシステムの臨床応用により周囲正常脳組織を傷つけることなく脳腫瘍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有効な手段となる。

F. 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

H. Akahori, Y. Haga, K. Totsu, M. Esashi and H. Wada, “Piezoelectric 2D microscanner for intracorporeal laser treatment,” The International Conference on Electrical Engineering 2004(ICEE2004) joint conference with Asia-Pacific Conference of Transducers and Micro-Nano Technology 2004 (APCOT MNT 2004), July 4-8, Sapporo, Japan (2004), pp. 211-214.

H. Akahori, H. Wada, M. Esashi and Y. Haga, “Tube Shape Piezoelectric 2D Microscanner for Minimally Invasive Laser Treatment,” The 18th IEEE International Conference on Micro Electr

o Mechanical Systems (MEMS 2005), Miami Beach, Florida (USA) 30 Jan.-3 Feb., pp. 76-79.
Y. Haga, M. Esashi, “Development of Medical Devices for Minimally Invasive Diagnosis and Therapy Using Micro/nano Technology,” Biosensors & Biomaterials Workshop 2005 (Biosensors 2005), Tsukuba, Japan, March 7-9, (2005), O-29.

赤堀寛昌, 芳賀洋一, 戸津健太郎, 江刺正喜, 和田 仁, “圧電駆動による体腔内レーザー治療用2次元マイクロスキャナー,” 第43回 日本エム・イー学会大会、金沢、5月19-21日 (2005), pp. 322.

櫻井正博, 松永忠雄, M.M.I. Bhuiyan, 芳賀洋一, “形状記憶合金と磁気ラッチを用いた多段階リニアアクチュエータ,” 第38回 日本エム・イー学会 東北支部大会, 仙台, 11月27日 (2004), pp. 12

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

US10/863,382 Scanning Mirror Unit and Beam Scanning Probe
Filing Date: 2004/6/9
Applicants: Naoki Kikuchi, Masayoshi Esashi, Yoichi Haga, Masanori Maeda
Assignment for Published Patent Application: PE NTAX corporation, Masayoshi Esashi, Yoichi Haga

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

顕微内視鏡下レーザー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 先端生命医学研究所 助教授

研究要旨 内視鏡的脳神経手術用レーザースキャナを用いたレーザー手術ロボットシステム開発のためのレーザー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ースキャン手術ロボットシステムの改良・試作を行った。具体的には1) レーザオートフォーカス装置の改良、2) 止血用レーザープロトコルの検討、3) 波長 $2.94\mu\text{m}$ Er:YAGレーザーでの脳組織蒸散能・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(Precision-guided Surgery)を実現する新たな手術システムの開発を行ってきた(Fig. 1, 2)。本研究では、将来の内視鏡的脳腫瘍レーザースキャン手術システムの開発を目指し、顕微内視鏡下で波長 $2.8\mu\text{m}$ 中赤外レーザーを用い、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ー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。さらに本システムで用いる腫瘍蒸散用レーザーとして、新たに波長 $2.94\mu\text{m}$ のEr:YAGレーザーの臨床応用性について検討した。

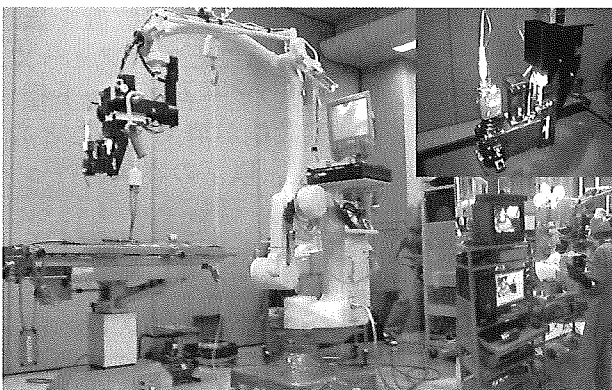


Fig. 1 開発したレーザー手術ロボットシステム
左：全体図。MRI対応顕微鏡架台にレーザーユニット・画像ユニットを備える。右上：今年度製作したレーザー・AFユニット。右下：レーザー手術ロボットコントロール装置。

