マイクロ・ナノマシニング技術を用いた 低侵襲医療機器の開発*

Development of Minimally Invasive Medical Devices Using Micro/nano Machining Technology

芳賀洋一** 松永忠雄** 江刺正喜***
Yoichi HAGA, Tadao MATSUNAGA and Masayoshi ESASHI

Key words minimally invasive treatment, micromachining, MEMS, catheter, endoscope

1. はじめに

内視鏡やカテーテルを用いた低侵襲医療技術の発展に伴い、細く小さくとも高機能・多機能な医療ツールのニーズが高まっている。精密な微細加工技術、特にマイクロマシニング技術や MEMS（微小電気機械システム）技術などを用いることで、今までにない高機能・多機能な医療ツールが実現できる。これらの次世代医療ツールは安全かつ確実な計測や診断の他、今まで不可能だった新しい治療や、人体の機能解明にも役立つと期待される。

2. 低侵襲医療と微細加工技術

低侵襲医療は、体を大きく切開せずに、内視鏡やカテーテルと呼ばれる医療用チューブなどを体内に挿入して従来の手術に匹敵する検査や治療を行うもので、患者の身体的、精神的負担を減らせる他、入院期間を短縮し医療費の削減にも役立つ。内視鏡には主に胃や腸など消化管に用いられる屈曲可能な軟性鏡と、胆嚢摘出術など腹腔鏡手術に多く用いられる棒状の硬性鏡がある。カテーテルは外径数百 μm ～数 mm 程度の医療用ポリマーチューブで、血管内

などに挿入して用いられる。内視鏡を用いた治療として体内局所のがん、ポリープの摘出や胆嚢摘出術が、カテーテルを用いた血管内治療として血管狭窄部を内側から広げることや脳動脈瘤に詰め物をして破裂を防ぐことなどが行われる。内視鏡やカテーテルを用いた低侵襲医療は様々な利点の一方で、視野が狭い、操作性が劣る、術者の習熟に時間がかかるなどの欠点もある。さらに低侵襲医療の新しい手法や治療対象の広がりに伴い、術者の習熟が追いつかないなどの問題も出てきている。

このような問題を工学技術によって解決する試みがいくつかなされている。例えば硬性鏡の操作をロボット化したロボット外科手術や、飲み込むことで体内の映像をワイヤレスで体外に送信するカプセル内視鏡がある。しかし、ロボット外科手術は体内に挿入するツール内のワイヤーを体外の電動モータで牽引し、鉗子やナイフなどを動かすシステムであり、シャフトの柔軟性、多機能化、細径化が求められている軟性鏡にそのまま適用することは難しい。また、システムが大がかりになる欠点もある。カプセル内視鏡は小腸など従来の内視鏡が到達しにくい場所を患者の負担なく観察できる点で有用であるが、体内におけるカプセルの移動や位置合わせの制御は難しく、内視鏡で行われている生検や治療には適さない。また、消化管以外、例えば血管内でカプセル状のワイヤレスシステムを用いるには、安全に回収、または体内で代謝・分解される必要や、移動の制御、小型化に伴うエネルギー供給の問題などを解決しなければならない。

低侵襲医療の新しい流れとして鼻腔から挿入する経鼻内視鏡、軟性内視鏡を用い胃や子宮を経由して腹腔内治療までも行う NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery)、高周波アブレーションカテーテルによる心腔内からの不整脈治療、子宮内における胎児手術、などがある。これらに用いられる内視鏡やカテーテルは、より細く小さく、より精度良く、安全かつ確実に検査および治療が行えることが求められている。このような要求を満たすには、マイクロマシニング、MEMS などの微細加工技術と新しい材料技術が役立つ。

*原稿受付 平成 20 年 9 月 30 日

**東北大学大学院工学研究科（宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-04）

***正 会 員 東北大学原子分子材料科学高等研究機構（宮城県仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-01）

芳賀洋一

1992 年東北大学医学部卒。1994～1996 年東北厚生年金病院勤務。1996 年東北大学大学院工学研究科助手。2008 年同医工学研究科教授となり

現在に至る。マイクロマシン・MEMS 技術を用いた医療機器の研究に従事。医学博士および工学博士。

松永忠雄

1994 年佐賀大学理工学部電気工学科卒。同年 4 月、曙ブレーキ工業株式会社入社。2008 年 4 月、東北大学大学院工学研究科、助教。現在に至る。MEMS を用いた低侵襲医療デバイス、福祉機器の研究開発に従事。工学博士。

江刺正喜

1971 年東北大学工学部電子工学科卒。1976 年同大学院博士課程修了。工学博士。同助手、助教授を経て現在原子分子材料科学高等研究機構教授。マイクロセンサや MEMS の研究に従事。「半導体集積回路設計の基礎」（1981 年）培風館他著書多数。

