

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20300176

研究課題名（和文） 共焦点顕微鏡プローブと摩擦検出微細鉗子を用いた脳腫瘍の術中診断・  
摘出システム研究課題名（英文） Intraoperative diagnose and remove system for brain tumors using  
confocal microscopy probe and friction detecting forceps

研究代表者

米山 猛 (YONEYAMA TAKESHI)

金沢大学・機械工学系・教授

研究者番号：30175020

研究成果の概要(和文):脳腫瘍摘出手術において腫瘍領域の精密な判別と摘出をめざして、共焦点顕微鏡による脳腫瘍判別と把持力検出機能を持った微細鉗子システムを開発した。共焦点顕微鏡による観察画像における輝度分布を比べることによって腫瘍部と正常部との判別が可能なることを明らかにした。マスター・スレーブ方式の微細鉗子操作システムを開発した。微細鉗子の先端部は、屈曲と回転が可能であり、開閉グリップには、把持力と摩擦力を検出するセンサを組みこんだ。柔軟物体中の対象物を摘出する操作実験を行い、把持動作中の把持力を検出することができた。

研究成果の概要(英文): For the purpose of the precise diagnose and remove of the brain tumors, diagnose of brain tumors by confocal microscopy and fine forceps system with the detection of gripping force. By comparing the pixel brightness distributions on the observing monitor, diagnose between tumor and normal cells can be made. Master-slave operating system for fine manipulator has been developed. Flexion and rotating are possible at the top of the manipulator. Gripping force and friction force are detected at the gripper. In the operating examination, gripping force has been detected during the gripping and taking out the target on the soft material.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	9,300,000	2,790,000	12,090,000
2009年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2010年度	2,800,000	840,000	3,640,000
年度			
年度			
総計	15,200,000	4,560,000	19,760,000

研究分野：機械工学

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：共焦点顕微鏡，脳・神経，鉗子，手術，摩擦

## 1. 研究開始当初の背景

脳神経外科における脳腫瘍摘出手術では、開頭手術のほか、鼻腔を経由した頭蓋底部からの硬性内視鏡を用いた手術や脳室を経由

した軟性内視鏡による手術が行われているが、次のような課題がある。

問題1：内視鏡下での術中診断法の必要性  
腫瘍の診断は、サンプルを採取して光学顕微鏡で診断するため、腫瘍部と正常部の境界を術中に精密に診断することができず、腫瘍

の正確な摘出が困難である。内視鏡の先で腫瘍と正常脳の境界部分をより精密に観察できるものがあれば、正常脳の損傷を最小限にして正確な摘出を行うことが可能となる。

問題2：内視鏡の先で屈曲動作する微細鉗子とその操作システムの必要性

軟性内視鏡内に挿入して操作する現状の鉗子は、把持部の開閉を操作するワイヤが内視鏡チューブの中を通るのみで、内視鏡の先で鉗子の先を屈曲させて操作できるような自由度がない。このため、腫瘍の摘出に大変な労力と時間を要している。内視鏡の先で前後左右および回転操作できる鉗子とその操作システムができれば、腫瘍を適切な方向から正確に、しかも短時間で摘出することが可能となる。

問題3：力検出の必要性

現状の鉗子には把持力を検出するセンサや牽引力を検出するセンサが備わっていないため、腫瘍摘出時の把持力や摘出力を知ることができない。そのため腫瘍摘出の際に正常脳の損傷も起こしかねない。鉗子表面に接触力や摩擦力を検出するセンサがあれば、把持力のほか、腫瘍部を引き離すときの摩擦力や、表面硬さの違いなどの力情報が得られ、正常脳の損傷を防いで腫瘍を摘出することが可能となる。

