

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 25 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23310091

研究課題名(和文) 肺内部での吸気呼気計測を可能にする超小型カテーテル流量センサの開発

研究課題名(英文) Catheter Type of Flow Sensor for Measurement of Aspirated- and Inspired-air Characteristics in Bronchus Region

研究代表者

式田 光宏 (Shikida, Mitsuhiro)

名古屋大学・工学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80273291

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円、(間接経費) 3,960,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、現代医学で未解明の領域とされている末梢気道(別名、サイレントゾーン)での呼気吸気特性を解明することを目的として、世界に先駆けて末梢気道の計測評価が可能な超小型カテーテル流量センサの実現を目指した。具体的には、以下の研究課題を克服した。(1) 生体適合性材料をベースにした超小型カテーテル流量センサの作製プロセス技術、(2) 超小型カテーテル流量センサへの温度センサ集積化技術、(3) 超小型カテーテル流量センサの応答性の向上並びに内視鏡への実装技術、(4) 超小型カテーテル流量センサによる動物の呼気吸気測定。

研究成果の概要(英文)：MEMS technologies was used to produce a catheter flow sensor that could be used to trans-bronchially measure aspirated- and inspired-air flow characteristics in order to precisely evaluate COPD. The catheter flow sensor was fabricated on a biocompatible parylene HT film. The film was mounted inside the surface of a thermal shrinkable tube 1.94 mm in (outer) diameter. Both functions of the flow and temperature sensing of the fluid was integrated on the catheter flow sensor system. The groove structure was also produced between the flow- and the temperature-sensors for the thermal isolation. The produced catheter flow sensor was inserted into the air passage of a mouse by using an adapter, and the air flow passing through the tube was directly measured. By adding the temperature compensation function, the volumes of the expired- and inspired-air closely matched. The experiments were conducted under the regulations set forth for Nagoya University Animal Experimentation.

研究分野：複合新領域

科研費の分科・細目：ナノ・マイクロ科学・マイクロ・ナノデバイス

キーワード：MEMS・NEMS マイクロ・ナノデバイス 知能機械 医療・福祉

### 1. 研究開始当初の背景

微小な機器デバイスを実現可能にする MEMS 技術は、自動車などの産業分野のみならず、医療の分野においても先進的な医療機器を実現してきた。実際に、本 MEMS 技術を用いることで、経皮吸収剤用マイクロニードル、血圧モニター用ステントデバイス、家庭用携帯診断システムなどの新たな医療機器が開発されている。しかしながら、その一方で未だに MEMS 技術の活用が求められる医療機器領域も多く残されており、その一つとして慢性閉塞性肺疾患 (COPD) がある。COPD は、世界における死亡原因の第 4 位に位置し、年々患者数が着実に増加している疾患である。一般に COPD を代表とする慢性呼吸器疾患に対しては以下の検査法が用いられる。

(1) 先ず、診断として、スパイロメトリーと呼ばれる検査法が適用される。本検査法は、口から出入りする肺の換気量を測定し、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、その反面、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、気道から樹枝状に分岐を繰り返す気管支から肺胞までの抹消気道での換気量を評価することができない。すなわち、本手法では、病変部位となる抹消気道での換気量を高精度に計測評価できない。

(2) スパイロメトリー以外として、胸部単純 X 線、X 線 CT (病変部位の大きさや位置を特定) があるが、本手法で得られる画像解像度では、末梢気道での微小な病変を十分に評価できない。また抹消気道での本来の「吸気呼気」の気流をもとにした肺の生理機能を定量的に計測評価することもできない。

### 2. 研究の目的

上記研究背景に記載したように、現在、病変部位となる抹消気道での十分な計測評価手法は存在しない。また、このような状況から、抹消気道は別名「サイレントゾーン」とも呼ばれており、現代医学でも未解明の領域とされている。上記現状を打破するための革新的超小型高精度流量センサを開発することが本研究の大目標である。具体的には、MEMS 微細加工技術を医用機器に展開し、世界に先駆けて、気管支鏡を用いて末梢気道での計測評価が可能なる超小型カテーテル流量センサを実現し (図 1)、これにより「サイレントゾーン」の解明及び COPD や気管支喘息等の慢性呼吸器疾患に対する超早期発見を目指す。

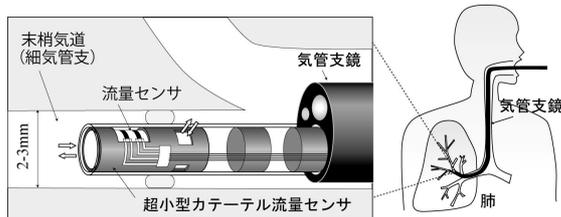


図 1 カテーテル流量センサを用いた肺機能計測

### 3. 研究の方法

本助成では、本格的な臨床応用を目指して、以下の課題を克服した。

- ・生体適合性材料をベースにした超小型カテーテル流量センサの実現 (安全性の確保)
- ・温度及び流量センサの集積化技術 (センサの高機能化)
- ・気管支鏡への実装技術 (臨床応用への礎)
- ・超小型カテーテル流量センサによる動物疾患モデルの計測評価 (臨床応用への礎)

