

## [研究助成 (A)]

## 自律的に駆動するパッチ型超音波振動子を用いた 感染防止システムの開発

Development of an anti-infection system using a patch-type autonomously-driven ultrasound transducer

2201019



研究代表者	産業技術総合研究所 健康医工学研究部門	主任研究員	新田 尚 隆
共同研究者	産業技術総合研究所 健康医工学研究部門	主任研究員	三澤 雅 樹

## [研究の目的]

体内留置カテーテル等の皮膚出口部での汚染による細菌感染は院内感染の主な原因となっているが、依然として、医療従事者及び患者自身による適切な処置が最良の防止策となっているのが実情である。そのため、ヒューマンエラーによる感染を回避しつつ効果的な滅菌を行う技術の創出が課題となっている。

我々はこれまでに、酸化チタン ( $\text{TiO}_2$ ) に超音波を照射すると滅菌を促す活性酸素種 (ROS) の生成が増強される効果を利用し、 $\text{TiO}_2$  で被覆されたカフ基材に対して凹面振動子を用いて集束超音波を照射することにより ROS の生成を促す感染防止システムを開発してきた。集束超音波では、必要なエネルギーがカフ基材部にのみ供給され、周囲の正常組織が不必要に曝露されない利点がある。しかし、凹面の皮膚密着には水袋等が必要であり、繁忙な看護等の現場では不便となる課題があった。またヒューマンエラーの回避も未解決であった。

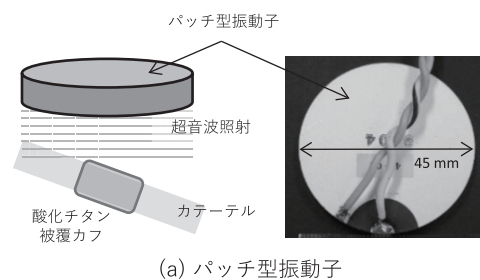
そこで本研究では、これらの課題を解決すべく、皮膚に直接貼付できるパッチ型振動子を用いて利便性を向上させ、人の調整によらず人間の特性に合わせて、滅菌効果を最大化するように自律的に超音波出力を調整する感染防止システムの開発を目的とした。そのために、試作

したパッチ型振動子を用いて、ROS の生成が増強されること (有効性)、カフ部周囲の正常組織に有害な温度上昇が生じないこと (安全性) を検証し、自律的に超音波出力を調整する方法を検討した。

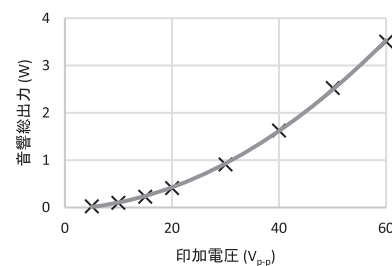
## [研究の内容, 成果]

## 1. パッチ型振動子の試作

図 1(a) は、試作したパッチ型振動子 (500 kHz, 45 mm 径, 4 mm 厚) の写真, 図 1(b)



(a) パッチ型振動子



(b) 印加電圧と音響総出力との関係

図 1 パッチ型振動子と出力

は、連続波 (CW) の印加電圧に対する音響総出力を測定した結果である。1, 2, 3 W に対する単位面積あたりの音響出力は、それぞれ 63, 126, 189 mW/cm<sup>2</sup>に相当していた。

## 2. 実験

### 2.1 ROS 生成増強の評価 (有効性)

構築した ROS 生成評価システムを図 2 に示す。メチレンブルー原液 (MB) を超純水で希釈した溶液 15 mL にアナターゼ型 TiO<sub>2</sub> 粒子 (平均粒径 250 nm) を混ぜた懸濁液 (25°C) をポリスチレンカップに入れ、その底部にパッチ型振動子を配置し、ファンクションジェネレータ (FG) とパワーアンプ (Amp.) を用いて 500 kHz の CW により超音波照射を行った。超音波照射後の懸濁液に対して 4000 rpm で 5 分間の遠心分離を行って上澄み液を取出し、再度遠心分離を行う処理を 4 回繰り返すことで、TiO<sub>2</sub> 粒子を取り除いた。分光光度計を用いて、TiO<sub>2</sub> 粒子を除去した後の MB 希釈溶液の吸光スペクトルがピークを示す波長 665 nm での吸光度変化を測定することにより ROS 生成を評価した。