## 2. 研究の目的

目的1：共焦点顕微鏡プローブの開発：共焦点顕微鏡は、細胞レベルで立体的な観察ができる顕微鏡であり、内視鏡に組み込んだものが実用化されてきているが、レーザをスキャンするための光ファイバの駆動やガルバノミラー駆動などの技術的問題のため、フレームレートが低く、また画質も不十分であるのが現状である。そこで、多関節の対物レンズプローブを作成し、これに共焦点スキャナからのレーザ光を導入して「共焦点顕微鏡プローブ」を作成する。イメージファイバを用いないので、画質が優れ、レーザのスキャンは、顕微鏡本体部で行うので、フレームレートも高い。このようなプローブの小型化を図り、従来の内視鏡と組み合わせて内視鏡の視野の中で、見たいところにプローブを当てて、細胞レベルの観察を高速で行えるようにする。これによって術中に腫瘍境界部における腫瘍と正常部の判別を行う。

目的2：微細屈曲鉗子操作システムの開発：脳腫瘍摘出手術のための具体的な多自由度微細鉗子とそれを操作する操作機構を開発する。特に操作機構については、術者の操作をマニピュレータに正確に伝えること、マニピュレータからの力信号を正確に術者の操

作力や力感触に伝えることが必要である。このため術者が操作するレバーには操作力を与えるアクチュエータとともに、術者の手の表面に力感触（圧力や摩擦力）を与えるアクチュエータを備える。微細屈曲鉗子自身も、脳腫瘍摘出手術に適した「つまむ」機構あるいは「すくう」機構を備える。

目的3：把持力・摩擦力センサの開発：腫瘍部や正常部をつかんだ際の圧力や摩擦力を検出するセンサを鉗子表面に取り付ける。センサは薄板表面から2本のビームを伸ばし、両者の先をさらに薄板でつないだ構造となっている。薄板中央部のひずみから圧力を検出する。また薄板両端部のひずみ出力の差から摩擦力を検出することができる。圧力のみでなく、摩擦力も検出できるので、腫瘍をつかみ損ねることがなく、正確な腫瘍の摘出が可能となる。

目的4：統合システムによる実験：それぞれの課題で開発したものを総合して内視鏡と共焦点顕微鏡プローブ、摩擦力センサのついた屈曲微細鉗子の操作を統合したシステムを作成する。このシステムを用いて机上実験や動物実験を行い、診断、腫瘍摘出操作法について評価し、有用なシステムを実現する。

## 3. 研究の方法

方法1：共焦点顕微鏡プローブの開発

対物レンズ部分が回転ジョイントと反射鏡で構成される多自由度屈曲対物レンズプローブを製作する。屈曲部分の構造は、45度に傾いた反射鏡と回転ジョイントの組み合わせを基本とする。レーザ光は反射鏡で90度曲げられ、回転ジョイントを通して次の反射鏡へ伝えられる。回転ジョイントの向きを変えることで、レーザの向きを自在に変えることができる。光学顕微鏡の対物レンズ部分にこの屈曲プローブを取り付けて、対物レンズの先を任意の位置や角度に変えて観察対象に近づけ、光学顕微鏡としての画像の精度を評価する。次に共焦点スキャナを光学顕微鏡に取り付けて、共焦点顕微鏡プローブとしても十分な精度をもつこと、十分なフレームレートが実現することを確認する。また共焦点顕微鏡プローブによって机上の検査モデルを細胞レベルで観察し、腫瘍部と正常部の判別が可能であることを確認する。次にジョイント部分の操作法もしくはアクチュエータの組込みとプローブの小型化を検討し、小型の対物レンズプローブを設計する。

方法2：微細屈曲鉗子操作システムの開発

硬性内視鏡に挿入して、内視鏡の先に送り出したところで屈曲・回転・開閉動作する微細鉗子を製作する。前後の送りを行う送りねじ機構、鉗子の開閉を行うステージ、軸回転を行うモータ、屈曲を行うモータから構成さ

