

平成 30 年 5 月 30 日現在

機関番号：25403

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26286034

研究課題名(和文)呼吸器系末梢気道でのその場計測を可能にするカテーテルセンサ技術の開発

研究課題名(英文) MEMS sensor based in-situ measurements systems for detecting breathing and optical surface image characteristics at small airways

研究代表者

式田 光宏 (Shikida, Mitsuhiro)

広島市立大学・情報科学研究科・教授

研究者番号：80273291

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、末梢気道での病態形成メカニズムを解明することを目指し、末梢気道でのその場計測技術を開発した。まず、局所空間での気流計測を可能とする気流センサ技術の高性能化を図った。そして気流センサのシステム化として、(1)医療用バスケット鉗子を用いた「気管支内での気流センサ固定化技術」を確立し、気道内にて気流センサを位置決め固定し、呼吸を定量的に計測できる見通しを得た。また(2)ファイバースコープ体型気流センサによるその場観察及びその場呼吸計測技術を確立し、ラットの気道に接続したアダプターチューブ内にて、光ファイバーによるその場観察と、気流センサによるその場呼吸計測が可能であることを実証した。

研究成果の概要(英文)：MEMS technologies were applied for producing the in-situ measurement system that could be used to detect both breathing and optical surface image properties at the small airways. The response time value of the flow sensor was shortened to less than 52 ms by decreasing the thermal capacity of around the heater. Then the thermal flow sensor was integrated onto a basket forceps to fix the flow sensor onto the inside surface of the airway. The basket-forceps-type flow sensor was applied in an animal experiment in which it successfully detected the breathing properties in the airway of a rat. Finally, the tube flow sensor was developed to be easily attached to an optical fiberscope. The fabricated tube flow sensor was attached to the outside of a fiberscope with 1.6 mm in diameter, and it was inserted into a tube that was connected to the airway of a rat. An optical image in the tube was captured, and its breathing airflow rate was successfully detected.

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 知能機械

### 1. 研究開始当初の背景

保健指導や治療法の進展に伴い、死亡原因の上位を占める心臓病、脳卒中などの生活習慣病は年々減少傾向にあるが、その一方で、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いる。特に COPD (慢性閉塞性肺疾患) が急激な増加傾向にあり、“取り残された生活習慣病” と言われている。現在、40 歳以上の日本人の 8.6% (約 530 万人) が COPD に罹患していると推定されている。世界保健機関 (WHO) の統計でも、COPD は「世界で増え続ける生活習慣病」と位置付けられ、医療経済学的にも重大な問題になると危惧されている。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) 先ず手軽で簡便な方法として、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「スパイロメトリー」が用いられるが、本方法では、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という課題がある。

(2) 一方、スパイロメトリー以外として胸部単純 X 線、X 線 CT がある。本手法は病変部の位置及び大きさを確定できるが、現行の画像解像度では、末梢気道での微小な病変を十分に評価できない。また、末梢気道での本来の「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という課題がある。

以上のように、現在、病変部位となる末梢気道での十分な計測手法は確立していない。またこのような状況から、末梢気道は別名「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。

### 2. 研究の目的

上記現状を打破することを目的として、報告者らは末梢気道での呼気吸気特性を直接的に計測評価できる革新的なその場計測法を提案している (図 1)。そしてこれまでの研究で、本システムの主要素となるカテーテル気流センサについて、以下に示す技術を確認している。

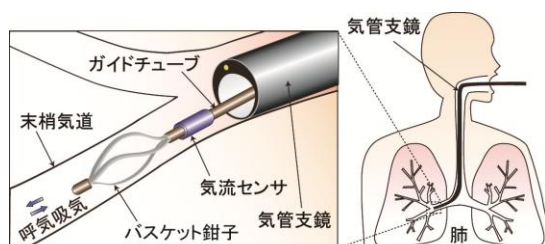


図 1 呼吸器系末梢気道でのその場計測評価技術の概念

#### (1) カテーテル気流センサ技術

- ・生体適合性材料によるセンサ作製プロセス技術

- ・呼気吸気に対応した往復流計測技術
- ・温度及び流速センサの集積化技術

#### (2) マウスなどの気道における直接的計測評価技術

従って、本研究では「病変部位におけるその場呼吸機能計測とその場病理組織像観察の同時低侵襲計測」の実現に向け、カテーテル気流センサの高性能化、気流センサとファイバースコープとのシステム化を実現することを目的とした。