B. 研究方法

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 $2.8\mu\text{m}$ マイクロレーザーを用いたコンピュータ制御レーザー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。

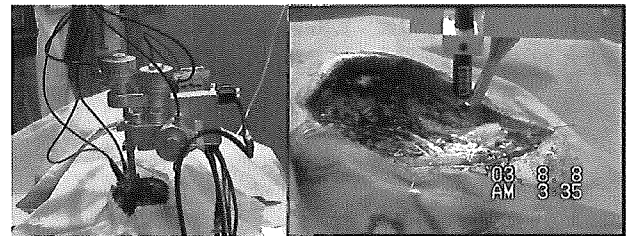


Fig. 2 下レーザー手術ロボットシステム
左：レーザー照射ユニット。3軸位置決めステージと兼備内視鏡、レーザーを備える。右：生体脳への照射の様子。

临床上必要不可欠である治療の高精度化と出欠のコントロールの機能の開発を目指し、以下について研究を行った。

1) オートフォーカス装置の改良による高精度化

本装置では、蒸散用レーザーの焦点は固定焦点であり、焦点位置を脳表に合わせるために距離調整用ガイドレーザーを用いて蒸散用レーザー照射部・脳表間の距離を一定に合わせるオートフォーカス機構を用いている。今年度本研究では新たなオートフォーカス機構の開発を行い、高精度な蒸散を目指した。

2) 止血用レーザープロトコルの検討

本装置の特長は、中赤外波長領域の低出力レーザー光をレンズで集光することによって実現できるピンポイントな脳組織蒸散特性であるが、一方、大きな凝固能力は期待できない。

このため、ブタを用いた開頭下での動物実験においては、ビームスポットが血管を横切った際に血管壁を損傷して出血を引き起こすことで、その後の蒸散プロセスが中断されることが課題となっていた。こうした場合、一旦出血が起こると、非接触での凝固止血には困難が伴い、血液成分にレーザー光が吸収されて発生する炭化層のため、組織中の水分吸収を利用して本レーザーにおいては、それ以降の蒸散エッチングが行えなくなることが判明している。

本研究では、本レーザーシステムを用いた脳腫瘍手術プロトコルとして、蒸散エッチングを行う前段階において、指定領域内に存在する血管を予め凝固しておき、十分な止血処置を行った上で表層よりのエッチングを行う方法を試みた。その目的に従って、レーザー照射条件の最適化を行い、ブタを用いた検証実験を行った。

3) 波長 $2.94\mu\text{m}$ Er:YAGレーザーの臨床応用性検討

波長 $2.94\mu\text{m}$ のEr:YAGレーザー(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*)に対してレーザー照射・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ー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。

Table. 1 レーザー蒸散照射条件

	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	

(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、他の研究事業の動物実験と並行して行

った。

C. 研究結果

1) オートフォーカス装置の改良による高精度化

オートフォーカスシステムのハードウェア・ソフトウェアの基本構成はこれまでと同じであるが、距離計測精度・制御特性の向上により、拍動・呼吸性移動により絶えず微動する生体脳表上においても、照尺範囲指令に対し高精度の追従を示した。現在生体での位置決め精度測定・評価は行っていないが、顕微内視鏡画像上での測定で 0.1mm 以上の位置決め精度が伺える。

Fig. 3に顕微内視鏡視野上での位置決め誤差を示す。

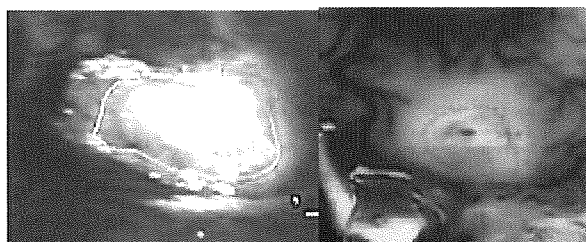


Fig. 3 レーザー照射結果

左：旧型オートフォーカスを用いた例。右：今年度製作したオートフォーカスを用いた例(止血レーザー照射後の蒸散)。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。

