

連携記事

微細加工技術を用いた小型精密な 低侵襲医療機器、ヘルスケア機器の開発

—身体の中、身体の表面で役立つ小さな機械—

Small and Precise Minimally Invasive Medical Devices and
Healthcare Devices Using Microfabrication Technologies

—Small Machines which are Useful in the Body and on the Surface of the Body—

芳賀洋一 東北大学
大学院医工学研究科
教授
Yoichi Haga

1 はじめに

集積回路技術、MEMS（微小電気機械システム）技術は、小さい部品で複雑な処理や高感度センシング、多機能化が実現でき、構造と作り方によっては安く大量に量産できることからスマートフォンやゲーム機、車載用各種センサなど多くの民生用途に使用され、私達の生活を大きく変化させてきた。また、小さな部品を組み合わせ、製品全体を小型化し、身体に身につけられるようにしたスマートウォッチ、多機能イヤホンなどのウェアラブルデバイスが多く開発されるようになった。このような小型で高機能、多機能な部品や機器の役立つ重要な用途として、身体の中に入り込んで検査、治療する低侵襲治療がある。例えば体内の画像を胃や腸の中を移動しながら送信するカプセル内視鏡があり、また、従来用いられている消化管内視鏡も細径化と高機能化の要求に伴い、先端部は高度な機能部品の搭載、集積化技術や組立技術が求められている。さらに薄く、軽く、小さいことを利用して、体表から生体計測・治療を行うヘルスケア機器として応用することもできる。

2 研究内容

2.1 高機能、多機能な医療機器の開発

低侵襲医療とは体を大きく切り開かずに内視鏡やカテーテルなどの細い医療機器を体内に挿入して従来の手術に匹敵する検査・治療を行う方法で、既に臨床の現場で広く行われているが大きさや形状の制限から、現状よりも、より高機能化、多機能化、精度向上を実現するには様々な限界がある。これ

ら低侵襲医療機器の更なる高機能化と、新たな低侵襲医療機器の開発を目指して、MEMS技術を中心とした微細加工技術を用いて各種センサ、マイクロアクチュエータ、小型部品を用いた研究開発を行っている。

血管内などで多く用いられる低侵襲医療機器のカテーテルは、体内に挿入して内容物を排出、あるいは薬剤や造影剤を注入したりするための医療用チューブの総称であり、材質として消化管や尿路系では一般にシリコン樹脂が、血管内では主にポリウレタンなどが広く用いられている。ガイドワイヤーは先端が柔らかい針金状の器具で、カテーテルに先行して先に進められ、その後カテーテルを目的部位まで導く目的で利用され、材質は一般にステンレススチールが多く用いられる。

カテーテルやガイドワイヤーは体外からシャフトを持って押し引き、および捻ることで操作されるが、複雑な血管走行などの場合、挿入が難しい場合がある。この問題を解決する手段として先端部を能動的に屈曲させることが有効であり、いくつかの手段が提案されている。

例えば、ガイドワイヤーやカテーテルのような索状のデバイスに1方向1関節の単純な能動屈曲を付加するには液体や気体を体外から注入した際の体積変化を利用するのが有効である。図1に液体注入による体積変化を屈曲動作に変換する機構の一例を示す¹⁾。金属コイルの表面に生体適合性ポリマーであるポリパラキシリレン（パリレン）が成膜され、液体の注入に伴いコイルが伸長し、それに応じてアコーディオン構造のようにポリマー膜が伸展する。コイルの1側面両端にワイヤーを固定することで局部的に伸長を抑制すると屈曲する。パリレンは気相で複雑な形状にも均一な膜厚で精度良

く成膜できることから、外径360 μm 程度の極細径屈曲機構が実現できた。

ほぼ同様な機構と原理で試作した液圧駆動を用いた能動屈曲カテーテルを図2に示す²⁾。血管内で用いられる市販のガイドワイヤーを挿入した状態で、加圧により屈曲角度90°を維持することができる。

TiNi合金による形状記憶合金 (Shape Memory Alloy : SMA) アクチュエータを複数の箇所分散させてそれぞれに通電加熱できるようにすると複雑な動きが実現できる。図3 (a) はSMAを用いた様々な動作を実現する能動カテーテルの概念図である³⁾。

図3右のように通電加熱すると縮むSMAを3本、断面上120°の間隔で配置すると多方向屈曲機構となる。また、SMAコイルアクチュエータを形状記憶させた状態から、捻ってバイアス金属コイル内に配置するとねじれ回転機構に、SMAコイルアクチュエータを形状記憶させた状態から長軸方向の長さを変えてバイアス金属コイル内に配置すると伸び縮み機構

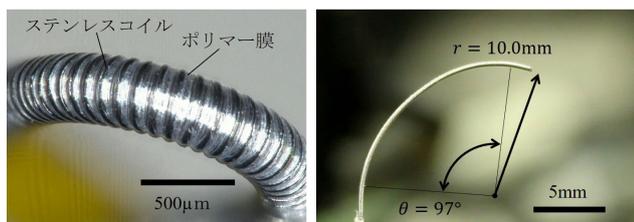
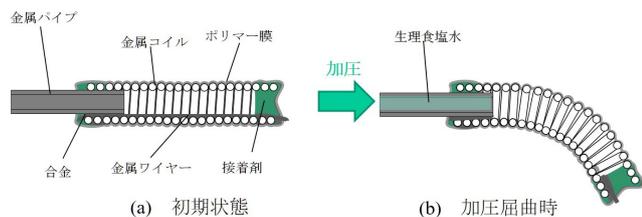


