

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2017

課題番号：25462171

研究課題名(和文)肺エアリーク定量モニタリングの臨床応用と気腫に対する新しい治療ストラテジーの構築

研究課題名(英文) A new non-invasive monitoring system for the pulmonary air leak flow and new treatment strategy for the pulmonary air leakage

研究代表者

酒井 光昭 (Sakai, Mitsuaki)

筑波大学・医学医療系・研究員

研究者番号：60375508

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々は胸腔内エアリークを定量的に計測する方法を開発してきた。先行研究の手法を用いた装置のプロトタイプを作成に成功し、より測定精度の高い測定法を探索した。1)測定精度向上実験：ハイスピードカメラによる気泡可視化法では誤差10%で測定成功、キャパシタンス計測法では適切な条件下でエアリーク出現の把握が可能、圧力変動の高速フーリエ変換法では100 ml/min以下の低流量域で誤差10%の測定に成功した。2)プロトタイプを作成し室内光での測定及び7日間の連続測定が可能になった。以上の実験結果が出た時点で期間が終了したため臨床試験まで到達しなかった。

研究成果の概要(英文)：We developed a new non-invasive monitoring system for the pulmonary air leak flow. 1) We could find three ways to measure the air leak flow quantitatively. Photographic analysis of the air bubbles with the high-speed camera could measure the flow with an error of less than 10%. The capacitance assay revealed that we could grasp an appearance of the air leak, when appropriate measurement condition. (3) Pressure fluctuation measuring and fast Fourier transform method showed that we could measure the air leak flow with an error less than 10%. 2) A prototype of air leak monitoring system was made. We found a method of data transmission synchronization for extending battery life. 3) We could not reach the clinical trial phase by the reason of the technical undevelopment. Pulmonary air leak in the chest drainage unit could be measured and monitored continuously using three differential methods. This new reusable technology could measure the accurate quantity of air leak.

研究分野：外科系臨床医学

キーワード：エアリーク 気漏 肺腫 肺手術 気胸 胸腔 ドレーン

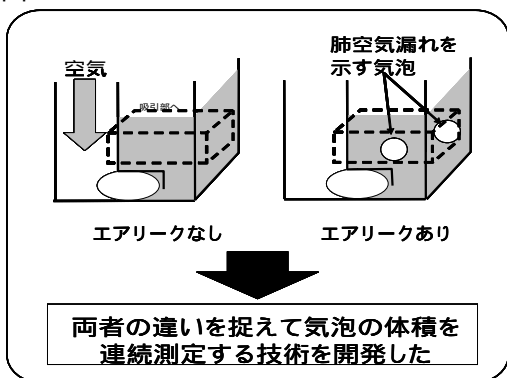
1. 研究開始当初の背景

胸部外科術後や気胸・胸水の治療に胸腔ドレーンが挿入されるが、胸腔内の病態把握や治療選択の判断は、主治医が排液性状やエアリークの有無の間欠的観察から主観的に判断しているのが現状で、客観視できる科学的指標がない。例えば、術後肺瘻や気胸が単位時間あたりでどれ位漏れていけば自然閉鎖するか、といった基準は未だにない。理由は肺エアリーク量などの胸腔生理学的指標を連続モニタリングすることが不可能で、病態の経時変化を追跡できないからである。過去にガスメータや石鹸泡を利用したエアリーク量の測定が行われたが、侵襲的で清潔性や正確性に欠け、臨床応用には至らなかった。近年、欧米で胸腔内圧モニタリング機能やエアリーク量測定機能を有する回路組込型ドレーンユニットが登場したが高価で、リユース不可能、患者が携帯するには過重量、水封下での使用が不可能などの問題があり、世界的な普及には至っておらず、本邦でも薬事法を通過していなかった。

2. 研究の目的

我々は平成 23 年度までの研究(若手 B)において、本学システム情報系グループと共同し、胸腔ドレーンユニット水封部を通過する気泡の体積を光学的に測定することにより(図 1)、肺のエアリーク量を非侵襲的に定量化しモニタリングする技術を開発した(図 2)。ちょうど心電図や SpO2 のように、センサーをユニットに取り付けるだけの方法で肺エアリーク量を測定できる仕組みを作った。医工学実験で基礎技術が確立し、ヒツジ肺瘻モデルで呼吸に対する正確性と耐用性の検証を行った。その結果、呼吸運動による不均整性流量でも追従しつつ肺エアリーク量を誤差 6% 以内でモニターできる精度を獲得した。本技術は特許出願し、平成 24 年度に取得した。

