

20114018A

厚生労働科学研究費補助金

医療技術実用化総合研究事業

極細径光ファイバ圧力センサ

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 芳賀 洋一

平成24(2012)年 5月

目 次

I. 総括研究年度終了報告	
極細径光ファイバ圧力センサ	----- 1
芳賀 洋一	
II. 分担研究年度終了報告	
1. 極細径光ファイバ圧センサに関する研究	----- 7
齋木 佳克	
2. センサの作製、カテーテルへの実装、	----- 10
センサパッケージングの評価	
松永 忠雄、引地 広介、渋谷 美穂、西谷内 啓介	
3. 検出システムの設計および作製に関する研究	----- 23
戸津 健太郎	
4. 評価システムの作製	----- 27
太田 信	
III. 研究成果の刊行に関する一覧	----- 30
(添付) 研究発表に関する資料	

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（総括）研究報告書

極細径光ファイバ圧力センサ

研究代表者 芳賀洋一 東北大学大学院医工学研究科教授

研究要旨

本研究の目的は体内狭所での圧力測定を可能にする外径 $125\ \mu\text{m}$ の極細径光ファイバ圧力センサを低侵襲医療ツールに組み込み、その安全性と効果の評価を行い、臨床で広く用いられるデバイスとして臨床応用と実用化を加速するものである。本年度は体内挿入可能な実装、パッケージングを行うとともに、血管モデルおよび動物実験においてその有効性と安全性の確認を行った。また、センサ作製プロセスと要求仕様に合わせたシステムの最適化を行った。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

齋木佳克、東北大学大学院医学系研究科、教授

太田 信、東北大学流体科学研究所、准教授
松永忠雄、東北大学マイクロシステム融合研究開発センター、助教

戸津健太郎、東北大学マイクロシステム融合研究開発センター、准教授

A. 研究目的

本研究の目的は体内狭所での圧力測定を可能にする外径 $125\ \mu\text{m}$ の極細径光ファイバ圧力センサを低侵襲医療ツールに組み込んだ、臨床で広く用いられるデバイスとして実用化することである。圧力センサはMEMS（微小電気機械システム）技術により作製された 700nm 厚のシリコン酸化膜ダイヤフラム構造が直径 $125\ \mu\text{m}$ の光ファイバ端

面に形成されており、圧力によるダイヤフラムのたわみを白色光の干渉スペクトルの変化で検出する。今までになく小さく高性能でありながら1回のプロセスで1枚のシリコンウェハから数十万個という膨大な数のダイヤフラム構造体を得ることができる。ガイドワイヤーや細径カテーテル壁内に実装することで従来の血压センサでは挿入不可能な狭い空間に挿入できることから、動脈狭窄部の圧格差を用いて狭窄の評価を行うための被覆付きファイバ型センサ、大動脈内バルーンポンピング（IABP）の機能を損なわずに圧センサ機能を搭載すること、開胸および開腹手術の際に重要臓器へ適切な灌流量を提供するための圧センサ付き選択的臓器灌流カテーテル、本来の操作性や機能を損なわずに圧センサを搭載したガイドワイヤーやカテーテルの実現が可能となる。

今年度は主に、センサ作製について、

接合に用いる材料変更によるセンサ出力の温度に対する長期安定性の改良、製造時間短縮および接合加重最適化による歩留まり向上を目指し、センサ用検出システムについて各用途において実用的に利用できるよう改良し(臓器灌流カテーテルのための多点マルチサンプリング、FFR(冠血流予備量比)計測および IAB(血管内バルーンポンピング)用途のための平均値表示、さらにマルチサンプリングに伴う高速サンプリングなど)それぞれの動作を確認する。

センサの実装、パッケージングについては、被覆付きファイバ型センサにおいて操作性向上のための被覆構造の改良と X 線透視下における視認性確保のため Pt マーカーを搭載し、操作性と視認性を確認する。

選択的臓器灌流カテーテルにおいて 8Fr. および 4.4Fr. サイズにおいてセンサ実装を行ったカテーテルを用いた有効性の確認を行う。

また、実装したセンサの特性を評価するためモデルを用いた循環路システムの開発を引き続き行い、用途ごとの評価を行う。

臨床応用に向けて、実装・特性評価のため動物実験を重ね、問題点の抽出を行いセンサ特性と実装構造に反映させた。

B. 研究方法

1) センサ接合工程の改良

センサ出力の温度に対する長期安定性の改良、製造時間短縮および歩留まり向上を目指し、センサチップと光ファイバ端面を接合する際の接合材料変更と接合方法の改良を行った。具体的には接合材料として長時間におよぶ温度ドリフトの原因となる高分子材料(ポリイミド)に代えて、高分子材

料にみられる粘弾性が無い、金属を用いた接合に変更し、単純な構造で実現した低真空封止と相まって特性が向上する。

2) センサ用検出システムの改良

臓器灌流カテーテルのための多点マルチサンプリング、FFR 計測および IABP 用途のための平均値表示、およびマルチサンプリングに伴う高速サンプリングなど、各用途において実用的に利用できるよう改良を行った。多点マルチサンプリングを実現するために、本研究では 1×4 光ファイバスイッチを採用し 4 チャンネルの同時計測システムを構築した。平均値表示のために圧力波形の測定と同時に移動平均処理を行い圧力波形と平均値を同時に表示するシステムとした。高速サンプリング実現のために従来の CCD ILX551(最大サンプリングレート 1ksps)よりも高速動作可能な DALSA 製 IL-C6-2048 を用いた検出器を試作した。

3) センサの実装、パッケージングおよびその評価

FFR 用途の被覆付きファイバ型センサについて、昨年度まで、光ファイバにテフロン(PTFE)製の熱収縮チューブを被覆したものを用いていたが、一方、上述したデバイス構造では、挿入に①導入用ガイドワイヤー挿入、②マイクロカテーテル挿入、③導入用ガイドワイヤー抜去、④被覆付きファイバ型センサ挿入、の手順で行う際においても挿入性(プッシュビリティー)が弱く、冠動脈や腎動脈における用途ごとの先端柔軟性と長さが最適化されていなかった。これを解決する新たな被覆構造として、先端から数十 cm は血管内での追従性を考慮してステンレス製のコイルおよび熱収縮チューブで被覆し、その近位側は挿入性を考慮し

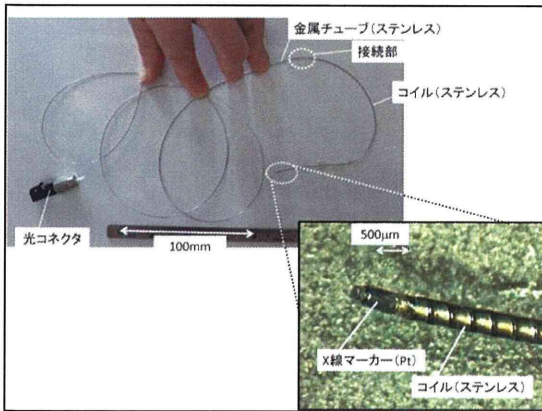


図1 試作した被覆付きファイバ

てステンレス製のパイプを用いて被覆した。さらに X 線透視下における視認性確保のため Pt マーカーを搭載し先端柔軟部とともに熱収縮チューブを用いて被覆した(図1)