### 3. 研究の方法

本研究では、「病変部位におけるその場呼吸機能計測とその場病理組織像観察の同時低侵襲計測」の実現に向け、以下に示す研究課題を克服した。

#### (1) カテーテル気流センサの高性能化

本カテーテル気流センサでは、流量計測に熱線流速計方式を用いており、ヒータ周辺部の熱容量の大きさをセンサの応答性、すなわち時間分解能が決まる。これまでの研究で、0.015 mm のパリレンフィルムをセンサ素材とすることで、100~200 ms の応答性を実現できる見通しを得ているが、呼気吸気における気流変化、特に呼気吸気の切替時の気流変化を高精度に計測するには 100 ms 以下の高速応答が必要となる。そこで本テーマでは、ヒータ検出部での熱容量の低減を図り、センサの時間分解能を極限まで追及する。具体的には、ヒータ下部におけるフィルム材の薄膜化を検討した。

#### (2) 気流センサのシステム化技術

気管支内でのその場計測を実現することを目指して、以下に示す二つのシステム化形態を検討した。

##### ① 気管支内での気流センサ固定化技術

気管支内部での呼吸計測を実現することを目指し、気管支内に気流センサを位置決め固定する方法を検討した。具体的には、医療機器としての実績があるバスケット鉗子上へ気流センサを集積化した (バスケットの開閉機構を利用して気流センサを固定する)。

##### ② ファイバースコープ一体型気流センサによるその場観察及び呼吸機能計測技術

チューブ型気流センサ構造を用いることで、光ファイバースコープと気流センサとの一体化を図り、これにより管内におけるその場観察及び呼吸の同時計測が可能か検討した。

##### (3) 動物実験による実証

上記気流センサのデバイス・システム開発と併行して、試作デバイスにより動物実験を行い、本計測手法の有用性を検証した。なお、動物実験に関しては、研究分担者 (医学博士) 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、安全性審査を受けて実施した。

#### 4. 研究成果

##### (1) カテーテル気流センサの高性能化

本センサでは、流量センシングとして機能する二つのヒータをフィルム基板上に形成し、これをチューブ内壁面に沿うように実装する。そして流れに伴うヒータから気体への熱伝達を利用して、チューブ内の流量を検出する。従って、センサの応答速度は、ヒータ部周辺の熱容量に依存する。構造的にはヒータ部外側に熱絶縁を目的とした空洞を設けている。そこで本研究では更なる熱容量の低減を目指して、ヒータを形成するフィルムの薄膜化を行い応答速度の向上を図った。本研究では、フィルム基板に厚さ 5.0  $\mu\text{m}$  (東レ・デュポン製)、厚さ 7.5  $\mu\text{m}$  (宇部興産製) を使用した。カテーテル気流センサに導入する気体の流れをステップ状に変化させ、応答時間を計測した(表 1)。表 1 より、ヒータ基板となるフィルムの厚さを薄くすることで、ヒータ周辺部の熱容量が小さくなり、その結果、応答時間を 52 ms 以下まで短くできることを確認した。また、作製したカテーテル気流センサをマウスの気道に接続し、本センサにて直接的に呼吸計測が可能であることを検証した(図 2)。

表 1 カテーテルセンサの応答速度

	フィルム厚さ ( $\mu\text{m}$ )	センサ番号	応答速度 (ms)
宇部興産製	7.5	センサ 1	51.5
		センサ 2	44.5
東レ・デュポン製	5.0	センサ 1	38.0
		センサ 2	39.5

