

令和 2 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2019

課題番号：16K15745

研究課題名（和文）フレキシブル電子デバイスを用いた新しい組織血流モニタリングシステムの開発

研究課題名（英文）Tissue circulation monitoring system using flexible substrate.

研究代表者

富岡 容子（桂木容子）（Tomioka, Yoko）

東京大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：20610372

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：これまでの遊離組織移植術後の血流評価は、数時間毎の診察やピンプリック所見に頼っていたが、本研究において、柔らかいフィルム状の基材の上に微小なセンサーを多数実装する技術を活用することで組織全体を昼夜継続して血流測定できるシステムを世界で初めて実現した。測定データから血流異常の判定を下すアルゴリズムを作成し、動物モデルでその検出率を裏付けたのち、機器の改良と検証を重ねて臨床試験につなげた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

外傷・悪性腫瘍をはじめとした疾患により組織移植による再建を要する患者さんが、術後に組織の血流障害を生じた際に、いち早く異常を検出し救済手術につなげることに貢献するモニタリングの開発につながる研究成果となった。ウェアラブルデバイスの臨床における有用性を示唆するものである。今後さらに開発が継続され、上市されれば、患者さんやスタッフの負担を軽減しながら、術後モニタリングを実現し、治療成績の向上に寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：So far, post-operative checkup for free flap transplantations has been frequent examination performed by medical staffs. We developed a wearable sensor to enable 24 hours monitoring by putting multiple sensors on a flexible substrate. Accuracy of comprehension risk judgment by the algorithm was high enough in model to further the study to clinical trial.

研究分野：血流評価 再建

キーワード：血流評価 モニタリング ウェアラブルデバイス

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

これまでの遊離組織移植術後の血流評価は、数時間毎の診察やピンプリック所見に頼っていた。しかしこれは医療者の負担が大きく客観性に欠ける。モニタリングデバイスの報告もあるが、ほぼ組織上の一点での計測であり、部分的な血流障害の検出は難しい。近年の有機電子材料の急速な発達により、柔らかいフィルム状の基材の上に微小なセンサーを多数実装することが可能になった。この技術を活用することで組織全体を昼夜継続して血流測定できるシステムを世界で初めて実現する。

### 2. 研究の目的

多点において、多項目を同時・継続的に観察することにより、血流をより高精度に、かつ面状に測定するモニタリングシステムを開発する。動物モデルで有用性を裏付けたのちには臨床研究にもつながる研究開発をする。

### 3. 研究の方法

#### (1) デバイスの開発

臨床におけるスタッフの観察項目が、視診による組織の色調観察、触診による温度観察、ピンプリック試験によるものが主であるため、共同研究者である東京大学工学部電子工学科が開発したフレキシブル電子デバイスに、1 血流測定用受光発光素子 2 色センサーとしての RGB 素子 3 温度センサーを多点に配置した。得られたデータは無線通信によりタブレットへ送信し、そこで表示とデータ保存を行う。血流障害時の各項目測定値を集積・分析・検証し、移植組織の部分的な血流障害も、多角的に観察し検出できるシステムを構築する。

#### (2) 動物モデルでの検証

ラット(ウイスター)の鼠径皮弁を全身麻酔下に挙上し、栄養血管である浅下腹壁動静脈のみで連続している状態にする。先述したモニタリングシステムを貼付し、浅下腹壁動静脈をそれぞれクランプすることで、虚血モデル・鬱血モデルを作成する。

#### (3) 健常者モデルでの検証

ボランティアの健常者に対して、先述したモニタリングシステムを貼付して動静脈を短時間圧迫することにより虚血モデル・鬱血モデルを作成する。さらに 24 時間 7 日間の連続着用を行い、装用性を評価する。

### 4. 研究成果

#### (1) デバイスの開発

薄くフレキシブルなポリイミド基盤上、配線を引いたのちに干渉が発生しない 1cm 間隔で光センサー、温度、色センサーを 4 つ配置した。このままでは生体に接着させる面が凹凸を持ち長時間の貼付が困難であるため、フレキシブルで、生体適合性の高いシリコーン素材(Polydimethylsiloxane : PDMS)を用いて作成した、センサー部分がうち抜いてあるシリコンシートをデバイスにはめ込み、平面を保った状態で使用する。これにより生体に密着させた状態での血流計測が長時間可能であるプローブを作成することができた。

#### (2) 動物モデルでの検証

取得された脈波データは、呼吸 (1 Hz 前後) によるノイズ除去のために 1.5Hz におけるカットオフの上、周波数解析を行った。心拍がおよそ 6Hz であるため、4-8Hz 幅における解析とし、ピーク値を対象組織の脈波出力とした。5 秒毎に 512 点においてこの脈波出力を算出し、心電図から得られる出力も同様に処理した。

