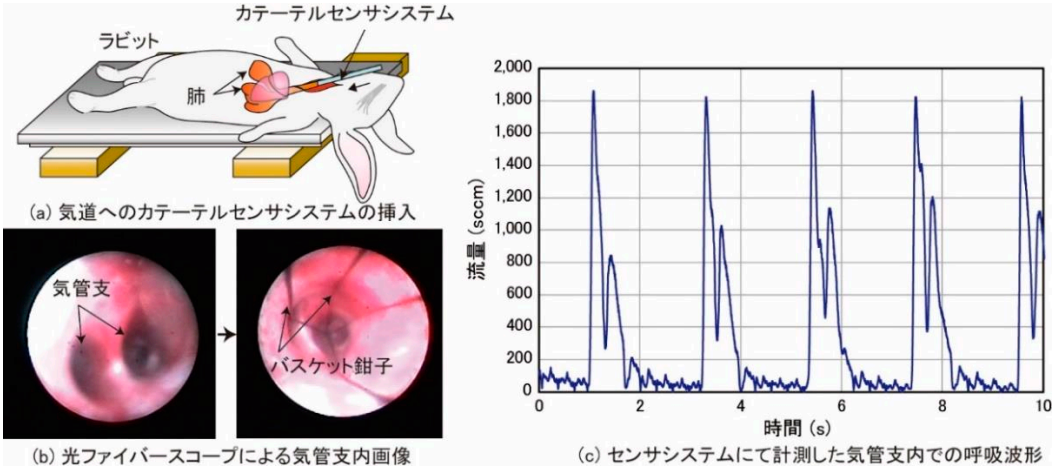
80　肺内部での局所的な総合的呼吸計測システム技術の開発	式田　光宏

【目的】現在、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。一般に、慢性呼吸器疾患に対しては、スパイロメトリー、胸部単純 X 線、X 線 CT などの検査方法が用いられるが、いずれも末梢気道における呼吸量を直接的かつ定量的に明らかにすることは難しい。すなわち、現在、病変部位となる末梢気道での十分な工学的計測手法は確立しておらず、末梢気道は別名「サイレントゾーン」と呼ばれ、現代医学でも未解明の領域とされている。一方、生体内という限られた空間内にて、かつ低侵襲で生体情報を計測することを目的して、機械・電気システムの微小化が可能な MEMS（Micro Electro Mechanical Systems）技術の医療への応用展開が 90 年代前半から着目されている。以上のような社会的背景から、本研究では生体内での極限計測を可能とする最先端の MEMS 技術を呼吸計測へと展開し、肺内部、すなわち病変部近傍での呼吸を定量的に計測評価できる「肺内部での局所的な総合的呼吸計測システム技術」の実現を目的とした。

【方法】医療用バスケット鉗子とチューブ状呼吸計測用流量センサとをタンデム実装し、バスケットの開閉を利用してセンサを気道内に位置決め固定し、気管支での呼吸計測を可能とするカテーテルセンサシステムを開発した。MEMS 技術を駆使することで、厚さ数μm のパリレンフィルム上に熱線流速計として機能する金属製細線ヒータを形成し、これをフィルム転写技術にてチューブ外壁面に実装した。その後、フィルム周辺部と電気的配線部を熱収縮チューブで固定しチューブ状呼吸計測用流量センサを作製した。なお、時々刻々流れの向きと流量が変化する呼吸計測に対応すべく、熱線流速計周辺部に熱絶縁構造を設け、熱式センサの応答性を向上させた。

