

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 14 日現在

機関番号：13102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24650292

研究課題名(和文)内視鏡組み込み用PA式嗅覚・触覚センサの開発

研究課題名(英文)Development of odor and tactile sensor for endoscope using photoacoustic spectroscopy

研究代表者

和田森 直(WADAMORI, Naoki)

長岡技術科学大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：60303179

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：腫瘍の触診、粘膜下腫瘍の存在診断を可能とする医用内視鏡に搭載可能な光音響分光法(photoacoustic spectroscopy; PAS)に基づく検出器を開発した。試作した検出器の実質的な寸法が5.8mm×5.3mmであり、先端の直径が9mm程度である汎用的な医用内視鏡に搭載可能である。試作器を用いて、共振周波数に基づく試料のヤング率の推定手法は、腫瘍組織を判別する分化能を有し、二層生体モデルによる試作器の測定可能深さは、胃壁の厚さと同じ5mmに達し、深さ方向分解能は±0.25mmであった。PASによる内視鏡的機能診断の可能性を示した。試作器の嗅覚センサとしての性能評価を行っている。

研究成果の概要(英文)：A miniaturized sensor was developed to determine the Young's modulus of tumors and diagnostic endoscopy of the existence of submucosal tumors, which based on photoacoustic (PA) spectroscopy. The sensor had a chamber height of 5.3mm and diameter of 5.8 mm; thus, this device is smaller than conventional endoscopes, the outer diameters of which are typically about 10 mm. A non-restrained methodology for determining the Young's modulus of tumors was proposed based on the resonance frequency of the PA signal. The proposed approach was applied to silicone rubbers with six different Young's moduli (30~574kPa) and showed good resolution (±2kPa) and high reproducibility. In experiments with a two-layer phantom, it was also confirmed that the measurable depth in PAS is sufficiently deep to reach the average gastric wall thickness of 5.0 mm, and the depth resolution in the range to the mucosal layer (which is less than 1 mm) of the gastric wall is ±0.25 mm.

研究分野：医用電子工学

キーワード：光音響分光法 医用内視鏡 硬さ分析 深さ分析 ニオイ分析

## 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生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。例えば、呼気に含まれる二酸化炭素の濃度を計測して、胃炎や胃潰瘍の原因とされるピロリ菌の存在を半導体ガス・センサで測る装置は実用化され、我が国でも認定されている。最近では、人の10万倍以上といわれる犬の嗅覚を利用して、ガン患者の呼気と健常人との呼気とを高感度で特定できるとの報告が様々なメディアで取り上げられ、話題を呼んだ。これらの報告は、嗅覚という生物学的システムを用いた評価で、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、呼気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。しかし、ニオイの測定技術については、視覚、聴覚などの他の技術に比べて非常に遅れている。従来、ニオイの評価法としては、ガスクロマトグラフィ法や官能試験法が一般的であった。最近では、特定の気体の濃度に反応する半導体ガス・センサ(感度; 数十 ppb) や人間の嗅覚の機能を模倣するバイオ・センサ(感度; ppb) の研究開発が盛んに行われている。しかし、犬と同等の嗅覚を再現する用途では、ppt レベルの感度が必要であり、今後は、様々なニオイの原因物質に対する感度を向上させる必要がある。

## 2 研究の目的

光音響分光法 ( Photoacoustic spectroscopy; PAS ) は Fig. 2 に示すように測定対象のガスを密閉された容器に封入して測定を行うため、提唱された初期の頃からガスに対する超高感度性は指摘されており、ニオイの原因物質を対象としたものではないが、bbt-ppb レベルのガス分析の実験が報告されている。ここで、測定対象とするガスを封入する密閉容器はセルと呼ばれる。さらに、PAS は光の吸収を音として捉えるため、PA 信号には物質の弾性的な情報が含まれることから、試料の硬さ、すなわち触覚センサとして適用可能である。加えて、深さ方向の分析が可能な PAS と微小がんの内視鏡的診断技術である蛍光法とを組み合わせることにより、深さ診断が可能となる。

