体内で用いる医療デバイスの高機能化・多機能化 (2)：体内埋込デバイス

芳賀 洋一*

High-Functionalization and Multi-Functionalization of Medical Devices for Use in Human Body Implantable Devices

Yoichi HAGA*

*東北大学大学院医工学研究科ナノデバイス医工学研究分野（〒980-8579 宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉6-6-04）

*Nanodevice Engineering Division, Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University (6-6-04 Aza-Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai-shi, Miyagi 980-8579)

1. はじめに

バイオ・医療分野において、計測、治療、および失われた身体機能や不全状態の機能を補う目的で、体内に埋め込まれ長期間留置されるデバイスがある。このような医療デバイスは留置時に生体に負担を与えないために大きさや形、材料に制限があるばかりでなく、長期間誤動作しないことや生体適合不全が生じないことなどが求められる。MEMS技術、集積回路技術を積極的に利用することにより、さまざまな体内埋込デバイスが開発されてきている。連載2回目は体内に長期間留置されるデバイスについて、MEMSおよび実装技術に関する話題を中心に述べる。最初に埋込デバイスに共通する給電技術と体外とのデータ送受について述べ、その後、具体的な検査・治療デバイスなどについて述べる。なお、ここでは、人工歯や骨固定ボルトのような微小機械要素や電気的要素を含まない体内埋込器具については省略する。

2. 給電とワイヤレス通信

埋込デバイスに電気的な機能を持たせるには何らかの方法でデバイスに電気エネルギーを供給する必要がある、さらに計測したデータの取り出し、およびメンテナンスや制御のためには埋込デバイスと体外との間で信号やデータを送受する必要がある。ここでは、ワイヤレス給電と埋込デバイスと外界の信号、データ送受について述べた後、バッテリー内蔵の埋込機器と体内発電の試みについて述べる。

2.1 ワイヤレス給電と体外とのワイヤレス通信

体内に埋め込んだデバイスに体外から配線を介さずにワイヤレスで給電することでバッテリーが不要になり、充電残量の心配なく半永久的に使用できるようになる。近年、CMOS回路を用いた低消費電力でありながら高機能な小型デバイスが、ワイヤレス給電と組み合わせて埋込機器の分野で多く利用されるようになった¹⁾。いくつかのワイヤレス給電の原理があり、それぞれの原理は埋込デバイスと体

外とのワイヤレス通信（情報伝達）の手段としても利用できる。

最もよく用いられているワイヤレス給電の原理はFig. 1のように電源供給側の体外コイルと受電側の体内コイルの間の高周波による（電磁）誘導結合を利用したものである²⁾。また、計測データの体外への読み出しを単純な構成で行うものとして、Fig. 2のように体内に埋め込んだLC共振回路を外部励振回路でワイヤレスに共振させる方法がある³⁾。例えば外力によりダイヤフラムが変形し静電容量が変化すると図のCがセンサとなるLC共振回路の共振周波数が変わるので、バッテリーを用いずにワイヤレスでデータを取り出せる。

体外からの磁力により体内の磁石や磁性体を動かすことで、後述のペースメーカーのモード切替やシャントバルブの流量調節⁴⁾などが行われている。磁気的にワイヤレス給

Fig. 1 System diagram of an inductive power link

Fig. 2 Sensor system using a passive LC resonator for pressure measurement

Fig. 4 Hydrogel-based implantable wireless glucose sensor

センサにより本来は起こらないはずの圧変動が検出される。ワイヤレス計測に超音波を利用するもの¹⁷⁾とLC共振回路を用いるもの¹⁸⁾があり、いずれもバッテリーを搭載していない。前者はあらかじめステントグラフト壁に固定されステントグラフトと一緒に体内に挿入され、後者は皮膚の小さな切開を通してカテーテルとガイドワイヤを用い、低侵襲的に動脈瘤内に留置される。

眼球を潤す眼房水の吸収障害などで起こる緑内障は眼内圧の上昇を生じ、そのまま放置し悪化すると網膜への血流障害から失明を引き起こす危険がある。眼球内に留置した小型の静電容量型圧力センサを用いて眼内圧をモニタする試みがなされている^{3),19)}。センサチップの大きさは $2.6 \times 2.6 \text{ mm}$ で、給電とデータ読み出しのための体外コイルは眼鏡に搭載される。

水頭症は脳室などで本来吸収されるべき脳脊髄液の吸収障害などが原因で脳圧が上昇した状態であり、前述の血管内圧センサと同様な構成の、頭蓋内圧モニタを目的としたセンサシステムも試作されている²⁰⁾。生体適合性のためにセンサチップはメディカルグレードのシリコン樹脂が周囲にディップコートされている。

