

令和 2 年 9 月 29 日現在

機関番号：13102

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17H02109

研究課題名（和文）内視鏡鉗子管路を挿通可能なPA式嗅覚センサの開発

研究課題名（英文）Development of photoacoustic gas detector for a smart endoscope

研究代表者

和田森 直（WADAMORI, Naoki）

長岡技術科学大学・工学研究科・助教

研究者番号：60303179

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,300,000円

研究成果の概要（和文）：最近、人が病気ごとに固有のニオイを発する性質を診断に役立てようとする試みが注目されている。ニオイの診断的価値を明確にするためには、試料の採取方法の改良と分析時間の短縮とが必要と指摘されている。

そこで、研究初期より超微量ガス分析に対する超高感度性が提唱されている光音響分光法を応用して、内因性ガスが排出される部位付近で採取、分析するために、内視鏡の鉗子管路を挿通可能な寸法の光音響式嗅覚センサを開発した。既知濃度でのPA式嗅覚センサの感度特性評価を行った。その結果、CO<sub>2</sub>の濃度1%以上で依存した最大振幅周波数における振幅を確認した。この値は光音響分光法のガス分析に対する能力からすれば不十分であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本装置の性能の向上を図ることができれば、視覚情報だけでなく、嗅覚情報が加わることとなり、診断精度が向上すると考えられる。以前より、重篤な糖尿病患者、腎不全患者や肝臓疾患など、病気とニオイ成分との関係はよく知られている。光音響分光法は、照射光波長を測定対象の吸収波長に合致させることにより、さまざまな原因物質に応用可能であり、多くの疾病を非侵襲に診断できる可能性がある。また、現時点での性能でも、ニオイの測定は、各種食品の品質管理、鮮度の測定、工場排気臭や環境モニタリングなどの応用面のみならず、ニオイの測定による物理化学反応の追跡などの基礎研究に至るまでの広範囲な応用の可能性を有している。

研究成果の概要（英文）：Analysis of endogenous gases such as gastric and intestinal gases potentially offers a fast, convenient and noninvasive diagnostic method for a variety of diseases. For this purpose, a miniature photoacoustic system has been developed to perform gas sampling using a smart endoscope. Endogenous gases are generally mixtures composed of several of thousands of possible volatile organic compounds. An array of modulated laser diodes and an array controller were developed and coupled via an optical fiber bundle to a photoacoustic sensor head because interference between compounds can be reduced by using multiple laser wavelengths. A mixture of CO<sub>2</sub> and N<sub>2</sub> gases was measured using a dual-wavelength optical source to detect the compounds contained therein. The two resonance frequencies for the operating wavelengths were approximately the same. The photoacoustic system was found to have a 1% detection limit for CO<sub>2</sub>, which is too high for practical use.

研究分野：医用システム

キーワード：光音響分光法 内因性ガス 内視鏡

様式 C-19、F-19、Z-19（共通）

## 1 研究開始当初の背景

最近、人が病気ごとに固有のニオイを発する性質を診断に役立てようとする試みが注目されている。特に、呼気ガス分析に関する研究が分析技術の進展とともに多くの報告されてきた。例えば、呼気に含まれる  $^{13}\text{CO}_2$  と  $^{12}\text{CO}_2$  との存在比を測定して、胃炎や胃潰瘍の原因とされるピロリ菌の感染診断法は保険収載されて広く普及してきた [1]。また、嗅覚受容体を約 1200 種（犬と同等）有し、嗅覚に優れた線虫が尿のニオイによって高精度にがんの有無を識別できるとの報告がなされ [2]、さらに、がん種を特定する試みが進められている。これは、嗅覚という生物学的システムを用いた評価により高精度な診断結果が得られる可能性を示唆したと同時に、内因性ガスに含まれるどの成分が診断において最も重要であるかを調べる研究の必要性を示したといえる。

## 2 研究の目的

研究領域を脱却して内因性ガスの診断的価値を明確にするためには、試料の採取方法の改良と分析時間の短縮が必要との指摘がなされた [3]。そこで、提唱された初期のころからガス分析に対する超高感度性が指摘され [4]、センサの容積に感度が反比例する [5] 特長を有する光音響分光法（Photoacoustic spectroscopy ; PAS）を応用して、内因性ガスを排出される部位付近で採取、分析するために、内視鏡下で病変の切除などを行う処置具のように鉗子口から出し入れできる嗅覚センサを開発し、二酸化炭素を対象として、複数波長を用いた基礎実験から PAS による内因性ガスを対象とした内視鏡の質的診断の可能性について検討した。