【結果】バスケット鉗子一体型呼吸用流量センサの動作特性を評価し校正曲線（$V^2 = 0.488+0.175\ u^{0.81}$）を求めた。ただし、$V$はヒータ駆動電圧、$u$は管内平均流速である。なお、管内流量については上記校正曲線の式に管内断面積を乗ずることで求めた。また、ステップ状の流れに対する応答波形からセンサの応答が 60 ms であることを確認した。一般的にヒトの呼吸周期が 3.3 s、実験動物（ラビットの場合）のそれは 1.0～2.0 s であることから、これらの呼吸計測に対して本呼吸計測用センサが十分な時間的追従性を有していると判断した。そしてバスケット鉗子一体型呼吸用流量センサと細径光ファイバースコープとを一つのチューブ内にタンデム実装したカテーテルセンサシステムを構築しそれをラビットに適用した。具体的には、光ファイバースコープで得られた画像をもとにファイバースコープとチューブを肺内部の気道内へ挿入した後、気道が気管支に分岐する手間でバスケット鉗子一体型呼吸計測用流量センサをチューブから気道内へと取り出した。そしてバスケット鉗子を拡張しバスケット鉗子一体型呼吸用流量センサを気道内に固定し気道内でのその場呼吸を計測し、ラビットの生理値と同程度の呼吸周期 1.08 s を得ることができた。また上記カテーテルセンサシステム開発と並行して、それの次なるステップ技術として、フレキシブル基板上での呼吸用流量センサと信号処理回路との一体化、ステント一体型呼吸用流量センサの二つの要素技術も併せて開発した。

カテーテルセンサシステムによるラビットの気道内におけるその場画像および流量計測



80. 肺内部での局所的な総合的呼吸計測システム技術の開発

式田　光宏

広島市立大学 情報科学研究科 医用情報科学専攻 医用ロボット研究室

Key words：呼吸計測，肺内部でのその場計測，カテーテルセンサ，MEMS 流量センサ，熱線流速計

緒　言

現在、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。日本人男性の死亡原因第 1 位が肺癌であることは周知の事実であるが、これ以外にも 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。世界保健機関の統計でも、COPD は「世界で増え続ける生活習慣病」と位置付けられ、今後、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。先ず、簡易的な診断法としてスパイロメトリーと呼ばれる検査法が適用される。本検査法は口から出入りする換気量を測定することから、手軽で簡便であるが肺機能を最上流の換気量で測定するために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。またスパイロメトリー及び胸部単純 X 線などの簡易診断で肺疾患が疑われた場合には、X 線 CT にて肺組織全体における病変部位、大きさ、重症度を診断する。本手法は病変部の位置及び大きさを確定できるが、末梢気道における呼吸量を直接的かつ定量的に明らかにすることはできない。すなわち、現行の X 線 CT では、呼吸器本来の気体の流れをもとにした肺の生理機能を直接的かつ定量的に評価することが難しい。このように、現在、病変部位となる末梢気道での十分な工学的計測手法は確立しておらず、末梢気道は別名「サイレントゾーン」と呼ばれ、現代医学でも未解明の領域とされている。

一方、生体内という限られた空間内にて、かつ低侵襲で生体情報を計測することを目的して、機械・電気システムの微小化が可能な MEMS（Micro Electro Mechanical Systems）技術の医療への応用展開が 90 年代前半から着目され、OCT（Optical Coherence Tomography）プローブ（santec㈱、東京大学）[1]、カプセル内視鏡（㈱アールエフ）、神経電位計測用電極（米国ユタ大学、ミシガン大学、豊橋技術科学大学）[2, 3] などの新たな医療機器デバイス・システムが国内外の研究機関において精力的に研究開発されてきている。

以上のような社会的背景から、本研究では生体内での極限計測を可能とする最先端の MEMS 技術を呼吸計測へと展開し、肺内部、すなわち病変部近傍での呼吸を定量的に計測評価できる「肺内部での局所的な総合的呼吸計測システム技術」（図 1）の実現を目的とした。

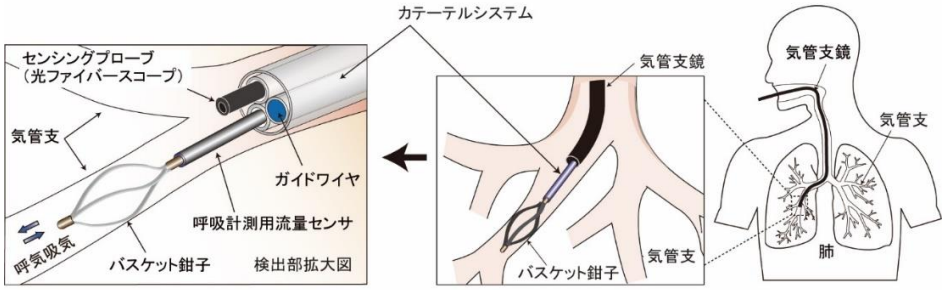


図 1. 肺内部でのその場呼吸計測を可能にする肺機能計測システム技術［4］
MEMS 技術で作製した呼吸計測用流量センサと医療用バスケット鉗子とを一体化し、かつこれとセンシングプローブとを組合せたカテーテルシステムを実現することで肺内部でのその場呼吸計測を可能にする。