図1 極細径光ファイバー圧力センサ（外径 125 μm ）

マイクロマシニング技術が切削やレーザー加工などの精密加工技術を含むのに対し、MEMS 技術は、集積回路などを作製する半導体プロセス技術を発展させマイクロセンサやマイクロアクチュエータなど微小な機械要素までも一括で作製する技術を含む。これらの技術を駆使した微小化・高機能化により患者の負担を減らせるばかりでなく、いまだ到達が不可能だった部位での検査・治療が可能になり、多機能化により複数項目の同時検査・観察、および治療ができ、今までにない精密で複雑な手技が可能となる。特に、マイクロセンサやマイクロアクチュエータを利用することで内視鏡やカテーテルの先で、より高精度な組織レベル、細胞レベル、さらには分子レベルの検査・治療が体内局所で実現できるようになると期待される。

高価なため、やむを得ず滅菌して再使用される軟性内視鏡を除き、体内で用いられる医療機器は、血液や体液を介した感染を防ぐために基本的に使い捨て（ディスポーザブル）であり、量産性に優れた微細加工技術、MEMS 技術などによる一括作製の技術が求められる。

ここでは、われわれの開発例を示しながら、マイクロマシニング技術、MEMS 技術を用いた低侵襲医療機器開発の現状と今後の展望について述べさせていただく。

3. 極細径光ファイバー圧力センサ

光ファイバーを用いた直径 125 μm 程度の極細径圧力センサを図1に示す¹⁾。MEMS プロセスにより作製された 0.7 μm 厚のシリコン酸化膜ダイヤフラムが直径 125 μm の光ファイバー端面に形成されており、圧力によるダイヤフラムのたわみを白色光の干渉スペクトル変化を用い計測することで体内局所の血圧を計測する。従来の圧力センサでは挿入不可能な狭い空間に挿入できるので、血管内狭窄部をバルーンカテーテルで広げたり、逆に血管を塞栓するといった治療前後の血行動態を把握する際、さらに1本のカテーテルやガイドワイヤーに複数のセンサを搭載し、場所による圧力の違いを多点同時計測することなどが可能になる。センサ構造体は MEMS プロセスを用いてシリコンウェハー上に多数のダイヤフラム構造を一括で作製し、その

24素子圧電単結晶リングアレイ

図2 血管内前方視超音波内視鏡（外径 2.5 mm）

後、反応性イオンエッチング（RIE）で貫通エッチングを行いダイヤフラムをもった多数の円柱形状パーツを一括作製する。ガラス毛細管内で光ファイバー端面にポリイミド層を介して円柱パーツを熱圧着した後、二フッ化キセノン（ XeF_2 ）によるエッチングでシリコン円柱部を選択的に除去する。センサ部が小さいので1回のプロセスで1枚のシリコンウェハーから数十万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。

4. 血管内前方視超音波内視鏡

血管内治療を安全かつ確実にを行うため、カテーテル先端に搭載する前方視超音波内視鏡を開発している。血管内狭窄部に直接接触することなくカテーテル進行方向の血管走行や病変部の形状を3次的に超音波イメージングすることが原理的に可能であり、これにより安全な血管内手術が実現できると期待される。ガイドワイヤーを体外から操作して血管内狭窄部を通り抜ける際や、完全に閉塞した血管内病変部に硬いガイドワイヤーを押し進め再開通させる手術の際に、血管壁や血管内病変を傷つけることなく安全に治療が行えるようになると期待される。画像構成はカテーテル端面に実装された複数の超音波トランスデューサ素子を1つずつ切り替えて超音波パルスを発信し組織からの反射エコーをすべての素子で受信しコンピュータ上で遅延処理、画像構成処理することで行う。外径 3 mm のプローブを用い、基本的な撮像実験に成功している²⁾。さらに、素子を増やすことでアーチファクト（虚像）の低減を図り、20 MHz に高周波化することによって解像度の向上を目指している（図2）。この際、微小な素子でも高い超音波強度、高感度を実現するため PZT よりも圧電特性に優れた圧電単結晶の PMN-PT を用いている。その他、内視鏡やカテーテル先端から集束した超音波を組織に照射し精密な超音波治療、例えば超音波と薬剤の相乗効果によって、がんなどを治療する音響力学療法（Sonodynamic Therapy: SDT）や、超音波による遺伝子導入（Sonoporation）を行

