

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 9 月 18 日現在

機関番号：33501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500661

研究課題名(和文) 血中酸素飽和度測定のための超薄型センサーヘッドシステムの開発

研究課題名(英文) Study on near-infrared sensors on flexible substrate for oxy-hemoglobin.

## 研究代表者

内田 恭敬 (Uchida, Yasutaka)

帝京科学大学・生命環境学部・教授

研究者番号：80134823

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：日常生活において近赤外分光法を用いたヘモグロビン測定法を意思伝達やリハビリテーションのモニタリングとして使用するため、フィッティング性の優れたセンサ開発を検討した。センサの大きさ・硬度・柔軟性、耐久性を調査した。結果、センサフィッティング性向上に必須である土台の基板には、耐熱性と耐薬品性から樹脂ネオプリムが有用であることが判明した。めっきゲルマニウムをもちいたセンサ構成要素にはチタンと銅の2層基板構造が有用であった。長時間のモニタリングへの環境調整として、インターネットを経由し遠隔地でも画面を介助者が共有できる基礎的なシステムを一部構築した。

研究成果の概要(英文)：We have investigated that sensor of oxy-hemoglobin using near-infrared lights have excellent fitting characteristics. This is because that performance of sensor used in yes/no judging device and monitoring blood flow during the rehabilitation greatly influences the accuracy of device. In order to realize the near-infrared sensor on the flexible substrate, we have checked the several materials from points of size, flexibility and durability. Also the flexible substrate material required heat and chemical resistance then we have decided that Mitsubishi chemical's Neo-prim is suitable material for substrate. The sensor structure is metal/electrodeposited germanium/copper/titanium/flexible substrate. Introducing the copper/titanium layer on the substrate is key technique for electrodeposition of germanium on flexible substrate. For long-time monitoring, the basic system which a caregiver could share the same screen via the Internet in the distant place is developed.

研究分野：Human interface device

キーワード：YES/NO judge system flexible sensor NIRS

### 1. 研究開始当初の背景

近年、近赤外 (NIR) 光によるヘモグロビン測定技術は、呼吸器疾患に対する酸素飽和度測定 (SpO<sub>2</sub>) 測定や脳・筋血流測定等、多用されている。運動時や机上作業時の脳血流量測定によるリハビリテーション効果が報告されてからは、移動可能なシステムに対する要求も高まっている。東北大学と日立の共同研究グループから、頭部に取り付けて移動可能なセンサヘッドを開発したとの新聞報道もあった。しかし、従来からの装置と比較すれば大幅に小型化されたといえるが、センサヘッド自体の大きさはまだ十分小さく患者への負担が少ないとは言えない状態であった。また、本装置は検査やリハビリテーションといった特定の環境下における使用が目的とされ、入浴やスポーツ等も含めた日常生活の生体変化を継続的に捉えるモニタリングとしての可能性に関してはほとんど検討されていなかった。他に、随意運動が全く不可能な重度神経筋疾患患者の意志伝達装置・Yes/No 判定装置においても NIR は使用されてきていたが、判定精度向上・判定時間短縮にあたり安定したデータ測定・フィッティング性の向上が求められていた。このように、日常生活においてモニタリングとして使用するには、センサの大きさ、硬度・柔軟性、耐久性の点において改善が必要であった。

### 2. 研究の目的

近赤外分光法 (NIRS) による酸素測定は、呼吸器疾患患者の酸素飽和度測定や、筋血流測定によるリハビリテーション効果の評価、脳血流測定による手術中の酸素モニタリング、重度神経筋疾患患者のYes/No判定等に用いられていた。しかし、装着器具が大きく不安定という問題があった。特に、重度神経筋疾患患者のYes/No判定では、フィッティング性の低さから正確なデータ計測が得られない状態であった。そこで、本研究では、絆創膏タイプのフィッティング性に優れた超小型の超薄型センサヘッドを実現し、かつ最適なデータ転送及びモニタリングシステムを開発することを目指した。これにより、重度神経疾患患者や呼吸器・循環器疾患患者等の、日常生活における酸素飽和度の長時間測定の可能性を高めることや、これを利用した環境調整により対象者のQOLの向上を目指した。