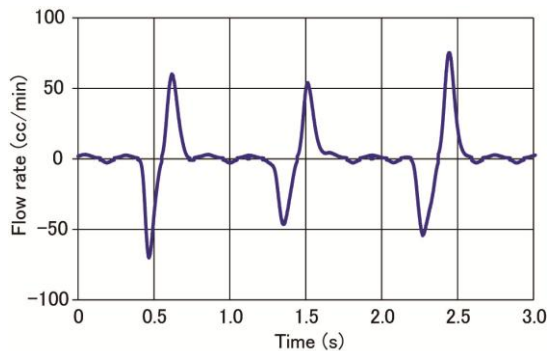


図 2 カテーテルセンサで計測したマウスの呼吸波形

##### (2) 気流センサのシステム化技術

###### ① 気管支内での気流センサ固定化技術

本テーマでは、気流センサの気道内位置決め固定を目指し、医療器具であるバスケット鉗子を固定具に利用したバスケット鉗子搭載型気流センサを開発した。本センサでは、バスケットの開度を調整することで、様々な径を有する気道内での気流センサの位置決め固定及び呼吸測定を可能にするという仕組みになっている。以下に、本研究で開発した気道内固定機構付きバスケット鉗子搭載型気流センサを示す。まず本気流センサの作製プロセスを説明する(図 3)。本プロセスでは、金属ヒータを形成したフィルムセンサをバ

スケット鉗子のガイドチューブ上に実装する。センシング部として機能するヒータは、呼吸の流れに対して直交するように二組形成してある。そしてヒータにおける放熱量の差を利用して気流方向を判定する(流れの向きにより放熱量に差が生じる)。フィルムセンサのガイドチューブへの実装には両面テープを使用した。そしてヒータとガイドチューブの間に空隙を設け、センサが呼気吸気の流れ変化に追従できる応答性を有するようにした。最後に熱収縮チューブでフィルムセンサの両端を固定した。バスケットの開度を調整し本センサをチューブ内壁面に固定したときの様子を図 4 に示す。

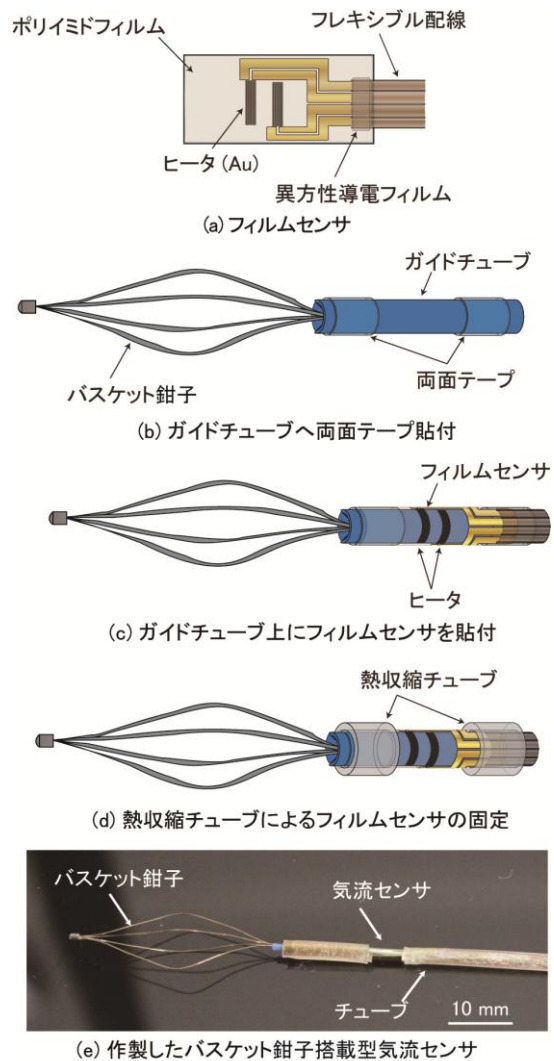


図 3 バスケット鉗子搭載型気流センサ作製プロセス

次にバスケット鉗子搭載型気流センサの基本特性を評価した。まず、流量に対するセンサ出力がキングの式に従うことを確認した。また、センサの応答周波数(約 8 Hz)が、人間の呼吸周波数(約 0.3 Hz)に対して十分追従性があることを確認した。最後にラットの気道にアダプター接続し、そしてアダプター内に気流センサを挿入し呼気吸気を直接的に計測した(図 5)。得られた呼吸周波数は 1.23 Hz であり、ラットの生理値に一致することを確

