

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：25403

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K04912

研究課題名(和文)末梢気道での呼吸計測を可能にする局所的肺機能計測システム技術の開発

研究課題名(英文) Development of lung function measurement system for respiration measurement in peripheral airways

研究代表者

長谷川 義大 (Hasegawa, Yoshihiro)

広島市立大学・情報科学研究科・講師

研究者番号：40402507

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、現代医学で未解明領域とされている末梢気道での呼気吸気メカニズムの解明を目的とし、末梢気道での呼吸を定量評価可能な「局所的肺機能計測システム技術」の実現を目指した。具体的には、医療用ツールとのタンデム化が可能な外的実装型チューブ状流量センサを実現し、バスケット鉗子と一体化することで気管に見立てたチューブ内の気流計測が可能であることを確認した。また、気道内の圧力計測が可能なファイバ状圧カプローブ、更には流量と圧力の同時計測が可能な流量圧カプローブの開発を行った。これらの結果より、気管内での流量及び圧力を計測可能となり、肺機能診断での重要指標である気道抵抗を計測できる見通しを得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

呼吸器疾患は、未だ罹患率・死亡率ともに増加の一途を辿っており、特にCOPD(慢性閉塞性肺疾患、末梢気道や肺胞が病変部)は急激な増加傾向にある。本疾患の診断には、スパイロメトリやCTなどが使用されるが、何れも肺機能の間接的評価を行うものであり、呼吸器本来の気体の流れをもとにした肺の生理機能を定量的な評価は難しい。

本研究は、末梢気道での呼吸の定量的評価が可能な「局所的肺機能診断システム技術」の確立に挑むものであり、呼吸器疾患の有効な治療法を確立するための研究で社会的意義は大きい。また、現代医学で未解明なる末梢気道での呼気吸気メカニズムの解明にも繋がることから学術的にも有用な成果を得ることができる。

研究成果の概要(英文)：We aimed to realize a local lung function measurement system that can quantitatively evaluate respiration in the small airway. In this study, we developed a MEMS tube flow sensor that can be integrated with medical tools, and confirmed that it is possible to measure the airflow inside tube resembling a trachea by combining it with basket forceps. In addition, we developed a fiber-type pressure probe that can measure pressure in the trachea, and a flow-pressure probe that can measure both flow and pressure simultaneously. These results show that it is possible to measure the airway resistance, which is an important index for the diagnosis of lung function.

研究分野：マイクロ・ナノデバイス

キーワード：MEMS マイクロデバイス 流量センサ

### 1. 研究開始当初の背景

呼吸器疾患は、未だに罹患率・死亡率ともに増加の一途を辿っており、特に COPD (慢性閉塞性肺疾患) が急激な増加傾向にある。本疾患は世界的にも増加しており (現在は世界第 4 位、そして 2020 年には世界第 3 位の死亡要因になると予測されている。(世界保健機関の統計))、今後、医療社会的に重大な問題になると危惧されている。なお、COPD は、喫煙などによる有害物質を長期に渡り吸入暴露することで生じる肺の炎症性疾患であり、病変部は機関から 20 回以上の分岐を繰り返して細くなった内径 2.0 mm 未満の末梢気道や肺胞となる。

一般的に、COPD を代表とする慢性呼吸器疾患に対しては、まず、簡易的な診断法として、スパイロメトリと呼ばれる検査法が適用される。本検査法は、口から出入りする換気量を測定し、その結果から肺機能を評価する診断方法である。手軽で簡便であるが、肺機能を最上流の換気量で測定するために、肺全体の機能しか評価できず、気管から樹枝状に分岐を繰り返した先の細気管支から肺胞までの末梢気道での換気量を評価することができない。一方、スパイロメトリ及び胸部単純 X 線などの簡易診断で肺疾患が疑われた場合には、X 線 CT にて肺組織全体における病変部位、大きさ、重症度を診断する。しかしながら、X 線 CT では呼吸器本来の機体の流れをもとにした肺の生理機能を定量的に評価することもできないという課題がある。以上のように、呼吸器疾患に対する工学的な計測ツールは十分とは言えない現状がある。