図1 液圧駆動能動屈曲ガイドワイヤー
(上) 構造と屈曲の原理
(下) 試作した写真と屈曲の様子

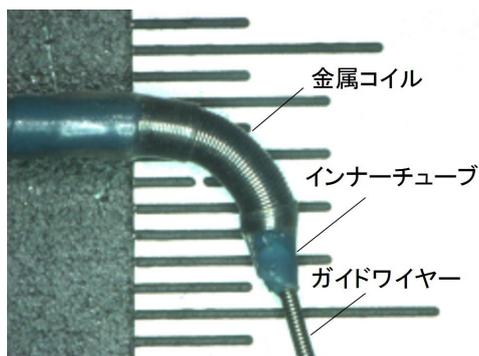


図2 液圧駆動能動屈曲カテーテル (先端外径1.04mm)

に、さらに形状記憶させた形状のまま変形させずにバイアス金属コイル内に配置すると通電加熱により全体として硬さが変わる機構にすることができる。図3 (b) は通電加熱すると縮むSMAを3本、断面上120°の間隔で配置した多方向屈曲機構先端に発光ダイオードとCMOSカメラを搭載した外径4.1mmの能動屈曲電子内視鏡である⁴⁾。図3 (c) のように複雑に入り組んだ先で見回しなどの自由な観察が可能となる。

内視鏡やカテーテルなど索状デバイスの挿入性を確保するには細径であることが求められるが、細径になるほど集積組立が難しくなりデバイスに搭載できる機能が制限される。挿入性を確保しながら多機能化、高機能化を実現する一つの方法として、図4のように挿入および抜去時には直線状態であり、腹腔など比較的広い空間において折れ曲がり変形し多機能化を実現する機構を試作した。折れ曲がる2つの筒状パーツとシャフトから成り、体外から超弾性合金製のワイヤーを用いて牽引することにより変形する。長軸方向に複数の機能を分散配置できるので、集積組立の限界を緩和できる。図4 (上) の例では、変形後に2つの筒状パーツにより立体視をしながら鉗子を用いて作業できることを基礎的実験により確認している⁵⁾。図4 (下) はステンレス鋼製チューブを用い、より細径化したもので、内視鏡の鉗子口を通して挿入され、逆視および搭載されたLED (発光ダイオード) とCMOSイメージャーを用いて正面を照らして光学観察できる。より細径化することで、脳室内、眼球内などで小さく少ない切開

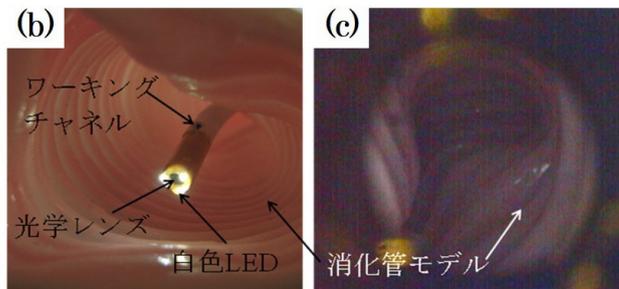
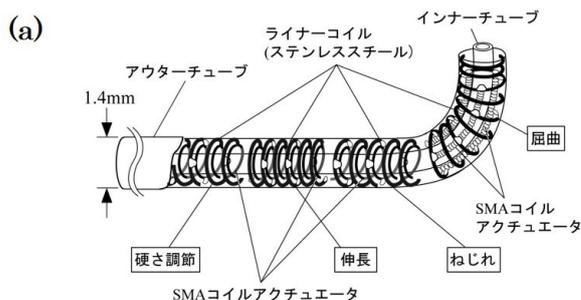


図3 形状記憶合金 (SMA) を用いた多方向能動屈曲電子内視鏡 (外径3.9mm)
(a) 形状記憶合金 (SMA) を用いた多方向屈曲、ねじれ、伸縮能動カテーテル能動カテーテルの構成図
(b) 能動屈曲電子内視鏡を腸モデル内に挿入した様子
(c) 先端のイメージャーから腸モデルを撮像した様子