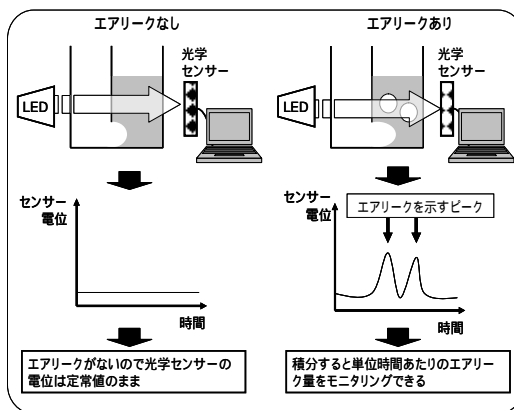
図 1



このような基礎研究を踏まえて、本研究では機器の小型軽量化、臨床使用に耐えうる安全性試験、エアリーク定量モニタリングの臨床的意義を見出す臨床試験を計画した。また研究期間中の平成 28 年度から、当初の

測定方法では臨床利用できない可能性が出てきたため、本学のシステム情報系と共同して他の測定方法の開発、を新たに研究目的に加えた。

図 2



3. 研究の方法

1. 呼吸状態・重症度の違いに対応できる肺エアリーク定量の精度向上実験

過去の我々の研究における測定誤差はヒト分時換気量レベルの低流量域で 6% であったが、100ml/min 以下の測定はできない、500ml/min 以上の高流量では誤差 20% となる。臨床応用を考えると、100ml/min 以下の低流量域での精度確保が課題であった。従来の測定法では目標を達成することが難しいため、本学システム情報系阿部豊教室に相談し研究協力を得た。低流量域での測定精度を確保できるようにする方法を新たに探索する方針とした。

胸腔ドレーンユニット模擬実験装置を独自に作成し、可視化計測法、キャパシタンス計測法、圧力変化による計測法の 3 方法について検討した。

(1) ハイスピードカメラによる気泡撮影による可視化計測法

図 3

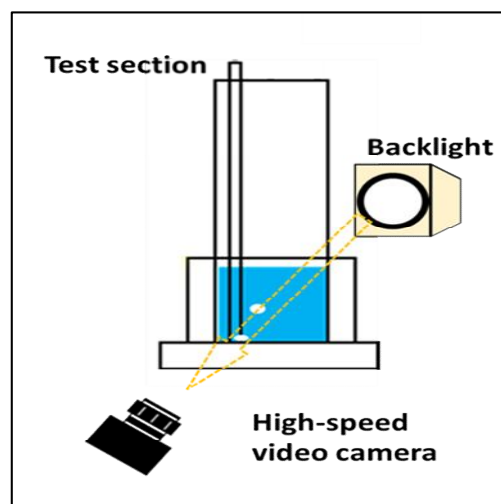


図 3 のように実験装置の背面からバックライトを当てることによって、発生した気泡と周囲流体の屈折率の差からくる気泡流の影

を撮影する方法を選択した。撮影された気泡を画像処理で容積を計測し平均気泡体積を算出した。

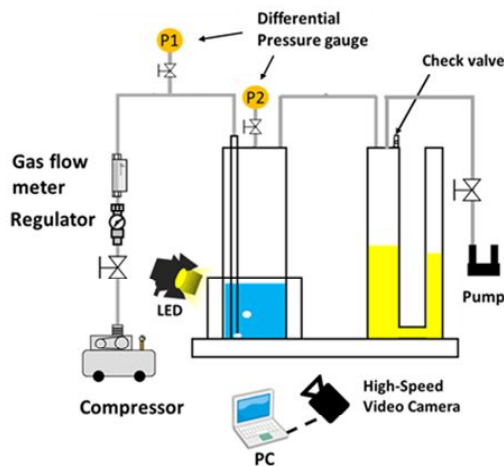
(2)キャパシタンス計測法

水封部での水と空気の導電率の違いを利用し、キャパシタンス計測から気相流量の推定を試みた。気泡体積の算出のため、ポイド率算出を試みた。気液の比誘電率の違いを利用し、水封部に電極を取り付け、電極間に定電圧をかけ、キャパシタンスの変化量の計測を行った。キャパシタンス計測から円管内水中の気泡をポイド率として計測した。