### 3. 研究の方法

フィッティング性に優れた超薄型センサヘッドの実現

耐熱性の低いフレキシブル基板上へゲルマニウム (Ge) 薄膜を形成するため、60 °C で堆積可能なめっき法を用いて堆積できるようにする。めっき Ge 膜について、デバイス作製の可能性を走査型電子顕微鏡観察により膜厚と製膜速度および膜表面と断面状態を調べる。そして、X線回折法により膜の結

晶性を、赤外吸収スペクトル法により膜構造を明らかにし、光吸収測定からバンドギャップ測定や吸収係数測定を行い、センサ用の膜として十分な物性的性質を持つことを確かめる。さらに、センサの高性能化のために低温結晶化についての実験を行いその可能性を明にする。

ヘモグロビン解析法との連動によるモニタリング有用性の向上

酸化ヘモグロビン (Oxy-Hb) 時間変化のスペクトルをフーリエ解析により求める。スペクトルを特徴的な領域に分け、全体とそれぞれの領域について荷重平均による平均スペクトル、最大振幅、振幅の二乗平均等の17項目において分析を行う。Oxy-Hb の変化と生体情報変化の関係性が示唆された。Yes/No 判定も含めた長時間モニタリングの有用性が向上する可能性を検討する。

モニタリングを行うための環境設定

インターネットを利用して遠隔地のバイタルデータを PC や携帯端末でモニターできるようにする。

### 4. 研究成果

フィッティング性に優れた超薄型センサヘッドの実現

センサは土台となる基板の上に電極となる物質が置かれその上に光を吸収する半導体が設置される。フィッティング性の優れたセンサの開発には、センサの土台となる基板がフィッティング性に優れていることが必要である。これには、耐熱性・耐薬品性、透明度及びシートの厚さを検討し、耐熱性にすぐれる樹脂を用いて有用性を調査することとした。価格と利便性の点から三菱化学製ネオプリムを使用した。次に、基板の上位置することになる電極となる材料を検討した。物質は、透明導電膜であるインジウムとチタンの酸化物 (ITO) と酸化亜鉛 (ZnO) の2種類を検討したが、導電膜がめっき時になくなり成膜が出来なかった。このため、基板との密着性向上が必要と考えガラスとの密着性が良いチタン (Ti) の導入を行った。真空蒸着法により光が透過できる膜厚である50nmの銅 (Cu) と15nmのTiの2層の基板構造とした。これにより、Cu がエッチングされてなくなることが防止でき、めっき時の電極とすることができた。また、めっき浴に電流を導入する部分の外部電極との密着性も堆積速度に大きく影響することが分かり、外部電極とCu薄膜の間にスペーサーとしてCu板を導入した。また、めっき中に空気中の水分とメッキ液が反応して劣化するのを防ぐ目的とメッキ液の攪拌をするためにアルゴン (Ar) によるバブリングを行ったところ、メッキ液の劣化防止と堆積速度の向上が図れた。さらに膜中へ取り込まれる酸素量も大幅に減少することができた。光を吸収する

半導体に関しては、低温でなおかつ、近赤外や赤外の吸収係数が大きい Ge 膜を使用した。さらに、フレキシブル基板として有機樹脂である三菱化学社製ネオプリムが耐熱性と耐薬品性に優れるのでフレキシブル基板として採用することにした。そしてこの上に Cu/Ti 構造を作ることによって Ge 膜をめっき法で堆積できることが分かった。

めっき法で堆積した Ge 膜のセンサとしての有用性を調査するため、赤外吸収スペクトル法により堆積した膜中を調べた。結果、Ge-H 及び Ge-H<sub>2</sub> といった Ge と H (水素) の結合が判明した。H が Ge 膜中に導入されていることで近赤外の光吸収効率の向上が期待できるので、センサとしての有用性が確認できた。また、Ge 等の膜の構造を検査する X 線回折測定により膜は主にアモルファスで、一部にマイクロクリスタルを含む膜であり光吸収に有用な構造であると考えられた。このことから、光吸収に影響を及ぼす水素量をコントロールして、光エネルギーを電気信号に変換するバンドギャップ制御の可能性も見出された。Ge の光吸収に対する特性を示す光学的バンドギャップは約 0.8eV と十分センサとして利用が可能な数値であった。