認した。以上の結果から、本バスケット鉗子搭載型気流センサにて、気道内での気流センサの位置決め固定ならびに呼吸計測を定量的に行える見通しを得た。

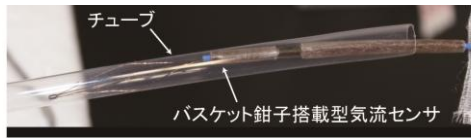


図4 チューブ内に固定したバスケット鉗子搭載型流量センサ

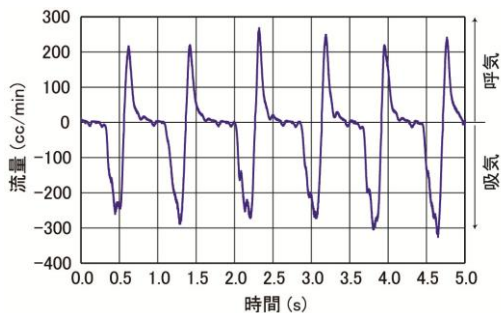


図5 バスケット鉗子搭載型流量センサによるラットの呼吸計測

②ファイバースコープ一体型気流センサによるその場観察及び呼吸機能計測技術  
本テーマでは、気道内におけるその場観察とその場呼吸計測の同時計測を目指し、ファイバースコープ上への実装が可能な着脱式チューブ型気流センサ(図6)を開発した。本センサは、フィルムセンサ、チューブ、そしてチューブ上にフィルムセンサと配線とを固定するための両面テープとからなる。そしてバスケット鉗子搭載型気流センサと同様に、フィルムセンサ上に流量検出素子として機能するヒータを二組形成するとともに、ヒータ下部のチューブに熱絶縁構造としての役をなす空洞を設けている。なお、本センサでは、フィルム基板として厚さ  $1.0\ \mu\text{m}$  のパリレン薄膜を用い、熱容量を極限まで低減しセンサの高速応答化を図っている。更に、フィルム基板上での外部配線取り出し、チューブ外周部へのフィルムの転移を容易にした結果、最小外径  $1.8\ \text{mm}$  のチューブ外壁面に厚さ  $1.0\ \mu\text{m}$  のフィルムセンサを実装することが可能になった。

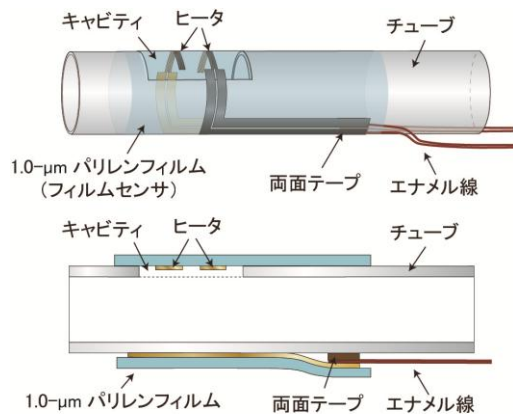


図6 チューブ型気流センサ概略図

本研究で作製したファイバースコープ一体型気流センサを光ファイバー外周上に組込んだときの様子を図7に示す。最後に上記実験と同様に、ラットの気道にアダプターを接続し、アダプター内にて光ファイバーによるその場観察と、気流センサによるその場呼吸計測が可能であることを実証した(図8)。

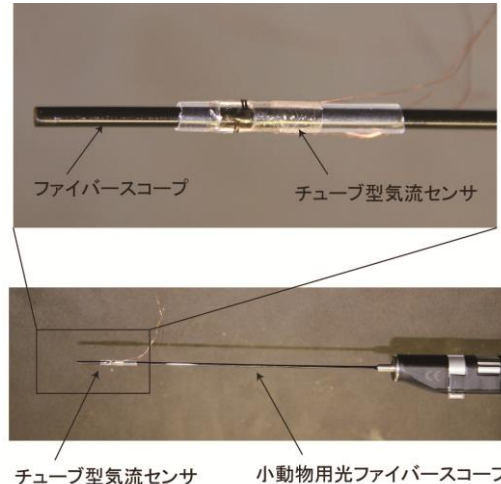
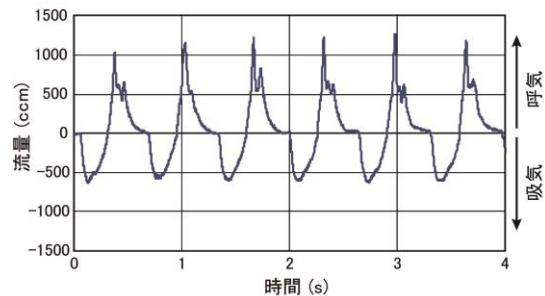


図7 ファイバースコープと一体化したチューブ型気流センサ



(a) 光ファイバースコープと気流センサによる画像及び気流計測 (b) 光ファイバーイメージ (接続チューブ内画像)