方　法

肺内部でのその場呼吸計測を目的として、気道内での呼吸と画像との両計測が可能なカテーテルセンサシステムの構築を目指した。具体的には医療用バスケット鉗子とチューブ状呼吸計測用流量センサとをタンデム実装し、バスケットの開閉を利用して、センサを気道内に位置決め固定した呼吸計測法の確立に挑戦した。図 2（a）にバスケット鉗子一体型呼吸計測用流量センサの構造を示す。半導体微細加工技術を応用展開した MEMS 技術を駆使することで、厚さ数　μm のパリレンフィルム上に熱線流速計として機能する金属製細線ヒータを形成し、これをフィルム転写技術にてチューブ外壁面に実装した。その後、フィルム周辺部と電気的配線部を熱収縮チューブで固定しチューブ状呼吸計測用流量センサを作製した。なお、時々刻々流れの向きと流量が変化する呼吸計測に対応すべく、熱線流速計周辺部に熱絶縁構造を設け、熱式センサの応答性を向上させた。本研究開発で作製したバスケット鉗子一体型呼吸計測用流量センサと光ファイバースコープとをハイブリッド実装したカテーテルセンサシステムを図 2（b）に、また本カテーテルセンサシステムをチューブ内で挿入からバスケット鉗子による呼吸計測用流量センサの管内固定までに至る一連の動作確認の様子（透明チューブによる動作シミュレーション）を図 2（c）に示す［4〜6］。

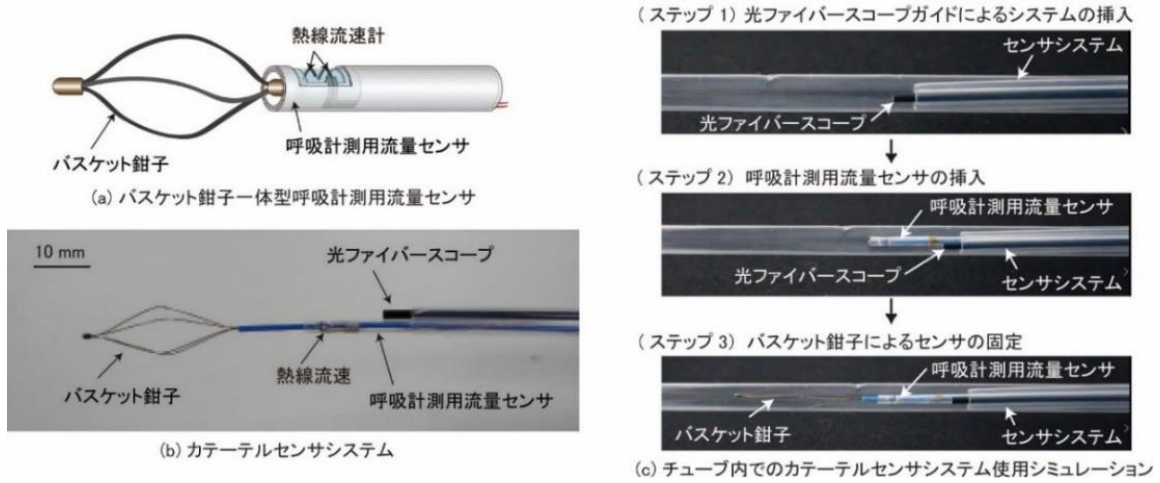


図 2. バスケット鉗子一体型呼吸計測用流量センサとそれを用いたカテーテルセンサ及び動作シミュレーション［6］

a)　MEMS 技術でチューブ状の呼吸計測用流量センサを作製し、そのチューブ内空間に医療用バスケット鉗子を格納することで両構造をタンデム化する。

b)　上記バスケット鉗子一体型呼吸計測用流量センサと光ファイバースコープとをタンデム実装することで肺内部での呼吸、画像の両計測が可能なカテーテルセンサシステムを構築した。