### 2. 研究の目的

本研究では、現代医学で未解明なる領域とされている末梢気道での呼吸気メカニズムを解明することを目的とし、末梢気道での呼吸を定量的に計測評価できる「局所的肺機能計測システム技術」の実現を目指した (図 1)。具体的には、平面上に形成した厚さ 0.01 mm 以下の樹脂製センサフィルムをチューブ外壁面に移植する移植プロセスを確立し、これにより医療用ツールとのタンデム使用が可能な外壁実装型チューブ状流量センサを実現する (図 2)。そして、本チューブ状流量センサ構造の置けるチューブ内部に医療用バスケット鉗子を導入することで、末梢気道でのその場計測を可能にする (流量センサの位置決め固定用にバスケット鉗子を使用)。更に上記その場呼吸計測後に、チューブ内ツールをバスケット鉗子から各種ファイバセンサ (圧力、ガス、超音波) に置換することで、末梢気道でのマルチ物理量・化学量センシングを可能にすることを目指す。

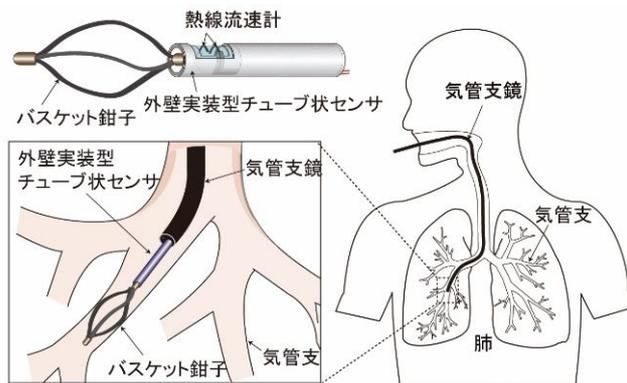


図 1 末梢気道での呼吸計測を可能にする局所的肺機能計測システム技術 (例：外壁実装型チューブ状センサに医療用ツールとしてバスケット鉗子を用いた場合)

### 3. 研究の方法

我々は、これまでに MEMS 技術を用いて末梢気道に挿入可能な外形 2.0 mm 未満の超小型流量センサを開発し、マウス及びラットの気道にて呼吸計測が可能であることを確認している。また、バスケット鉗子上に直接流量センサを実装するという事も実現している。本研究では、これまでの研究成果をもとに、「医療用ツールとのタンデム使用を可能とする新たな外壁実装型チューブ状流量センサデバイス」の実現を目指し、以下の二つの研究課題に取り組んだ。

[1] 医療用ツールとのタンデム使用が可能

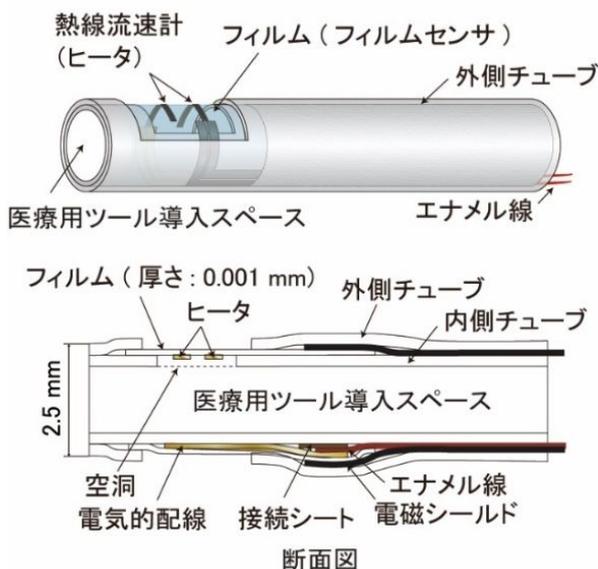


図 2 医療ツールとのタンデム化が可能な外壁実装型チューブ状センサ構造

## な外壁実装型チューブ状流量センサの開発

### 移植プロセスによる外壁実装型チューブ状流量センサの作製

本研究では、チューブ外壁面に呼吸計測用の流量センサを取り付ける加工プロセスを開発した。具体的には、樹脂製薄膜センサフィルム上で熱絶縁用空洞を一部も受けたチューブを回転させながらそれを巻き取ることで、センサフィルムを平面基板からチューブ外壁面上に移植する。流量センシングには、機械的な可動部が無く、安全性及び信頼性に長けた熱的原理を用いる（熱線流速計：ヒータから気体への熱伝達量を用いて流量を計測する）。また、構造的、外壁面に実装したセンサフィルムの機械的な固定および気管壁への接触防止を目的として、チューブを二重構造にする。センサへの電気的な配線を二層チューブ管に這わすことで安全性と信頼性を確保する。