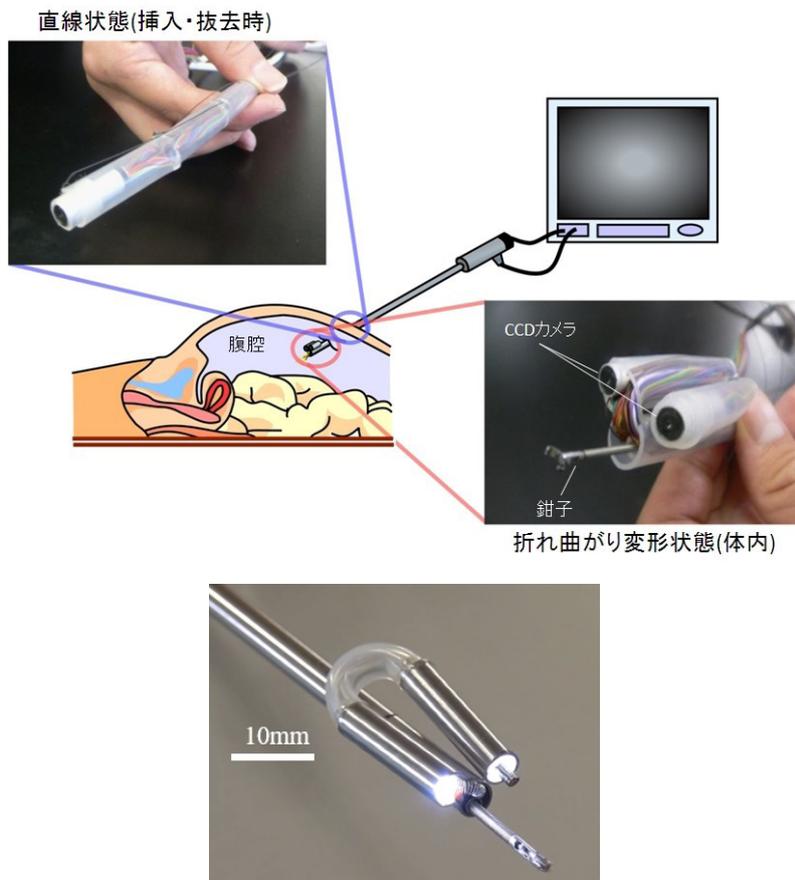


図4 折れ曲がり変形内視鏡
 (上) 腹腔内手術における立体観察と鉗子操作のための折れ曲がり変形内視鏡 (外径10mm)
 (下) 内視鏡の鉗子口を通して出し入れ可能な、逆視と正面視および鉗子操作のための折れ曲がり変形内視鏡 (外径4mm)

を通して内部で精密な検査、治療ができると期待される。また、内視鏡以外に体内で変形・展開するバルーンやカテーテルなど従来のデバイスに更なる変形と機能が付加できると考えられる。

低侵襲医療ではないが、開頭手術の際の脳圧排圧測定機能を有した脳べらを図5に示す⁶⁾。脳神経外科手術では術野を広げ脳腫瘍や脳動脈瘤に到達するため、脳べらを脳の溝に挿入し脳を圧排、圧迫する。圧として30mmHg以上の過度および長時間の圧迫は脳実質の損傷を引き起こす危険があることから、圧排圧を計測するために光ファイバ圧力センサ⁷⁾をステンレススチール部品凹部に設置しシリコン樹脂を充填することで圧排圧センサとし、これを医療用粘着テープを用いて脳べらに取り付けた。動物実験にて30mmHgの圧排力検出を確認した。電磁ノイズの影響を受けない事に加え、漏電も無いことが光学的な検出原理を用いる利点となる。

図6にロボット手術用マイクロ力覚センサを示す⁸⁾。経鼻手術用ロボットの力覚欠如を補うために、光ファイバ圧力センサ⁷⁾を力覚センサとして応用し、ツールに実装した。ステンレススチール製のハウジングに光ファイバ圧力センサを搭

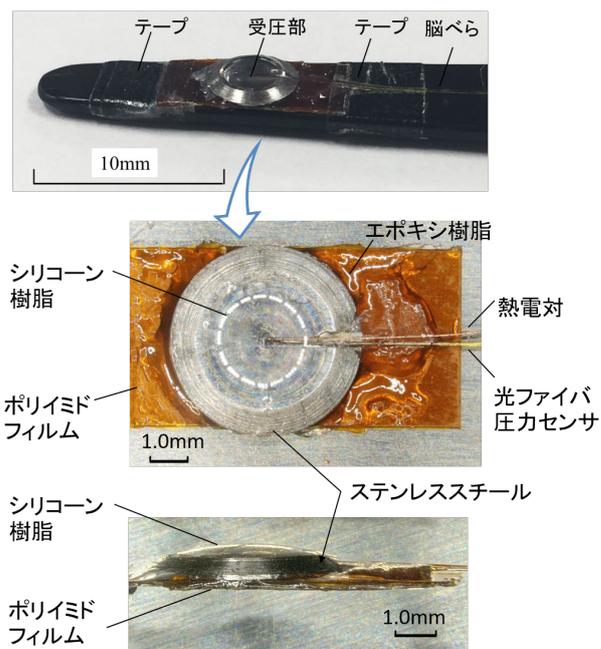


図5 圧排圧測定機能を有した脳べら
 (a) 圧排圧センサを取り付けた脳べら
 (b) 圧排圧センサを上から見た様子
 (c) 圧排圧センサを横から見た様子

載し、力覚センサとした。鉗子の把持力計測や、鼻腔内での鼻骨へのツール接触力などの計測が可能になることで、高い安全性を付与し、より微細な操作が可能になる。また、光学干渉検出方式であるため、電気メスなどによる電磁ノイズに影響されない。ツールの根元に3つの力覚センサ、鉗子部には力覚センサと温度補償センサが1つずつ使用されることから、ツール1本につき5本の光ファイバセンサが搭載される。術中でも医師がツールの接触や鉗子の把持力を直感的に把握しやすいソフトウェアも作成した。