c)　透明チューブを用いてカテーテルセンサシステム使用時の一連の動作確認をした。

結果および考察

1. バスケット鉗子一体型呼吸計測用流量センサとそれを用いたカテーテルセンサ

1）バスケット鉗子一体型呼吸計測用流量センサの動作特性

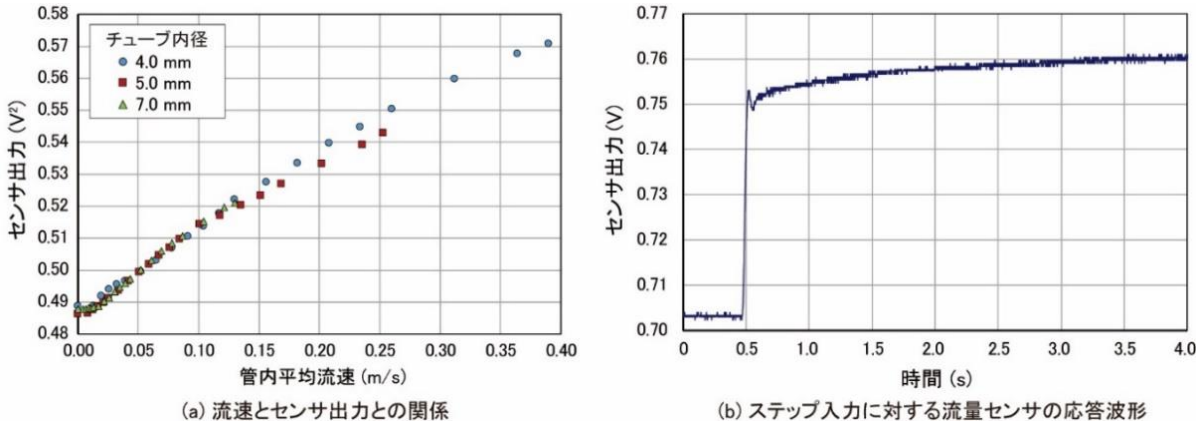
先ず、開発したバスケット鉗子一体型呼吸用流量センサの動作特性を評価した。肺内部では分岐に応じて気管支径が変化することから、内径の異なる 3 種類の計測用チューブ（内径：4.0、5.0、7.0 mm）を用意した。そしてこれらチューブ内に上記センサを挿入した後、バスケット鉗子の伸展により呼吸計測用流量センサを管内中央に固定し動作特性を評価した。また市販のマスフローコントローラを流量計測基準として用い、チューブ内を流れる気体流量を 0〜300 ccm の範囲で制御した。図 3 (a) にセンサ出力と管内平均流速との関係を示す。本研究で用いた熱線流速計は、ヒータ素子から気体への熱伝達量が流速に依存することを利用して、管内流れを計測する仕組みになっている。そして本計測原理に応じて、管内径が変化しても管内での平均流速が同一であれば、センサ出力は一定になるということを確認した。以下に本実験で得られた本バスケット鉗子一体型呼吸用流量センサの流量検出特性を示す式（校正曲線）を

示す。

$$V^2 = 0.488 + 0.175\, u^{0.81}$$

ただし、Vはヒータ駆動電圧（V）、uは管内平均流速（m/s）である。なお、管内流量については上記校正曲線の式に管内断面積を乗ずることで求める。

一方、呼吸は呼気吸気に応じて流れる気体の向きと流量が時々刻々と変化することから、これに追従可能な時間分解能が必要となる。そこで上記計測評価用システムにおいて、マスフローコントローラとバスケット鉗子一体型呼吸用流量センサとの間に切り替えバルブを挿入した。そしてこれによりステップ状の流れをセンサに入力し、センサの応答性を評価した。図 3（b）に示した応答波形からステップ入力に対するセンサの応答が 60 ms であることを確認した。一般的にヒトの呼吸周期が 3.3 s、実験動物（例えばラビットの場合）のそれは 1.0～2.0 s であることから、これらの呼吸計測に対して本呼吸計測用センサが十分な時間的追従性を有していると判断した［6］。