以下に本研究で開発したカテーテル流量センサを示す。カテーテル流量センサの概略を図 2 に示す。本センサはフィルム状のセンサをカテーテル内に実装した構造となっており、金属線ヒータから流体への熱伝達を利用して流速を計測する。母材には生体適合性材料であるパリレンフィルムを用い、フォトリソグラフィ技術および金属薄膜形成によりフィルムセンサを作製した。本研究では上記流量センシング部と同じフィルム基板上に温度補償用センサと風向検出素子を作製し、流量計測における流体温度補償と風向検出を実現した。流体温度補償機能については、金属線パターンの電気抵抗値変化から流体温度を計測し、ヒータ温度と流体温度の差を一定に保つことで実現することにした。風向検出機能については、ヒータの上流と下流に作製した温度センサの差分により判断することにした。なお、流量センシング部であるヒータと温度センサの間に、熱絶縁を目的とした複数のトレンチを作製し、ヒータでの発熱が基板を介して温度補償用センサへ熱伝導することを防いだ。更に、ヒータのチューブ構造への熱絶縁を目的として、外壁チューブを二重構造としヒータ周辺に空洞を設けた。これにより、ヒータ周辺の熱容量を低減し、吸気呼気に追従できる応答性を実現することにした。

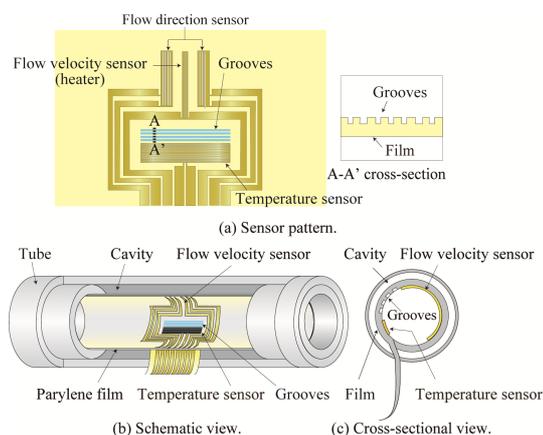


図 2 カテーテル流量センサの構造

### 4. 研究成果

本研究で得られた成果を以下に示す。

- (1) カテーテル流量センサの流量特性  
流体温度の異なる流れを用いて、本センサの温度補償機能を評価した。本センサの駆動に

は、ヒータ温度と流体温度との差を一定に保つ自己温度補償回路(図3)を用いた。センサと十分な長さの配管を炉の中へ設置し、センサ内を通過する流体の温度を変化させた。温度補償機能の有無によるセンサ出力と流量との関係を図4に示す。なお、温度補償機能を有していないセンサの駆動にはヒータ温度を一定に保つ定温度駆動回路を用いた。図4より、温度補償機能を設けることで、流体温度が変化してもセンサの出力がそれに依存しないことを確認した。また、今回の実験条件(流量0~300 ccm, 流体温度20~43)において、温度補償機能を有する場合、流体温度が20での計測結果を基準とすると、流体温度が43まで変化しても、そのセンサ出力値変化を2%以内に抑えられることを確認した。