2.2 体表から生体計測・治療を行うヘルスケア機器の開発

前述の低侵襲医療に機器に利用してきた微細加工技術は、薄く、軽く、小さいシステム作製にも利用でき、体表から生体計測、治療を行うヘルスケア機器として応用することができる。

体表装着に適した超音波センサを用い、無侵襲に血圧、脈拍などの血行動態および血管壁に現れるストレス反応を計測する装置を開発している⁹⁾。一般に血圧を測る際は腕や手首などにマンシェットを巻き付けて圧迫するカフ圧迫法が用いられるが、使用者に計測を意識させてしまう。皮膚上に置いた超音波トランスデューサからパルス波を出し皮下の血管の前壁と後壁の反射エコーを利用し、その遅れ時間を計測

することで、血管壁を一定の硬さを持つ管と想定し血管径の変化を計算し、間接的に血圧を測定する。素子をアレイ状に配置し、ちょうど血管の上に位置し血管径の変化がみられる素子からの信号のみを利用することで皮膚上の超音波トランスデューサ素子と皮下の血管の位置合わせの難しさを解決する。微細加工技術を用いることで薄く軽い超音波トランスデューサアレイシートが実現できる。図7に装置構成と結果を示すが、手首近くの橈骨動脈において血管内圧の変化と同様の波形が得られている。実使用の際は装着時に従来の血圧測定法を用いて校正を行う。

細く短い微細加工を施した針を皮膚の角質を貫通する程度に浅く刺入し皮下組織液を体外に採取して生体成分を精度良く分析することなど、新たな手段や測定項目の提供を目指している。皮膚に微小な針を刺し、微小循環により皮下組織液を体外に採取し、これに含まれる生体成分を計測する。低分子量の乳酸や血中のグルコース、アルコールなどは血中の濃度と皮内および皮下組織液中の濃度とよく相関するので、採血や血管に針を刺入する事なく計測ができる。図8は外径約200 μm のステンレス鋼製鍼灸針の外壁にポリマー(ポリイミド)層による微小流路を形成したもので、流路上のフタのうち皮下に位置する部分に貫通穴を設けている¹⁰⁾。流路に灌流液(生理食塩水)を循環させることで、組織液中の生