## 3 研究の方法

### 光音響信号の発生機序

PAS は、図 1 に示すように測定対象の気体を PA セルと呼ばれる密閉容器に封入し、測定対象固有の吸収帯を含む光を強度変調して PA セルに設けられた光学窓から照射すると、無放射緩和過程を経て、PA セル内部で周期的な発熱が生じる。その周期的な発熱は、容器内の気体を膨張、収縮させ、その圧力変化がマイクロホンや圧電素子で検出される [6]。発生する圧力波は、PA 信号と呼ばれ、その強度が光吸収量に比例することから、濃度などを推定することが可能である。

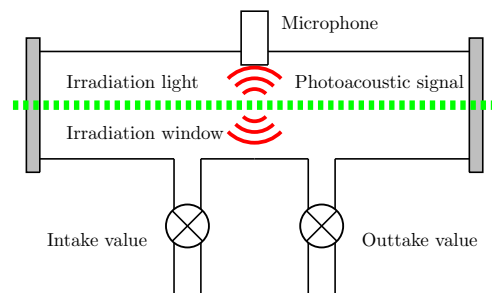


図1 Schematic view of typical closed-end PA cell for gas samples.

気体を連続的に流入させるために十分に PA セルの機密性を確保できない場合に、共鳴効果を利用して PA 信号の増強を図る共鳴型セルが用いられる [7]。その気柱の共鳴周波数  $f_{\text{res}}[\text{Hz}]$  は媒質中を伝わる音の速さ  $C_S[\text{ms}^{-1}]$  に比例し、媒質の音速は媒質の定圧比熱と定積比熱との比  $\gamma$ 、モル質量  $M[\text{mol}]$  および温度  $T[\text{K}]$  によって変化する。

$$f_{\text{res}} \propto C_S = \sqrt{\frac{\gamma RT}{M}} \quad (1)$$

ここで、 $R[\text{JK}^{-1}\text{mol}^{-1}]$  は気体定数である。式 (1) から PA セル中の気体濃度の依存して共鳴周波数が変化する。

### 光音響式内視鏡

PA 式嗅覚センサの測定精度の定量化や装置の校正などを行うために、気体試料容器を用いて測定を行った。PA 式嗅覚センサおよび気体試料容器、これらを固定する内視鏡先端を模擬した治具（以下、内視鏡先端模型と称す）の外観を図 2(a) に示す。汎用な医用内視鏡の挿入部の先端は、対物レンズと撮像素子、光源装置からの光で体内を照らすライトガイド、処置具の出し入れと吸引口を兼ねた鉗子口、水や空気を送り出す送水・送気口の 4 つから構成される。最近では先端部外径が 9mm 強の上部消化管用汎用内視鏡が主流になりつつあり、そ

のうち最小の鉗子口径2.8[mm]の製品が市販されている。PA式嗅覚センサ(図2(b))の直径はこれと同径とし、これに収まるマイクロホンとして携帯電話などに用いられる微小電気機械システム技術に基づくマイクロホン(SPW0430HR5HB-B; Knowles)を使用した。発生するPA信号をマイクロホンの音響孔へ導く音響管の働きをする中空構造の型に配線を施したマイクロホンを収め、樹脂を充填して筐体を成形した。現段階ではライトガイドを利用して断続光を試料に照射することを想定しているため、PA式嗅覚センサ収めた鉗子孔とPA信号が発生する試料室とは気体試料容器(図2(c))に加工した細溝で繋げた。本実験で断続光を出射端がSMAコネクタのファイバ合波器を用いて試料に照射するために、断続光の光軸と内視鏡先端模型のライトガイド中心とが一致するようにSMAカプラを取り付け、出射端がSMAコネクタのファイバ合波器を内視鏡先端模型に差し込む構造とした。CO<sub>2</sub>は1.5 $\mu$ m帯に吸収があることから[8, 9]、光源として波長1420[nm]、1540[nm]の半導体レーザ光源(QFBGLD-1420-150, QPhotonics, QFBGLD-1550-150S, QPhotonics)を選択した。各半導体レーザ光源はファイバ合波器に接続され、ファンクションジェネレータ(WF1974; NF)からの変調信号に同期した断続光を試料容器に充填された気体に照射する。内視鏡先端模型に気体試料容器を装着することにより、ファイバ合波器の出射端面が試料室の開放端を塞ぎ、密閉空間が形成される。PA効果により試料室内の圧力変化は気体試料容器に施された細溝を経てPA式嗅覚センサで検出される。PA式嗅覚センサからの信号は利得40[dB]のプリアンプ(ADA4841-1; Analog Devices)で増幅された後、低域通過フィルタ(PC-SAD8F1-A; SDS)を経て、16bits A/Dボード(PC-164-1M; SDS)によりパーソナルコンピュータに記録され、加算平均処理による雑音を除去される。