2) 止血用レーザープロトコルの検討

先に述べたように、本システムでは非接触でレーザービームを脳表に照射する。一般に、蒸散目的で非接触レーザー照射を行う場合、蒸散閾値以下までレーザー集光点のパワー密度を下げることにより凝固作用に移行できることが知られている。そこで、本検討では、これまで用いてきたコンピュータ制御レーザー照射システムにおいて、レーザーヘッドの位置を蒸散時と比べて 5mm 遠ざけることでデフォーカス状態にさせた。この時のビームスポット径は約 $600\mu\text{m}$ となり、蒸散能が消失することを摘出ブタ脳で確認した後、以下の実験を行った。

全身麻酔下において開頭したブタ頭部上方にレーザーヘッドを位置決め固定し、パソコン画面上で脳表をモニタしながら太さ 0.5mm 前後の露出した血管を選び、画面中央に位置決めした。次いで、その血管を2箇所を横切るような輪郭線の描画パターンを画面上で指定し、レーザー照射プログラムをスタートさせた。

Fig. 4~6に、CCDカメラで捕らえたレーザー

照射領域の映像を示した。Fig. 4 の中央を縦に走行している血管を照射対象とした。Fig. 5 がレーザー照射中の画像であり、パソコン上で指定した描画パターンが映っている。Fig. 6 はそのパターンに沿って2回レーザー照射を実施した後の画像である。レーザービームが横切った箇所の血管が部分的に脱血凝固し、血流が無くなっていることが分かる。

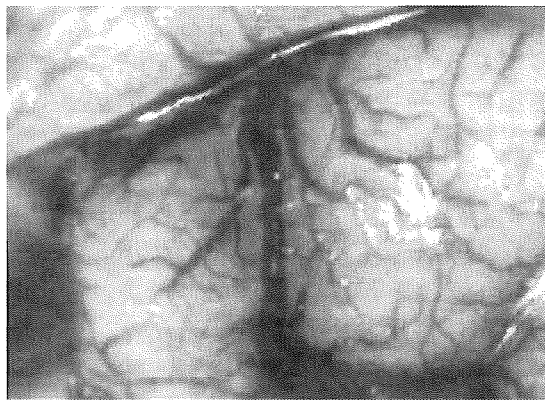


Fig. 4 レーザ照射前のブタ脳表面

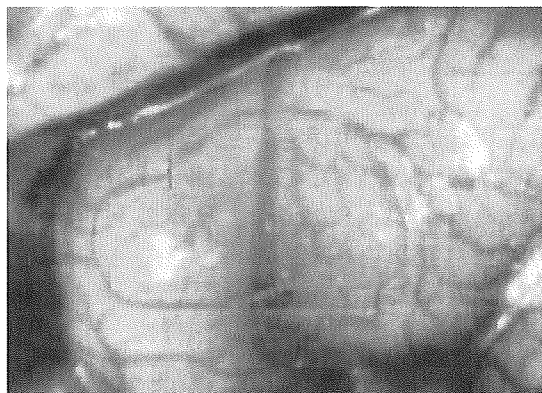


Fig. 5 レーザ照射時のブタ脳表面

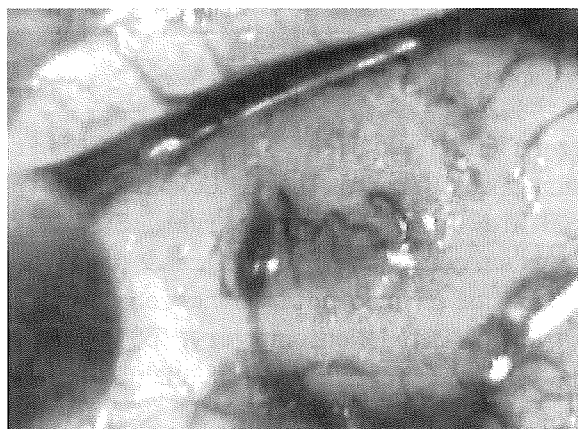


Fig. 6 止血完了時のブタ脳表面

Er:YAGレーザーによるブタ脳組織蒸散孔の病理標本顕微鏡写真をFig. 7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。