れる。これらの各モータの駆動は、術者の操作レバーの動きに応じて行われる。

操作レバーは鉗子を動かす向きに対応して作られ、操作レバーの機構もレバーの前後駆動、手首のねじりまたは回転、手首の屈曲、指の開閉機構からなる。それぞれが鉗子の出し入れ操作、回転、屈曲、開閉に対応する。術者に操作力や把持力がフィードバックされるように、各駆動部分には荷重計やトルク計が取り付けられ、微細鉗子で検出された力を適宜に拡大した力が術者にはたらくようにモータが駆動される。指の開閉部の接触表面には、圧力・摩擦力付加デバイスがとりつけられており、微細鉗子の把持部で検出した圧力と摩擦力を増幅して、術者の指の表面に圧力と摩擦力を付加する。これによって術者は対象物を自分の指でつかんでいるように感じることができ、把持力や操作力を調節することができるとともに、腫瘍部や正常部をつかむときの硬さや動かすときの抵抗の違いなどを体感することができる。

#### 方法3：把持力・摩擦力センサの開発

微細鉗子の表面につける圧力・摩擦力センサは小型化が求められ、信号線の組込みなども困難な課題である。センサ各部の最適な寸法を得るために、有限要素法を用いて各部の寸法を変えたシミュレーションを行う。これにより、微小な圧力や摩擦力を検出する小型センサの各部寸法変化と感受特性との関係を明らかにし、鉗子のサイズに合わせた適切なセンサを製作する。開発したセンサは、実験により出力特性を明らかにする。

## 4. 研究成果

### (1) 共焦点顕微鏡プローブの開発：

対物レンズホルダーに取り付ける屈曲式プローブを製作した。図1のように、総延長が約1mで、90度に屈曲する箇所が7箇所、途中にリレーレンズを挿入してある。プローブの先に対物レンズをとりつけ、サンプルとして、つくしの胞子を観察し、画像は淡くなるものの、光学顕微鏡としても、共焦点顕微鏡としても観察できることを確認した。

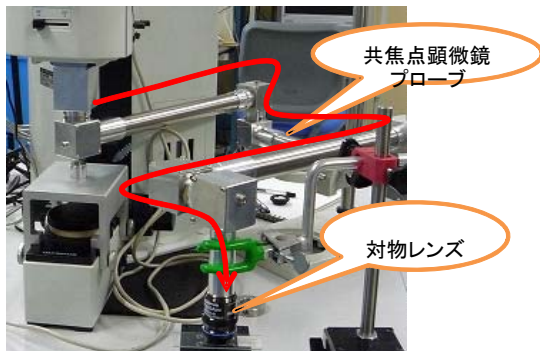


図1 共焦点顕微鏡プローブの試作

一方、共焦点顕微鏡による脳腫瘍の観察について基本的な検討を進めるため、手術で採取した脳腫瘍を共焦点顕微鏡のステージ上におき、観察を行った。悪性脳腫瘍として知られる神経膠腫は、蛍光色素(5-ALA)を経口投与し、波長405nmの光を当てると、625nmの赤色蛍光を発するので、手術顕微鏡を見ながら摘出が行われている。この神経膠腫に対し、波長405nmのレーザー光を用いて、共焦点顕微鏡で観察し、波長610~660nmの光のみを通すフィルタを用いて、画像を採取したところ、明るく光る点が散在することがわかった。観察画像の一例を図2に示す。視野は、横160 $\mu$ m、縦110 $\mu$ mである。共焦点顕微鏡で鮮明な画像が得られる厚さは10 $\mu$ m程度で、ステージを上下することにより、このような発光点の厚み方向の分布も調べることができる。

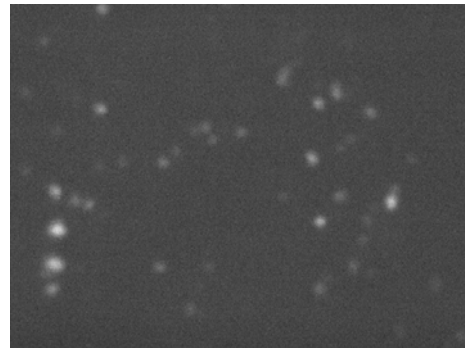


図2 共焦点顕微鏡による脳腫瘍観察

共焦点顕微鏡で観察した画面ピクセルの明るさ分布を比べたものが図3である。神経膠腫の画像は、正常腫瘍の画像に比べて、輝度の高いピクセルが多いだけでなく、平均的な輝度も高く、このような画面の輝度分布の比較によって、腫瘍部と正常部とを判別することができると考えられる。また神経膠腫以外の腫瘍の例として、悪性リンパ腫の画像の輝度分布を調べたところ、同じ図3に示され