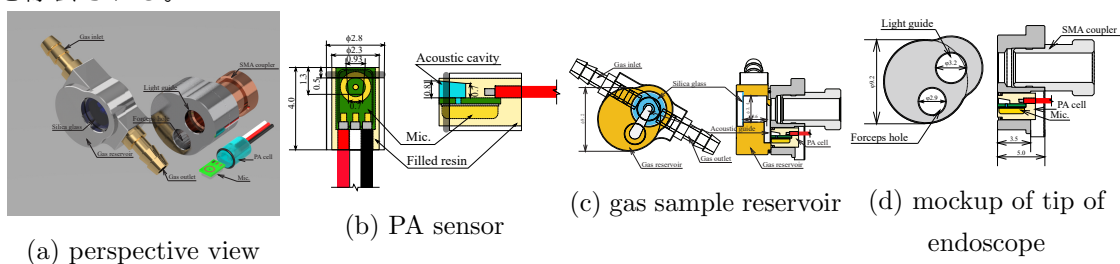


図2 Schematic view of PA sensor and gas sample reservoir, mockup of tip of endoscope

### 混合ガス制御装置

PA式嗅覚センサの測定精度の定量化や装置の校正などを行うためには、ガス濃度を正確に制御する装置が必要となる。そこで、図3の赤枠内に示す混合ガス制御部を光音響式嗅覚センサシステムに追加した。2台のマスフローコントローラ(GM50A; MKS)、圧力計(722B; MKS)とこれらを制御するマスフロー/圧力プログラマ(647C; MKS)から構成される。すべての機器は、取り回しのし易さと配管内部へのガスの吸着などの影響を最小限にするために、1/8[in]のPFAチューブ(PFA2-T2-30; swagelok)で配管される。

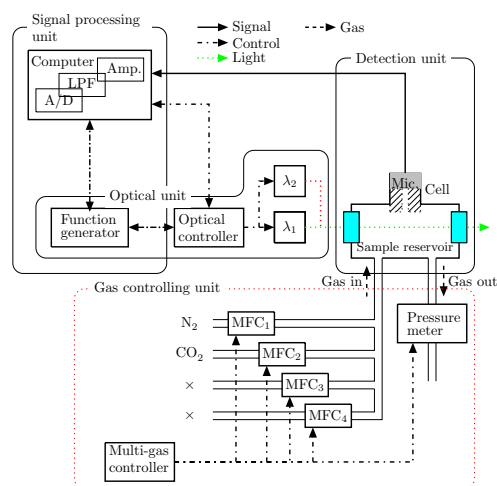


図3 Schematic view of experimental setup, including PA sensor and gas-mixing system comprising multigas controlling unit and mass-flow controllers.

## CO<sub>2</sub> の濃度に対する PA 信号

既知濃度の成分気体と希釈気体とを一定流量流しながら、目的濃度の混合気体を調整する方法 [10] は流量比混合法と呼ばれ、調整濃度  $C$  は式 (2) で表される。

$$C = C_1 \frac{Q_1}{Q_1 + Q_2} \quad (2)$$

ここで、 $C_1$  は成分気体の濃度、 $Q_1$ [sccm] は成分気体の流量、 $Q_2$ [sccm] は希釈気体の流量である。一般に希釈気体に N<sub>2</sub> が用いられることから、N<sub>2</sub> の流量 50.00[sccm] 一定として、CO<sub>2</sub> の流量 (0.000~3.500[sccm]) を変化させながら、照射光の変調周波数に対する PA 信号を測定した。照射光出力 70[mW] 一定として、PA 式嗅覚センサの共鳴周波数を踏まえて、光変調周波数の範囲を設定した。

## 4 研究成果

### CO<sub>2</sub> 濃度に対する PA 信号

気体試料容器を含み内視鏡先端模型に取められた PA 式嗅覚センサの共鳴周波数を踏まえて、光変調周波数を 4300 ~ 4600[Hz] および 9100 ~ 9500[Hz] の範囲の CO<sub>2</sub> 濃度に対する PA 信号の振幅を波長 1420[nm] については図 4、波長 1540[nm] に図 5 示す。