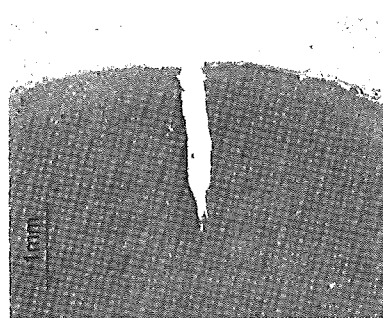


Fig. 7 Er:YAGレーザー蒸散孔病理標本写真(150mJ、1shot)

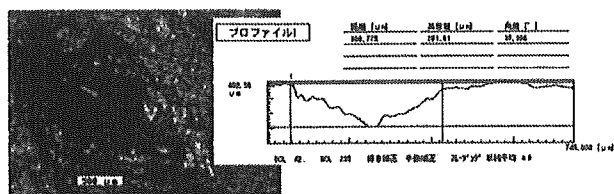


Fig. 8 Er:YAGレーザー蒸散孔レーザー顕微鏡写真・深さデータ (100mJ、5shot)

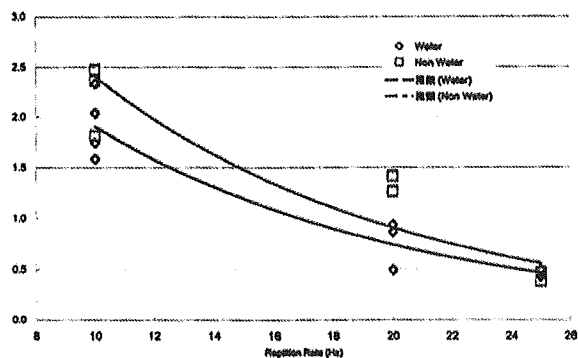


Fig. 9 Er:YAGレーザー照射による蒸散孔深さと繰り返し周波数 (Fluence: 113.7J/cm²)

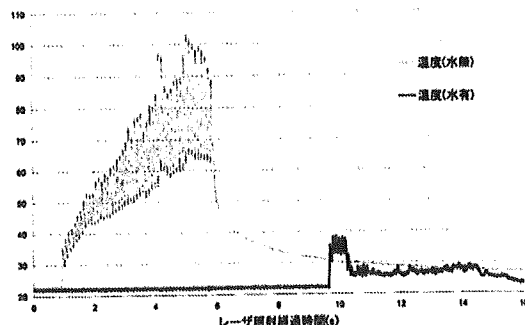


Fig. 10 Er:YAGレーザー照射中の温度上昇変化

Fig. 8にEr:YAGレーザー蒸散による蒸散孔レーザー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. 8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. 9にEr:YAGレーザー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. 10にサーモグラフィによるEr:YAGレーザ照射中の温度上昇変化の測定結果を示す。

D. 考察

本研究で用いた波長 $2.8\mu\text{m}$ のレーザ光は水の吸収ピーク波長であるため、 1W 以下の低レベルレーザ光であっても、脳の表層のみに効率よくエネルギーが吸収され、隣接組織への熱的ダメージが抑えられたと考えられる。試作したオートフォーカスシステムを用いた本レーザマニピュレーションシステムでは、レーザハンドピースを手で操作していた従来の照射方法と比較し、5倍近くの照射精度が得られている。

レーザビームスポットをデフォーカスさせることにより、蒸散エッチング領域に存在する血管を予め凝固止血できる可能性が確認できた。レーザ照射領域は常に画面上でモニタ可能であるため、事前の止血と続くプロセスでの蒸散位置の指定は容易に行える。今後は、止血可能な最大血管径の見極めと、血管止血を行った後の脳表領域において、出血無く蒸散エッチングが進められることを実証していく。