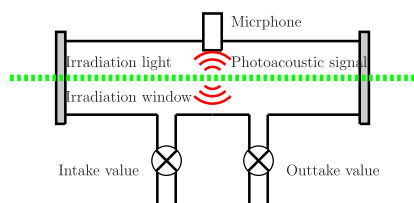


Fig. 1 密閉型 PA セル (例; 気体用 PA セル) の概念図

## 3 研究の方法

### 3.1 光音響式内視鏡の概念

医用内視鏡は、現在、通常観察による存在診断だけでなく、超音波技術による深達度診

断や拡大観察、自家蛍光観察などによる質的診断まで可能となり、低侵襲医療には欠かせない医療機器となっている。しかし、複数の内視鏡や専用のプローブを出し入れして用いる必要があるため、従来より検査時間が掛かる場合は少なからず患者の負担となっている。一方、患者の負担を軽減するために内視鏡自体の細径化も進められているが、両者は相対する関係にあるといえる。汎用な医用内視鏡は、ビデオスコープ(操作部、挿入部、先端部、接続部を含む)がビデオシステム本体(カラーモニタ、ビデオプロセッサ、光源装置を含む)に接続され、先端部の撮像素子と極細スコープからの高精細画像がカラーモニタに表示される。挿入部の先端部は、主に(1)対物レンズと撮像素子、(2)光源装置からの光で体内を照らすライトガイド、(3)処置具の出し入れと吸引口を兼ねた鉗子口、(4)水や空気を送り出す送水・送気口の4つから構成される。PASを応用した内視鏡の概念図を Fig. 2 に示す。励起光を(2)ライトガイドを経て試料に照射し、試料から発生した PA 信号を鉗子口などを利用して先端部に設けた PA セルにより検出する。ここで、PAS の感度は、従来の分光法と異なり、PA セルの容積に反比例することから、医用内視鏡の先端に搭載可能な PA セルの開発は、同時に感度向上を図ることが可能となる。

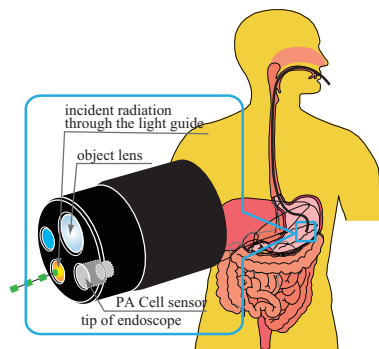


Fig. 2 光音響式内視鏡の概念図

### 3.2 医用内視鏡のための PA セルによる硬さ計測

PAS は光の吸収を音として捉えるため、PA 信号には物質の弾性的な情報が含まれることから、試料の硬さ、すなわち触覚センサとして適用可能である。Fig. 3 のように試料に PA セルを当てたときのおおよそ機械および音響系の等価回路を Fig. 4 に示す。Fig. 4 の系の共振周波数は、

$$\omega_0 = \frac{1}{\sqrt{mC_0}} \propto E \quad (1)$$

となる。 $C_0$  は、振動板および PA セルの空間の音響容量と PA セル自体の機械系コンプライアンスとが直列になったものであり、弾性の逆数である。そこで、PAS による内視鏡的触診の可能性を検討するために、ヤング率の異なるシリコンから発生した PA 信号の周波数応答を測定し、ヤング率との関係について調査した。