図 4 および図 5 から CO<sub>2</sub> 濃度の増加とともに最大振幅周波数が低い周波数に推移した。ここで、約 25[°C] 一定の室温下で測定されており、Air の分子量が約 29 に対し CO<sub>2</sub> の分子量が約 44 であり、式 (1) から気体試料容器中の CO<sub>2</sub> が増すと分子量つまり密度が増すため音速は低下し、最大振幅周波数すなわち共鳴周波数が低い周波数に推移した。CO<sub>2</sub> 濃度に対する最大振幅周波数の推移を図 6 に示す。図 6 から CO<sub>2</sub> の濃度 1% 以上で依存した最大振幅周波数における振幅を確認した。濃度 1% 以下では分別可能な精度は得られなかった。この値は光音響分光法のガス分析に対する能力からすれば不十分である。

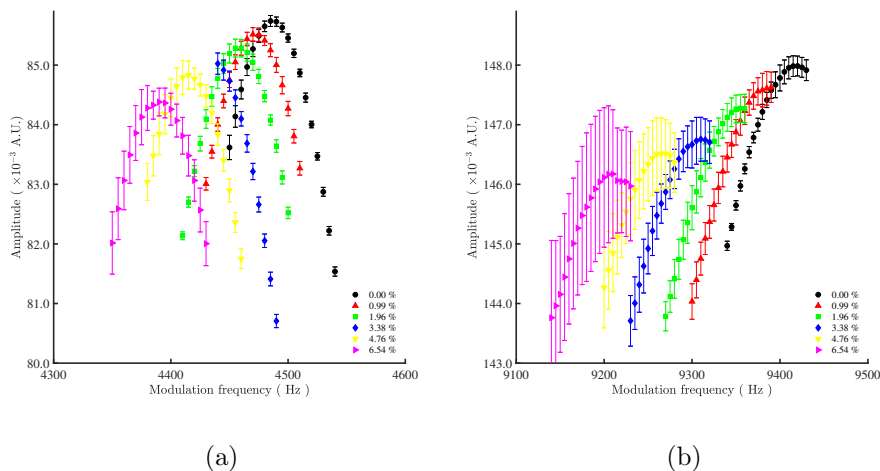


図 4 PA signal as a function of optical modulation frequency for various CO<sub>2</sub> gas concentrations at 1420[nm].

内因性ガスが排出される部位付近で採取、分析を可能とするために、PAS に基づいた嗅覚センサを医用内視鏡の鉗子管路を挿通可能な寸法で開発し、PAS による内因性ガス分析の内視鏡による機能診断の可能性を検討した。現在の最小の鉗子口径 2.8[mm] と同直径で PA 式嗅覚センサを実現した。しかし、CO<sub>2</sub> の濃度 1% 以下で分別可能な精度は得られなかった。

そこで、各波長、各変調周波数における PA 信号の混合ガスに対する感度特性から、原因物質の構成とニオイを対応付けるパターン認識による濃度推定の検討を始めた。パターン認識には、学習に時間がかかるが、微妙なニオイの違いやドリフトや経時変化を含んだ複雑な判別境界を形成することができるニューラルネットワークを用いることとし、学習データとして用いる既知濃度の混合ガスに対する各波長、各変調周波数における PA 信号の感度特性の

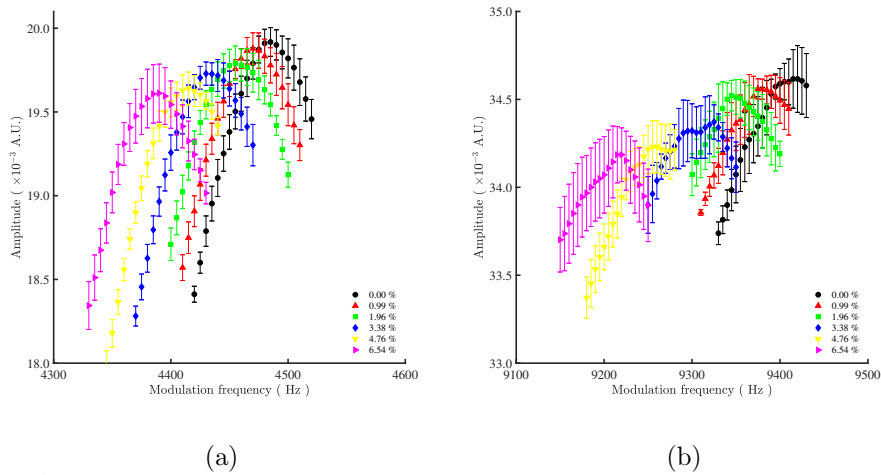


図5 PA signal as a function of optical modulation frequency for various CO<sub>2</sub> gas concentrations at 1540[nm].