胆道の狭窄・閉塞を治療し再狭窄を防止する目的で内視鏡を用いて胆管内にステントが留置されるが、ステント周囲に組織が増生し再び通過障害が生じることを早期に検出するために、ステント内に外部磁界で励振する磁歪センサの搭載が試みられている。計測の際には患者の背部にセンサを駆動する電磁石と、付着物によるセンサの共振周波数の変化を検出するための受信コイルが設置される⁷⁾。

グルコースなどのようにモニタリングが有効な生体成分を埋込デバイスで行うために、pHやグルコースなどセンサ周囲の生体成分の変化に応じて体積が変化するハイドロゲルを用いたセンサが開発されている²¹⁾。センサの断面図をFig. 4に示す。上部の多孔質膜を通してグルコースなどの小分子が通過しハイドロゲルの体積が変化し、コンデンサの電極間距離が変化する。この静電容量の変化をチップ下

Fig. 5 Implantable wireless device for nerve/muscle stimulation

部のコイルを利用しLC共振回路の共振周波数変化としてリモートセンシングする。

4. 埋込デバイスを用いた治療

埋込デバイスを用いた治療および身体の不全機能を補うことを目的として、筋肉や神経の局所電気刺激が行われている。薬剤放出埋込デバイスも治療手段の1つであるが、これについては次節5.1で述べる。

ワイヤレス給電による埋込型電気刺激デバイスとして、筋肉内などに留置される円筒形の神経・筋刺激デバイス、眼球内に留置される網膜刺激デバイス、聴神経を刺激する人工内耳などがある。

円筒形状の神経・筋刺激デバイスは、脊髄損傷などで随意筋を動かせなくなった場合に筋肉や神経を直接刺激して

Fig. 6 Retina implant system for electrostimulation

筋肉を動かすために、注射針を通して刺激したい部位に埋め込まれる (Fig. 5)^{22),23)}。電磁誘導でエネルギーを受け取るためのコイルを内部に有し、コンデンサに蓄えた電気エネルギーをタイミングに合わせて放電することでデバイスの電極を介して電気刺激を行う。デバイスが円筒形状のこともあり、コイルは一般に絶縁被覆線を多重に巻いたものが用いられる。周囲の体液が内部に入らないようにするためと電氣的絶縁の目的で、デバイスはガラスを用いて封止される。

網膜色素変性症などで眼球や視神経が保たれたまま網膜の視細胞（光を電気エネルギーに変換する部分）がダメージを受け視力障害が生じた場合、Fig. 6のように網膜上に電気刺激電極アレイを留置し電気刺激を行う人工視覚が役立つことから、多くの施設で開発が試みられている²⁴⁾。眼鏡などに搭載された小型カメラからの映像を情報処理しワイヤレス給電とデータ転送により網膜上の埋込デバイスの電極アレイを用いて網膜上の神経を電気刺激する。眼球内の曲面に一致するように電極アレイは一般にフレキシブルに形成される。

人工内耳は心臓ペースメーカーとともに最も臨床的に成功した埋込機器の1つであり、高度難聴に対し内耳の蝸牛と呼ばれる器官に挿入した複数の電極が聴神経を刺激する。耳の上、側頭骨付近に置かれた体外装置が内蔵マイクで拾った音をコード化しデータを側頭部皮下に留置された埋込デバイスに経皮ワイヤレス電送する。埋込デバイスは蝸牛内の電極を通して聴神経を刺激する。電源供給も皮膚を通して体外装置から行われる。国内ではオーストリアのコクレア社、ドイツのメドエル社などの製品が認可され用いられている。

心臓の重篤な不整脈に対し、人為的に心臓に電気刺激を与え正常なタイミングで心筋を収縮させる埋込型心臓ペースメーカーや、致死的な不整脈が生じた際に自動的に心臓に電気ショックを与え調律を正常化する埋込除細動器がある。これらは体内に埋め込まれたリチウムイオンバッテリーで駆動される。ペースメーカーでは、安静時に心拍数を低下させ、労作時など多くの心拍出量を要するときに心

拍数を増加させる目的で、体動を計測する3軸MEMS加速度センサが内蔵されることがある。なお、ペースメーカー本体にはリードスイッチが内蔵され、磁石による外部磁界によりリードスイッチの磁性体を有した接点が移動しスイッチが入ることで動作チェックやモードの切り換えが行われる。

ペースメーカーと同様なセットアップで、心臓ではなく脳深部を電気刺激することでパーキンソン病の治療などが行われている⁴⁾。脳深部に挿入された電極により目的部位を適切に刺激することで異常な神経活動が抑えられ、震えや動きの異常などの症状が劇的に抑制される。

前述の脳脊髄液の吸収障害などで引き起こされる頭蓋内圧亢進（水頭症）治療の目的で、脳室から腹腔へ、または腰椎部の脊髓腔から腹腔へポリマーチューブを接続し脊髄液を圧の高い部位から逃がすシャント術が行われる。この際、流量を適切に調節するバルブが経路途中の皮下に埋め込まれることがあり、流量調節は体外からの磁力によりバルブ内の磁性体パーツを回転移動させることで行われる⁴⁾。