照射条件等に対する ROS 生成のデータベース化と、最適条件の探索のために、(1) 音響総出力、(2) MB 希釈溶液 15 mL に混ぜる TiO<sub>2</sub> 粒子の重量、(3) 照射時間をそれぞれ段階的に変化させて、吸光度との関係を調査した。また、TiO<sub>2</sub> 粒子を含む懸濁液に超音波照射を行う (US+TiO<sub>2</sub>+) 群に対し、TiO<sub>2</sub> 粒子を含まず

超音波照射も行わない (US-TiO<sub>2</sub>-) 群、TiO<sub>2</sub> 粒子を含み超音波照射を行わない (US-TiO<sub>2</sub>+) 群、TiO<sub>2</sub> 粒子を含まず超音波照射を行う (US+TiO<sub>2</sub>-) 群を対照群として比較した。

#### (1) 音響総出力と吸光度との関係：

ROS を生成するのに十分な音響総出力を決定するために、30 mg の TiO<sub>2</sub> 粒子重量と 15 分間の照射時間の下で、1, 2, 3 W の音響総出力に対する吸光度を測定した。

超音波照射を行わない群 (0 W) の吸光度を基準として、(US+TiO<sub>2</sub>-) 群と (US+TiO<sub>2</sub>+) 群における吸光度低下の割合 (低下率) を比較した結果、(US+TiO<sub>2</sub>-) 群での低下率は 1 W で 10%、2 W で 39%、3 W で 54% であったのに対し、(US+TiO<sub>2</sub>+) 群では 1 W で 15%、2 W で 40%、3 W で 55% であった。この低下率が大きいほど ROS 生成量が多いことを意味している。すなわち、両群とも音響総出力の増加に伴い低下率も大きくなり、1 W では (US+TiO<sub>2</sub>+) 群の方が多く、2 W と 3 W でも (US+TiO<sub>2</sub>+) 群の方がわずかに多い結果となった。超音波の生体作用を考慮すると低強度の超音波照射が望ましく、ここでは 1 W を選定した。

#### (2) TiO<sub>2</sub> 粒子重量と吸光度との関係：

ROS を生成するのに十分な TiO<sub>2</sub> 粒子の重量を決定するために、1 W の音響総出力と 15 分間の照射時間の下で、0~30 mg の TiO<sub>2</sub> 粒子の重量に対する吸光度を測定した。

TiO<sub>2</sub> 粒子を含まない群 (0 mg) の吸光度を基準として、(US+TiO<sub>2</sub>+) 群における吸光度の低下率を比較した結果、5 mg のとき 4%、10 mg のとき 8%、15 mg のとき 3%、20 mg のとき 7%、25 mg のとき 3%、30 mg のとき 4% となった。この範囲の TiO<sub>2</sub> 粒子重量と吸光度の間には有意差がなく、5 mg で ROS 生成が既に飽和していた可能性が考えられた。しかしながらここでは、この範囲で最大の低下率を示した 10 mg の TiO<sub>2</sub> 粒子重量を選定した。

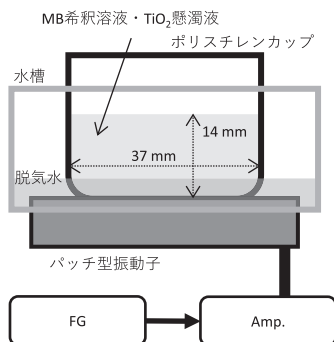


図2 ROS生成評価システム

### (3) 照射時間と吸光度との関係：

ROS を生成するのに十分な照射時間を決定するために、上記で最適化した 1 W の音響総出力と 10 mg の  $\text{TiO}_2$  粒子重量の条件下で、5, 10, 15 分間の照射時間に対する吸光度を測定した。

その結果、照射時間の増加とともに、吸光度の低下率が大きくなる傾向が得られた。ただし、照射時間 5 分では (US+ $\text{TiO}_2$ -) 群と (US+ $\text{TiO}_2$ +) 群に有意差はなかったが、照射時間 15 分では (US+ $\text{TiO}_2$ -) 群と (US+ $\text{TiO}_2$ +) 群に有意差が認められ ( $p < 0.01$ )、より長い照射時間において、 $\text{TiO}_2$  粒子の存在による ROS 生成増強の効果が顕著であった。