波長 $2.94\mu\text{m}$ のEr:YAGレーザ照射を固定で行った場合、Fig. 8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. 7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、新たな高精度オートフォーカスシステムと出血をコントロールする止血モードレーザ照射機能を新たに開発し、*in vivo*実験にてその有用性を確認した。また、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。*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。本研究で提案したレーザ治療システムを用いれば、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。

本研究での検討により、脳神経外科手術におけるレーザスキャン治療デバイスが臨床的に有効であることが示唆された。今後は内視鏡的脳神経外科用の小型レーザ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. 研究発表

1. 論文発表

伊関洋、村垣善浩、中村亮一、西澤幸司、大森繁、林基弘、堀智勝、高倉公朋、脳神経外科におけるRobotic Surgery、日本外科学会雑誌、105(12):763-766、2004

伊関洋、村垣善浩、丸山隆志、中村亮一、南部恭二郎、大森繁、堀智勝、高倉公朋、脳神経外科領域の先端医療 インテリジェント手術室、神経研究の進歩、48(6):860-866、2004

2. 学会発表

Shigeru Omori, Ryoichi Nakamura, Yoshihiro Muragaki, Hiroshi Iseki, Computer controlled Mid-infrared Laser Surgery System in Neurosurgery, the 5th Congress of Asian Society of Stereotactic Functional and Computer Assisted Neurosurgery, p84, Kaohsiung, Taiwan, November 27-30, 2004

Shigeru Omori, Ryoichi Nakamura, Yoshihiro Muragaki, Ichiro Sakuma, Katsuhiro Miura, Masao Doi, Hiroshi Iseki, Mid-IR Robotic Laser Surgery System in Neurosurgery, The 1st International Conference on Complex Medical Engineering-CME2005, Takamatsu,

Japan, May 15-18, 2005(accepted)

大森 繁, 中村亮一, 村垣義浩, 伊関 洋, 高倉公朋、コンピュータ制御による脳外科用中赤外線レーザーの機能開発、第13回日本コンピュータ外科学会大会、東京、12月10-12日、p37-38、2004

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

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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/MEMS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
伊関洋、村垣善浩、中村亮一、西澤幸司、大森繁、林基弘、堀智勝、高倉公朋	脳神経外科におけるRobotic Surgery	日本外科学会雑誌	105(12)	763-766	2004
伊関洋、村垣善浩、丸山隆志、中村亮一、南部恭二郎、大森繁、堀智勝、高倉公朋	脳神経外科領域の先端医療 インテリジェント手術室	神経研究の進歩	48(6)	860-866	2004
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、細く柔らかい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

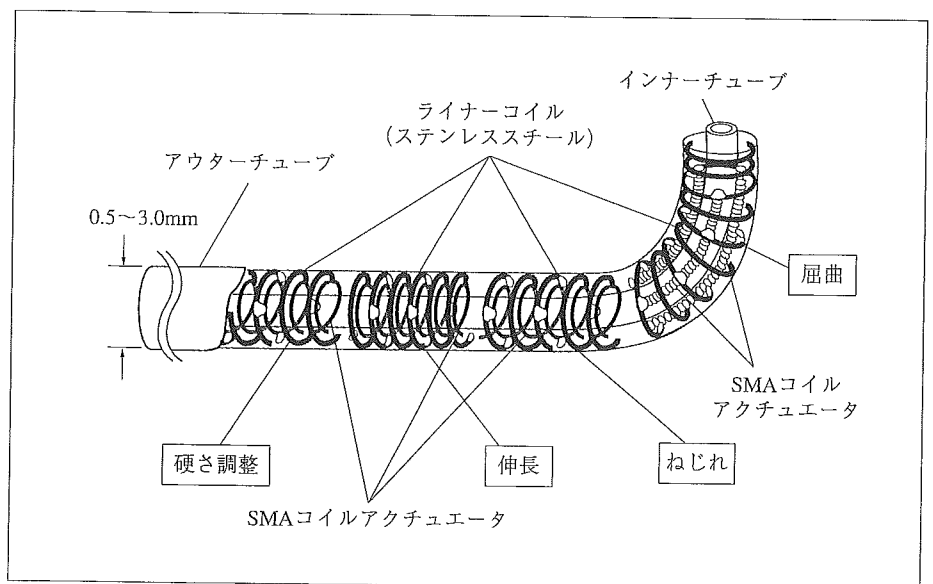


図1 SMAコイルを用いた能動機構の機能と構造

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直し観察を行い、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スキャナのスキヤ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ーを精密に位置合わせ照射し、内視鏡的精密レーザー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。治療レーザー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、レーザービームを走査する。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。