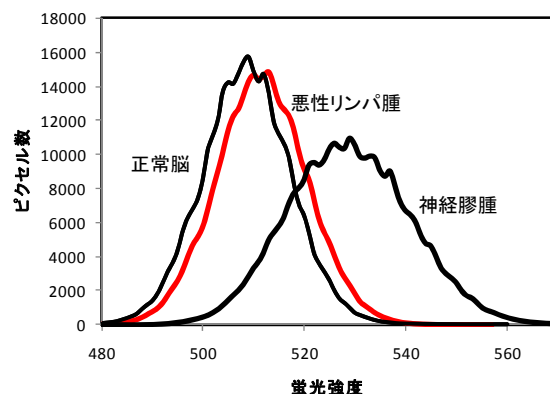


図3 共焦点顕微鏡画像における輝度分布

ているように、正常脳の分布と比べ、ずれがあることがわかった。このことから、神経膠腫以外の腫瘍の判別を行うことができる可能性があることがわかった。

以上のように、脳腫瘍を共焦点顕微鏡で観察した基本結果として、共焦点顕微鏡を用いて脳腫瘍と正常脳との判別ができることから、腫瘍の境界の判別や、神経膠腫以外の腫瘍の判別を行える可能性が明らかになった。共焦点顕微鏡プローブは、長さ1mのプローブによっても観察可能なことが確認されており、今後プローブを用いた脳腫瘍観察による判別へと発展させていきたい。

## (2) 微細屈曲鉗子操作システムの開発

太さ3mmの鉗子の先端部が屈曲し、さらに屈曲した先で回転する機構を製作した。鉗子先端部の写真と構成を図4に示す。ワイヤを引くことにより一方向に屈曲する外パイプの中にフレキシブルな中心軸が入り、中心軸を回転させると、グリップ部が回転する。中心軸を牽引すれば、グリップが閉じる。

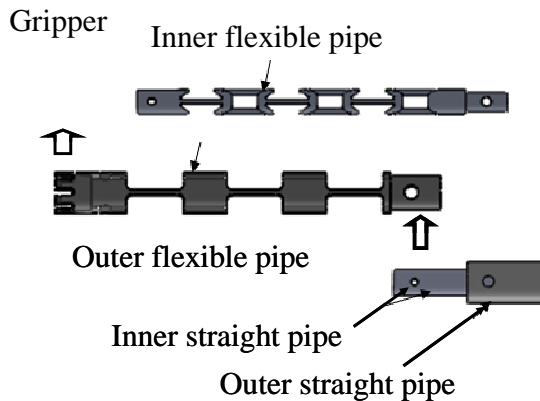
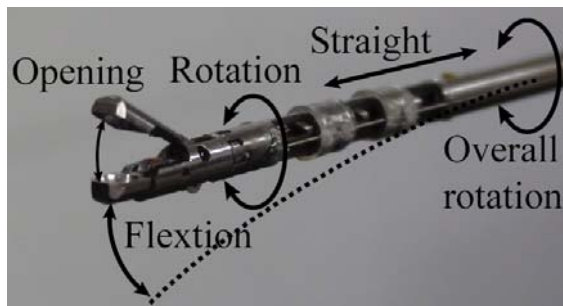


図4 鉗子先端部の写真と構成

製作した鉗子先端部を図5に示す。図5は、屈曲した状態で中心軸を回したときの、二つの状態を示してある。

鉗子駆動機構の概観を図6に、内部構造を図7に示す。鉗子の前後運動はボールねじによる1軸ステージによる。外パイプの屈曲は、ワイヤを牽引するレバーを回すようになっている。グリップを開閉するために中心軸を