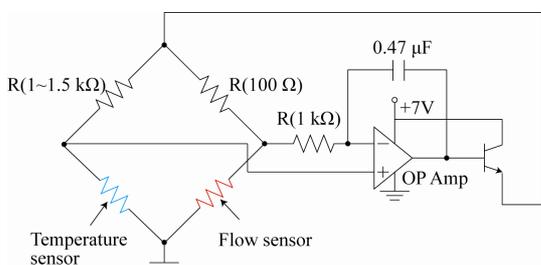


図3 カテーテル流量センサの流量特性

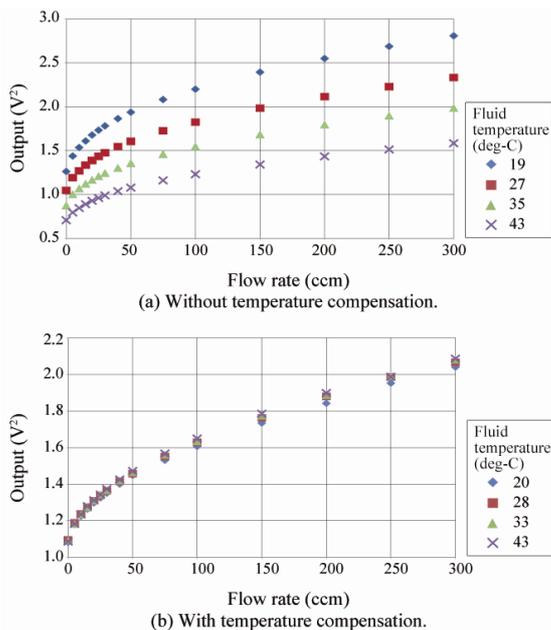


図4 カテーテル流量センサの流量特性

(2) カテーテル流量センサの応答特性  
切換えバルブを用いて流量センサにステップ状の流れを入力し、その応答特性を評価した。センサに流れを導入したときの立ち上がり波形を図5に示す。図5から、応答時間は31 msとなった。呼吸の周波数は人で0.3 Hz、マウスが1.5 Hzであるため、呼吸吸気計測に対して十分な応答性を有していることを確認した。

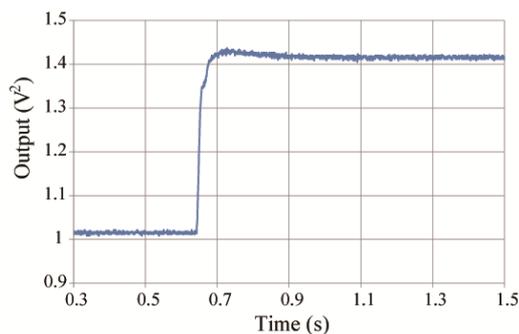


図5 カテーテル流量センサの応答特性

(3) カテーテル流量センサの風向依存性  
センサ出力の風向依存性を評価した。センサ出力と流量の関係を図6に示す、図6より、流量に対するセンサ出力は風向によらず同一となり、流れの方向が変化する呼吸計測に対して一つの校正曲線に対応できることを確認した。

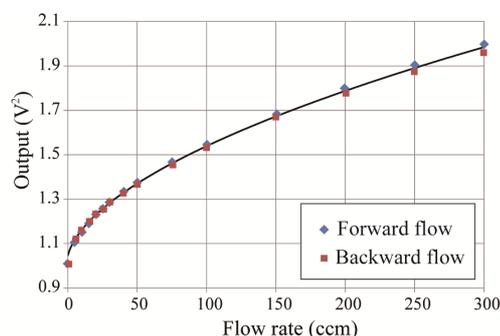


図6 カテーテル流量センサの風向依存性

(4) 動物実験  
本センサが呼吸吸気機能を定量的に計測・評価できることを確認することを目的として、マウスの気道に本センサを挿入し、呼吸吸気を直接的に計測・評価した。実験の概略を図7に示す。個体差にも依るがマウスの気道の内径は約1.4 mmであり、本センサを直接挿入することはできない。そこで本実験では、外径1.4 mm、内径1.0 mmのテフロン性のチューブをアダプタとして使用し、流量センサをマウスの気道に取り付けた。2匹のマウスに対してそれぞれ3回ずつ測定し、一回換気量の平均値を算出した。

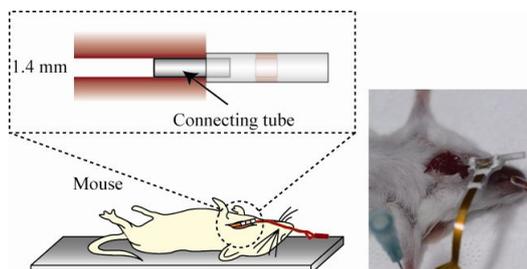


図7 マウスの呼吸吸気機能計測評価

なお、動物実験に関しては、研究分担者であ

る川部教授を中心に，かつ所属期間の規定（名古屋大学における動物実験等に関する取扱規定）に従い従い安全性審査を受けて実施した．本実験にて得られた呼吸波形を図 8 に，また表 1 に呼気・吸気の一呼吸量を示す．温度補償機能を付加することで一呼吸あたりの吸気量に対する呼気量の比は最大で 1.03 となり，一回換気量を誤差 3 % 以下の精度で測定可能であることを確認した．

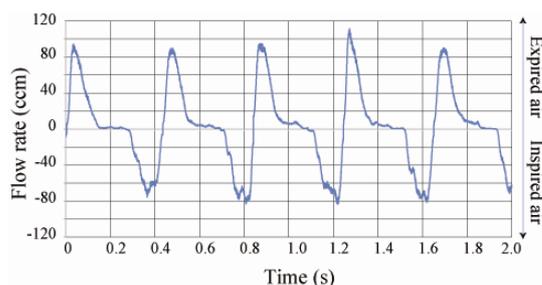


図 8 マウスの呼気吸気波形

表 1 マウスの呼気吸気特性

	Number of breathing	Expired volume (cc)	Inspired volume (cc)	Ratio of inspired/expired volumes
Mouse A	1	0.0956	0.0963	1.01
	2	0.1032	0.1043	1.01
	3	0.1060	0.1091	1.03
Mouse B	1	0.1096	0.1080	0.99
	2	0.1092	0.1089	1.00
	3	0.1097	0.1105	1.01