うための小型集束超音波プローブも開発し、*in vitro*での細胞への遺伝子導入に成功している³⁾。

5. 形状記憶合金を用いた能動屈曲カテーテル

5.1 能動カテーテル

先端にマイクロアクチュエータを搭載し、その動作を体外から自在にコントロールする能動カテーテルや能動ガイドワイヤーを開発している⁴⁾。Ni-Ti合金製の形状記憶合金(SMA; Shape Memory Alloy)マイクロコイルをアクチュエータとして用いており、これをカテーテル先端付近に実装することで屈曲、ねじれ回転や伸縮など様々な動きを実現できる。SMAコイルは素線径が数10 μm 程度と細い場合、電気抵抗が比較的高く、外部からコイル素線へ電流を流す直接通電加熱により各部を自由に動かすことができる。体内で用いる場合、加熱時のSMA温度に気をつける必要があるが、発熱体であるSMAコイルを外装からやや内側に配置して表面とSMAの間にすき間をもたせ熱を伝わりにくくすることで、体内でも使用が許される表面温度で動作できる。なお、マイクロアクチュエータにはSMAの他、静電アクチュエータ、圧電アクチュエータなど様々なものがあるが、低侵襲医療ツールに求められるサイズと形状、大きな発生力と変位を満たすものは少なく、この分野における発展を妨げている。

屈曲機構の具体的な応用例をひとつ示す。腸閉塞(イレウス)治療のひとつとして、長さ2メートル程度のシリコンゴム製チューブを通過障害を起こした体内深部の腸まで挿入し、腸液やガスを体外から持続吸引する腸管内減圧法が行われる。しかし、このチューブを胃の出口である狭い幽門部に通過させることが難しく、術者や患者にとって負担が大きい。そこで、1方向1関節のSMAを用いた能動屈曲機構をチューブの先端に搭載し、短時間で確実に挿入できる腸閉塞治療用能動屈曲チューブを開発した。腸閉塞治療用チューブはシャフトが長く柔らかいので、内視鏡のようにワイヤーをシャフトに内蔵して体外から牽引すると座屈が生じ、先端の精密な屈曲動作は難しい。屈曲部の外径は約6mm、屈曲部長さ40mm、最大屈曲角度は110°である⁵⁾。

5.2 能動屈曲電子内視鏡

胃や大腸に挿入される軟性内視鏡は、体外からワイヤーを用いて牽引し先端を屈曲させる構成のため、シャフトをより細く長く、かつ柔らかくするには限界がある。カプセル内視鏡は小腸など体内奥深くへ容易に到達できるが、内視鏡が鉗子口を通してツールを挿入して行なう生検や治療手技には適していない。SMAを用いて多方向に曲がることのできる屈曲機構先端にCCDやCMOSイメージャーを搭載した能動屈曲電子内視鏡を開発している⁶⁾。体内の奥深くに容易に到達し、必要に応じチューブ内腔を通して生検や治療が行える他、屈曲機構を低コスト化できるので使い捨て化も可能と期待される。図3に試作したデバイスを示す。ジョイスティックを用い好きな方向と角度に先

図3 能動屈曲電子内視鏡(外径5.5mm)

端を動かすことができ、先端に搭載された発光ダイオード(LED)で内部を照らし、イメージャーを用い見回し観察ができる。外径10mm程度の使い捨てを目指した大腸用能動屈曲電子内視鏡も開発している。

6. 非平面フォトファブリケーションの開発とその応用

一般に低侵襲医療ツールはチューブ形状であることが望ましく、内視鏡やカテーテルでは、チューブ内腔は薬液・造影剤の注入や、ガイドワイヤー・鉗子などマイクロツールの挿入に利用される。しかしMEMS技術は一般に平らなシリコンウェハー上での作製を中心に発展してきたため、チューブのような三次元形状へそのまま適応するには困難な場合が多い。チューブ表面のような曲面や三次元形状に適したフォトファブリケーション技術のひとつとして、直径2~3mm程度の円筒面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作製した。露光光を微小点で照射しサンプルの位置を多軸ステージで制御することにより描画するほか、複雑なパターンに対応するためDMD(デジタルマイクロミラーデバイス)を用いた露光装置を改造して用いている。チューブ形状の高機能パーツは、主に手作業で行われている内視鏡やカテーテルの組立と相性が良く、実用化に有利と考えている。

6.1 光ファイバー電磁駆動細径内視鏡

開発した上述の非平面プロセスを用いて光ファイバー1本を電磁的に振動させ、細径でも高画質の光学的観察を行える内視鏡を開発している。コリメートレンズ付き光ファイバー1本を電磁的に2次元走査させることで、十分に速い取り込み速度により時間的に多数のファイバーを仮想的に並べることになり、高解像度の2次元画像を得ることができるファイバースコープになる。試作したデバイスを図4に示す。コイルは円筒面上へフォトリソグの patterning と、レジストを型にした銅の電解めっきを用いてポリイミドチューブ上へ作製される。長軸方向に磁化された永