。試作したデバイスを、モデルを用いた循環路システムを用いて狭窄部における圧センサとしての特性を確認するとともに、カテーテルを曲げて固定した挿入性評価モデルと、ブタを用いた動物実験により操作性と安全性、および X 線透視下における視認性を確認する。

選択的臓器灌流カテーテルにおいてセンサ実装を行った 8Fr.および 4.4Fr. サイズカテーテルを、ターゲットとするブタの血管に挿入し、血液ポンプを用いて体外からの液体還流を行い、経時的に還流量を変化させることで、測定される圧力の変化を観察する。さらに全身へパリン化した状態で長時間留置による血栓付着を評価する。

C. 研究結果

1) センサ接合工程の改良

金属接合されたセンサとの長期温度特性では、従来のポリイミド樹脂接合でみられた温度変化に伴う長時間に渡る出力の変動はみられず、またファイバとセンサチップ

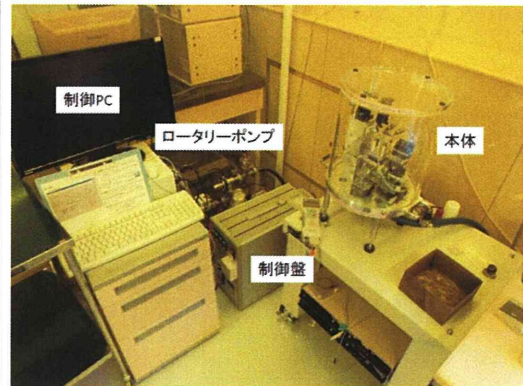


図2 試作した接合装置

の押しつけ力を制御し定量的な接合工程を実施することで接合工程の歩留りが大幅に向上した(図2)。

2) センサ用検出システムの改良

臓器灌流カテーテルのための多点マルチサンプリングにおいて、チャンネルの切り替えに要する時間は 5 ms であり理論上の最大サンプリングレートは 0.2 ksp/s に限定されるが、選択的臓器灌流用カテーテル用としては十分な値であった。用いたスイッチは安価で、シリアル通信によるチャンネルの切り替えが可能であるなどの利点を持つ。

平均値表示について、5段階の重み付き移動平均法を採用することで、タイムラグを抑えつつ十分な平均化を行うことに成功した。試作した高速サンプリング装置を評価したところ、高速でのサンプリング可能である反面、感度が従来の分光器に劣り、現状では露光時間を長くする必要がある。

3) 被覆付き光ファイバ型センサ

モデルを用いた循環路システムを用いて狭窄部における圧センサとしての特性を評価したところ、狭窄部前後で圧力値が明らかに変化し被覆付光ファイバ圧力センサで測定した圧力は比較用の圧力センサの値とよく一致した。さらにカテーテルを曲げて

固定した挿入性評価モデルに挿入し、速やかに目的部位まで挿入可能なプッシュビリティがあることを確認した。本センサを到達部位まで挿入後にブタの冠動脈内の血圧を測定した。有意な狭窄がなかったため FFR 測定は行っていないが、測定された圧力波形から試作した被覆付光ファイバ圧力センサは体内においても圧力の測定に問題がないことが確認できた。大腿動脈から冠動脈までデバイスを誘導する操作を 10 回繰り返したが、デバイスの破損を認めず、明らかな血栓の付着も認めなかった。X 線透視下において先端に装着した Pt マーカーの良好な視認性を確認できた。

4) 選択的臓器灌流カテーテル

ローラーポンプを使用しているため、そのままの出力では圧力値が上下に振動するが、平均値表示により振動が除去され、基準センサと比較した値と一致し一定であった。全身ヘパリン化したブタの頸動脈、腹部大動脈に 4.4Fr および 8Fr 搭載臓器灌流カテーテルをそれぞれカニューレションした。各血管において還流量を増加させると、頸動脈に挿入したカテーテル(4.4Fr)において、腹部大動脈に挿入したカテーテル(8Fr)よりも測定される圧力値の上昇が著しかった(図 3, 図 4)。また、長時間留置後にカテーテル先端の観察を行ったが、明らかな血栓の付着などを認めなかった。

D. 考察

接合加重最適化による歩留まり向上について、これまで接合荷重は手動ステージを用いて、その変位量だけで行っていた。過度の接合荷重は接合層を不均一につぶしてしまう原因になり接合荷重が不足すると逆にセンサチップの接合が不十分であり、平

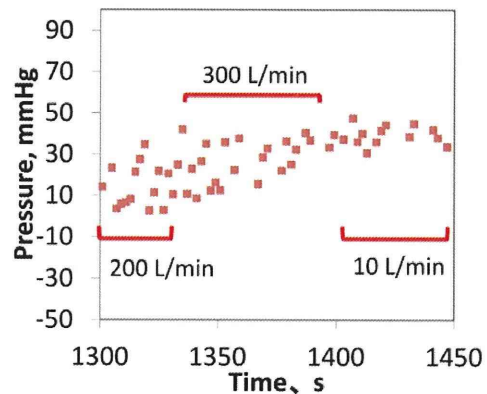


図 3 腹部大動脈に留置した 8Fr 臓器還流カテーテルの還流量と圧力変化

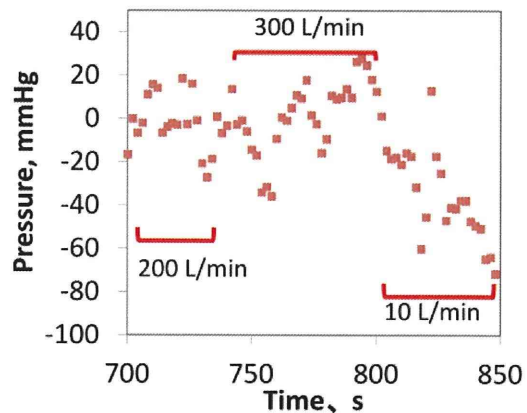


図 4 頸動脈に留置した 4.4Fr 臓器還流カテーテルの還流量と圧力変化

行度に影響をおよぼしてしまう。荷重一定で接合を進めることでこれらの問題を解決できたと考えられる。

センサ用検出システムの改良について臓器灌流カテーテルのための多点マルチサンプリング、FFR 計測および IABP 用途のための平均値表示について目的を達成することができたが、高速サンプリングについて DALSA 製リニア CCD IL-C6-2048 を用いた検出器では、光源の光量が足りず高速サン

プリングは実現されていない。今回用いたLEDは1Wタイプである。現在は3W~5Wを超えるパワーLEDが市販されているため、これを用いることで十分な光量を確保できると考えられる。また、レンズなど光学系を改良し効率良く光ファイバに入射することも有効である。