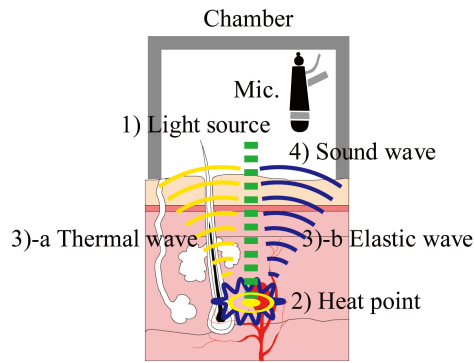


Fig. 3 光音響信号の発生機序

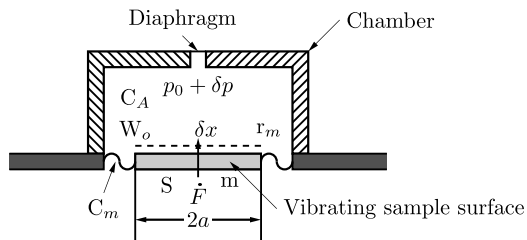


Fig. 4 試料の表面振動を考慮したPAセルの機械および音響系の等価回路

### 3.3 医用内視鏡のためのPAセルによる深さ方向分析

PASでは、照射光の強度変調の周波数を変更することにより、高い周波数では、試料の光吸収に基づく熱分布のうち、より表面に近いところの情報が得られ、低い周波数ではより深いところの情報が得られることから、測定部位の特定が可能である。しかし、実測での光変調周波数と測定可能深さの関係はほとんど評価されておらず、両者の関係を知ることが、試料のPA信号を解釈する上で重要である。そこで、PASによる内視鏡的深部診断の可能性を検討するために、二層生体モデルに対するPA信号の変化から、光変調周波数と測定可能深さとの関係について調査した。

光変調周波数と測定可能深さとの関係について調査するために、光吸収の強い黒色のシリコンシートの上に光吸収の弱い半透明なシリコンシートを置いた二層生体モデルを用いた。ここで、シリコンシートは、熱的、弾性的、音響的な物性値が生体組織と同程度である。この上層の厚さを0.5~4.0[mm]まで変化させて、各光変調周波数におけるPA信号を測定した。また、上層と下層とから発生したPA信号を判別するために、光吸収の弱い半透明シリコンのみを用いた一層生体モデル、光吸収の強い黒色シリコンのみを用いた一層生体モデルを対象として各光変調周波数におけるPA信号を測定した。一層モデルは厚さは5.0[mm]を用いた。それぞれ試料について5回の測定を行った。

### 3.4 PA式嗅覚センサの評価方法の検討

ガス濃度の低く、信号強度がガス濃度に比例する場合、論理的な濃度の検出下限値は、

$$C_L = \frac{k\sigma_B}{S} \quad (2)$$

から得られる。ここで、 $S$ は較正曲線の傾き、 $\sigma_B$ は濃度0%の信号の標準偏差、 $k$ は安全係数で $k=1$ とおく。Eq. (2)は信号のSN比が1となる濃度を示す。そこで、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。

## 4 研究成果

### 4.1 医用内視鏡のためのPAセルの試作

医用内視鏡のためのPAセルの構造をFig. 5に示し、外観をFig. 6に示す。生体の大部分を占める水分による光吸収の比較的小さい波長域が1500~1700nmであることから、光源として波長1550[nm]のレーザー光源(BWF-1550;B&W TEK)を選択した。この光源に接続されたコア径1mmの光ファイバを経て、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変調光が試料に照射される。このファイバの出射端がSMAコネクタを有していることを利用し、このSMAコネクタにPAセルを差し込む構造とするためにSMAカプラをPAセルの筐体として利用した。そして、SMAカプラ内側の空間がPA信号を集音するための音響管として機能する。このSMAカプラの外側に携帯電話などに用いられるMEMSマイク(SPW0430HR5HB-B; Knowles)1個が取り付けられ、MEMSマイクの音響孔とSMAカプラ内側との空間は、直径 $\phi$ 1[mm]の細孔で接続されている。試料にPAセルの先端、つまり、SMAカプラ開放端側を押し当てて測定する。試料から発生したPA信号は利得40[dB]のプリアンプ(ADA4841-1; Analog Devices)で増幅された後、16bits A/Dボード(PC-164-1M; SDS)を用いてパーソナルコンピュータに記録される。

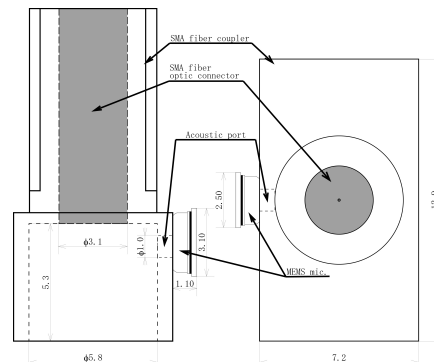


Fig. 5 PAセルの概略図

Table 1 測定条件

Wave length [nm]	1540
Irradiation intensity [mW]	34
Measuring time [s]	1
Sampling frequency [Hz]	65536
Cutoff frequency [kHz]	10
Average count	10 or 100