### 医療用ツールと外壁実装型チューブ状流量センサとのタンデム化

外壁実装型チューブ状流量センサと、医療用ツールのバスケット鉗子との組み合わせにて、異形管内（バスケット鉗子の拡張径に合ったチューブを利用）での流量センサの中央位置決め固定機能の確認、ならびに固定後の流量計測を実施する。そして、本デバイスによる流量計測機能の確認が取れた後に、他のファイバ状センサとのタンデム化を図る。肺機能診断に重要になる指標として、気管支の流体抵抗（気管支に流れる流量と圧力損失で定義）がある。そこで、流体抵抗を算出するために必要な圧力センサとのタンデム化を優先して検討する。

### 気管支へのセンサ挿入検討及び動物実験による検証

気管支ファントムモデルを用いて、気管支内でのバスケット鉗子による外壁実装型チューブ流量センサの気管への挿入および流量センサの固定動作を確認する。それらが確認できた後に動物実験もしくは、人工肺を用いた実験により、作製したチューブ状流量センサの固定ならびに流量計測、圧力計測機能を検証し、局所的肺機能計測システムの有用性を実証する。

## 4. 研究成果

### 外壁実装型チューブ状流量センサの作製および流量計測機能評価

図3に示す作製プロセスにより、外壁実装型チューブ状流量センサを作製した。具体的には、ガラス基板上に厚さ  $1\mu\text{m}$  のポリレン樹脂を成膜し、その上にフォトリソグラフィ、金属成膜技術により流量センサとなる金属ヒータ構造を形成した。次にエナメル線にて電気接続した後、チューブを載せ端から巻き取っていくことでチューブ上にフィルムセンサを移植した。最後に外壁に2層目の熱収縮チューブを挿入して収縮させ、フ