以上の結果から、本研究において調査した範囲においては、音響総出力 1 W、 $\text{TiO}_2$  粒子重量 10 mg/15 mL、照射時間 15 分のときに最も吸光度が低下する結果となった。そのときの結果を図 3 に示す ( $N=16$ )。 (US+ $\text{TiO}_2$ +) 群の吸光度は、他の対照群と比較して有意に低下していることが分かる。すなわち、パッチ型振動子を用いた場合でも  $\text{TiO}_2$  粒子との併存下において、十分な ROS 生成の増強が予測された。

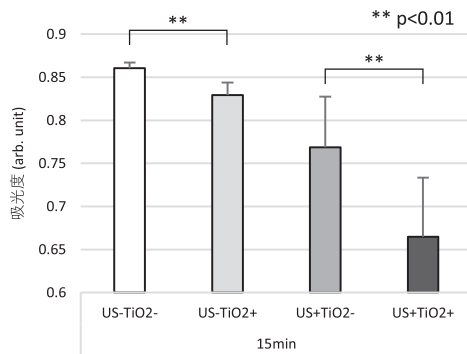


図 3 照射時間に対する吸光度の変化

## 2.2 温度上昇の測定 (安全性)

カフ周囲の正常組織への不必要な超音波照射による有害な温度上昇の可能性について、温度上昇測定システム (図 4) を用いた検証を行った。パッチ型振動子開口部における温度上昇の測定は、生体模擬材料と薄膜熱電対を用い、IEC 60601-2-37 に準拠して行われた。

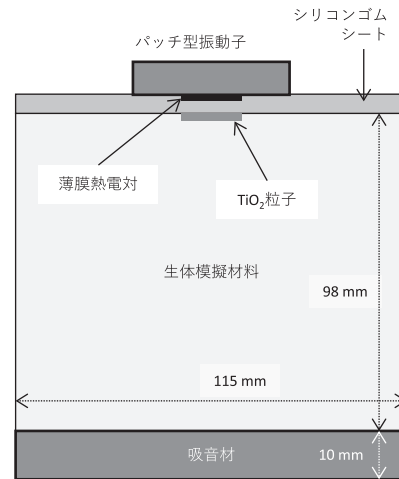


図 4 温度上昇測定システム

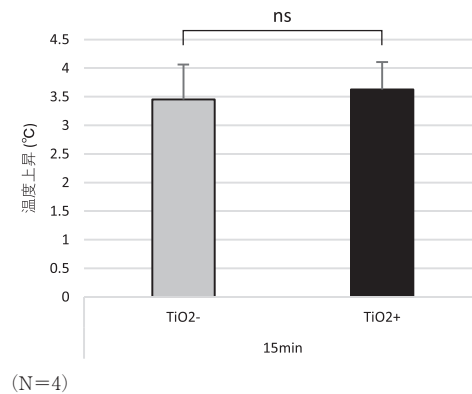


図 5 振動子開口部の温度上昇

厚さ 1.5 mm のシリコンゴムシートを生体模擬材料の上部に設置し、シリコンゴムシートとパッチ型振動子との間に薄膜熱電対を挟み込んだ。生体模擬材料の底部には厚さ 10 mm の吸音材を設置した。シリコンゴムシートと生体模擬材料、シリコンゴムシートとパッチ型振動子の各境界は、超音波ゼリーを塗布して音響的に結合した。さらに、 $\text{TiO}_2$  粒子の存在が温度上昇に与える影響を調査するため、パッチ型振動子直下のシリコンゴムシートと生体模擬材料との界面にある直径 5 mm の円形領域に、10 mg の重量に相当する  $\text{TiO}_2$  粒子を分布させた。音響総出力を 1 W に設定し、15 分間の照射時間に対する温度上昇を測定した。

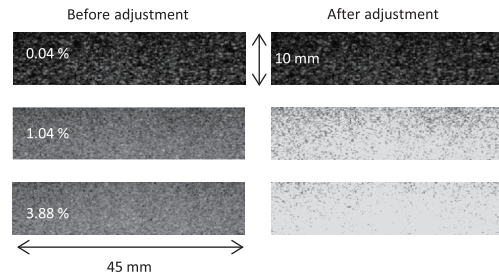
温度上昇の測定結果を図 5 に示す ( $N=4$ )。  $\text{TiO}_2$  粒子の有無による温度上昇に有意差はなく、ともに温度上昇は  $4^\circ\text{C}$  程度に抑えられるこ