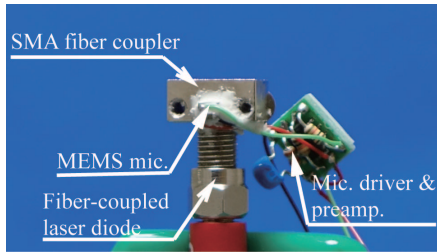


Fig. 6 PAセルの外観

汎用な医用内視鏡は、先端部の直径が9~10[mm]程度であり、鼻孔から挿入する内視鏡は、先端の直径が5~6[mm]程度である。一方、蛍光観察や超音波による深達度観察、治療を目的とする内視鏡は、10[mm]以上の直径を有する。Fig. 5に示す試作PAセルから、実質的に必要な寸法は、SMAカプラの内側の空間である $\phi 5.8 \times 5.3$ [mm]である。組織を採取するなどの処置具を挿入するための鉗子口や体腔内を膨らますため、粘膜面などを洗浄するための送気・送水口の直径は2~4[mm]とされ、若干試作器の寸法が大きい、Fig. 5から4[mm]以下の寸法とするのに十分な構造上の余裕があると考えられる。さらに、PA式内視鏡では、励起光源部はライトガイドで代用することが考えられるので、MEMSマイクを収める寸法(3.10×2.50×1.10[mm])を確保できればよい。これらのことから、試作したPAセルと同様の構造を汎用な医用内視鏡に組み込むことが可能である。

#### 4.2 試作PAセルによるヤング率の異なるシリコンゴムの周波数特性

ヤング率34~574[kPa]のシリコンゴムについて、光変調周波数を400~2000Hzまで変化させながら測定したPA信号の周波数振幅特性(以下、振幅特性)をFig. 7に示す。Fig. 7の各点は、測定されたPA信号をフーリエ変換することにより得られる振幅から光変調周波数と一致する周波数の振幅を表す。Fig. 7から、ヤング率に依存した最大振幅、つまり共振周波数を確認した。共振周波数とヤング率の関係を図8に示す。Fig. 8から、分解能はおおよそ $\pm 2$ kPaと推定された。正常組織(約10[kPa])と比較して、癌は増殖とともに

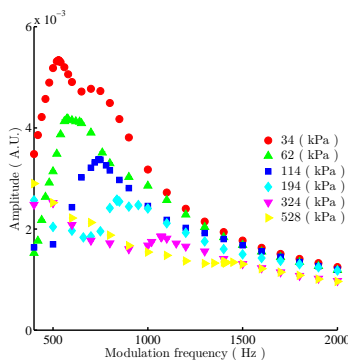


Fig. 7 ヤング率の異なるシリコンゴムに対するPA信号の周波数振幅特性

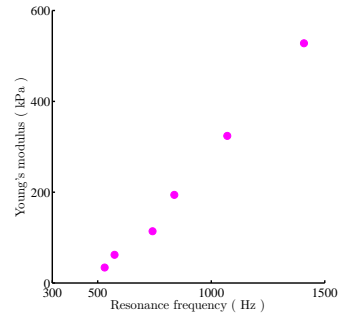


Fig. 8 ヤング率に対するPA信号の第一共振周波数

にその硬さ(100[kPa]~)が増し、この硬化は早期の癌であってもすでに始まっているといわれている。これらのことから、共振周波数に基づく試料のヤング率の推定手法は、腫瘍組織と正常組織を判別するのに十分な分化能を有することを示した。