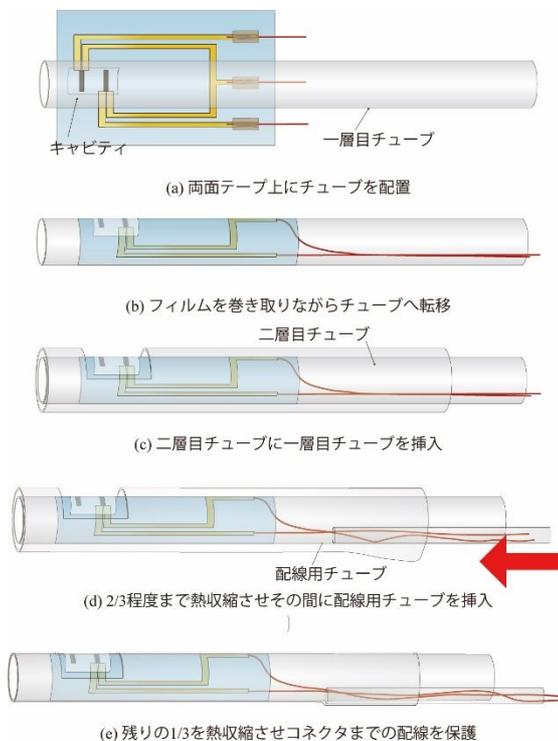


図3 外壁実装型チューブ状流量センサの作製プロセス

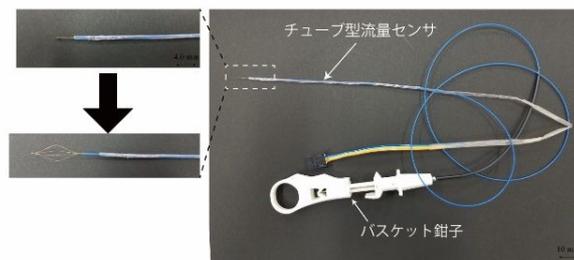


図4 作製したチューブ状流量センサとバスケット鉗子とのタンデム化

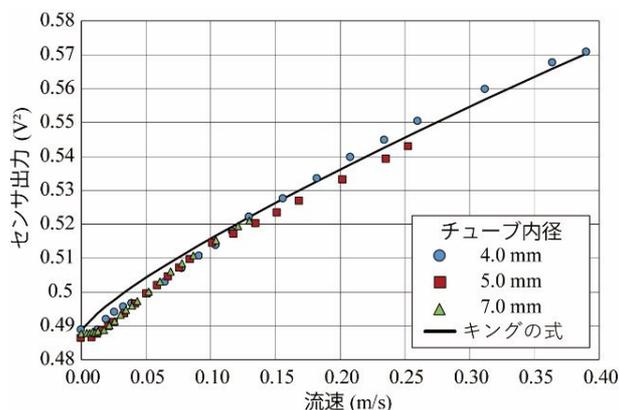


図5 異形チューブ内での流量とセンサ出力の関係

フィルムセンサを固定した。なお、エナメル線の配線は配線用チューブに挿入して保護した。図4に作製したチューブ状流量センサ（図4上）と、チューブの内部空間に医療用ツールであるバスケット鉗子を装着した写真（図4下）を示す。次に作製した流量センサの流量計測機能を評価した。具体的には、バスケット鉗子に装着した流量センサを、気管に見立てた内径の異なるチューブ内に挿入し、上流からマスフローコントローラで流量制御した空気を流した時のセンサ出力を測定した。図5は印加した流量値をチューブ内径を使って流速に換算した結果を示す。流速の増加に従いセンサ出力は増加した。また、チューブの内径の違いによらず出力の変化は一致した。これらの結果より、開発したセンサはチューブ内流量の計測が可能であり、かつバスケット鉗子によってチューブ内中央にセンサを位置決め固定できていることが確認できた。

#### ファイバ状圧力センサの作製及び評価

他のファイバ状センサとして、肺機能診断に重要な要素である気管内圧力損失の計測が可能な圧力センサプローブの開発を行った（図6）。具体的には、気管内に挿入可能な細径チューブ上に圧力センサ素子を実装した。プローブ自体の圧力損失を低減するため、プローブ先端を流線形上に加工した。更に圧力センサはチューブ内に埋め込み、配線はチューブ内空間を利用して外部に取り出すなどの工夫を行った。圧力センサには気道内圧力損失の計測が可能な検出精度を持つ市販のSi製圧力センサを電気実装して用いた。次に図6上部のように圧力センサプローブを内径5.0mmのチューブに挿入し、チューブ内を流れる流体（定常流）による圧力損失を計測した。図7にチューブ内へのプローブ挿入距離に対する圧力損失の関係を示す（赤線はハーゲンポワズイユの式による内径5.0mmのチューブが有する管内圧力損失の理論値）。この結果より、プローブ挿入距離に対する圧力損失の関係が理論値（管径そのものの圧力損失）と近い値をとることを確認した。また、気管支ファントムモデルを用いて開発したセンサプローブを実際の気管内へ挿入する方法についても検討した。これまで開発したセンサを気管支に挿入するためには、ファイバスコープでの画像補助が必要であることがわかった。

#### ファイバ状圧力流量計測プローブの作製及び評価

これまでに開発した流量センサ及び圧力センサでは、限られた径の気管支内にファイバスコープとともに挿入することは難しく、圧力損失の算出に必要な流量と圧力は別々にプローブを挿入して個別に計測する必要があった。呼吸流れは時々刻々と変化するものであるため、正確な圧力損失の計測のためには、気管内流量と気道圧力とを同時に計測することが望ましい。そこで、図8に示すようなファイバ状の圧力流量計測プローブを新たに開発した。これは図6の圧力プローブ上に平面状の流量センサを搭載したものであ