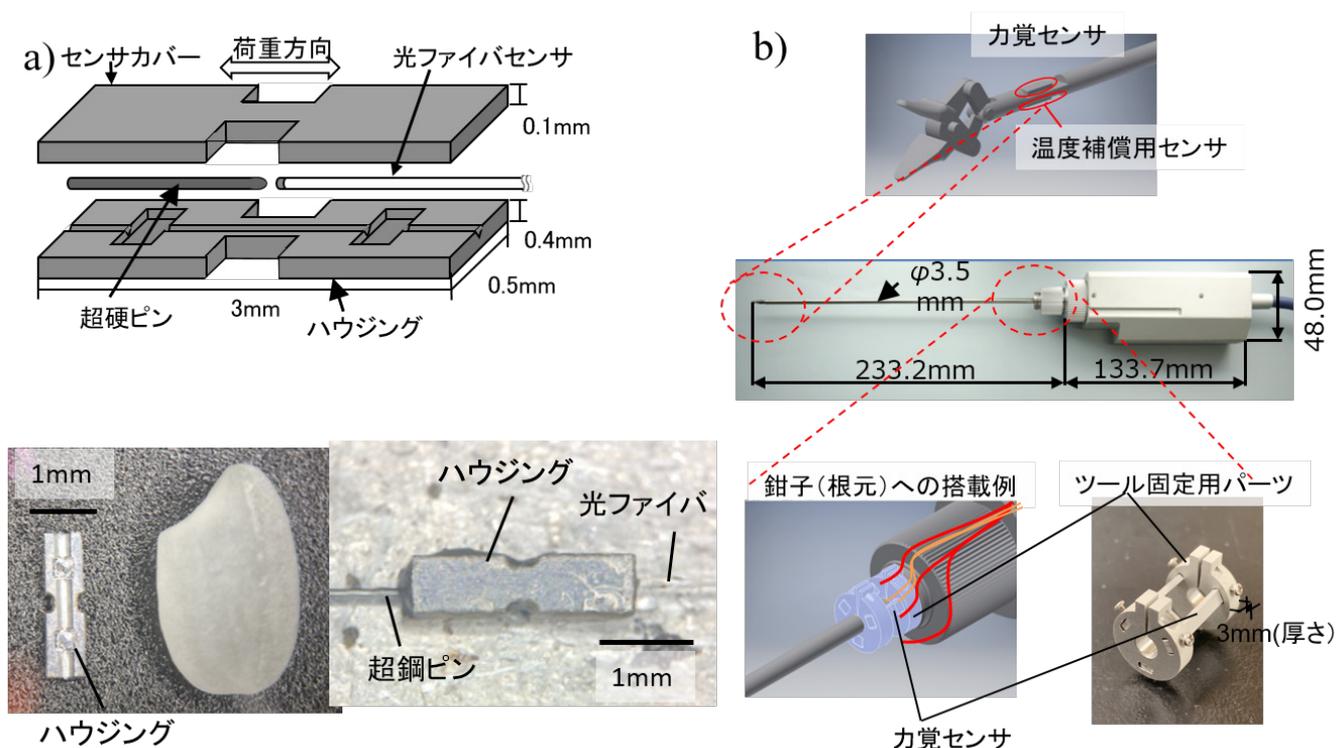


図6 ロボット手術用マイクロ力覚センサ
 (a) 力覚センサの構造と写真
 (b) ロボット外科手術用ツールへの力覚センサの搭載

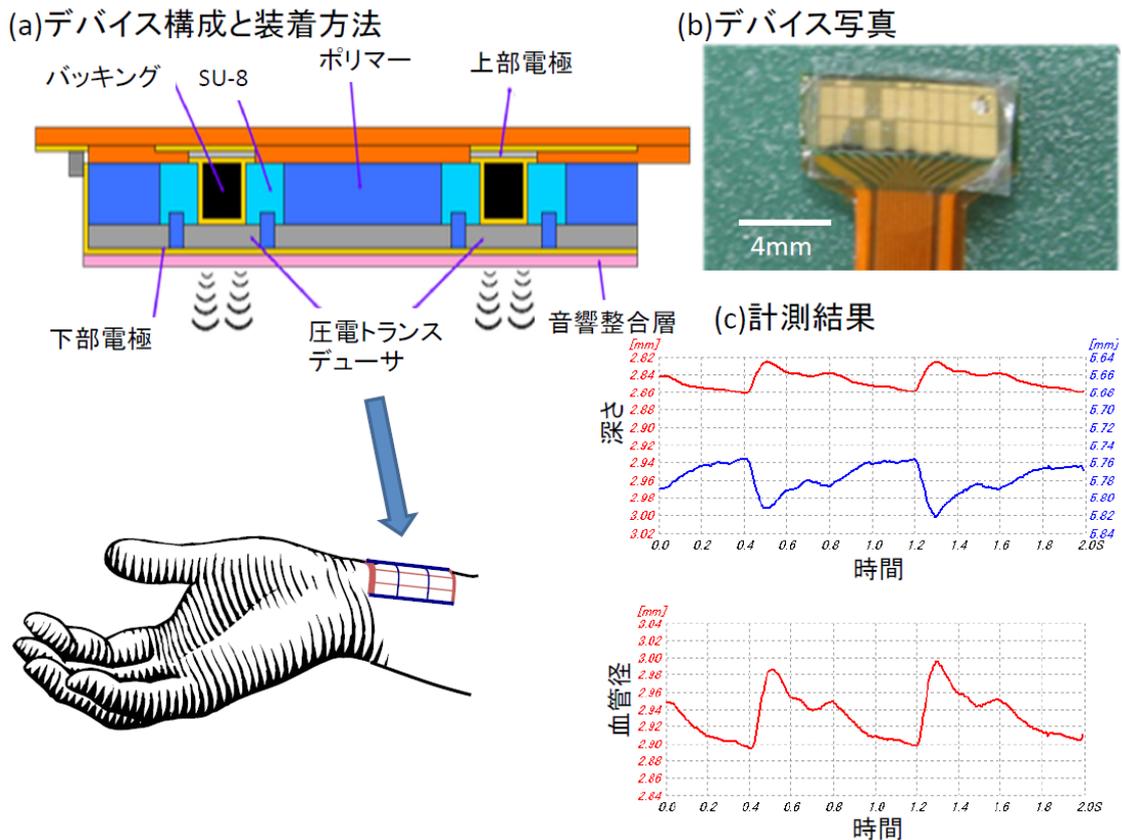


図7 超音波血管径計測による血圧センサシート

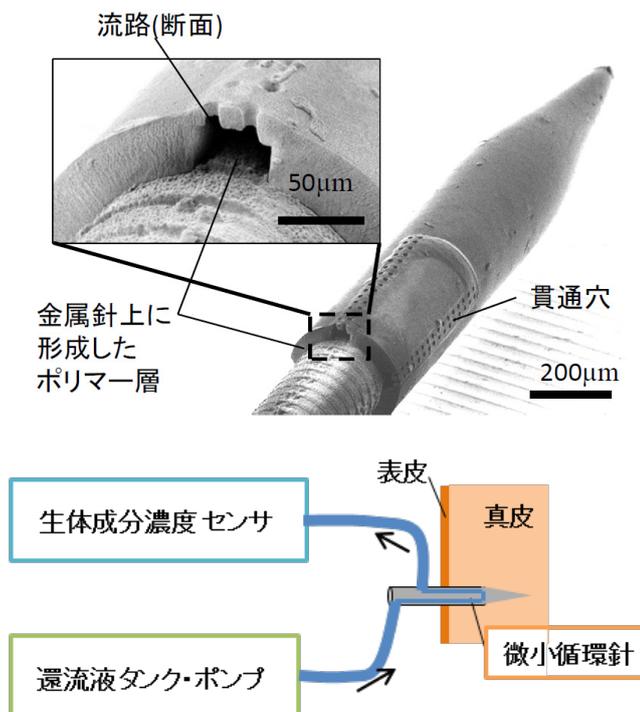


図8 生体成分計測のための微小循環機能を有した鍼灸針
 (上) ポリマー部を切断し流路断面を観察できるようにした微小循環針の動作電子顕微鏡写真
 (下) 生体成分センシングの流路と流れ