#### 4.3 二層生体モデルを対象とした試作PAセルの測定可能深さ

光変調周波数を100~10,000Hzと二層生体モデルの上層の厚さを0.5~4.0mmまで変化させながら測定したPA信号の周波数振幅特性(以下、振幅特性)をFig. 9に示す。Fig. 9の各点は、測定されたPA信号をフーリエ変換することにより得られる振幅から光変調周波数と一致する周波数の振幅を表す。ここで、Fig. 9に示す振幅特性は光変調周波数で正規化された。Fig. 9中の●は、二層生体モデルの下層と同じ黒色シリコンのみを用いた一層生体モデルの振幅を示し、Fig. 9中の○は、二層生体モデルの上層と同じ半透明シリコンを用いた一層生体モデルの振幅を示す。それら以外の各点は、二層生体モデルの振幅を示す。Fig. 9から二層生体モデルの振幅特性は2500[Hz]付近に一つのピーク、それ以降に種々なピーク位置をもつ双峰な特性を示した。また、Fig. 10に二層生体モデルの2500[Hz]付近における最大振幅を示す。横軸は上層の厚さを表し、厚さ0[mm]は、黒色シリコンの一層生体モデルの2500[Hz]付近における振幅を表す。Fig. 10の破線は、半透明シリコンの一層生体モデルの範囲1000~7000[Hz]における振幅の平均値を表す。Fig. 9から、二層生体モデルの振幅は、同一層生体モデルの振幅特性の範囲内にあり、二層生体モデルの振幅は、下層から発生したPA信号が上層を伝搬して検出されたPA信号であると考えられる。Fig. 9から半透明シリコンの一層生体モデルは、約1000~7000[Hz]でほぼ平坦な特性を示し、黒色シリコンの一層生体モデルは、600[Hz]付近と2850[Hz]付近にピークをもち、それ以上の周波数帯域に半値幅の広いピークを持つことを確認した。一方、二層生体モデルは、2500[Hz]付近に一つのピークをもち、それ

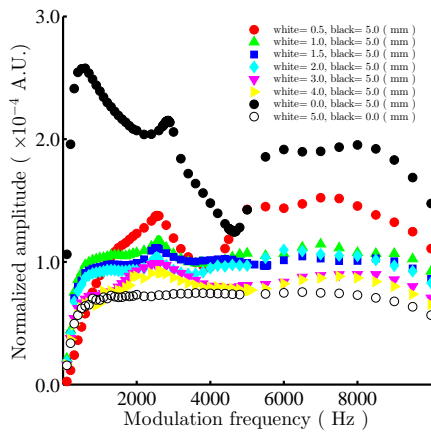


Fig. 9 光変調周波数に対する二層生体モデルの周波数振幅特性

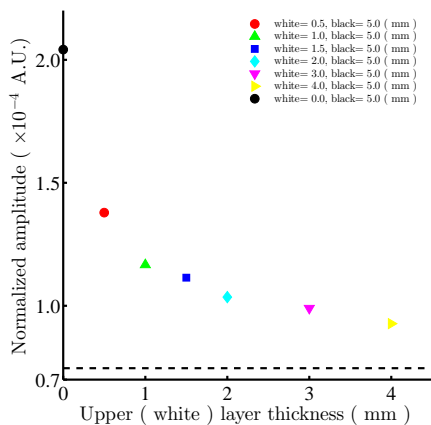


Fig. 10 二層生体モデル上層の厚さと最大振幅 (1000~3000[Hz]) との関係

以降に種々なピーク位置をもつ双峰な特性を示した。二層生体モデルの二つ目のピークの半値幅は、黒色シリコンの一層生体モデルと同様に広い特性を示した。これら振幅特性から、二層生体モデルの周波数ピークは、PAセルの形状に起因するものではなく、二層生体モデルの物性値を含む構造を要因とするものと考えられる。

二層生体モデルにおける上層の影響は、Fig. 9から、下層から発生したPA信号が上層を伝搬する際に減衰されること、低い周波数で感度が低下すること、二層生体モデルの上層にあたる半透明シリコンからPA信号が発生することである。下層から発生したPA信号が上層を伝搬する際に減衰し、上層のPA信号振幅を下回る場合には、下層から発生したPA信号の検出は困難となる。Fig. 10から、二層生体モデルにおいて、上層の厚さに対して指数的に振幅が減衰することを確認した。Fig. 10から、上層の厚さ1.0[mm]以上では $\pm 0.5$ [mm]程度の分解能が得られ、上層の厚さ1.0[mm]未満では $\pm 0.25$ [mm]程度の分解能が得られると考えられる。理論的には、二層生体モデルから検出される振幅がFig. 10中の破線以上、すなわち、半透明シリコンから発生するPA信号振幅以上であれば、下層から発生するPA信号を検出可能で