(3)圧力変動による計測法

胸腔ドレナージユニットの水封部には蒸留水が2 cmH₂O 封入されており、コンプレッサから送り出された空気はレギュレータ、ガスフローメータを通り流量を調節されたうえで装置上部から水封部へと流入する。気泡が水封部で発生する間の圧力変動を測定するため、図4のように水封部入口(P1)、出口(P2)に圧力計を設置した。ドレナージユニットは臨床では人体に接続されるため、装置内の圧力変動は非常に微小である。そのため、一般的な圧力計はレンジが対応していないため、本実験での圧力測定には微差圧センサ並びに微差圧計を用いて、大気圧との差圧を計測した。

図4



II. 機器小型化やデータの無線送信化による測定の正確性・時間追従性の実験

1)システム情報系と協力し無線LANモジュール、マイクロチップ化、マイクロバッテリー駆動などを施し、光学センサー部を小型化して臨床使用に耐えうる機器を作成する。

III. 臨床試験

肺切除後患者および肺癆を呈する患者を対象とした肺エアリーク定量モニタリング計測実験

光学センサーを点滴棒に装着し無線LANを介して肺エアリーク量データを集積する。対象疾患は自然気胸、二次性気胸(肺気腫、間質性肺炎など、術後肺癆、術後膿胸、肺癆

のない肺切除術後症例

肺エアリーク定量測定の臨床的意義を明らかにするためのデータ解析

- 1)肺切除術後のエアリークのない症例の自然経過の観察(術式別相違点の解析)
- 2)自然治癒例とリーク持続症例におけるエアリーク絶対値および経時的变化の違いの解析
- 3)自然気胸と二次性気胸のエアリーク量および経時的变化の違いの解析
- 4)遅発性肺癆例の肺エアリーク量絶対値および経時的变化の特徴
- 5)治癒過程に与える(=自然治癒する)因子の推定

気癆を来たす疾患に対する新しい治療ストラテジーや手術適応の提案と発表

4. 研究成果

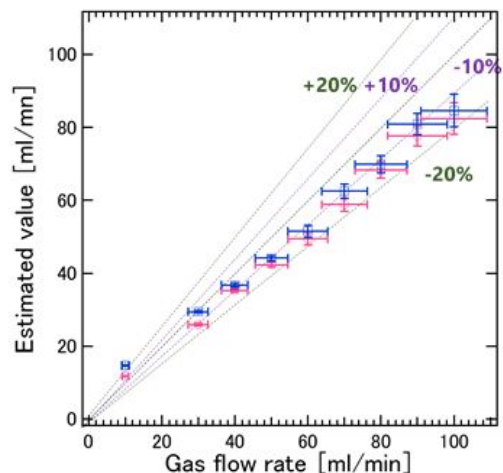
1.呼吸状態・重症度の違いに対応できる肺エアリーク定量の精度向上実験

胸腔ドレナージユニットと模擬実験装置との気泡発生挙動の比較を行い模擬実験装置の有効性を確認したうえで、気泡の水中での挙動と気相流量(=エアリーク量)の関係の解明を行った結果、以下の成果を得た。

(1)ハイスピードカメラによる気泡撮影による可視化計測法

可視化により得られた画像を用いて気泡の発生頻度および単一気泡の体積を計測した後、気相流量、つまり生体におけるエアリーク量の推定を行った結果、誤差10%程度で測定することに成功した。流量別では80 ml/min以上の高流量では実流量と20%ほど誤差が生じるのに対し、70 ml/min以下の低流量域では気相流量で算出した気相流量とほとんど変わらなかった。以上の結果から70 ml/min以下の低流量域では単一気泡の平均値を用いて計測した場合でも、小さい誤差でエアリーク量を推定することができることがわかった(図5)。

図5



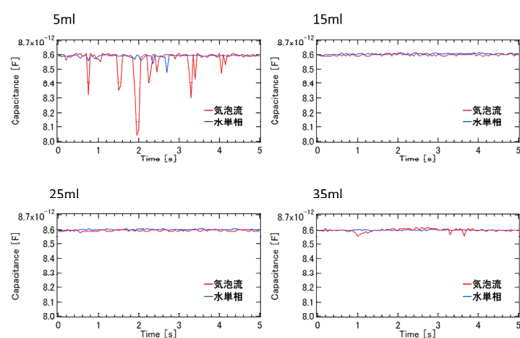
ピンク色のプロットが気相流量ごとの単一気泡の平均値を用いて算出した気相流量を

示し、青いプロットが気泡の平均体積を用いて算出した気相流量を示す。80 ml/min 以上の流量になると実流量と 20% ほど誤差が生じる。70 ml/min 以下ではそれぞれの気相流量で算出した気相流量とほとんど変わらない