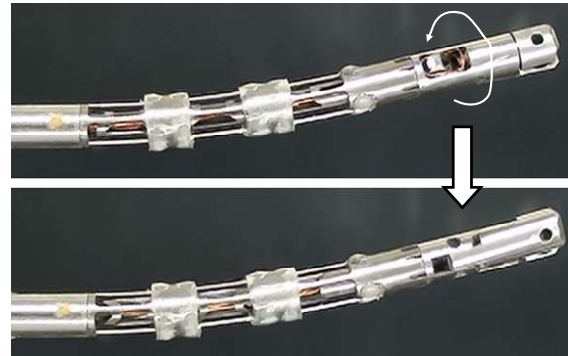


図5 鉗子先端部における屈曲と回転

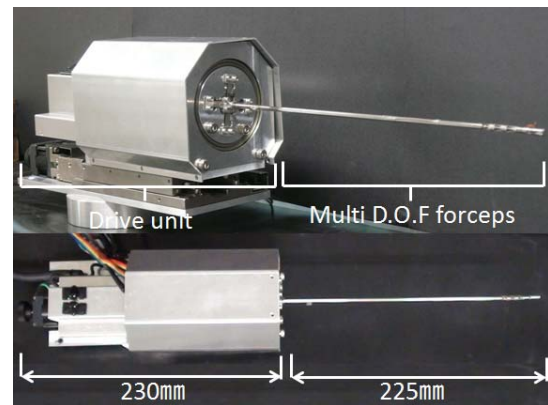


図6 鉗子駆動機構

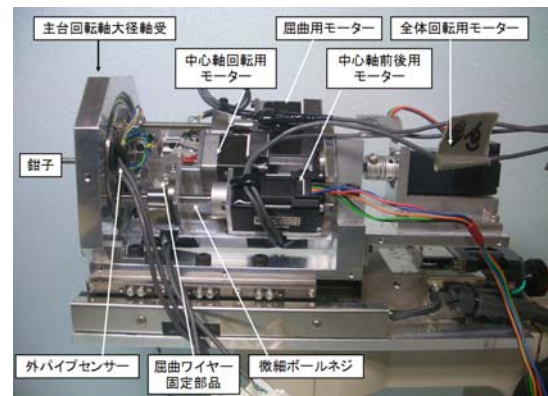


図7 鉗子駆動の内部

前後する駆動モータと駆動機構、中心軸を回転させるための回転モータがある。また鉗子を回転させるためのモータが前後運動のステージ台の上に載っている。

操作レバーは、微細屈曲鉗子を前進させ、先端部を屈曲・回転したり、全体回転して腫瘍部に近づけ、腫瘍をつかむ操作をさせるレバーである。全体像を図8に示す。片手でレバーを前後に動かせば、鉗子が前後運動、レバーを回せば、鉗子が屈曲、レバーについているスイッチにより、鉗子先端部が回転、レバーの人差し指を閉じれば、鉗子の把持部が閉じるようになっている。また別のスイ