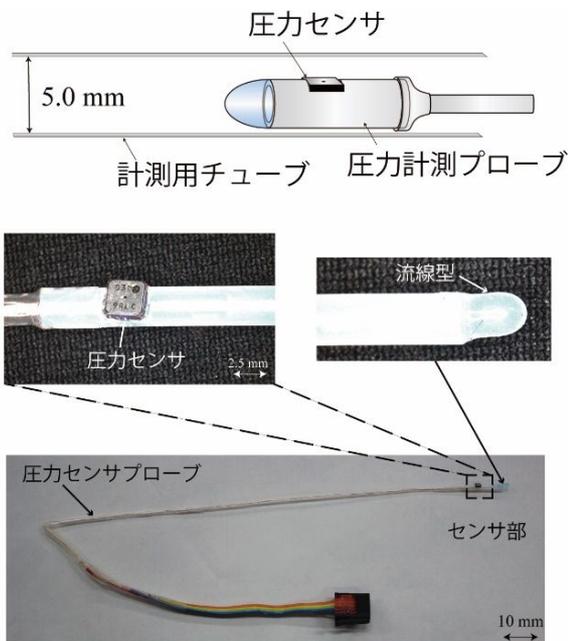


図6 ファイバ状圧力センサプローブ概略と作製写真

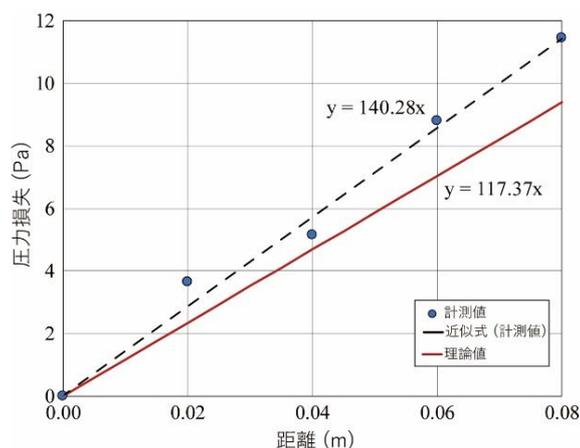


図7 チューブ内挿入距離と圧力損失の関係

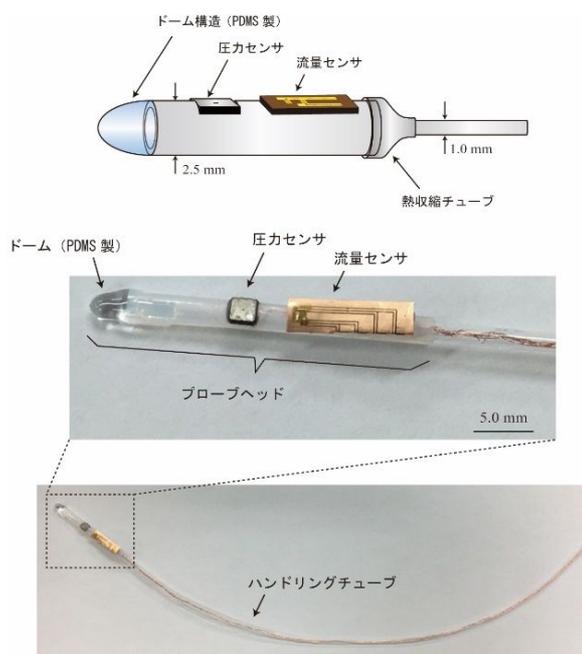


図8 ファイバ状圧力流量計測プローブ

る．流量センサは，銅張積層板（厚さ 50  $\mu\text{m}$  のポリイミドフィルム上に銅箔 35  $\mu\text{m}$  が積層）を基板材料として，絶縁層を介して金属ヒータからなる流量計測素子を作り込んだ平板型流量センサを作製した．開発したセンサは，0-6L/s の流量範囲での計測が可能で，かつ 112ms の応答性能を有し，ヒトの呼吸計測に十分な性能があることを確認した．作製したセンサの特性評価として，模擬肺（人工呼吸器）を使用して流量と圧力の計測機能を評価した結果，往復流である流量変化に同期して圧力変化を同時に計測できることを確認した（図 9）．また，この結果から得られた圧力損失（2 点間での圧力差）は理論値と一致することを確認した（図 10）．以上より，開発した流量圧力計測プローブは，気道内の流量及び圧力損失の同時計測が可能である見通しを得た．