(c) チューブ型気流センサで計測したラットの呼吸波形

図8 ファイバースコープ一体型気流センサによる画像と流量の同時計測

### (3) カテーテルセンサの波及効果

上記動物実験での気道内呼吸計測評価を通して、本気流センサにより呼吸・心拍の同時計測が可能であることを見出した(本気流センサの更なる医用応用)。以下に具体的な研究成果を示す。心臓と肺とは物理的に接触しており、従って口元における気流には、肺運動由来の流れだけではなく、心臓の拍動に由来する微量な振動流が重畳されている。そこで本研究にて開発したカテーテルセンサをラットの肺気道に接続し、気道内における気流を直接的に計測した(図9)。なお、本センサには、呼気吸気における気体の温度変化を補償するための温度補償素子を気流セ

ンサに設置している。本センサにて得られたラットの気道内呼吸波形を図9(a)に示す。温度補償機能を集積化することで、呼気と吸気における一回換気量の誤差を5.5%以下に抑えられることを確認した。また、ラットの気道での気流波形に対して、周波数解析にて、気体の流れから心拍波形を分離抽出した結果を図9(b)に示す。

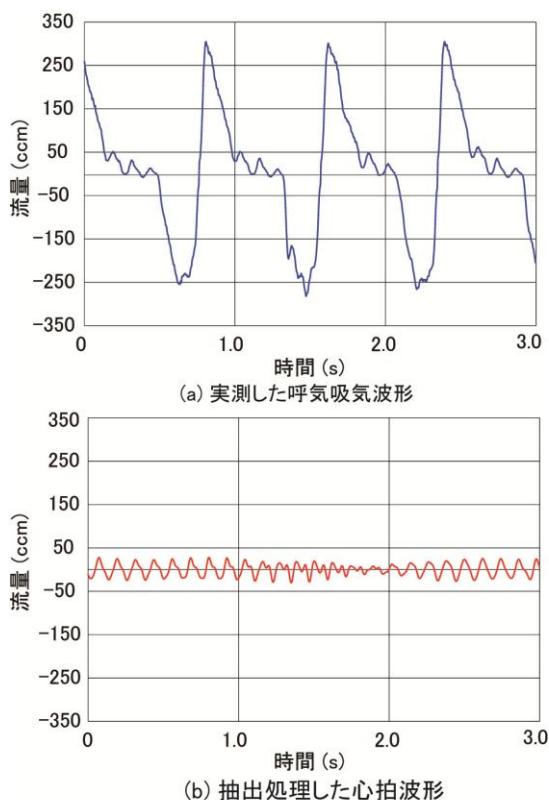


図9 ラットの気道にて計測した呼吸波形とそれから抽出した心拍信号波形 (カテーテルセンサを使用)

#### 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8件)

- ①C. Okihara, Y. Hasegawa, M. Matsushima, T. Kawabe, M. Shikida, Development of tube flow sensor by using film transfer technology and its application to in-situ breathing and surface image evaluation in airways, *Microsystem Technologies*, 査読有, <https://doi.org/10.1007/s00542-018-3733-5>
- ②Y. Hasegawa, H. Kawaoka, Y. Mitsunari, M. Matsushima, T. Kawabe, M. Shikida, Catheter type thermal flow sensor with small footprint for measuring breathing function, *Microsystem Technologies*, 査読有, <https://doi.org/10.1007/s00542-018-3748-y>
- ③N. Harada, Y. Hasegawa, R. Ono, M.

Matsushima, T. Kawabe, M. Shikida, Characterization of basket-forceps-type micro-flow-sensor for breathing measurements in small airway, *Microsystem Technologies*, 23, 12, pp. 5397-5406, (2017), 査読有, DOI 10.1007/s00542-016-3265-9

- ④Y. Hasegawa, H. Kawaoka, T. Yamada, M., Matsushima, T. Kawabe, M. Shikida, Respiration and heartbeat signal detection from airflow at airway in rat by catheter flow sensor with temperature compensation function, *J. Micromech. Microeng.*, 27, 12, (2017), 査読有, DOI: 10.1088/1361-6439/aa9595.