piezo抵抗効果を利用した半導体ストレ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

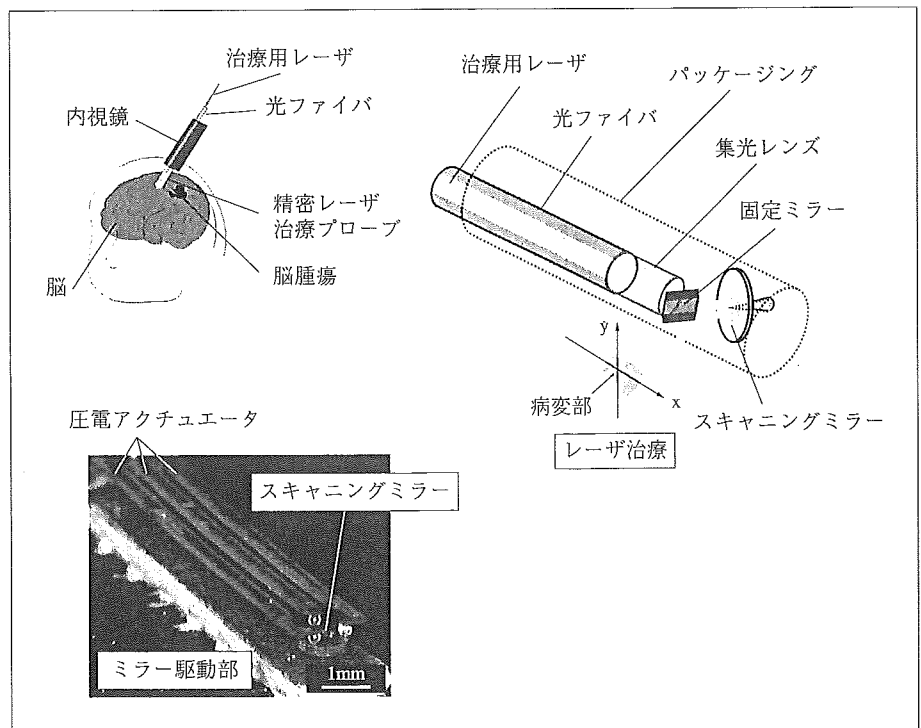


図2 体内精密レーザー治療のための2次元レーザースキヤニングツール

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⁾。

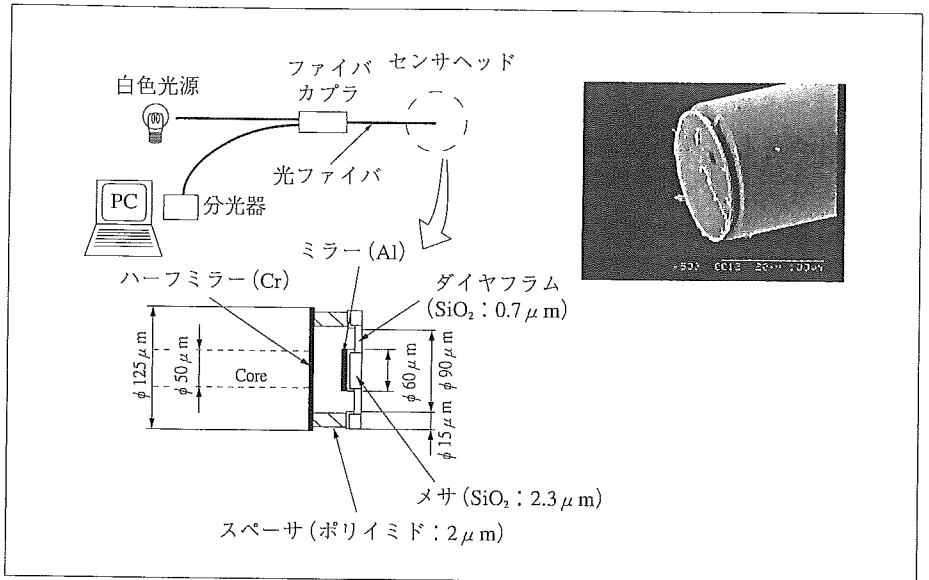


図3 極細径光ファイバ圧力センサ

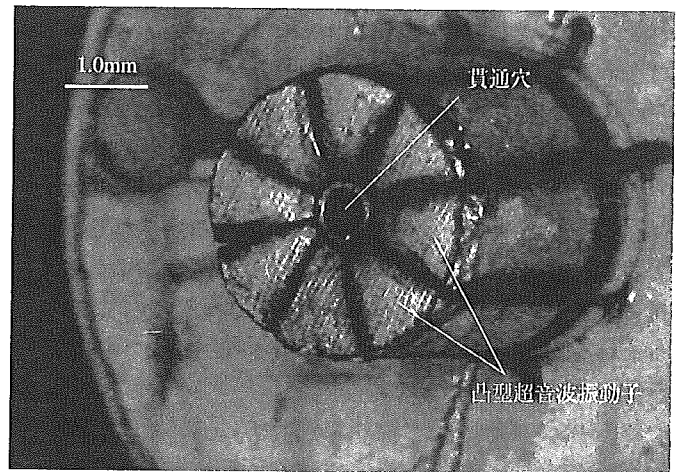


写真1 前方視超音波内視鏡プローブ

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か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氣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