5. 薬剤・細胞のパッケージ

5.1 薬剤の封入と薬剤放出のコントロール

注射や投薬に頼らずに適切なタイミングで適切な種類と量の薬を投与するために、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込デバイスが開発されている。Fig. 7のようにシリコン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によって個別に破壊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²⁵⁾。

5.2 細胞の封入

埋込デバイスにおける新たな試みとして、Fig. 8のように細胞をシリコンの微細加工により形成されたカプセルの中に封入し、キャビティ壁に形成した微細孔のサイズと配置により小分子のみ通過させながら、生体への拒絶反応の原因となる免疫グロブリンがキャビティ内に入らないようブロックし、生体との拒絶反応を抑えることを目指した細

Fig. 7 Electronically controlled drug release device

Fig. 8 Cell-encapsulated micromachined capsule

胞カプセルの開発が試みられている²⁶⁾。さまざまな機能を集積化できるシリコンを細胞のパッケージングに用いており、細胞とMEMSのハイブリッド型埋込デバイスとして今後の展開が期待される。

6. まとめ

計測、治療などの目的で体内に長期間留置される埋込デバイスとそのシステムについて、MEMSをはじめとした微細加工技術、電子回路技術および実装・パッケージングの観点から事例を紹介しながら述べた。体内に長期間留置される埋込デバイスは、留置される何年もの間、誤動作しないといった技術的安全性と、長期の生体適合性が求められる点で実用化の難易度は高い。しかし、すでに述べたようにこの分野においても今後、MEMS技術が大いに貢献すると期待される。すでに述べた計測、治療、および人工臓器のように失われた機能や不全機能を補填する目的ばかりでなく、SF映画や漫画、小説などで描写されるような、従来の人間の能力を超える身体機能の増強や、新たな機能付加を行う埋込デバイスも期待される。

(2009.9.22-受理)

文 献

- 1) W. Mokwa and U. Schnakenberg: "Micro-Transponder Systems for Medical Applications", *IEEE Transactions on Instrumentation and Measurement*, Vol. **50**, No. 6, pp. 1551–1555, 2001
- 2) W. Liu, M. Sivaprakasam, G. Wang, M. Zhou and M. S. Humayun: "Semiconductor-Based Implantable Prosthetic Devices", *Encyclopedia of Biomedical Engineering*, Vol. **5**, pp. 3127–3143, 2004
- 3) Y. Backlund, L. Rosengren, B. Hok and B. Svedbergh: "Passive Silicon Transensor Intended for Biomedical, Remote Pressure Monitoring", *Sensors and Actuators A*, Vol. **21–23**, pp. 58–61, 1990
- 4) S. Roy, L. A. Ferrara, A. J. Fleischman and E. C. Benzel: "MEMS and Neurosurgery", *BioMEMS and Biomedical Nanotechnology*, Vol. **III** Therapeutic Micro/Nanotechnology, pp. 95–123, 2006
- 5) S. Suzuki, T. Katane and O. Saito: "Fundamental Study of an Electric Power Transmission System for Implanted Medical Devices Using Magnetic Field and Ultrasonic Energy", *Journal of Artificial Organs*, Vol. **6**, No. 2, pp. 145–148, 2003
- 6) R. C. O'Handley, J. K. Huang, D. C. Bono and J. Simon: "Improved Wireless, Transcutaneous Power Transmission for In Vivo Applications", *IEEE Sensors Journal*, Vol. **8**, No. 1, pp. 57–62, 2008
- 7) S. R. Green and Y. B. Gianchandani: "Wireless Magnetoelastic Monitoring of Biliary Stents", *Journal of Microelectromechanical Systems*, Vol. **18**, No. 1, pp. 64–78, 2009
- 8) S. Suzuki, S. Kimura, T. Katane, H. Saotome, O. Saito and K. Kobayashi: "Power and Interactive Information Transmission to Implanted Medical Device Using Ultrasonic", *Jpn. J. Appl. Phys.*, Vol. **41**, No. 5B, pp. 3600–3603, 2002
- 9) P.-J. Shih, W.-P. Weng, W.-P. Shih, Y.-C. Tsai and P.-Z. Chang: "Acoustic Polarization for Optimized Implantable Power