体成分を薄めながら体外に回収できる。体外に置いたフィルタおよび各種生体成分センサと接続することで、様々な生体成分の増減がモニタリングできる。作製は電着、レーザーアブレーション、電解めっきによる犠牲層作製などを用いて行う。マウスの皮下に刺入、留置し、血中の乳酸値と回収液中の乳酸および血中と回収液中のグルコースの相関が確認できた。乳酸の計測は運動トレーニング強度の定量化と最適化に、グルコースの計測は糖尿病管理、食後血糖異常を伴う隠れ糖尿病を判断することに役立つ。実使用の際は円皮針と呼ばれる長さ1mm以下の金属針の付いた絆創膏を皮膚に貼付し継続的な経穴刺激を行う構成になって、将来、絆創膏上にマイクロポンプと微小透析用タンク、ワイヤレス通信機能を組み合わせ、ウェアラブル型の動的生体成分計測装置とする。マイクロポンプとして電気分解を利用した直径20mm程度の円盤型のマイクロポンプおよび高感度乳酸センサ¹¹⁾を開発し本用途の目標仕様を満たすことを確認している。

前述の金属針および円皮針の本来の用途は経穴(ツボ)に刺入して物理的刺激により痛み軽減や血行の改善に用いるものであるが、これに代えて図9に示すような皮膚に貼り付けた圧電デバイスから出す超音波を用いて皮下の経穴を刺激する装置を開発し、従来の金属針(鍼)刺激と同等の前腕に

おける血流改善効果を確認した¹²⁾。皮膚や皮下組織を傷つけずに経穴を刺激できるので感染や痛みがなく、ウェアラブル化して日常生活をしながら継続的に、またはユーザーが必要に応じて経穴刺激を行う、今までにない治療機器が実現できると期待される。

2.3 非平面フォトファブリケーション、非平面実装技術の開発

数年後、十数年後に低侵襲医療機器分野に広く役立つ技術開発を先行して行うことを目指して、体内への挿入に適した

直径数mm～十数mmのチューブ形状に適した新たな微細加工技術の開発と、それに必要な装置の開発を行っている。図10は円筒形状表面にフォトファブリケーションを適用するため新規に開発した各種装置群で、スプレーコーティングによるレジストの成膜、点照射マスク露光¹³⁾、回転導入付きスパッタリング装置、金属の電解めっき、およびポリマーの電着装置などを組み合わせ、チューブ形状の表面に単層および多層の金属電極パターンを作成している。一方で、多くの電子部品、および将来のMEMS部品が小型の表面実装パッケージになることを想定し、凹面基板に対してフォトファブリケーションを行い、各種配線および表面実装部品を載せる土台と電極が凹面に形成した様子を図11に示す。凹面部を1つの基板に複数個並べて一括のパターニングと部