しかし Ge 膜の抵抗が低いという問題によりセンサを作ることができなかった。そこでめっき時の Cu 膜を利用して結晶化を行った。

結晶化の方法は、報告されている結晶化温度は 250 以上であったが、フレキシブル基板の耐熱性を考えできるだけ低い温度での方法を検討した。本研究では X 線光電子分光法により深さ方向の組成分布を行い、100 の窒素雰囲気中 1 時間の処理で 50nm の Ge 膜に関して下部に存在する Cu の Ge 膜中への拡散を確認した。しかし、100 の低温では Cu の拡散は生じているが 50nm の膜表面までには達しておらず、ラマン分光測定からこの温度では結晶化していなかった。150 以上では結晶化が確認できた。Cu と Ge の比は深さ方向において約 2.5 と一定であることも分かった。すなわち、150 の低温で結晶化が可能であることが判明した。メカニズムとしては、既に報告されているようにアモルファス Ge 中で高速な Cu の拡散を生じているものだけではなく、その後も結晶化反応が続いて生じているものと思われる。ラマン測定結果から結晶化しためっき Ge 膜には圧縮応力が働いていることが観測されており、これが低温で結晶化できる理由と考えられる。めっき時の電流により優先配向方向が異なることも分かった。電子線後方散乱測定により (220) 配向の強い結晶であるが平均粒径が約 200nm 程度と小さいことも判明した。結晶化後の Ge 膜中には、結晶化中に反応炉内に残留していた微量の O<sub>2</sub> (酸素) によるものと思われる O の存在も確認された。この O が結晶化に影響しているか明らかではないが、真空中で同じ温度・および時間での熱処理により結晶化が確認されていることから本質で

はないと思われる。ネオプリム基板に関しても 150 で低温結晶化が可能であることを X 線回折測定により確認している。結晶化時に膜中に移動してくる Cu は Ge とは反応しておらず、Cu のエッチング液により除去できることも確かめた。これは蒸着により Cu/Ti 構造を作っているためであると考えられる。スパッタリングにより形成した Cu/窒化 Ti 構造の試料を比較として同じ熱処理実験を行った場合には 150 でも Cu と Ge の化合物に起因する X 線回折信号が確認された。結合力の違いによりこの差が引き起こされたと考えられる。電気的特性に関しては 2 次イオン質量分析を行っていないので明らかではないが、Ge 膜中に固溶限程度の Cu が残留する可能性が考えられる。多くの機関からの報告のあるリン (P) やアンチモン (Sb) を用いてエキシマレーザを用いた瞬間的なドーピングを試みようとしたが装置が故障したため実現できなかった。連続発振の青色レーザのドーピングについて実験をスタートさせたが十分な成果は得られていない。レーザを用いないドーピング法として、ニッケル (Ni) と Ge の化合物層を形成して、この層に P をイオン注入することでドーピングが可能であるという報告があり Ni と Ge を蒸着し、Ge 層表面にリン酸を用いて P を堆積させ熱やレーザを用いてドーピングを試みているが現状では十分な成果は得られていない。

#### YES/NO 判定精度の向上と高速化

センサシステム用の素子の開発が遅れているので以前に試作した LabVIEW を用いた脳血流量測定システムをもとに LED から発光され脳内で反射された光を複数のセンサにより受光するシステムへの変更を試みた。データロガーの端子数の制約と血流量の変化をできるだけ正確に取り出すために LED の左右にセンサが位置するようにセンサヘッド部分を変更させるのみでヘモグロビン及び酸化ヘモグロビンの増減の波形を得られるようにした。現状では Yes/No の判断速度の向上を目指すため 2 つのセンサのみとし、効率的に広範囲からのデータが得られるようにするため脳内で反射されてくる光の測定点の位置関係の最適化を行っている。そのためデータロガーの変更やソフト上で入力ポートの変更は行わなかった。