被覆付き光ファイバ型センサについて今回の試作では柔軟部のコイル外側を更にテフロン製の熱収縮チューブで被覆したが、これを樹脂などのコーティングに変えることで外径は260 μm より細くすることが可能であり、より狭窄度の高い部位への適用対象が広がると期待される。

光ファイバ圧力センサと体外の検出器の接続に用いる光コネクタについて細径化を進めており、これにより被覆付光ファイバ圧力センサを体内に残した状態でバルーンカテーテルなどをオンザワイヤーで患部まで挿入することが可能になり、例えば圧力を測定しながら血管形成術を行うことで適切なエンドポイントを把握しながら手技を行うことが可能になると期待できる。

選択的臓器灌流カテーテルについてセンサ実装位置にばらつきがあったが、これはセンサがあまりにも細く、センサの位置確認が目視では難しかったためである。量産などの工程検討時には、実体顕微鏡下で組立が可能な治具や、センサ先端に色付などのマーキング処理で対応可能であると考えられる。センサ先端部にはシリコン樹脂がコーティングされており、今回の評価では問題にならなかったが、厚さのばらつきによる圧ダンピングが懸念されるため、量産工程では安定した塗布厚さの工程が求められる。動物実験において実際の臨床使用に近

い状況での実験を行ったが、4.4Frと8Frの臓器還流カテーテルにおいて、還流量を増加させた際に、4.4Frで測定される圧力値の上昇が著しかった。これは、頸動脈と腹部大動脈の還流域を反映しており、還流量が同等の場合、還流域が小さい領域に還流するカテーテルで測定される圧力値の上昇は大きい。今回の実験では、この事実を正確に反映した結果が得られ、今後の臨床使用における適正な還流量維持に大いに役立つと考えられる。

E. 結論

臨床への応用へ向けてセンサ構造と作製方法の改良、計測システムの機能付加と最適化、モデル実験と動物実験による効果の確認と安全性の確認を行った。センサの温度特性が改善され、安定して短時間に歩留まり良く作成が可能になるとともに、それぞれの具体的な用途に向けた計測システムの改良により、臨床の医師でも容易に操作、計測できるシステムとなった。被覆付光ファイバ圧力センサは、生体内の血管内において、鋭敏で精緻な血圧測定が可能であり、デバイス自体の耐久性や抗血栓性などの性能評価も確認できた。光ファイバ圧力センサ搭載臓器還流カテーテルは、還流量と還流域との関係を鋭敏に数値化しており、十分な還流性能を保持したまま、圧モニター下の調整還流が実現できた。

臨床評価へ向けた準備が進行中であり、効果と安全性確認の準備がほぼ完了したことから今後臨床応用へ向けて多くの成果を挙げることができると期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

引地広介, 松永忠雄, 戸津健太郎, 早津幸弘, 佐藤充, 清水康弘, 太田信, 齋木佳克, 芳賀洋一: 極細径光ファイバ圧力センサを用いた血管内狭窄の評価, 生体医工学, (投稿中)

2. 学会発表

Shuya Shida, Hiroyuki Kosukegawa, Makoto Ohta, Development of a methodology for adaptation of refractive index under controlling kinematic viscosity for PIV, IMECE2011-64388, Colorad, 2011. 11. 11-15

引地広介, 松永忠雄, 早津幸弘, 佐藤 充, 深谷昌宏, 飯沼貴章, 太田 信, 齋木佳克, 芳賀洋一, “細径光ファイバ圧力センサを用いた灌流圧測定機能を有する臓器灌流カテーター,” 第 51 回日本生体医工学会大会, 2012 年 5 月 10-12 日, 03-07-5

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

極細径光ファイバ圧力センサに関する研究

研究分担者 齋木佳克 東北大学大学院医学系研究科教授

研究要旨

光ファイバ圧力センサの臨床応用に向けて、実装・特性評価のため動物実験を重ね、問題点の抽出を行った。抽出された問題点を考慮し、より臨床応用に最適化されるようデバイスの改良を行った。その結果、血圧以外の影響を最小限とする設計に改良することで、いずれの仕様においてもより精密な圧測定性能と実装カテーテルの操作性の保持を実現させた。これにより、使用目的である FFR 測定ならびに末梢循環灌流調節が十分に可能であることが示された。

A. 研究目的

当該センサの応用用途ごとの仕様設定を進め、実現可能なマイクロデバイス・システムの開発を行う。さらに動物実験を行い当該デバイスの臨床応用へ向けたデバイスの実装、特性評価、安全性評価などを行うことを目的とする。

平成 23 年度は微細加工技術を用いて作成された極細径光ファイバ圧力センサを用いて、応用用途ごとのより臨床に適した仕様設定を行った。さらに開発したデバイスを用いて動物実験を行い、問題点を抽出、フィードバックを行うことで、最適化されたデバイスの作成へと繋げた。具体的には

- 1) より大型の動物（体重 40kg 前後のブタ）を用いて実験を行い、臨床における使用状況と近似した状態で評価する。
- 2) 臨床で使用される周辺機器（輸液ポンプ、人工呼吸器、その他モニター類）を実際の使用状況を考慮し配置し、デ

バイスの操作性や耐久性ならびに周辺機器のデバイスへの影響なども含め、デバイスの総合的な評価を行い、臨床応用へと繋げる。

B. 研究方法

1) 被覆付光ファイバ圧力センサ評価のための動物実験モデル

前年度は大腿動脈を露出し狭窄部を作成し、デバイスの引き抜きで圧力変化を観察する実験を行った。平成 23 年度は実際のデバイスの使用方法を考慮して、ブタの大腿動脈に 5Fr のシースを留置し、その上でデバイスを操作し実験を行った。さらに透視装置を用いて、デバイスを冠動脈などに誘導し、実際の圧力測定に加え、操作性や耐久性、ファイバの視認性、抗血栓性を評価する。

2) 光ファイバ圧力センサ搭載臓器還流カテーテルのための動物実験モデル

ターゲットとするブタの血管にデバイスを

カニューレションし、血液ポンプを用いて体外からの液体還流を行い、経時的に還流量を変化させることで、測定される圧力の変化を観察する。また、全身へパリン化した状態で、デバイスを長時間留置し、デバイス先端の抗血栓性を評価する。

C. 研究結果

1) 被覆付光ファイバ圧力センサ

開発初期のデバイスを用いた実験では、挿入や体外での取り回しの際に、圧力センサが破損する事例が相次いだ。しかし、先端から約 20 cm までをコイルで、先端から 20 cm 以降は金属パイプで補強することにより、多様な血管形状への追従性を維持したまま、デバイスの耐久性を向上させることができた。さらに、先端付近に Pt のマーカを固定し、良好な視認性を確認できた。また、冠動脈へデバイスを誘導する際は、マイクロカテーテルを先行させることで、デバイス破損のリスクを低減させることができた。実際に、大腿動脈から冠動脈までデバイスを誘導する操作を 10 回繰り返したが、デバイスの破損を認めず、明らかな血栓の付着も認めなかった。さらに、先端をコイル補強した設計においても、鋭敏に変化する圧力を、リアルタイムで計測し得た。