(2) キャパシタンス計測法

図 6 の青線が水単相時の測定値、赤線は気泡が流れた際の測定値である。気泡流での結果について、5 ml の結果とその他の結果に差異が大きく認められたことから、気泡の出現を計測出来ていないと考えられる。

図 6



周波数較正実験を行った結果、実機胸腔ドレナージユニットの水封部での気泡を計測可能な周波数の範囲を同定した。

実機胸腔ドレナージユニットを用いてキャパシタンス測定を行った結果、較正実験より得た測定周波数で気泡検出の感度を確認した。以上より適切な測定条件が定めれば、キャパシタンス測定法でエアリークの出現を把握できる可能性が示された。

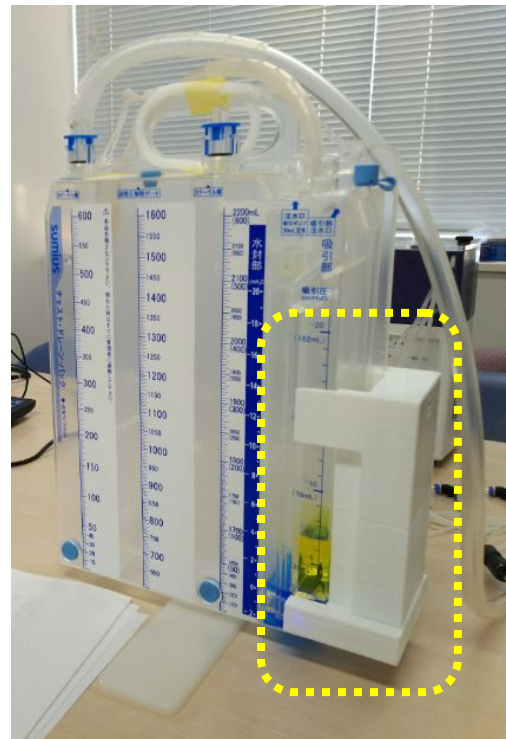
(3) 圧力変動による計測法

気泡発生により圧力変動が発生した。圧力値に周期性が見られたため、高速フーリエ変換を行った結果、フーリエ変換結果の最大ピーク時の周波数が水封部入口圧力と水封部出口圧力とで良好な一致を示したことから水出口圧力の測定のみでよいことが分かった。また最大ピーク時の周波数が気泡発生頻度とほぼ一致することを確認した。気泡発生周波数と単一気泡体積に相関も確認できた。以上よりフーリエ変換結果の最大ピーク時の周波数と可視化実験から得た単一気泡の体積を用いて気相流量を推定すると、実験(1)同様に誤差 10%程度での測定に成功した。したがって、圧力計測を行うことで、100 ml/min 以下の低流量域でのエアリーク流量の定量的計測が実現可能であることがわかった。

11. 機器小型化やデータの無線送信化による測定の正確性・時間追従性の実験

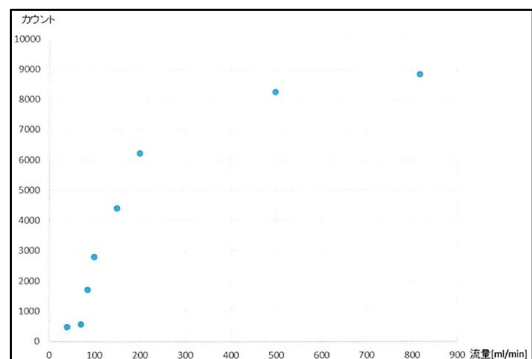
本実験は本学の国際産学連携本部の協力を得て、ツジ電子株式会社にて図 2 の測定原理を用いたエアリークモニタリング装置のプロトタイプを作成した(図 7 黄色線)。