各種センサとの集積化が可能なプラットフォーム基板の作製

今後は，の流量センサとして使用した銅張積層板基板を種々のセンサ実装のためのプラットフォームとして使用することを考えている．今年度は同基板上に圧力センサを実装できる電気パッドを設けることで，2 つの MEMS 圧力センサを搭載した圧力センサプローブを作製した．同じ作製工程にて流量センサ素子も同基板上に作製可能である．以上より，気道内の 2 点間の圧力差（圧力損失）が計測可能となり，気道内流体抵抗の計測に必要な圧力損失と流量を 1 つのデバイスで計測可能なセンサが実現できる見通しを得た．

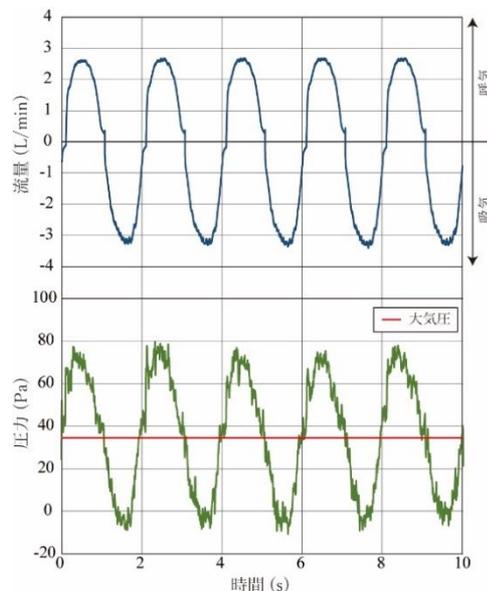


図 9 往復流下での流量圧力波形

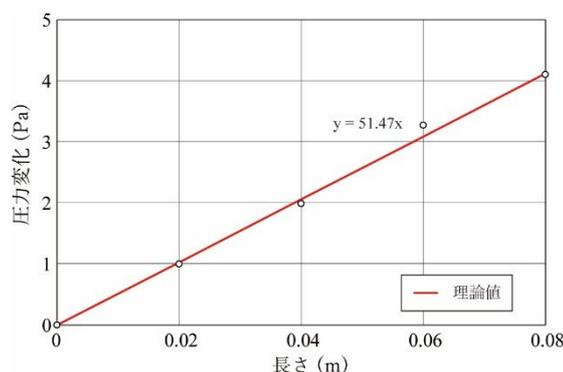


図 10 センサ挿入距離と圧力損失との関係

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kawamoto Yuji, Maeda Yoshifumi, Hasegawa Yoshihiro, Matsushima Miyoko, Kawabe Tsutomu, Shikida Mitsuhiro	4. 巻 1
2. 論文標題 Development of sensor-probe system with function of measuring flow and pressure for evaluating breathing property at airway in lungs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Microsystem Technologies	6. 最初と最後の頁 1, 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00542-020-05201-0	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 Y. Maeda, C. Okihara, Y. Hasegawa, K. Taniguchi, M. Matsushima, T. Sugiyama, T. Kawabe, M. Shikida	4. 巻 1
2. 論文標題 Catheter sensor system for in-situ breathing and optical imaging measurements at airway in inside of lung	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Microsystem Technologies	6. 最初と最後の頁 1, 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00542-020-04843-4	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 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Y. Kawamoto, Y. Maeda, Y. Hasegawa, M. Miyoko, T. Kawabe, M. Shikida
2. 発表標題 Development of Probe-Shaped Pressure Sensor Device for Measuring Pressure Drop at Airway in Lung
3. 学会等名 33rd International Microprocesses and Nanotechnology Conference (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y. Maeda, C. Okihara, Y. Hasegawa, K. Taniguchi, M. Matsushima, T. Kawabe, M. Shikida
2. 発表標題 Micro-machined catheter sensor systematization for in-situ breathing and optical imaging measurements in bronchus region in lung system
3. 学会等名 20th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 前田 佳史, 長谷川 義大, 谷口 和弘, 松島 充代子, 川部 勤, 式田 光宏
2. 発表標題 経気管支的に呼吸および光学画像計測を可能とするカテーテルセンサシステムに関する研究
3. 学会等名 第36回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム
4. 発表年 2019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
研究 分担者	川部 勤  (Kawabe Tsutomu)  (20378219)	名古屋大学・医学系研究科(保健)・教授   (13901)	

	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
連携 研究者	式田 光宏  (Shikida Mitsuhiro)  (80273291)	広島市立大学・情報科学研究科・教授   (25403)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------