[学会発表] (計37件)

- ①C. Okihara, Y. Hasegawa, M. Matsushima, T. Kawabe, M. Shikida, Integration of flow sensor and optical fiberscope for in-situ breathing and surface image evaluations in small airway, *Tech. Dig. 19th International Conference on Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems*, Kaohsiung, Taiwan, Jun. (2017), pp.1692-1695.
- ②T. Fujinori, Y. Hasegawa, M. Matsushima, T. Kawabe, M. Shikida, Development of catheter flow sensor for breathing measurements at different levels of tracheobronchial airway, *Proceedings of Eurosensors2017*, Paris, Sep. (2017), DOI:10.3390/proceedings1040356.
- ③沖原 千明, 長谷川 義大, 松島 充代子, 川部 勤, 式田 光宏, 末梢気道におけるその場観察と呼吸量計測を可能とする光ファイバースコープ搭載型流量センサの開発, 第34回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, (広島, 2017.10.31-11.2), 02pml-PS-221.
- ④H. Kawaoka, Y. Hasegawa, M. Matsushima, T. Kawabe, M. Shikida, Breathing signal analysis of mouse during drug inhalation, *29th International Microprocesses and Nanotechnology Conference*, Kyoto, Nov. (2016), 11D-10-3.
- ⑤Y. Hasegawa, N. Harada, M. Matsushima, T. Kawabe, M. Shikida, Effect of guide tube length on sensor output in inspired airflow measurement, *29th International Microprocesses and Nanotechnology Conference*, Kyoto, Nov. (2016), 11D-10-4.
- ⑥C. Okihara, Y. Hasegawa, M. Shikida, M. Matsushima, T. Kawabe, Development of cylinder hollow structure with flow sensor by film transfer technology, *Proceedings of IEEE Sensors 2016*, Orland, USA Oct.-Nov. (2016), A-6-213.
- ⑦H. Kawaoka, Y. Hasegawa, M. Shikida, M.

Matsushima, T. Kawabe, Measurement of heartbeat signals from airflow at mouth in rat by catheter flow sensor, Proceedings of IEEE Sensors 2016, Orland, USA Oct.-Nov. (2016), A-6-207.

⑧S. Watanabe, Y. Hasegawa, M. Matsushima, T. Kawabe, M. Shikida, Response time shortening in thermal catheter flow sensor, Tech. Dig. of Asia-Pacific Conference on Transducers and Micro-Nano Technology, Kanazawa, June, (2016), p. 253-254.

⑨N. Harada, R. Ono, M. Matsushima, T. Kawabe, Y. Hasegawa, M. Shikida, Micro flow sensor integration onto basket forceps for pulmonary function evaluation, Proceedings of the 11th IEEE Annual International Conference on Nano/Micro Engineered and Molecular Systems (NEMS), Matsushima Bay and Sendai MEMS City, Japan, 17-20 April, 2016, C1L-A-3 (#1194).

⑩長谷川 義大, 原田 直明, 小野 良太, 松島 充代子, 川部 勤, 式田 光宏, 肺機能評価を目的としたバスケット鉗子搭載型 MEMS 流量センサの開発, 第 33 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム, (平戸, 2016. 10. 24-26), 24pm3-B-4.

[産業財産権]

#### ○出願状況 (計 2 件)

名称: 医療用流れ測定装置およびその製造方法

発明者: 川部勤, 松島充代子, 式田光宏, 長谷川義大

権利者: 国立大学法人名古屋大学, 公立大学法人広島市立大学

種類: 特許

番号: 特願 2016-212332

出願年月日: 2016 年 10 月 28 日

国内外の別: 国内

名称: 心拍信号検出装置、およびそれに用いる気道内気体流量測定装置

発明者: 川部勤, 式田光宏, 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 2016-573411

出願年月日: 2016 年 2 月 3 日

国内外の別: 国内・国外

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

式田 光宏 (SHIKIDA, Mitsuhiro)

広島市立大学・情報科学研究科・教授

研究者番号: 80273291

##### (2) 研究分担者

川部 勤 (KAWABE, Tsutomu)

名古屋大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 20378219

##### (2) 研究分担者

溝尻 瑞枝 (MIZOSHIRI, Mizue)

名古屋大学・工学系研究科・助教

研究者番号: 70586594

##### (3) 連携研究者

長谷川 義大 (HASEGAWA, Yoshihiro)

広島市立大学・情報科学研究科・助教

研究者番号: 40402507