図 7



白いボックス内部の前面から後面に向かって光パルスが発生させ、ボックス後面にある光センサーカウンターで到着する光のパルス数をカウントする。エアリークがある場合とない場合でパルス数に変化があるため、その差を利用してエアリーク量を測定できるようになった。カウンターのパルス数を CPU に送信し、CPU はカウント数と積算値をボックス内にあるメモリに格納しておく。もし Wi-Fi 経由でホストコンピュータからデータが要求された際には、CPU を起動してメモリに格納されたデータを Wi-Fi 経由で送信する。測定する総データ数は約 17 万となるが、Wi-Fi での通信を間欠動作とすることなどの工夫により、従来単 1 電池 12 本で 3 日間しか動作できなかったが、この装置では単 3 乾電池 3 本で 7 日間の測定が可能となった。エアリークの流量増加でカウント増加の傾向が認められた。しかしこの流量域での測定では測定飽和する結果となった(図 8)。

図 8



装置の取り付け方法によって、測定値の再現

性が見られないことがあった。
本装置は光学的にエアリーク量を測定する原理のため、室内光の明るさ程度では問題なく測定できるのだが、環境光が強い場合、例えば直射日光下ではセンサー感度が飽和してしまい、測定ができなくなる問題点が認められた。
また記録系においては測定値のメモリバックアップ機能にまだ課題があることが判明した。

III. 臨床試験

上記実験 I, II の進捗により、実機が臨床試験に達するレベルに足りず、実験 III まで到達できなかった。

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(査読あり)](計2件)

Iwakami K, Kaneko A, Abe Y, Sakai M.
Development of gas phase flow rate measurement technique on intermittent two-phase flow in a complex channel. The International Symposium on Measurement Techniques for Multiphase Flows, ISMTMF-R001-101, 2017.12.

岩上聖, 井上裕三, 金子暁子, 阿部豊, 酒井光昭. 複雑流路内間欠二相流における気相流量計測技術の開発. 混相流, 2018;32:73-79.

[学会発表](計7件)

岩上聖, 阿部豊, 酒井光昭, 金子暁子. 胸腔ドレナージユニットにおけるエアリーク低流量計測技術の開発. つくば医工連携フォーラム 2017, 1.

阿部豊, 岩上聖, 金子暁子, 酒井光昭. 胸腔ドレナージシステムにおけるエアリーク流量計測技術. SAT テクノロジー・ショーケース 2017, P-116, 2017, 2.

岩上聖, 堀口直樹, 井上裕三, 湯浅朋久, 金子暁子, 阿部豊, 酒井光昭. 複雑流路内間欠二相流における低流量計測技術の開発. 日本機械学会関東支部第 23 期総会講演会論文集, GS0901-05, 2017, 3.

岩上聖, 井上裕三, 金子暁子, 阿部豊, 酒井光昭. 複雑流路内間欠二相流における気相流量計測技術の開発. 混相流シンポジウム 2017, 予稿集, C125, 2017. 8.

岩上聖, 金子暁子, 阿部豊, 酒井光昭. 気胸治療最適化に向けた医療用気相流量計測技術の開発. 第 33 回ライフサポート学会大会, 要旨集, 1E2-1, 2017. 9. バリアフリーシステム開発財団奨励賞受賞

阿部豊, 岩上聖, 金子暁子, 酒井光昭. 気

胸治療最適化に向けた医療用気相流量計手法の開発. SAT テクノロジー・ショーケース 2018, 2.

Iwakami K, Kaneko A, Abe Y, Sakai M. Development of gas phase flow rate measurement technique on intermittent two-phase flow in a complex channel. The 10th International Symposium on Measurement Techniques for Multiphase Flows (ISMTMF2017), ISMTMF-R001-101, 2017.12.

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計1件)

名称: 気体流量算出装置、気体流量測定システム、気体流量算出方法およびプログラム
発明者: 阿部豊, 金子暁子, 岩上聖, 酒井光昭

権利者: 国立大学法人筑波大学

種類: 特許願

番号: 特願 2017-177106 (17-032)

出願年月日: 平成 29 年 9 月 14 日

国内外の別: 国内

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

<http://www.kz.tsukuba.ac.jp/~abe/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

酒井 光昭 (SAKAI, Mitsuaki)

筑波大学・医学医療系・研究員

研究者番号: 60375508

(2) 研究分担者

阿部 豊 (ABE, Yutaka)

筑波大学・システム情報系・教授

研究者番号: 10241720

金子 暁子 (KANEKO, Akiko)

筑波大学・システム情報系・准教授

研究者番号: 40396940

(4) 研究協力者

岩上 聖 (IWAKAMI, Kiyora)

筑波大学・システム情報工学研究科・大学院生

植松 弘之 (UEMATSU, Hiroyuki)
ツジ電子株式会社・代表取締役