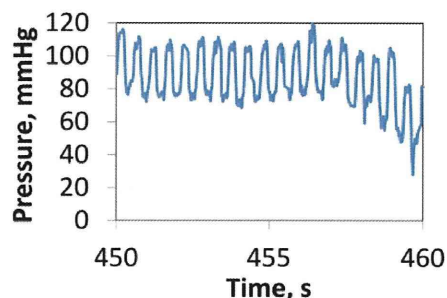


図 1. 被覆付光ファイバ圧力センサの生体内圧力測定結果

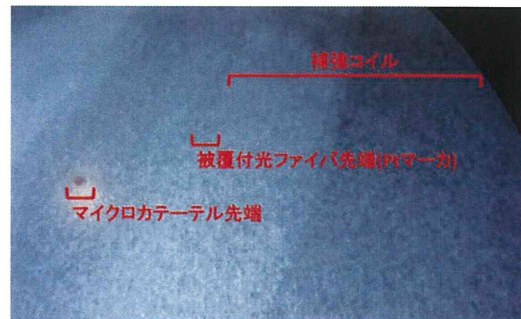


図 2. 透視下でのデバイス視認性評価

2) 光ファイバ圧力センサ搭載臓器還流カテーテル

全身へパリン化した後、ブタの頸動脈、腹部大動脈にそれぞれ光ファイバ圧力センサ搭載臓器還流カテーテルをカニューレションした。各血管において還流量を増加させると、頸動脈に挿入したカテーテル(4.4Fr)において、腹部大動脈に挿入したカテーテル(8Fr)よりも測定される圧力値の上昇が著しかった。また、長時間留置後にカテーテル先端の観察を行ったが、明らかな血栓の付着などを認めなかった。

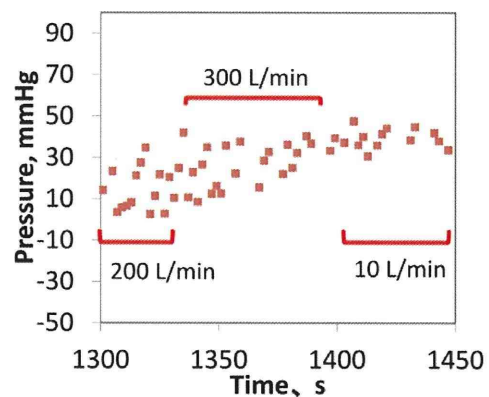


図 3. 腹部大動脈に留置した 8Fr 臓器還流カテーテルの還流量と圧力変化

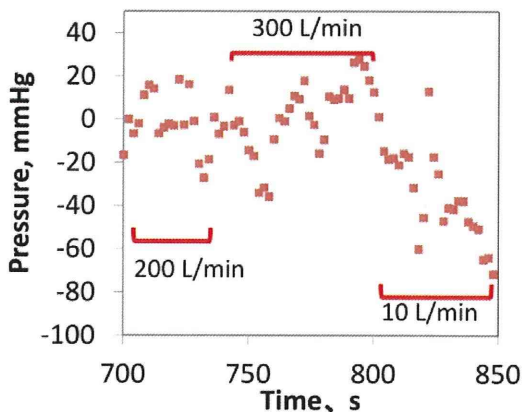


図4. 頸動脈に留置した4.4Fr臓器還流カテーテルの還流量と圧力変化

D. 考察

実験1)により、臨床使用に即したデバイスの設計・改良を行うことが出来た。特にデバイスの補強において、血管形状への追従性を維持したまま、耐久性の向上を得ることができ、前年度の実験では得られなかった耐久性と安全性の評価を十分に行うことが出来た。

実験2)では、実際の臨床使用に近い状況での実験を行ったが、4.4Frと8Frの臓器還流カテーテルにおいて、還流量を増加させた際に、4.4Frで測定される圧力値の上昇が著しかった。これは、頸動脈と腹部大動脈の還流域を反映しており、還流量が同等の場合、還流域が小さい領域に還流するカテーテルで測定される圧力値の上昇は大きい。今回の実験では、この事実を正確に反映した結果が得られ、今後の臨床使用における適正な還流量決定に大いに役立つと考えられる。

E. 結論

1) 被覆付光ファイバ圧力センサは、生体内の血管内において、鋭敏で精緻な血圧測定

が可能であり、デバイス自体の耐久性や抗血栓性などの性能評価も確認できた。

2) 実装された光ファイバ圧力センサ搭載臓器還流カテーテルは、還流量と還流域との関係を鋭敏に数値化しており、十分な還流性能を保持したまま、圧モニター下の調整還流が実現できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療技術実用化総合研究事業）
（分担）研究報告書

センサの作製、カテーテルへの実装、センサパッケージングの評価

研究分担者 松永忠雄 東北大学マイクロシステム融合研究開発センター 助教
引地広介 東北大学大学院医工学研究科 研究員
渋谷美穂 東北大学大学院医工学研究科 研究員
西谷内啓介 東北大学大学院医工学研究科 研究補助員

研究要旨

極細径光ファイバ圧力センサの臨床応用のために、センサの温度特性改善、安定供給、および実装構造、その特性について開発を進めた。その結果、特性改善を行ったセンサの安定供給が可能になった。また、実装については簡易な構成をした被覆付き光圧センサと、医療機器メーカーとともに選択的臓器灌流カテーテルの試作、特性評価を行った。その結果、実装時の細径化やセンサ特性が医療応用に対して有効であることが示された。

A. 研究目的

本研究の目的は体内狭所での圧力測定を可能にする外径 125 μm の極細径光ファイバ圧力センサを低侵襲医療ツールに組み込んだ、臨床で広く用いられるデバイスとして実用化することであり、本分担研究では、光ファイバ圧力センサを様々な医療機器へパッケージングした際の医療器具としての安全性評価を行う。また、臨床応用のための動物実験などでのデータ取得のために、光ファイバ圧力センサの特性改善や安定供給のため工程改善についても検討し、当該研究を遂行する。

B. 研究方法

我々はこれまでセンサの特性改善、および安定供給のためのセンサチップ製造プロ

セス見直しを検討し、センサ試作を継続して行ってきており、検討した結果が有効であったことを報告してきた。

当該年度は、昨年度より継続している光ファイバ圧力センサ特性（温度特性）の更なる改善、およびセンサ安定供給するための製造時間の短縮について開発を行う。

また、光ファイバ圧力センサを「被覆付きファイバ」と人工心肺装置を使った大動脈置換術などの際に利用する「圧センサを搭載した選択的臓器灌流カテーテル」について行い、その有効性の検証と安全性評価を行う。