とが分かった。IEC 規格では、診断用超音波プローブの表面で許容される温度上昇を $6^{\circ}\text{C}$ 以内としているが、本研究で最適化された条件下での温度上昇はいずれも $6^{\circ}\text{C}$ を下回っており、正常組織への不必要な超音波照射により有害な温度上昇が生じる可能性は低いと考えられた。

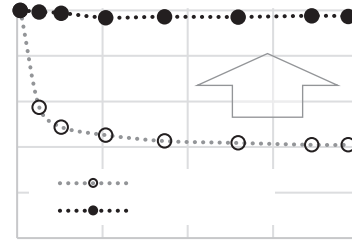
### 2.3 自律的な超音波出力の調整

振動子表面から強度 $I_0$ で照射された超音波は、生体の音響的減衰特性や振動子と皮膚との接触状態の影響を受けて指数関数的に減少し、深さ $z$ における強度は $I(z)=I_0e^{-2\alpha z}$ となる ( $\alpha$ : 減衰定数)。照射対象となるカフ部の深さは既知であると見なせるが減衰定数は未知であり、個人差や接触状態によってカフ部に到達する音響強度が変わり得る。すなわちカフ部に到達する強度を一定にしないと滅菌効果が最大化されない。原理的には、減衰が大きいときは印加電圧を大きく、減衰が小さいときは印加電圧を小さくすればよいが、前述のように減衰定数は未知であり、人による試行錯誤的な調整はヒューマンエラーを引き起こすため、自律的に印加電圧を決定して超音波出力が調整できればよい。このため、本研究では、ROS 発生のための超音波照射を行う前に、超音波プローブを用いて取得したエコー情報をもとに、カフが存在する深部への超音波到達強度を一定にするための基礎検討を行った。

図 6(a) は、散乱体濃度を 0.04, 0.26, 0.52, 1.04, 1.73, 2.59, 3.45, 3.88% の 8 通りに変えた減衰ファントムに対し、駆動信号のレベルとタイミングを調整するソフトウェアを用いて取得したエコー像の例を示す。右の 'Before adjustment' は印加電圧を調整する前のエコー像であり、散乱体濃度が高いほど輝度が高く、つまり散乱減衰が大きく、深さ 10 mm に到達する強度が低くなることを示している (図 6(b) 白丸参照)。この到達強度を均一化するために、まず散乱体濃度に応じたエコー輝度と、到達強度を 0.04% に合わせて均一化するための印加電圧の倍率との対応表を作成する。次に、個々



(a) 出力調整前後のエコー像



(b) 出力調整前後の深部 (10 mm) 到達強度

図 6 出力調整による深部到達強度の均一化

に得られたエコー輝度から対応表により印可電圧の倍率を求め、ROS 生成用の超音波照射における印可電圧の設定にフィードバックするシステム構成とすることで、自律的な超音波出力の調整が可能になると思われる。

図 6(a) の 'After adjustment' は、調整前のエコー輝度に基づき、対応表から得られた印可電圧の倍率で改めてエコーを取得したときの結果を示す。散乱減衰が大きいときはより大きな印可電圧が加えられ、エコー輝度が調整前よりも大きくなっているが、深さ 10 mm での到達強度は、図 6(b) 黒丸に示すように、散乱体濃度つまり散乱減衰によらず均一化されていることが分かる。

#### [今後の研究の方向, 課題]

パッチ型振動子と  $\text{TiO}_2$  粒子との併用により、有害な温度上昇を抑制しつつ ROS 生成の十分な増強が実証された。また、エコー情報に基づき、自律的な超音波出力調整の実現可能性が示された。今後は、実際の菌に際する抗感染効果を確認してゆく必要がある。

[成果の発表, 論文等]

- [1] 富永真由, 賀谷彰夫, 新田尚隆. 超音波触媒活性を用いた感染防止システムにおける活性酸素種生成の最適化に関する検討. 第59回日本生体医工学会大会抄録集, p.254, 2020.
- [2] M. Tominaga, A. Kaya, Y. Ohta, N. Nitta. Study on effectiveness of anti-infective system using a planar transducer irradiating low-intensity ultrasound to titanium dioxide particles. Jpn J Appl Phys 59, SK, SKKE18, 2020.
- [3] 新田尚隆. パッチ型振動子を用いた抗感染システムの開発. 超音波 TECHNO, 日本工業出版, Vol. 33, No. 4, 2021. (出版中)