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 1 件)

松山拓矢, 山崎雄大, 松島充代子, 川部勤, 式田光宏, 末梢気道内呼気吸気計測を目的とした自己温度補償型カテーテル流量センサの開発, 電気学会論文誌 E (印刷中), 査読有  
<https://www.jstage.jst.go.jp/browse/ieejsmas/-char/ja/>

### 〔学会発表〕(計 1 1 件)

T. Yamada, T. Matsuyama, M. Matsushima, T. Kawabe, M. Shikida, Micromachined catheter flow sensor for measurement of breathing characteristics in a bronchial region, Tech. Dig. of Asia-Pacific Conference on Transducers and Micro-Nano Technology, Daegu, Korea, June-July, (2014).  
 Y. Niimi, S. Shibata, M. Shikida, Polymer micromachined based on Cu on polyimide substrate and its application to flexible MEMS sensor, Tech. Dig. of IEEE Micro Electro Mechanical Systems Conference, San Francisco, USA, Jan.

(2014), pp.528-531.

T. Yamada, Y. Yamazaki, T. Matsuyama, M. Shikida, M. Matsushima, T. Kawabe, Temperature-compensated catheter flow sensor and its application to breathing measurement in mouse, Proceedings of IEEE Sensors 2013, Baltimore, USA Nov. (2013), pp. 1614-1617.

松山拓矢, 山崎雄大, 松島充代子, 川部勤, 式田光宏, 呼気吸気計測を目的とした自己温度補償型カテーテル流量センサの開発, 電気学会, センサ・マイクロマシン部門大会, 第 30 回センサ・マイクロマシンと応用システム, (仙台, 2013.11.5-7), 5AM2-A-5

小野良太, 松山拓矢, 山崎雄大, 式田光宏, 松島充代子, 川部勤, パリレン微細加工を用いた高速熱式流量センサの開発, 日本機械学会, 2013 年度年次大会, (岡山, 2013.9.9-11).

T. Matsuyama, K. Yoshikawa, Y. Yamazaki, M. Shikida, M. Matsushima, T. Kawabe, Integration of catheter flow sensor onto tracheal intubation tube system, Tech. Dig. of IEEE Micro Electro Mechanical Systems Conference, Taipei, Taiwan, Jan. (2013), pp.567-570.

Y. Yamazaki, K. Yoshikawa, M. Shikida, M. Matsushima, T. Kawabe, Integration of temperature detection onto catheter flow sensor for bronchoscope, Proceedings of IEEE Sensors 2012, Taipei, Taiwan, Oct. (2012), pp. 542-545.

M. Matsushima, M. Shikida, Yuki Yamamoto, T. Shikano, K. Yoshikawa, T. Kawabe, Catheter flow sensor system and breathing measurements in rabbit, Proceedings of IEEE Sensors 2012, Taipei, Taiwan, Oct. (2012), pp. 616-619.

山崎雄大, 吉川和宏, 式田光宏, 松島充代子, 川部勤, 吸気呼気計測を目的とした温度補償機能付きカテーテル型流量センサの開発, 電気学会センサ・マイクロマシン部門大会, 第 29 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム論文集, (2012 年、北九州) pp.676 ~ 679.  
 T. Shikano, M. Shikida, M. Matsushima, T. Kawabe, K. Sato, Measurement of breathing characteristic in mouse during inhaling drug, Tech. Dig. of IEEE Micro Electro Mechanical Systems Conference, Paris, France, Jan.-Feb. (2012), pp.969-972.

鹿野嵩瑛, 岩井 聡, 式田光宏, 松島充代子, 川部勤, 佐藤一雄, カテーテル型流量センサを用いた呼気吸気計測技術の開発, 第 28 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, (船堀,

2011.9.26-27) , pp. 215-219.

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称：気管内挿管チューブ装着器具及びその  
製作方法

発明者：式田光宏，川部勤，松島充代子

権利者：国立大学法人名古屋大学

種類：特許

番号：特願 2013-003749

出願年月日：2013年1月11日

国内外の別：国内

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

式田 光宏 (SHIKIDA, Mitsuhiro)

名古屋大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：80273291

### (2)研究分担者

川部 勤 (KAWABE, Tsutomu)

名古屋大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：20378219