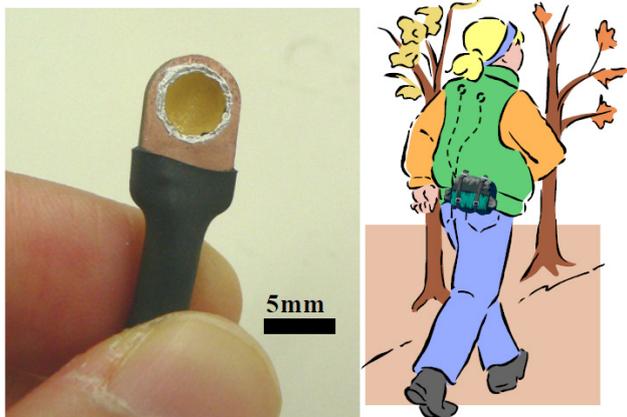


図9 収束超音波によるウェアラブル経穴（ツボ）刺激装置
 (左) 試作した収束超音波発生部品
 (右) ウェアラブル化の概念図

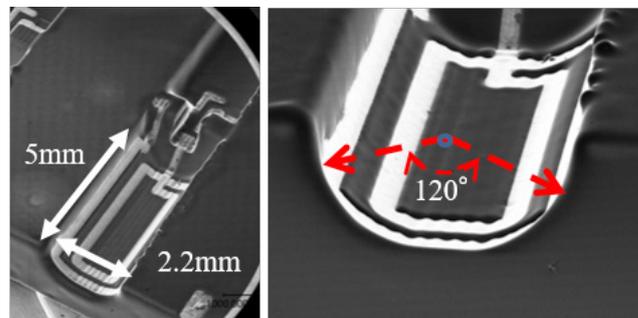


図11 凹面基板へのフォトファブリケーション

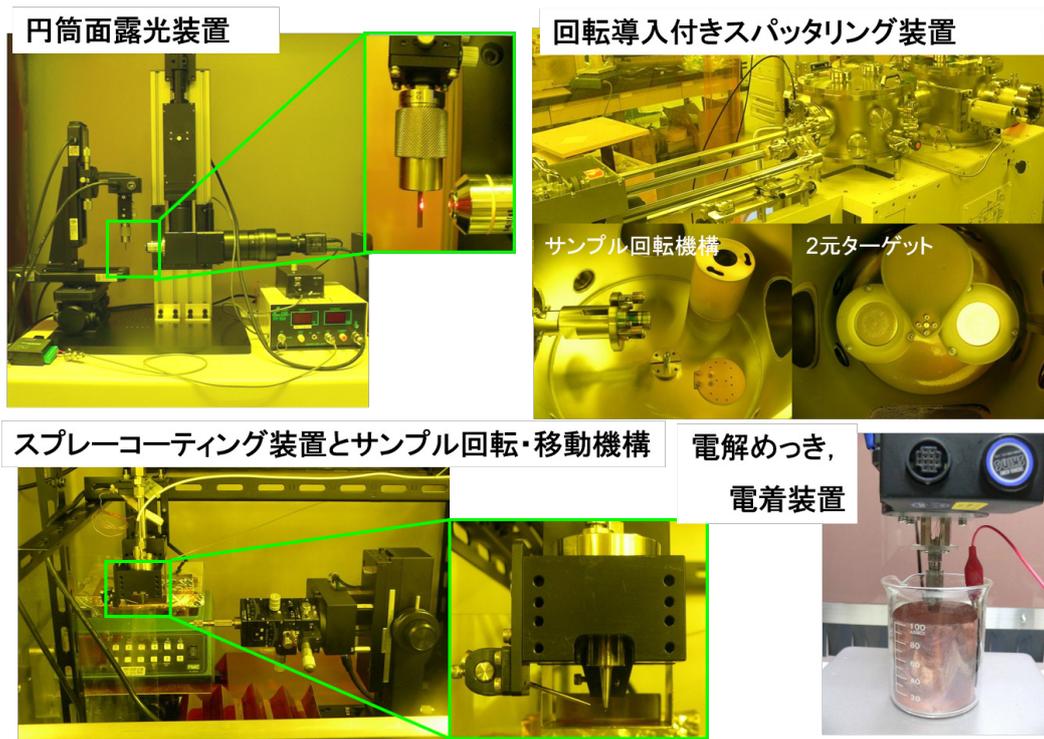


図10 新規に開発した円筒面フォトファブリケーション用各種装置

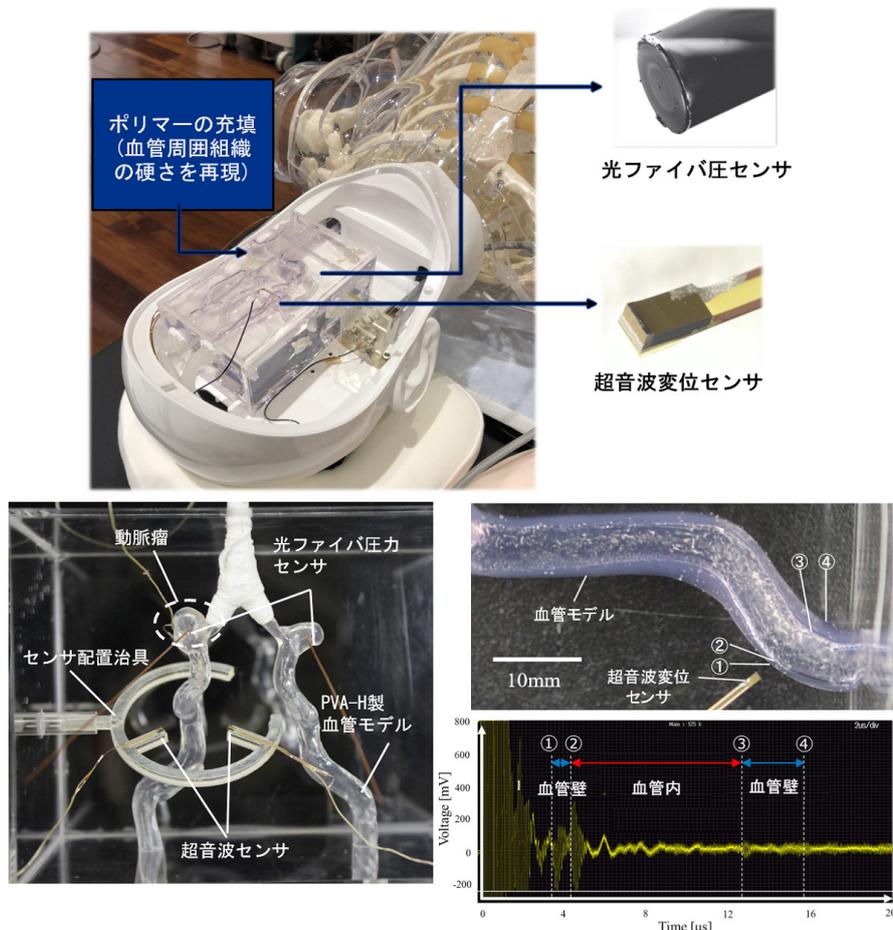


図12 センサ搭載血管モデル

品実装を行うことで量産性向上を目指している。

2.4 手術手技の評価、医療機器開発に役立つマイクロセンサを搭載した臓器モデルの開発

医師の手術トレーニングおよび、医療機器開発の際の安全性や有効性評価に役立つ、圧力変化¹⁴⁾や組織の変位¹⁵⁾を精密計測するマイクロセンサを複数箇所に搭載した、今までにない臓器モデルの開発を行っている。図12に示す血管モデルはポリビニルアルコールハイドロゲル (PVA-H) 製で、壁の弾性および内面の滑り性が実際の血管に近づけることができる。このような生体の物理特性の再現性の高い環境において、例えばガイドワイヤーやカテーテルを用いて血管モデル内に挿入した際の血管壁の動きは術者の熟練度を反映しており、医師のトレーニングの際の効果的なフィードバックとして役立つと期待される。また、新規に医療機器として血管内治療機器を開発した際の具体的な効果および安全性を局所的な内圧の変化、血管壁の変位を用いて評価することができ、将来的には必要な動物実験やヒトを用いた臨床試験を大幅に減らすことが可能になると期待される。

3 おわりに

「小さくなって身体の中に入り込み、体内から精密な検査や治療ができないか」。科学小説や映画、マンガなどで繰り返し描かれるシーンのひとつだが、残念ながら私が生きているうちに人や機械を小さくする技術は実現できそうにない。「体内からの精密な検査や治療」を実現する方法のひとつとして、微細加工技術を用いて内視鏡、カテーテルを進化させ、VR (バーチャルリアリティ) 技術を利用して、まるで体内に入り込んだかのような没入感のなかで体外から体内の機器を操作し患部に近づき、インタラクティブに精密で安全な治療を行うことは可能かもしれない。今できること、数年後の実用を目指した機器開発および今後役立つ作製技術を新たに開発、蓄積し、一步一步前に進むことで数十年先の実現を目指して研究開発を行っている。

謝辞

本研究の一部は総合科学技術イノベーション会議が主導する革新的研究開発推進プログラム (ImPACT) の一環として

実施したものである。紹介した技術の一部は共同研究による成果であり、関係者に謝意を表す。

参考文献

- 1) M.Matsuo, K.Abe, S.Suda, T.Matsunaga and Y.Haga : The 17th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (Transducers'2013) & Eurosensors XXVII, Barcelona, (2013, June), 1440.