市販の Yes/No 判定装置でフィッティング性向上のため当初はセンサヘッドを、気泡を多く含むゴム素材に埋め込むことを試みた。コードやセンサ自体の厚さを考慮して、5mm から 20mm まで変化させ、最もよく固定できる暑さが 20mm であることを確認した。センサヘッドを取り付けた発泡性ゴム製の治具を、マジックテープを取り付けた幅 50mm の平ゴムで固定して実験を行った。測定時の密着性向上によりデータが安定して得られるようになった。センサ部分を埋め込むためと信号取り出しのためのケーブルを通すた

め発泡ゴムを削った。これにより密着度が改善でき測定再現性が向上した。

頭部の形状を粘度などによりとり、これを3Dプリンタのスキャン機能を利用して3Dデータとして取り込み、センサ取り付け部の加工を行うことでフィッティング性を向上させることを考案しテストを行っている。

Yes/No判定装置の精度向上を目指す試みとして健常者や患者の機能が失われる前に訓練を行うことがなされている。これを受けて健常者に対してトレーニングを行いセンサからYESの信号を出しやすくするため、音によるフィードバックを用いたトレーニングシステムも作製した。これによりYesに相当する状態が得やすくなり、解析に使う実際の信号においてより精度向上を目指した。判定装置から得られたリアルタイムのOxy-Hbの信号の強度に比例した音が高くなるシステムである。音のフィードバックにより血流量を増加させる速度が増すことになり短時間での判定が可能となると考えられる。音の高低はOxy-Hbのデータを取り出して、Oxy-Hbのモル濃度に対する信号電圧の値に定数をかけ、この値に基準となる440を加えて音の周波数となる数値をLabVIEWによりプログラミングし、作り出した。LabVIEWで容易に制御できる音源はピープ音のみであるので、スタート時は440Hzのピープ音が出力されることになる。酸化ヘモグロビン変化は0.1秒毎に計算されるため、0.1秒間隔で音の高低が変化している。このリアルタイムデータ処理音変換パソコンより作り出された音が、対象者へフィードバックされるシステムである。

Yes/No判定のための測定時間の短縮の可能性を探ることを目的に、システムで測定した脳血流量の時間的変化をフーリエ解析によるスペクトルをもとに分析し、2チャンネルの脳血流量測定時間、データ解析間隔、スペクトル空間、聴覚フィードバックの有無での解析を試みた。フーリエ解析により求めたヘモグロビン量の時間変化のスペクトルを独自に3つの領域に分け、それぞれの成分について荷重平均による平均スペクトルや最大振幅、振幅の二条平均等、17項目の計算をした。1-1.67Hzは脈拍、0.25-0.42 Hzは呼吸、0.1-0.17 Hzは詳細不明であるも何らかの生体情報に反応しているものと考えられた。特に測定時間短縮の可能性を探るため、30秒データを10秒及び5秒に分解し、元の30秒データとの相関を求め、検討した。いくつかの項目については相関が認められ、今後これらをもとに判定について定式化が可能になると思われる。

測定結果のうちヘモグロビン量の時間スペクトルのフーリエ解析とタスクによる脈拍の変化や低周波部分の変動振幅の変化を中心に解析が有効であることが分かった。さらに、タスク時間を変化させた実験により、聴覚フィードバックの有効性が観測された。

また、聴覚フィードバックは5秒という短い時間でも生体に変化を与えることがわかり、Yes/No判定装置の判定時間短縮・精読上に貢献できることが分かった。

#### モニタリングを行うための環境設定

遠隔地にいる介助者が脳血流状態を確認できるよう、インターネットを通じて接続したりリモートアシスタンスを用いて脳血流量測定データ制御パソコンと同画面をタブレットにて確認する作業を行った。センサを利用し情報を遠隔地にいる家族、介護者へ伝達するシステムは、既に複数のサービスが存在している。これらは意思伝達というより、安否確認が目的であり、意思伝達装置を利用する方は全身が麻痺しているため、動くことができないので生体情報を介助者が共有できることが重度の運動麻痺患者にとっては有用となると考えられる。