- Transmission”, Technical Digest of the 20th IEEE International Conference on Micro Electro Mechanical Systems (MEMS 2007), pp. 879–882, 2007
- 10) K. Murakawa, M. Kobayashi, O. Nakamura and S. Kawata: “A Wireless Near-Infrared Energy System for Medical Implants: A Less Invasive Method for Supplying Light Power to Implant Devices”, IEEE Engineering in Medicine and Biology, pp. 70–72, 1999
 - 11) W. Greatbatch and C. F. Holmes: “History of Implantable Devices”, IEEE Engineering in Medicine and Biology, Vol. **10**, No. 3, pp. 38–49, 1991
 - 12) R. Tashiro, N. Kabei, K. Katayama, F. Tsuboi and K. Tsuchiya: “Development of an Electrostatic Generator for a Cardiac Pacemaker That Harnesses the Ventricular Wall Motion”, J. Artif. Organs, Vol. **5**, No. 4, pp. 239–245, 2002
 - 13) N. Mano, F. Mao and A. Heller: “Characteristics of a Miniature Compartment-Less Glucose–O₂ Biofuel Cell and Its Operation in a Living Plant”, Journal of the American Chemical Society, Vol. **125**, No. 21, pp. 6588–6594, 2003
 - 14) F. Sato, M. Togo, M. K. Islam, T. Matsue, J. Kosuge, N. Fukasaku, S. Kurosawa and M. Nishizawa: “Enzyme-Based Glucose Fuel Cell Using Vitamin K3-Immobilized Polymer as an Electron Mediator”, Electrochemistry Communications, Vol. **7**, No. 7, pp. 643–647, 2005
 - 15) U. Schnakenberg, C. Kruger, J.-G. Pfeffer, W. Mokwa, G. Boge, R. Gunther and T. Schmitz-Rode: “Intravascular Pressure Monitoring System”, Sensors and Actuators A, Vol. **110**, pp. 61–67, 2004
 - 16) K. Takahata, Y. B. Gianchandani and K. I. D. Wise: “Micromachined Antenna Stents and Cuffs for Monitoring Intraluminal Pressure and Flow”, Journal of Microelectromechanical Systems, Vol. **15**, No. 5, pp. 1289–1298, 2006
 - 17) R. Milner, J. P. Ruurda, and J. D. Blankensteijn: “Durability and Validity of a Remote, Miniaturized Pressure Sensor in an Animal Model of Abdominal Aortic Aneurysm”, Journal of Endovascular Therapy, Vol., **11**, No. 4, pp. 372–377, 2004
 - 18) M. G. Allen: “Micromachined Endovascularly implantable Wireless Aneurysm Pressure Sensors: from Concept to Clinic”, Proceedings of the 13th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers '05), pp. 275–278, 2005
 - 19) K. Stangel, S. Kolnsberg, D. Hammerschmidt, B. J. Hosticka, H. K. Trieu and W. Mokwa: “A Programmable Intraocular CMOS Pressure Sensor System Implant”, IEEE Journal of Solid-state Circuits, Vol. **36**, No. 7, pp. 1094–1100, 2001
 - 20) C. Hierold, B. Clasbrummel, D. Behrend, T. Scheiter, M. Steger, K. Oppermann, H. Kapels, E. Landgraf, D. Wenzel and D. Etzrodt: “Low Power Integrated Pressure Sensor System for Medical Applications”, Sensors and Actuators A, Vol. **73**, pp. 58–67, 1999
 - 21) M. Lei, A. Baldi, E. Nuxoll, R. A. Siegel and B. Ziaie: “A Hydrogel-Based Implantable Micromachined Transponder for Wireless Glucose Measurement”, Diabetes Technology & Therapeutics, Vol. **8**, No. 1, pp. 112–122, 2006
 - 22) B. Ziaie, M. D. Nardin, A. R. Coghlan and K. Najafi: “A Single-Channel Implantable Microstimulator for Functional Neuromuscular Stimulation”, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. **44**, No. 10, pp. 909–920, 1997
 - 23) G. E. Loeb, F. J. R. Richmond, J. Singh, R. A. Peck, W. Tan, Q. Zou and N. Sachs: “RF-Powered BIONs™ for Stimulation and Sensing”, Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS, pp. 4182–4185, 2004
 - 24) M. Schwarz, L. Ewe, R. Hauschild, B. J. Hosticka, J. Huppertz, S. Kolnsberg, W. Mokwa and H. K. Trieu: “Single Chip CMOS Imagers and Flexible Microelectronic Stimulators for a Retina Implant System”, Sensors and Actuators A, Vol. **83**, No. 1–3, pp. 40–46, 2000
 - 25) M. Staples, K. Daniel, M. J. Cima and R. Langer: “Application of Micro- and Nano-Electromechanical Devices to Drug Delivery”, Pharmaceutical Research, Vol. **23**, No. 5, pp. 847–863, 2006
 - 26) T. A. Desai, D. Hansford and M. Ferrari: “Characterization of Micromachined Silicon Membranes for Immunoisolation and Bioseparation Applications”, Journal of Membrane Science, Vol. **159**, No. 1–2, pp. 221–231, 1999