具体的には以下の内容で、評価を行った。

1) センサ特性（温度特性）改善

・医療用の圧力センサは長時間連続使用することが想定されるため、温度に対する

安定性も重要であり、温度変化に対する出力のドリフト現象を極力抑える必要がある。昨年度までは温度サイクルをセンサに加えることで熱応力を緩和し、温度特性の向上を行った。その結果、印加した温度サイクルの範囲では安定した特性を示すが、それ以外の範囲では温度に対するセンサの出力（ダイアフラムと光ファイバのギャップ長）が安定するまで数時間を要してしまう。その原因として、シリコン酸化膜製のダイアフラムと光ファイバとの接合層に用いているポリミド（図 B-1-1）の粘弾性によるものと考えられる。このことから、接合層を粘弾性が無い金属を用いた接合に変更することで、温度ドリフトを改善し、その特性を評価する。

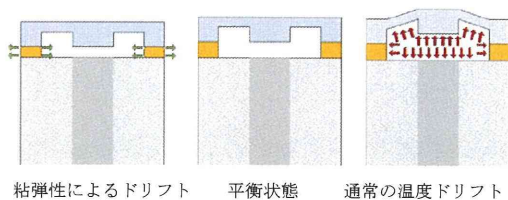


図 B-1-1 センサ温度ドリフト

2) センサの安定供給のための製造時間短縮

- 当該センサの製造工程は大きく分けるとセンサチップ製造工程、およびセンサチップをハーフミラーが成膜された光ファイバとの接合工程である。センサチップの製造工程は半導体微細加工技術を応用した MEMS(微小電気機械システム)技術で一括製造が可能である(例えば 4 インチシリコンウエハー上に 10 万個作製される)ため、安定供給に適している。

一方でセンサチップと光ファイバの接合は図 B-2-1 に示すように、加熱されたガラスキャピラリ内でチップとファイバを押しつけながら接合を行う。本接合工程は 1 本ずつの組立工程となるためセンサを複数本作製する上でボトルネックになる。その対策として、接合時間の短縮、および接合歩留まりを向上する

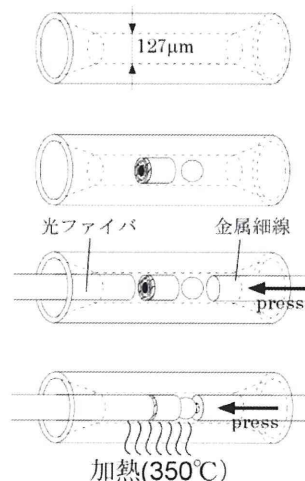


図 B-2-1 センサ接合工程

検討を行う。

- 被覆付きファイバの実装、有効性確認、および安全性評価
 - 光ファイバ圧力センサは直径 125 μm と細径であり、細い血管内でもセンサ自体が血液の流れを阻害することなく圧力を測定することができるため、体内狭所、例えば冠動脈や腎動脈、末梢動脈の狭窄部前後における圧力の変化量の測定や、小児や小動物の血管内圧力の測定を可能にするなどの特徴がある。しかし、光ファイバ圧力センサに用いられている石英系の光ファイバは脆性材料であり、かつ外径が 125 μm と細いため、過負荷がかかった際に折れる可

能性がある。そのため単独で体内に挿入することは危険であり、また光ファイバ単体では血栓が付着する恐れもあるため、補強やコーティングが必要である。加えて体内狭所の圧力測定を実現するためには、外径が細いまま体内へ挿入可能な耐久性を持たせることが重要となる。しかし、単独ではガイドワイヤーほどの良好な操作性を得ることはできず、市販のガイドワイヤーとマイクロカテーテルを併用した挿入手技を用いて目的地まで導く必要があるため、昨年度に本挿入手技を提案した。この手技では部品点数の増加に伴うコスト上昇が懸念されるが、センサを実装した構造を単純にすることで、既存の圧力センサ機能付きのガイドワイヤー（Volcano社のComboWire[®]など）に比べて低コストで製作可能であり、より細径にすることも将来的には可能と考えている。

当該事業では医療分野への本センサ実用化のために、血管狭窄部前後の圧較差を定量的に表す FFR（Fractional Flow Reserve, 冠血流予備量比）計測が可能でデバイスを開発してきた。

昨年度まで、光ファイバ圧力センサにテフロン(PTFE)製の熱収縮チューブを被覆した被覆付光ファイバ圧力センサを試作し、FFR 計測を行い、その有効性について確認した。

一方、上述したデバイス構造では、挿入に①導入用ガイドワイヤー挿入、②マイクロカテーテル挿入、③導入用ガイドワイヤー抜去、④被覆付きファイバ型センサ挿入、の手順で行う際にお

いても挿入性(プッシュビリティ)が弱く、冠動脈や腎動脈における用途ごとの先端柔軟(フロッピー)部長さが最適化されていなかった。

そこで当該年度では、これらの問題を解決するために図B-3-1に示すように、光ファイバの先端から数十 cm は血管内での追従性を考慮してステンレス製のコイルおよび熱収縮チューブで被覆しており、その後方は挿入性を考慮してステンレス製のパイプに通してある構造を試作する。試作したデバイスを用い、血管内狭窄モデルを用いて FFR 計測の有効性について確認を行う。その後、ブタを用いた動物実験を行い、生体内での被覆付きファイバの特性を評価する。加えて、安全性の評価として X 線透視下における光ファイバ先端の視認性および操作性の評価を行う。

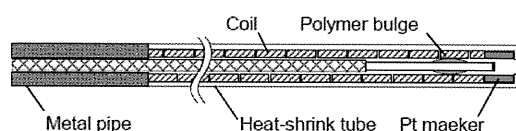


図 B-3-1 被覆付きファイバ構造図

4) 選択的臓器灌流カテーテルへのセンサ実装、有効性確認、安全性評価

- ・大動脈置換術など大動脈の血流を一時的に遮断する手術中では、各臓器が虚血することを予防するため枝分かれした動脈に対して人工心肺からそれぞれ個別に血液を灌流し臓器虚血を予防する必要がある。この際、カテーテル先端部の灌流圧力を測定することで灌流が正しく行われていることを確認することができる。従来は、灌流用のメイ

ンルーメンとは別に設けた圧力測定用のルーメンを液体で満たすことでカテーテル先端部の圧力を外部へ導き、外部におかれた圧力センサで圧力を測定する手法が一般的であった。しかし、細径のカテーテルでは圧力伝達用のルーメンを設けると十分な灌流流量を確保することが難しくなるため、灌流圧力は不可能であった。そのため、枝分かれした各動脈への流路抵抗が著しく異なる場合、カテ先端が血管壁にぶつかってしまっている場合やカテ先端に血栓が詰まってしまった場合などは正しく灌流出来ていない危険性がある。