図4 光ファイバー電磁駆動細径内視鏡（外径1mm）

Porcine subclavian artery

図5 血管内MRIプローブ（外径2mm）と撮像結果（ブタ鎖骨下動脈）

久磁石が光ファイバーに取り付けてあり、傾斜コイルに電流を流すと光ファイバーが斜めに傾く。直交した2層の傾斜コイルを用いて光ファイバーを2次元走査することができ、正面視（直視）観察が可能となる。また、深さ分解能10 μ m程度の観察ができるOCT（光干渉断層撮像法）と組み合わせると、1次元走査すれば組織の断面が⁷⁾、2次元走査すれば3次元の組織像を得ることができる。このような細径で解像度の良い内視鏡は、血管内や乳管内、さらに歯根部の根尖病巣などの観察治療などに役立つ。その他、体内で精密なレーザーアブレーション治療を行うための側視型プローブも開発している。

6.2 血管内MRIプローブ

開発した非平面プロセスを用いて、直径2mm程度のMRI（磁気共鳴イメージング）受信コイルをカテーテル先端付近に搭載した血管内MRIプローブを開発している⁸⁾。従来のMRIでは、体外の励起コイルにより組織から発生する核磁気共鳴（NMR）信号を体外の受信コイルによって受信し像が構成される。血管内に小型受信コイルを挿入し、撮像対象の近くで受信することで信号強度とS/N比が向上し高解像度のイメージングができる。これにより動

脈硬化や粥状硬化、動脈瘤などの病変をより精密に観察、診断できる。試作したコイルを用いて摘出ブタ血管の撮像を確認している（図5）。今後、コイルデザインの最適化、コイルの多層化による高性能化、およびカテーテルの形状と機能を損なわず高周波信号を効率よく取り出すためのコンデンサなどを先端付近に搭載することを検討している。

7. おわりに

微細加工技術を用いた新たな低侵襲医療機器開発について述べた。低侵襲医療分野の実用化は、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利点がある一方で、市販するまでには許認可が必要なため多大な時間と費用を要する。MEMSのように高額でランニングコストのかかる製造設備を導入し長期的に開発を行うことは一般の医療機器メーカーには難しく、実用化のためには製造プロセスの一部を請け負うファウンダリーの活用や、その他様々な工夫や新たな仕組み作りが必要である。その一方で、微細加工技術が提供できる高い信頼性、高機能は医療用途に不可欠であり、様々な障害はあるものの、微細加工技術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、新たな医療機器開発が行われていくであろう。その先には、かつてのSF映画、ミクロの決死圏のように、まるで医師と治療機械が小さくなって体内で作業をするようなリアルなインターフェースを術者に提供できる可能性や、体内から病変部を細胞レベル、さらには分子レベルで精密に検査治療できる可能性、また、今後数十年の間に、現時点では思いもつかなかった新たな検査・治療を可能にする低侵襲医療ツールが実現される可能性があり、心をワクワクさせる夢は尽きない。

参考文献

- 1) T. Katsumata, Y. Haga, K. Minami and M. Esashi: Micromachined 125 μ m Diameter Ultra Miniature Fiber-Optic Pressure Sensor for Catheter, Trans. IEE of Japan, **120**-E, 2 (2000) 58.
- 2) 陳俊傑, 江刺正喜, 大城理, 千原國宏, 芳賀洋一: 血管内低侵襲治療のための前方視超音波イメージャーの開発, 生体医工学, **43**, 4 (2005) 553.
- 3) 安居晃啓, 芳賀洋一, 陳俊傑, 伊関洋, 江刺正喜, 和田仁: 小型収束超音波トランスデューサを用いた内視鏡的治療デバイス, 電気学会論文誌 E, **127**, 2 (2007) 69.
- 4) 芳賀洋一, 江刺正喜: 屈曲, ねじれ, 伸長能動カテーテルの電気めっきによる組み立て, 電気学会論文誌 E, **120**, 11 (2000) 515.
- 5) 水島昌徳, 芳賀洋一, 戸津健太郎, 江刺正喜: 形状記憶合金を用いた腸閉塞治療用能動カテーテル, 日本コンピュータ外科学会誌, **6**, 1 (2004) 23.
- 6) 牧志渉, 松永忠雄, 江刺正喜, 芳賀洋一: 形状記憶合金を用いた能動屈曲電子内視鏡, 電気学会論文誌 E, **127**, 2 (2007) 75.
- 7) T. Matsunaga, R. Hino, W. Makishi, M. Esashi and Y. Haga: Endoscopic Optical Coherence Tomography Probe Using Electromagnetically Vibration of Single Fiber, Technical Digest of the 25th Sensor Symposium, (2008).
- 8) 五島彰二, 松永忠雄, 松岡雄一郎, 黒田輝, 江刺正喜, 芳賀洋一: カテーテル実装に適した血管内MRIプローブの開発, 電気学会論文誌 E, **128**, 10 (2008) 389.