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ポータブル (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、ディスプレイポータブルによ

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技術がそのまま適用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技術をそのまま適用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プロセスを適用することを試み、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ィ

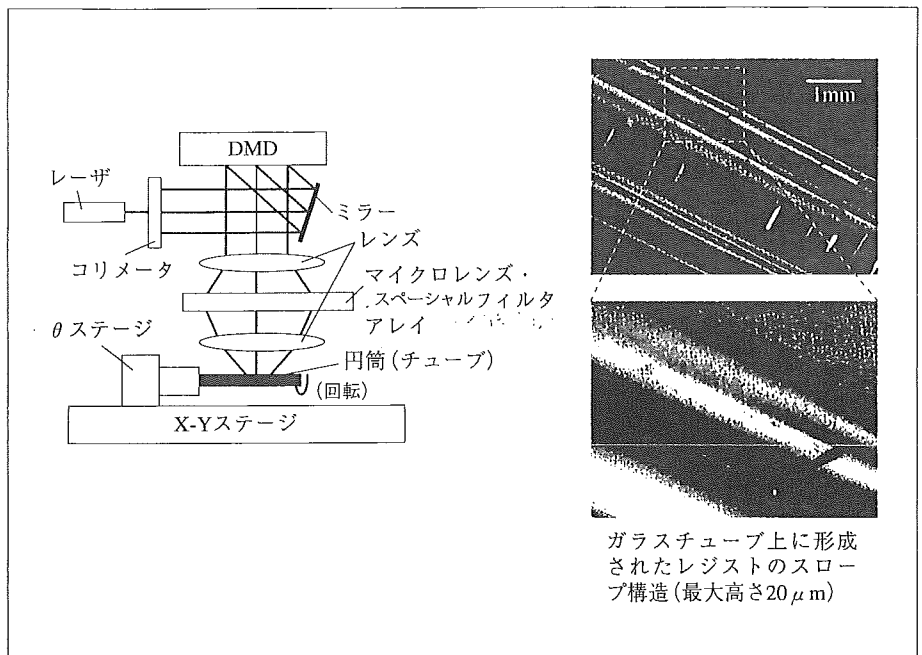


図4 DMDを用いた円筒面上へのグレースケール露光

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_slope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