本研究で用いる光ファイバ圧力センサは外径が細いため、メインルーメンの断面積を確保したまま圧力の測定機能を付加することができ、細径の灌流用カテーテルに搭載しても十分な灌流流量を確保することが可能である。また、従来の液体で満たした圧力測定用のルーメンを通して外部の圧力センサで圧力を測定する手法では、流路や圧力センサ内の気泡の影響や流路の変形による力のダンピングのために圧力することができなくなる恐れがあった。これに対し、ファイバ圧力センサではカテーテル先端におかれたセンサ部で直接的に灌流圧力を測定することが可能である利点がある。また、センサは細径であるため、圧計測のために確保している圧ルーメンを細径化でき、その結果、灌流に使用するメインルーメンの径を大きくできる利点もある。

本研究では光ファイバ圧力センサを搭載した 8Fr.および 4.4Fr.の臓器灌流

量カテーテルについて試作を行った。それぞれの構造を図 B-4-1 に示す。

4.4Fr. カテーテル (図 B-4-1(a)) は、バルーンルーメン内に光ファイバ圧力センサを通しているためメインルーメンの流路断面積は減少しない。センサ部はエラストマーによってカテーテル側面に固定されているため、過負荷がかかってもセンサが脱離することなく、またセンサ部に血栓が付着することを防いでいる。

8Fr. カテーテル (同図(b)) では、光ファイバ圧力センサのセンサ部をシリコーンゴムで薄くコーティングし、センサの破損と血栓の付着を防いでいる、光ファイバ圧力センサを通すためのルーメンを別に設けているが、光ファイバ圧力センサは十分に細いため必要な灌流流量を確保することができる。

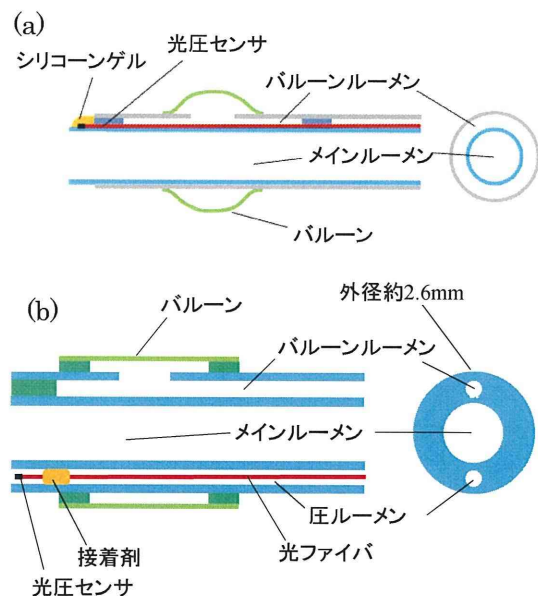


図 B-4-1 選択的臓器灌流カテーテル、4.4Fr.(a)、8Fr.(b)

C. 研究結果

1) センサ特性（温度特性）改善

- ・金属接合の構造を図 C-1-1 に示す。

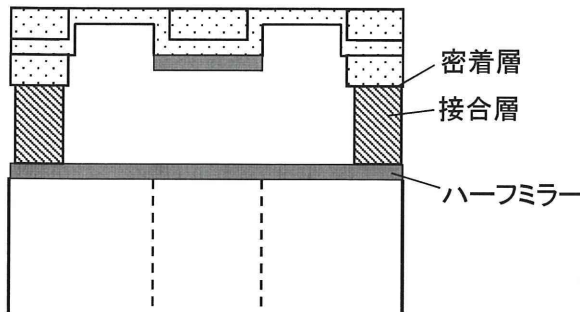


図 C-1-1 金属接合を用いたセンサ

光ファイバには光干渉のためのハーフミラーを形成した。接合したセンサチップと光ファイバ界面を図 C-1-2 に示す。

金属接合されたセンサとの長期温度特性を C-1-3 に示す。比較のために図 C-1-4 には樹脂接合の長期温度特性を示す。樹脂接合では温度を変化させ始めのセンサギャップが安定するための変化が明らかに観られるが、金属接合を行ったセンサの長期温度特性ではその現象は無いことがわかる。

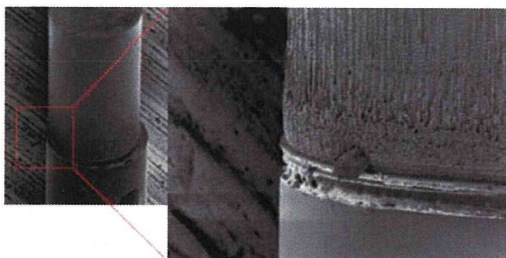
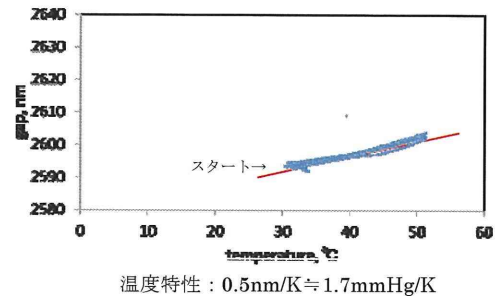


図 C-1-2 金属接合を用いた接合界面

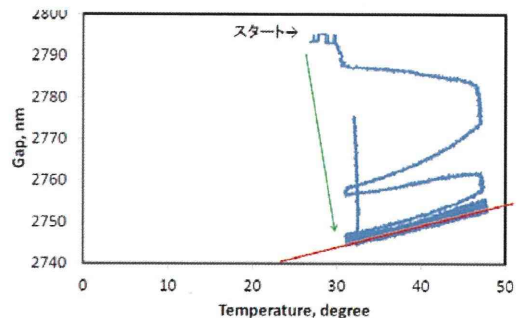
2) センサの安定供給、および製造時間の短縮

- ・接合時間短縮と接合歩留まりの向上のために、接合装置を試作した (図 C-2-1)。



温度特性: $0.5\text{nm/K} \approx 1.7\text{mmHg/K}$

図 C-1-3 金属接合の温度特性



温度特性: $0.6\text{nm/K} \approx 2\text{mmHg/K}$

図 C-1-4 樹脂接合の温度特性

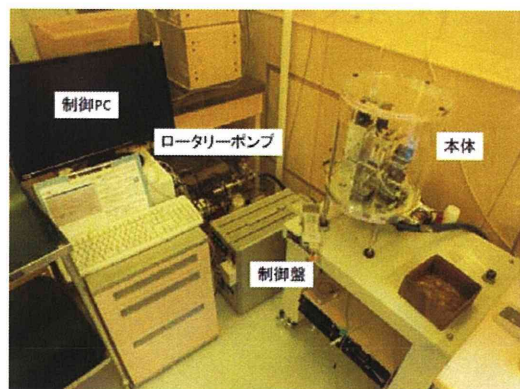


図 C-2-1 試作した接合装置

本装置は真空チャンバー内に設置された接合部本体、真空チャンバー内の圧力を制御するためのロータリーポンプ、接合部本体およびロータリーポンプを制御するための制御 PC で構成される。真空チャンバー内には接合機構が設置されている。接合時間の短縮のために、加熱接合するためのステージを小型化することで熱容量を小さくすることで