あるが、Fig. 10から、それ以上の値に収束すると考えられ、測定可能深さは5.0[mm]程度と考えられる。

胃壁の厚さは、4.0~5.0[mm]で、内側から粘膜、粘膜筋板、粘膜下層、筋層、漿膜の五層に分類される。粘膜、粘膜筋板、粘膜下層までの粘膜層の厚さについて、Guissは胃癌切除胃の各部位の厚さを0.6~1.4[mm]、平均1.0[mm]で正常胃の場合に一致するとの述べ、Hebbelは成人においては、剖検例と切除例の間には差異はなく、粘膜層の厚さは0.8~0.9[mm]と述べている。粘膜下腫瘍は、粘膜の下にある筋肉の層から発生する。二層生体モデルに対するPA信号の変化から、光変調周波数と測定可能深さとの関係について調査した結果から、試作したPAセルの測定可能深さは、胃壁の厚さと同じ5.0[mm]に達し、粘膜下腫瘍が発生する範囲における深さ方向分解能は $\pm 0.25$ [mm]程度であったことから、粘膜下腫瘍のPASによる内視鏡的診断の可能性を示した。

#### 4.4 PA式嗅覚センサの性能を評価するための混合ガス制御装置の開発

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、Fig. 11の破線内に示す混合ガス制御部を追加した。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。現在、任意の2種類の混合ガスを生成することが可能で、マスフローコントローラの追加により最大4種類の混合ガスが生成できる。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 inchのPFAチューブ(PFA2-T2-30; swagelok)で配管される。各種気体濃度に対するPA信

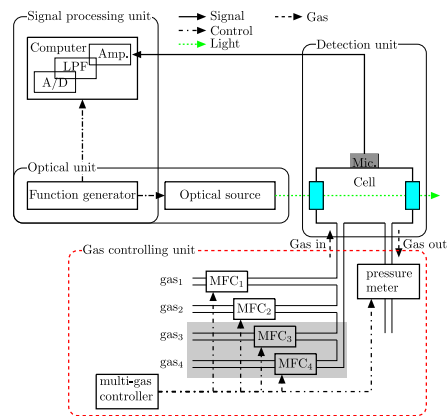


Fig. 11 混合ガス制御部(破線枠)を追加した光音響分光装置の構成

号強度を測定し、検出下限値を算出することにより、評価を行う。検出下限値の目標値はppbオーダを目指す。

#### 4.5 PA 信号検出素子としての光マイクロ

##### ホンの検討

内視鏡に組み込む検出系に、従来のコンデンサ式のマイクロホンや圧電素子を用いる場合は、外部から電力を供給する必要があるため、内視鏡の細径化の妨げとなる。そこで、音波により変化する薄膜の変位を光の変化として捉える高感度な光マイクロホンについて検討した。薄膜の変位を捉える光を光ファイバにて導光すれば、セルが設置される内視鏡先端部分には電氣的要素がなくなり、電氣的雑音を低減できる。光マイクロホンの感度は、現在使用している MEMS マイクロホンの  $8[\text{mVPa}^{-1}]$  に比べ、 $100[\text{mVPa}^{-1}]$  と 12.5 倍と高感度である。しかし、その寸法は、原理的な制約から直径  $\phi 5[\text{mm}]$  程度とする必要がある。MEMS マイクロホンの音響孔の直径は  $\phi 1[\text{mm}]$  であり、光マイクロホンを用いた場合に、容積(面積)による感度は  $1/25$  に低下すると考えられ、全体的な感度は、 $1/2$  の低下が見込まれる。

#### 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)

- ① Naoki Wadamori, Non-restrained measurement of Young's modulus for soft tissue using a photoacoustic technique. Applied Physics Letter, 105(10), [103707-1-103707-4] (2014) 【査読有】

[学会発表] (計 4 件)

- ① 和田森 直, 医用内視鏡への搭載を目的とした光音響式粘弾性測定器の試作. 信学技報 MBE2012-123, 112(479), [185-188], (2013)
- ② 和田森 直, 光音響式内視鏡のための軟組織ファントムを対象とした深さ方向分析. 第 53 回日本生体医工学会大会, [O3-23-3] (2014)
- ③ Naoki Wadamori, A Prototype Endoscopic Photoacoustic Sensor for Measuring the Elastic Properties of Tumors. 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, (2013) 【査読有】
- ④ Naoki Wadamori, Miniaturization of photoacoustic cell for smart endoscope to improve sensitivity. 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. (2014) 【査読有】

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

#### 6 研究組織

(1) 研究代表者

和田森 直 (WADAMORI, Naoki)

長岡技術科学大学大学院 助教

研究者番号: 60303179