チで鉗子の全体回転ができる。操作レバーの操作と微細鉗子の動きとの対応を図9に示す。

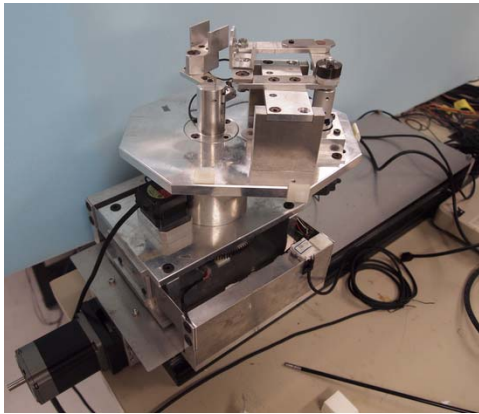


図8 操作レバー

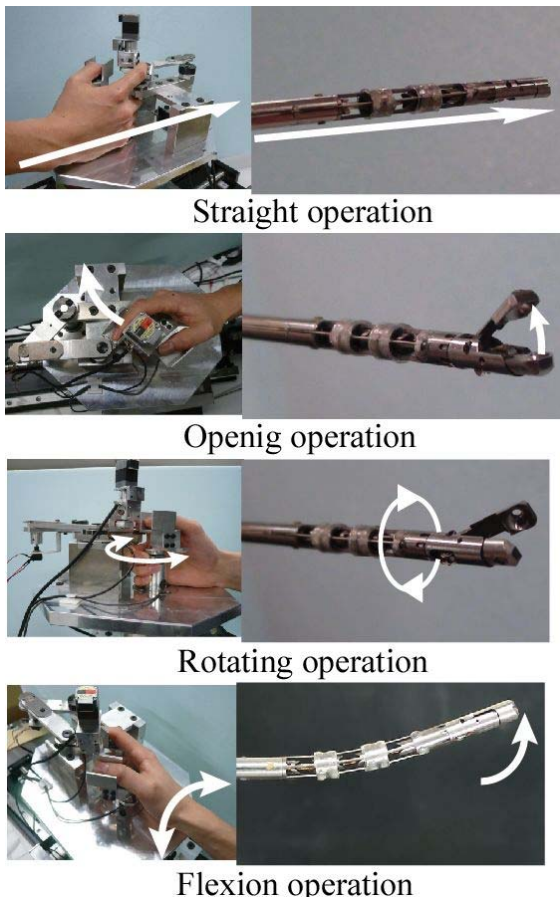


図9 レバーの操作と微細鉗子の動き

### (3) 把持力・摩擦力センサの開発

腫瘍をつかんだときの把持力を検出するため、鉗子把持部に把持力と摩擦力を検出するセンサを組み込んだ。グリップの構成を図10に示す。

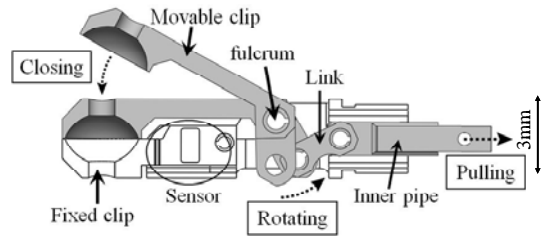


図10 グリップの構成

このグリップの中で、図11のように、固定側に垂直荷重と水平荷重を検出する構造をつくり、ひずみゲージを貼り付けて、把持力および摩擦力を検出できるようにした。ひずみゲージをはりつけたセンサ部を図12に、組み立てたグリップを図13に示す。

把持力は、操作レバーの人差し指を閉じるときの抵抗としてフィードバックするようになっている。

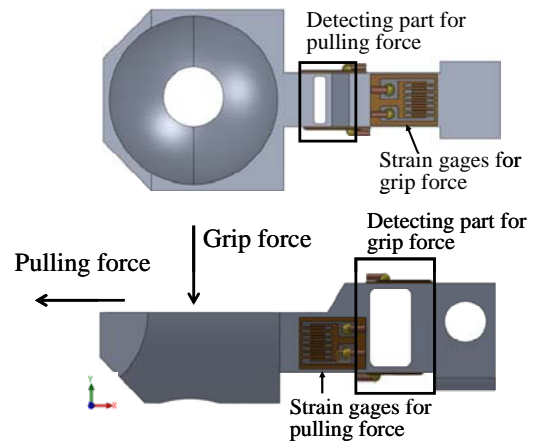


図11 固定側グリップの構造



図12 ひずみゲージを配線した固定側グリップ



図13 組み立てたグリップ

また摩擦力をフィードバックするため、操作レバーの人差し指に摩擦を与える図 13 のような、摩擦ローラを製作した。摩擦ローラの駆動によって、所定の摩擦力を人差し指表面に与えることができることを実験した。

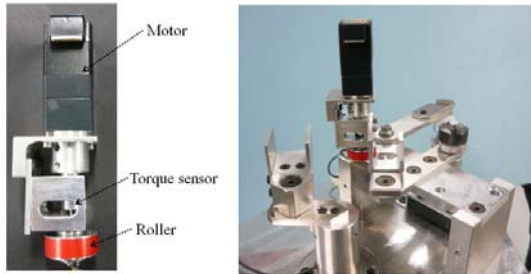
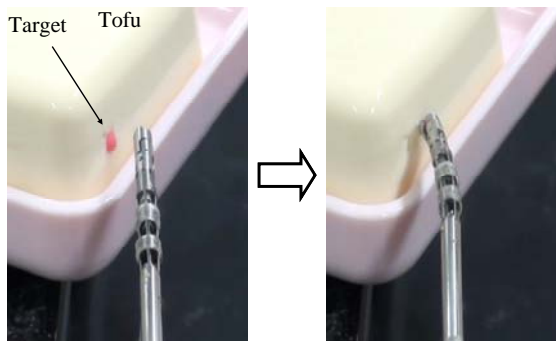