加熱時間を短縮した。また、接合後に加熱されたステージを急冷するための急冷機構を設置した。急冷機構はステージにエアパイプを溶接し、パイプ内に圧縮空気を掃気する構造になっている。その結果、これまで昇温/降温に要していた時間（2 時間）を半分以上に低減することが出来た。

接合工程の歩留り向上のためにファイバとセンサチップの押しつけ力を制御し定量的な接合工程を実施した。具体的には、押しつけ力をフォースゲージで計測し、その力が設定した一定量になるよう精密自動ステージでフィードバックしながら制御した。この構成により歩留まりが約 8 割上がった。

3) 被覆付きファイバの実装、有効性確認、および安全性評価

図 B-3-1 に示した被覆付きファイバを、外径 0.014 インチ (360 μ m) 以下を目標として試作した。使用した光ファイバは外径 150 μ m のポリイミド樹脂製のジャケットで補強されており、センサチップが接合されている先端から約 5mm のみファイバ石英部が露出している。本デバイス先端から数 10cm 程度が追従性を重視した柔軟部とし、それより近位側はプッシュビリティーを持たせるため、ステンレス(SUS304)製のパイプに通してある。柔軟部は厚さ 50 μ m、幅 300 μ m のステンレス(SUS 304)製角断面線を用いたコイルで光圧センサを補強し、血管内でのすべりをよくするためコイルの外側からテフロン性の熱収縮チューブで被覆されている。

先端部には X 線透視下での使用を考慮して Pt 製のパイプ状マーカ(直径 250 μ m、長さ 0.5mm)が固定されている。光ファイバのセンサ部近傍には、柔軟部が屈曲した際にもセンサが中心位置を保つためのエポキシ樹脂が塗布されている。また、センサ部に血栓の付着を防ぐため、センサ部にはデュロ硬度 25 のシリコーンゴム(PDMS)が数 μ m 程度コーティングされている。

プッシュビリティーを持たせるための近位側の SUS 製パイプは外径 360 μ m、内径 180 μ m であり、柔軟部のコイルと本パイプの接続部は鉛フリーはんだでロウ付けされている。試作した被覆付きファイバを図 C-3-1 に示す。

・試作した被覆付きファイバ、および平成 23 年度、分担研究「検出システムの設計および作製に関する研究、戸津」にて開発した検出システムを用いて、図 C-3-2 に示す血管内狭窄モデルを用いた圧力の測定試験装置を作製し (H22 年度、分担研究「評価システムの作製」、太田)、FFR 測定の有効性を確認した。冠動脈の血流を再現するために心臓の拍動を模したハーバード拍動流ポンプを使用した。最高血圧と最低血圧の格差は流路に設けた複数の絞りで調整し、平均圧力はタンクの高さで調整している。使用した血管内狭窄モデルは、冠動脈 90%狭窄モデルをシリコーンゴムで作製した。狭窄部上流で流路を分岐させ、カテーテルおよび被覆付光ファイバ圧力センサの挿入口となる血管シースを繋いでいる。狭窄部の前後には校正済みの圧力センサを

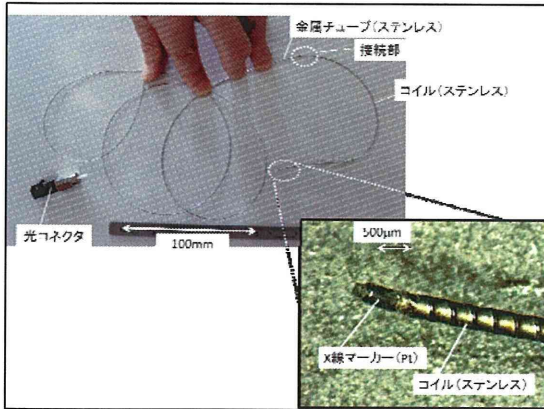


図 C-3-1 試作した被覆付きファイバ

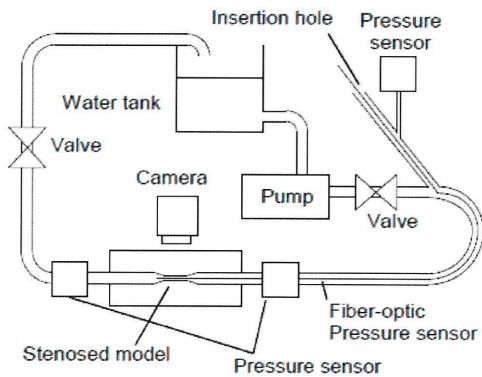


図 C-3-2 FFR 測定系

配置してあり、この圧力測定値と比較することで被覆付光ファイバ圧力センサの動特性を評価する。

被覆付光ファイバ圧力センサのセンサ内部は温度特性を向上させるため既述したように真空に封止されており、真空との圧力差を計測する絶対圧計測が可能な圧力センサとなっている。これに対し、一般的な圧力センサは大気圧との差(ゲージ圧)を測定するため、大気圧が変動すると両者の圧力値には差が生じる。したがって、FFR 測定試験の前には既知の血圧に対して光ファイバ圧力センサの測定値を同期させる必要がある。本研究では血管シースから挿入した親カテーテルの先端圧力を手

元側の側孔を通して校正用の圧力センサで計測し、これと側孔付近に先端部を置いた光ファイバ圧力センサの圧力を同期(校正)させた後、使用した。血管内狭窄部までのセンサの挿入には図 C-3-3 に示す挿入手技を用いた。

まず、一般的なガイドワイヤーを用い狭窄部の先までマイクロカテーテルを導く。次に、ガイドワイヤーを抜き去り、被覆付光ファイバ圧力センサを狭窄部の先まで挿入する。被覆付光ファイバ圧力センサを狭窄部の先に残したままマイクロカテーテルを引くことで、被覆付光ファイバ圧力センサのみを狭窄部の先に残すことができる。こ

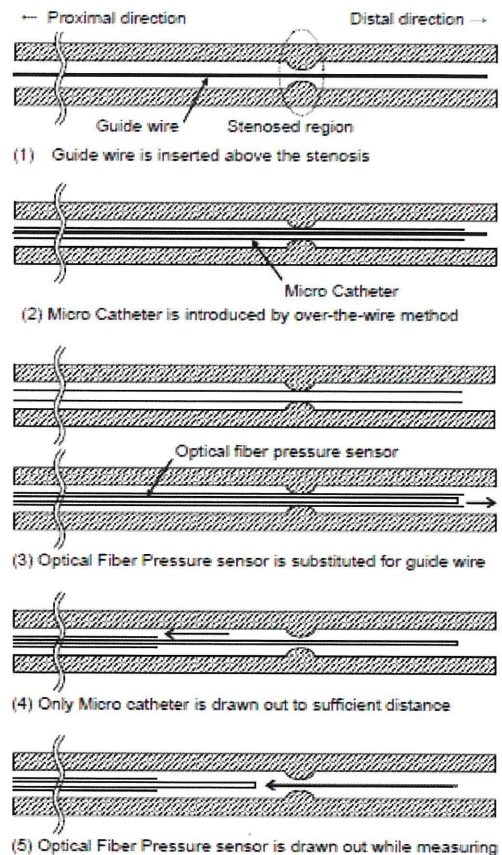


図 C-3-3 挿入手技

の手法は、被覆付光ファイバ圧力センサ挿入時は常にマイクロカテーテルが最外装となり保護されているため、複雑に屈曲した血管内でも安全に挿入することが可能である。

FFR 測定時は 0.5 mm/sec の一定速度でセンサを引き抜きながら出力データを保存している。

測定した圧力波形および FFR 値を図 C-3-4 に示す。狭窄部前後で圧力値が明らかに変化していることがわかる。また、被覆付光ファイバ圧力センサで測定した圧力は比較用の圧力センサの値とよく一致した。この測定結果から求めた FFR 値は約 0.80 であった。