(a) 流速とセンサ出力との関係　　(b) ステップ入力に対する流量センサの応答波形

図 3. バスケット鉗子一体型呼吸計測用流量センサの動作特性［6］

a) 内径 4.0 mm～7.0 mm の計測チューブ内における平均流速とセンサ出力との関係を評価し、センサ出力が管内平均流速で決まることを確認した。

b) センサの追従性をステップ状の流れを用いて評価し、その結果、センサが呼吸計測に対して十分な時間応答を有していることを確認した。

2) カテーテルセンサシステムによる気道内でのその場画像および流量計測

バスケット鉗子一体型呼吸用流量センサと細径光ファイバースコープとを一つのチューブ内にタンデム実装したカテーテルセンサシステム（図 2（b））を構築し、それをラビットに適用した（図 4）。具体的には、光ファイバースコープで得られた画像をもとにファイバースコープとチューブを肺内部の気道内へ挿入し、その後、気道が気管支に分岐する手間でバスケット鉗子一体型呼吸計測用流量センサをチューブから気道内へと取り出した。そしてバスケット鉗子を拡張しバスケット鉗子一体型呼吸用流量センサを気道内に固定しその場での呼吸を計測した。図 4（b）にラビットの気道内での光ファイバースコープ画像を、図 4（c）に気道内呼吸波形を示す。図 4（c）に示すように、ラビットの生理値と同程度の呼吸周期 1.08 s の呼吸波形を得ることができた。これらの結果から、開発したカテーテルセンサシステムにて、気道内での局所的な呼吸と画像の同時計測が可能である見通しを得た［6］。

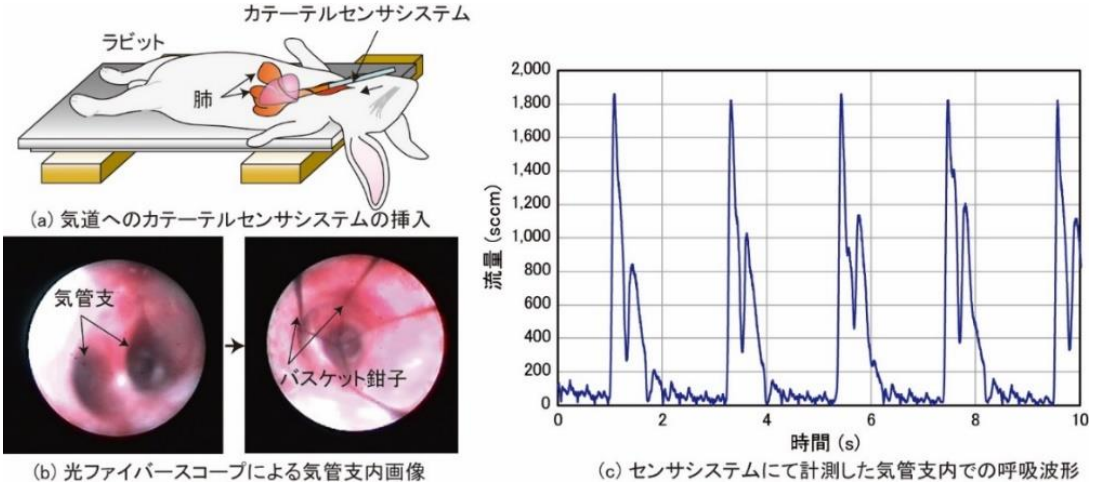


図 4. カテーテルセンサシステムによるラビットの気道内でのその場画像および流量計測［6］

a) ラビットの気道を切開しそこからカテーテルセンサシステムを挿入した。

b) カテーテルセンサシステムを気道内部に挿入しているときの様子を光ファイバースコープで確認した。

c) 気道内部での呼吸を挿入したカテーテルセンサシステムで計測評価できることを確認した。

2. カテーテルセンサシステムの高機能化ならびに拡張性の検討

本研究では、上記バスケット鉗子一体型呼吸計測用流量センサを要素技術としたカテーテルセンサシステム開発と並行して、それの次なるステップ技術として以下に示す二つの要素技術も併せて開発した。