- 2) 岸田 学, 松永忠雄, 三木章伍, 江刺正喜, 芳賀洋一 : 液圧駆動を用いた能動屈曲屈カテーテル, 第50回日本生体医工学会大会, 東京, (2011年4月), 297.
- 3) 芳賀洋一, 江刺正喜 : 電気学会論文誌E, 120 (2000) 11, 515.
- 4) 牧志 涉, 池田雅春, 江刺正喜, 松永忠雄, 芳賀洋一 : 電気学会論文誌 E, 131 (2011) 3, 102.
- 5) 須田信一郎, 松永忠雄, 芳賀洋一 : 日本コンピュータ外科学会誌, 14 (2012) 4, 447.
- 6) 黒江聡嗣, 松永忠雄, 森田明夫, 芳賀洋一 : 光ファイバ圧センサを搭載した脳べらの作製, 第52回日本生体医工学会東北支部大会, 仙台, (2019年2月), 7.
- 7) K. Totsu, Y. Haga and M. Esashi : Journal of Micromechanics and Microengineering, 15 (2005) 1, 71.
- 8) 中塚俊樹, 新田達也, 川端友徳, 松永忠雄, 芳賀洋一, 北畠新太郎, 高山隆志, 原田香奈子, 光石 衛, 荒田純平 : 日本コンピュータ外科学会誌, 20 (2018) 295.
- 9) 鈴木大地, 西谷内啓介, 藤田勝博, 前平謙, 大橋靖知, 不破耕, 松永忠雄, 長谷川英之, 金井浩, 芳賀洋一 : 超音波計測を用いたウェアラブル血圧センサの開発, 第51回日本生体医工学会大会, 福岡, (2012年5月)
- 10) N.Tsuruoka, K. Ishii, T.Matsunaga, R. Nagatomi, and Y.Haga : Biomedical Microdevices, 18 (2016), 19.
- 11) 鶴岡典子, 松永忠雄, 井上 (安田) 久美, 末永智一, 芳賀洋一 : 電気学会論文誌 E, 138 (2018) 6, 231.
- 12) N.Tsuruoka, M.Watanabe, S.Takayama, T.Seki, T.Matsunaga and Y.Haga : The Journal of Alternative and Complementary Medicine, 19 (2013) 5, 416.
- 13) 五島彰二, 松永忠雄, 松岡雄一郎, 黒田 輝, 江刺正喜, 芳賀洋一 : 電気学会論文誌 E, 128 (2008) 10, 389.
- 14) 原田香奈子, 松永忠雄, 芳賀洋一, 光石 衛, 丸山央峰, 新井史人 : 光技術コンタクト, 56 (2018) 11, 25.
- 15) H.Yoshida, N.Tsuruoka, Y.Shimizu, K.Yu, M.Ohta, M.Shojima, T.Matsunaga and Y.Haga : 2017 IEEE International Conference on Cyborg and Bionic Systems (CBS), Beijing, (2017, Oct.), 289.

(2019年4月8日受付)