・動物実験を行い、生体内での被覆付光ファイバの圧力計測を行った。加えて、安全性の評価として操作性の評価を行った。なお、動物実験は本学倫理委員

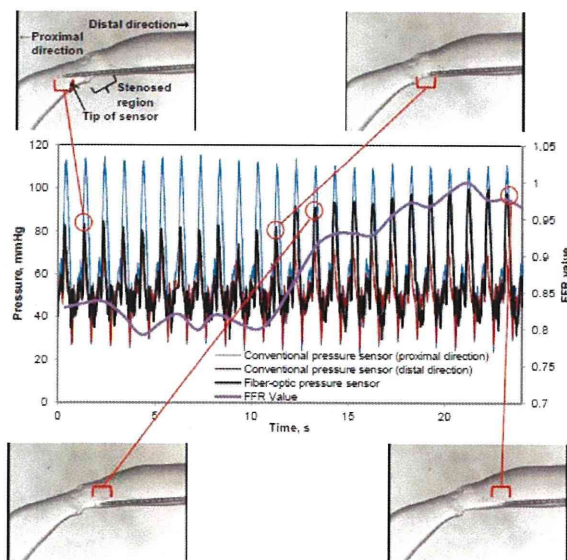


図 C-3-4 FFR 計測結果

会の承認を得た上でを行っている。

挿入に際してマイクロカテーテルはガイドワイヤを用いてオーバーザワイヤで挿入する一般的な手法で挿入した。被覆付光ファイバ圧力センサは既に病変部まで到達済みのマイクロカテーテルの中を進めればよいため、被覆付光ファイバ圧力センサの挿入は安全に行えることを確認した。本センサを到達部位まで挿入後にブタの冠動脈内の血圧を測定した。その結果を図 C-3-5 に示す。

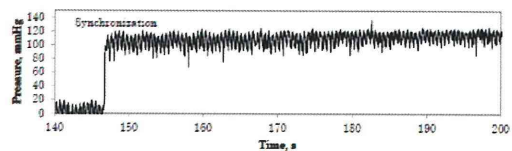


図 C-3-5 動物血管内圧力計測結果

測定前には血管モデル試験の時と同様に親カテーテルの先端圧と同期させた。この測定に用いたブタの冠動脈には有意な狭窄がなかったため FFR 測定は行っていないが、測定された圧力波形から試作した被覆付光ファイバ圧力センサは体内においても圧力の測定に問題がないことが確認出来た。被覆付光ファイバ圧力センサの耐久性を評価するためにセンサの取出しと挿入を 10 サイクル行ったがセンサや被覆に損傷は無く、視認できるような血栓の付着は無かった。

・操作性の評価を行った。本デバイス先端の柔軟部はセンサが破損しないようにマイクロカテーテルに慎重に挿入する必要があることがわかったが、挿入後は従来のガイドワイヤーやマイクロカテーテルと同様の方法で速やかに挿入可能なプッシュビリティーがあることを確認した。コイルとパイプの接続部が図 C-3-7 A で示した曲部に差し掛かった際にわずかに挿入抵抗が増すが、この程度の曲率であれば、問題なく挿入可能であることを確認した。また、柔軟部のコイルとパイプの接続部が同図 B で示した曲部に達した際に挿入抵抗が大幅に増した。この際のセンサ先端部は、今回の試作ではガイドワイヤカテーテルから約 15 cm になる。さらにセンサを押し進めることは可能で、マイクロカテーテルを併用しているためガイドワイヤカテーテル等を傷つけることはないが安全のためここを被覆付光ファイバ圧力センサの挿入限界と設定した。柔軟部は曲部 B も問題なく通過することが可能であった。通常の使用においては曲部 B からガイドワイヤカテーテルの先端までは約 5 cm である。従って、ガイドワイヤカテーテルの先端から目標となる狭窄部までの距離に 5 cm を加えた長さが、柔軟部として必要であることが分かった。一般的な冠動脈の狭窄の FFR 測定に関しては、今回設定した柔軟部としてのコイル長 20 cm は十分な長さである。

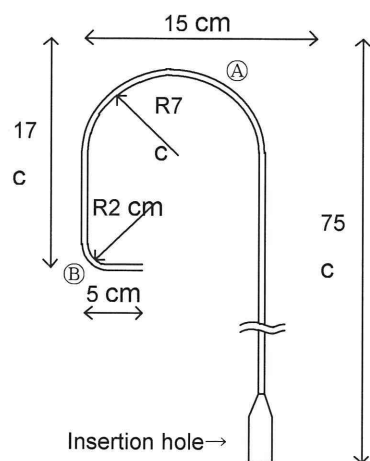
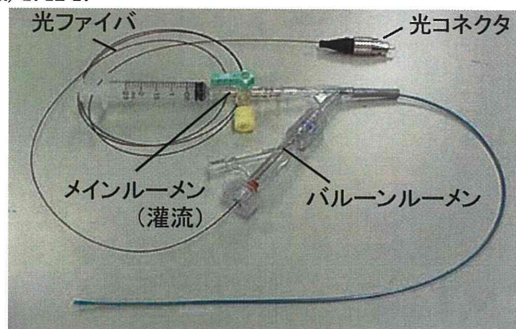


図 C-3-7 操作性評価モデル

- 4) 選択的臓器灌流カテーテルへのセンサ実装、有効性確認、安全性評価
- ・図 C-4-1 に試作した 4.4Fr. および 8Fr. の選択的臓器灌流カテーテルを示す。

(a)4.4Fr.



(b)8Fr.

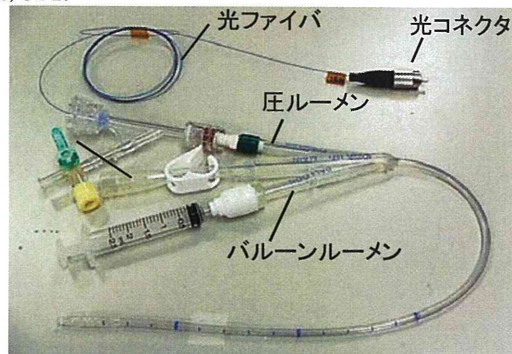


図 C-4-1 試作した灌流カテーテル