1) フレキシブル基板上での呼吸用流量センサと信号処理回路との一体化

本テーマではカテーテルセンサシステムに用いる呼吸用流量センサの更なる高機能化を目的として、上記バスケット鉗子一体型呼吸用流量センサで用いていた熱線流速計構造とそれの信号処理回路とを同一のフィルム基板上で一体化した［7］。具体的には、フォトリソグラフィと犠牲層エッチング技術とを用いて、フレキシブルな銅張積層板上（厚さ 50 μ m のポリイミド上に厚さ 38 μ m の圧延銅箔が積層されている基板）に、熱線流速計として機能するヒータ構造（呼吸計測用センサ）と、それを一定温度で駆動する定温度駆動回路の埋め込み配線構造とを同一の基板に形成する技術を確立した。そして定温度駆動回路領域にて電子素子をはんだ実装して、フレキシブルな素材上での呼吸用流量センサとその信号処理回路との一体化が可能であることを実証した（図 5（a））。また呼吸用流量センサとチューブ構造とを同一基板上で集積化する技術も検討した［8, 9］。

2) ステント一体型呼吸用流量センサとその応用

本テーマではカテーテルセンサシステムに用いる呼吸用流量センサの別形態を追求することを目指し、ステント一体型呼吸用流量センサを研究開発した［10］。上記バスケット鉗子一体型呼吸用流量センサではバスケット鉗子構造をベースに呼吸用流量センサの挿入および気管支での固定を実現するために、気管支内におけるその場呼吸計測は一時的な計測評価法になる。そこで本テーマでは、長期に渡り気管支内でのその場呼吸計測が可能な手段として、新たにステント一体型呼吸用流量センサを提案した（図 5（b））。本ステント一体型呼吸用流量センサでは、ステント構造とチューブ状の呼吸計測用流量センサとを一体化し、ステントの拡張構造を用いて呼吸計測用流量センサが気管支空間内にて壁面と接触しないように固定する仕組みになっている（本デバイス挿入による繊毛運動の阻害を最小限にする）。図 5（b）に示すように、ステント構造を用いて呼吸計測用流量センサを内径 4.0 mm のチューブ内に固定し、かつ流量計測が可能である見通しを得た。今後は電気的な信号配線部の無線化を検討する予定である。また、本技術については、呼吸系に対する薬物副作用を長期に渡り計測できる技術（新薬開発における動物実験時）として応用展開することも可能である。

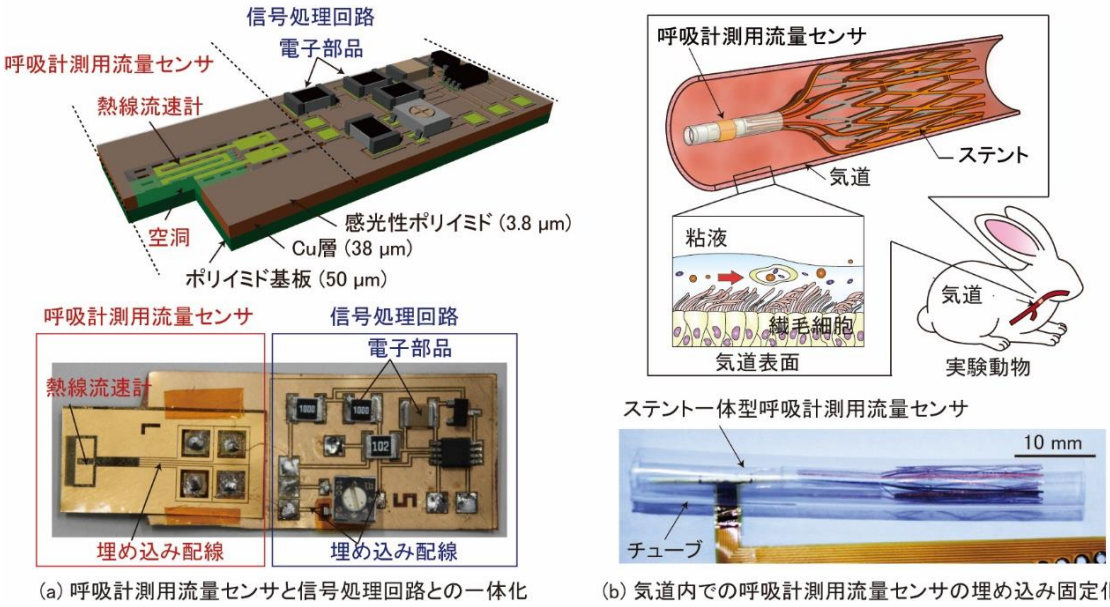


図 5. フレキシブル基板上での呼吸用センサと信号処理回路との一体化及びステント一体型呼吸用流量センサ [7, 10]