虚血モデル/鬱血モデルのそれぞれ 5 検体から得られたデータは、対応のある t 検定に

て検証したところ、動脈/静脈結紮前と動脈/静脈結紮後、及び動脈/静脈結紮後と動脈/静脈結紮解放後の間において有意差を認めた。

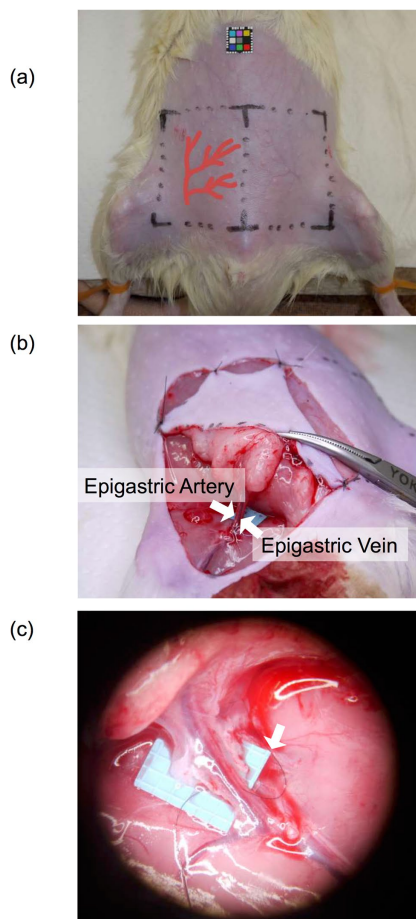


図 ラットにおける血流障害モデル (a)鼠径皮弁のデザイン。(b)鼠径皮弁を挙上し、その栄養血管である浅下腹壁動静脈のみで連続した皮弁を作成した。皮下組織や皮膚の連続性はないため、血管への操作によって虚血・鬱血モデルを作成できる。(c)9/0モノフィラメントポリイミドによる責任血管結紮によって虚血・鬱血モデルを作成した。図は Tomioka Y, Enomoto S, Gu J, et al. Multipoint Tissue Circulation Monitoring with a Flexible Optical Probe. Sci Rep. 2017;7(1):9643. Published 2017 Aug 29. doi:10.1038/s41598-017-10115-5 より転用

### (3) 健常者モデルでの検証

座位での脈波は、はっきりとした脈波が 1800a. u. の出力で、かつノイズの少ない状態で得られていた。デスクワークは非周期的なアーチファクトを含むものの、解析可能であった。睡眠中は 3000a. u. という最大レベルの脈波信号がノイズなしに得られている。4チャンネル全ての信号が24時間を通して得られており、7日間連続して測定し得た。

### 成果まとめ

- (1) 多点において、多項目を同時・継続的に観察することにより、血流をより高精度に、かつ面状に測定するモニタリングシステムを世界で初めて開発した。
- (2) 動物モデルにおいて、有意差をもって血流障害を検出した。
- (3) 健常者モデルにおいて、有意差をもって血流障害を検出した。また24時間7日間の連続装用・連続計測に成功した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 須永 雄貴, 顧 剣, 喜田 晃一, 廣瀬 明, 富岡 容子, 関野 正樹	4. 巻 119
2. 論文標題 局所血流を可視化するウェアラブル多点センサーのための生体信号のクラス分けを行うニューラルネットワーク	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 電子情報通信学会技術研究報告(MEとバイオサイバネティクス)	6. 最初と最後の頁 53-57
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Jian Gu, Yoko Tomioka, Akiko Kaneko, Shintaro Enomoto, Itsuro Saito, Mutsumi Okazaki, Takao Someya, Masaki Sekino	4. 巻 22
2. 論文標題 Algorithm for evaluating tissue circulation based on spectral changes in wearable photoplethysmography device	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Sensing and Bio-Sensing Research	6. 最初と最後の頁 100259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214180418300928">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214180418300928</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tomioka Yoko, Enomoto Shintaro, Gu Jian, Kaneko Akiko, Saito Itsuro, Inoue Yusuke, Woo Taeseong, Koshima Isao, Yoshimura Kotaro, Someya Takao, Sekino Masaki	4. 巻 7
2. 論文標題 Multipoint Tissue Circulation Monitoring with a Flexible Optical Probe	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1038/s41598-017-10115-5">https://doi.org/10.1038/s41598-017-10115-5</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Gu Jian, Tomioka Yoko, Kaneko Akiko, Saito Itsuro, Hosaka Yuko, Okazaki Mutsumi, Someya Takao, Sekino Masaki
2. 発表標題 The Evaluation of continuous tissue circulation monitoring algorithm using wearable PPG device
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富岡容子, 関野正樹, 飯田拓也, 宮本慎平, 山下修二, 栗田昌和, 中川雅裕, 吉村浩太郎, 赤澤聡, 加賀谷優, 田中頭太郎, 顧剣, 岡崎睦
2. 発表標題 フレキシブル電子デバイスによる組織血流モニタリングの臨床試験 第一報
3. 学会等名 第28回日本形成外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 富岡容子, 関野正樹, 飯田拓也, 宮本慎平, 山下修二, 栗田昌和, 中川雅裕, 吉村浩太郎, 赤澤聡, 加賀谷優, 田中頭太郎, 顧剣, 岡崎睦
2. 発表標題 皮弁モニタリングへの挑戦
3. 学会等名 第62回日本形成外科学会総会・学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 顧剣, 榎本慎太郎, 富岡容子, 金子明子, 斎藤逸郎, 光嶋勲, 吉村浩太郎, 染谷隆夫, 関野正樹
2. 発表標題 Blood-flow Monitoring System Using Multifunctional Sensor Array
3. 学会等名 生体医工学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 富岡容子
2. 発表標題 フレキシブルデバイスによる皮弁の術後モニタリング 基礎研究
3. 学会等名 第59回日本形成外科学会総会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 富岡容子
2. 発表標題 フレキシブルデバイスによる皮弁の術後モニタリング
3. 学会等名 第40回日本頭頸部癌学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 顧 剣
2. 発表標題 Real-time blood-flow monitoring system using optical sensor array
3. 学会等名 第55回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 榎本 慎太郎
2. 発表標題 組織移植後の血流障害モニタリング用フレキシブル多点デバイスの開発
3. 学会等名 第55回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----