携帯端末への表示に関しては、セキュリティーの問題がないケーブルで接続して行う方法と無線であるブルートゥースを用いる方法を検討した。ケーブル接続では2通りを検討した。Android Visualizerを用いる方法とAndroid Design Previewをもちる方法である。前者は信号データをwaveファイル形式でなければ表示できないが波形モニターが可能であること、後者は自作の脳血流量処理画面であってもアンドロイド端末でモニターできることを確かめた。無線接続ではArduinoとブルートゥースを用いることで携帯端末に表示が可能であることを確認したが、チップの処理能力の関係で今回は断念した。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

{ 雑誌論文 }(計 1 件)

Y. Uchida, T. Funayama, Y. Kogure and K. Ueno, Properties of electrodeposited germanium thin films, Phys. Status Solidi C, 査読有, No. 11-12, 2014, pp.1661-1664 DOI 10.1002/pssc.201400094

{ 学会発表 }(計 10 件)

Y. Uchida, T. Funayama, Y. Kogure, Metal-Induced Low-Temperature Crystallization of Electro-Deposited Ge Thin Films, Abstract of International Thin-Film Transistor Conference 2015, 2015, Rennes (France), pp.121-122

内田恭敬, 船山朋子, 木暮義明, めっき Ge膜の低温結晶化, 第75回応用物理学会秋季学術講演会, 札幌, 査読無, 2014, 18p-PB-10-2

木暮嘉明, 船山朋子, 内田恭敬, 本間信生, 聴覚フィードバック装置を用いたNIRS

による脳機能測定データの解析と利用可能性、ヒューマンインタフェース学会研究報告集、東京、2014、Vol.16 SIG-ACI-14/SIG-DE-18、pp1-4

船山朋子、木村亮太、本間信生、木暮嘉明、内田恭敬、Application of the human-machine interface technology to occupational therapy(ヒューマンインタフェース技術の作業療法への応用)、第16回世界作業療法士連盟大会/第48回日本作業療法学会、横浜、2014、PCI-19-21

船山朋子、木村亮太、三浦美紀、木暮嘉明、内田恭敬、Improvement of yes/no judgment accuracy using a feedback system Using remaining function(聴覚フィードバック装置利用によるYES/NO判定精度の向上～残存機能の活用～)、第16回世界作業療法士連盟大会/第48回日本作業療法学会、横浜、2014、PCI-19-19

Y.Uchida、T. Funayama、Y. Kogure、K. Ueno、Properties of electrodeposited Germanium thin films, E-MRS、Lille(France)、2014、X.8-25

重度運動機能障害者の意思伝達向上を目的とした脳血流量測定法の検討、船山朋子、内田恭敬、本間信生、木暮嘉明、ヒューマンインタフェース学会研究報告、東京、2013、15(11)、pp.1-4

Y. Uchida、T. Funayama、Y. Kogure、K. Ueno、Evaluation of electrodeposited Germanium thin films、第23回日本MRS年次大、横浜、T-P10-025、(2013)

重度機能障害者のYes/No判定向上ための血流量解析、木暮嘉明、内田恭敬、船山朋子、本間信生、ヒューマンインタフェース学会研究報告、東京、査読無、15(10)、pp.5-8、(2013)

内田恭敬、白濱大援、中島基博、船山朋子、木暮嘉明、上野和良、めっき法により堆積したGe膜の評価、第74回応用物理学会秋季学術講演会、京都、査読無、17p-P11-1

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

内田 恭敬 (UCHIDA Yasutaka)  
帝京科学大学・生命科学科・教授  
研究者番号：80134823

### (2)研究分担者

上野 和良 (UENO Kazuyoshi)  
芝浦工業大学・工学部・教授  
研究者番号：10433765

木暮 嘉明 (KOGURE Yoshiaki)  
帝京科学大学・名誉教授  
研究者番号：20016124

船山 朋子 (FUNAYAMA Tomoko)  
帝京科学大学・医療科学部・准教授  
研究者番号：20460389