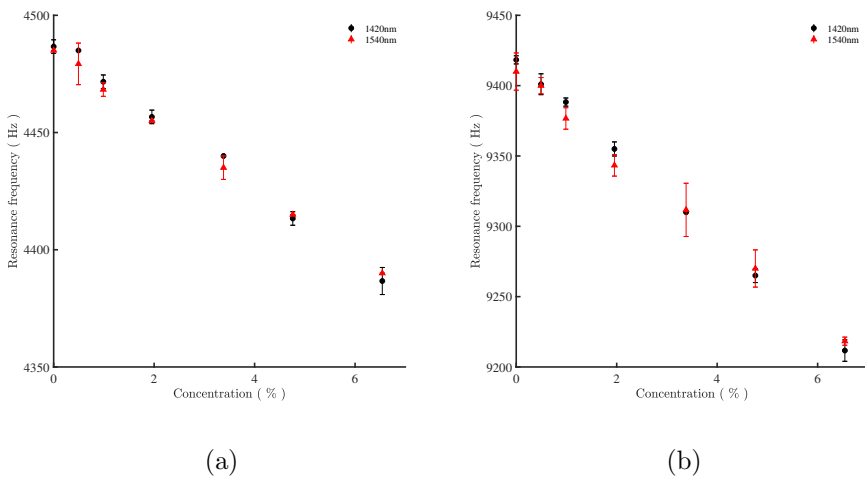


図6 Relationship between amplitude at resonance frequency and CO<sub>2</sub> gas concentration for different wavelengths.

収集を継続している。

参考文献

- [1] 中田浩二, “13c 呼吸ガス診断の臨床応用—その現状と展望—,” RADIOISOTOPES, vol.56, no.10, pp.629–636, 2007.
- [2] T. Hirotsu, H. Sonoda, T. Uozumi, Y. Shinden, K. Mimori, Y. Maehara, N. Ueda, and M. Hamakawa, “A highly accurate inclusive cancer screening test using *Caenorhabditis elegans* scent detection,” PLoS ONE, vol.10, no.3, p.e0118699, 2015.
- [3] 植田秀雄, 小橋恭一, “においと疾病—生体ガス測定から何が拓けるか,” におい・かおり環境学会誌, vol.36, no.5, pp.270–274, 2005.
- [4] 澤田嗣郎, 光音響分光法とその応用-PAS, 学会出版センター, 東京, 1982.
- [5] L.G. Rosengren, “Optimal optoacoustic detector design,” Appl. Opt., vol.14, no.8, pp.1960–1976, 1975.
- [6] A. Rosenwaig, “Thermal wave microscopy with photoacoustics,” J. Appl. Phys., vol.51, no.4, pp.2210–2211, 1980.
- [7] R. Gerlach and N.M. Amer, “Brewster window and windowless resonant spectrophones for intracavity operation,” Appl. Phys., vol.23, no.3, pp.319–326, 1980.
- [8] Z. Bozokia, A. PogaNy, and G. Szabo, “Photoacoustic instruments for practical applications: Present, potentials, and future challenges,” Appl. Spectros. Rev., vol.46, no.1, pp.1–37, 2011.
- [9] V. Hanyecz, A. MohaCsi, A. PogaNy, A. Varga, Z. BozoKi, I. KovaCs, and G. Szabo, “Multi-component photoacoustic gas analyzer for industrial applications,” Vib. Spectrosc., vol.52, no.1, pp.63–68, 2010.
- [10] J. Namiešnik, “Generation of standard gaseous mixtures,” J. Chromatogr. A, vol.300, pp.79–108, 1984.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 N. Wadamori	4. 巻 90
2. 論文標題 Evaluation of a photoacoustic bone-conduction vibration system	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Review of Scientific Instruments	6. 最初と最後の頁 074905-1-6
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.1063/1.5081078">https://doi.org/10.1063/1.5081078</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Naoki Wadamori
2. 発表標題 Evaluation of Bone Conduction Vibration System Using Photoacoustic Effect
3. 学会等名 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 和田森 直
2. 発表標題 二波長光源を用いたグルコース水溶液の光音響信号の分析
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Naoki WADAMORI
2. 発表標題 Prototype of Bone Conduction Vibration System Using Photoacoustic Effect
3. 学会等名 IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 和田森 直
2. 発表標題 グルコースを対象とした透明圧電フィルムの光音響検出器への応用
3. 学会等名 日本生体医工学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Naoki Wadamori
2. 発表標題 Dual-Wavelength Photoacoustic Gas Detection for Smart Endoscopy.
3. 学会等名 41th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 和田森 直
2. 発表標題 内視鏡の鉗子管路を挿通可能な光音響式嗅覚センサの開発
3. 学会等名 第58回日本生体医工学会大会
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	中川 匡弘  (Nakagawa Masahiro)  (60155687)	長岡技術科学大学・工学研究科・教授    (13102)	