図 14 摩擦伝達ローラ

#### (4) 統合システムによる実験

製作した微細鉗子—操作レバーシステムを用いて、柔軟物体中の目的物へ鉗子を近づけて摘出する実験を行った。図 14 のように、鉗子の軸の延長上にはない対象物に対して、鉗子先端部を屈曲させて近づけ、グリップを閉じて把持し、摘出することができた。対象物を摘出する際の把持力の変化を図 15 に示す。グリップを閉じる際の力と閉じて把持しているときの力を検出することができた。



(a) Approach to the target

(b) Catching the target

図 14 微細鉗子—操作レバーシステムによる対象物摘出実験

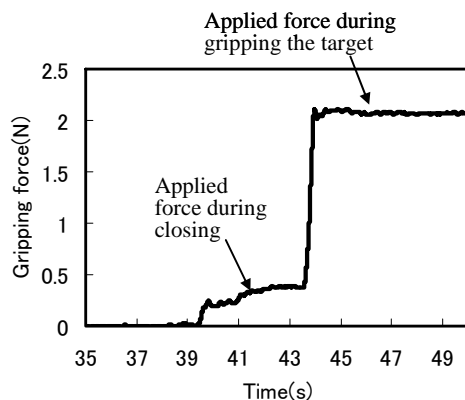


図 15 対象物把持過程における把持力

#### (5) まとめ

共焦点顕微鏡を用いた脳腫瘍鑑別とプローブの摩擦検出微細鉗子と屈曲・回転機構の開発、マスター・スレーブ方式の操作レバーシステムを開発した。

今後は、共焦点顕微鏡による診断システムを発展させるとともに、微細鉗子システムの操作実験をさらに進め、より優れたシステムへと発展させていきたい。

#### 5. 主な発表論文等

[学会発表] (計 3 件)

- ① 東賢介, 米山猛, 渡辺哲陽, 香川博之, 脳外科手術用多自由度マニピュレーターの開発, 平成 22 年度日本生体医工学会北陸支部大会, 2010 年 12 月 11 日, サテライトプラザ (石川).
- ② 大澤拓也, 米山猛, 渡辺哲陽, 脳外科手術用多自由度微細鉗子の設計開発, 日本機械学会北陸信越支部第 47 期総会・講演会講演論文集, No.107-1, 151-152, 2010 年 3 月 10 日, 新潟大学 (新潟).
- ③ 高橋克拓, 渡辺哲陽, 米山猛, 脳外科手術用多自由度微細鉗子の計測制御システムの開発, 日本機械学会北陸信越支部第 47 期総会・講演会講演論文集, No.107-1, 73-74, 2010 年 3 月 10 日, 新潟大学 (新潟).

[ホームページ]

<http://zkks.w3.kanazawa-u.ac.jp/project/medical.html>

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

米山 猛 (YONEYAMA TAKESHI)  
金沢大学・機械工学系・教授  
研究者番号: 30175020

##### (2) 研究分担者

渡辺 哲陽 (WATANABE TETSUYOU)  
金沢大学・機械工学系・講師  
研究者番号: 80363125

濱田 潤一郎 (HAMADA JYUNICHIRO)  
金沢大学・医学系・教授  
研究者番号: 40253752

林 裕 (HAYASHI YUTAKA)  
金沢大学・医学系・准教授  
研究者番号: 90262568

香川 博之 (KAGAWA HIROYUKI)  
金沢大学・機械工学系・講師  
研究者番号: 40251938

(2008 年度および 2010 年度)