a) MEMS 加工技術を用いることで銅張積層板上での呼吸計測用流量センサとそれの信号処理回路との一体化構造が可能であることを確認した。

b) 呼吸計測用流量センサとステント構造とを組合わせることで、実験動物の気道内に留置可能なセンサデバイスが実現できることを確認した。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、名古屋大学大学院医学系研究科医療技術学専攻の川部勤教授、および広島市立大学大学院情報科学研究科医用情報科学専攻の長谷川義大講師である。

文　献

1) Chong C, Isamoto K, Toshiyoshi H. Optically modulated MEMS scanning endoscope. IEEE Photonics Technology Letters.18. 1. pp. 133-135. Jan. 1. 2006, DOI: 10.1109/LPT.2005.860050

2) Campbell PK, Jones KE., Huber RJ, Horch KW, Normann RA. A Silicon-based, three-dimensional neural interface: Manufacturing processes for an intracortical electrode array. IEEE Transactions on Biomedical Engineering. 38. 8. pp 758-768, 1991, DOI: 10.1109/10.83588.

3) Najafi K, Wise KD, Mochizuki T. A high-yield IC-compatible multichannel recording array. IEEE Trans. Electron Devices. ED-32. 7. Pp.1206-1211. 1985, DOI: 10.1109/T-ED.1985.22102.

4) Maeda Y, Okihara C, Hasegawa Y, Taniguchi K, Matsushima M, Kawabe T, Shikida M. Micro-machined catheter sensor systemaization for in-situ breathing and optical imaging measurements in bronchus region in lung system. Tech. Dig. 20th Int. Conf. Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems. Berlin. Jun. pp.2247-2250. 2019, DOI: 10.1109/TRANSDUCERS.2019.8808672

5) 前田佳史, 長谷川義大, 谷口和弘, 式田光宏, 松島充代子, 川部勤. 経気管支的に呼吸および光学画像計測を可能とする微細加工カテーテルセンサシステムに関する研究. 第 36 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム. 浜松. 19am3-PS3-29. 2019.

6) Maeda Y, Okihara C, Hasegawa Y, Taniguchi K, Matsushima M, Sugiyama T, Kawabe T, Shikida M. Catheter sensor system for in-situ breathing and optical imaging measurements at airway in inside of lung. Microsystem Technologies. Online April, 2020, DOI 10.1007/s00542-020-04843-4

7） Kato A, Fujistuna I, Hasegawa Y, Taniguchi K, K, Matsushima M, Kawabe T, Shikida M. A thermal flow sensor and its signal processing circuit integration onto flexible copper on polyimide substrate. Tech. Dig. 45th Int. Conf. Micro & Nano Engineering. Rhodes. Greece. Sep. PC62. 2019.
8） Takigawa R, Hasegawa Y, Taniguchi K, Matsushima M, Kawabe T, Shikida M. Integration of MEMS flow sensor, electrical wiring, and tube structure onto copper on polyimide substrate. Tech. Dig. 20th Int. Conf. Solid-State Sensors, Actuators and Microsystems. Berlin. Jun. pp.1631-1633. 2019, DOI: 10.1109/TRANSDUCERS.2019.8808733.
9） 瀧川流成, 長谷川義大, 谷口和弘, 式田光宏, 松島充代子, 川部 勤. 銅張積層板を用いた流路構造一体型 MEMS 流量センサの開発. 第 36 回「センサ・マイクロマシンと応用システム」 シンポジウム. 浜松. 21pm1-PS3-7.
10） 野間颯斗, 長谷川義大, 谷口和弘, 式田光宏, 松島充代子, 川部 勤. 実験動物における気道内流量計測を目的としたステント型流量センサの開発. 第36回「センサ・マイクロマシンと応用システム」シンポジウム. 浜松. 20pm2-B-1.