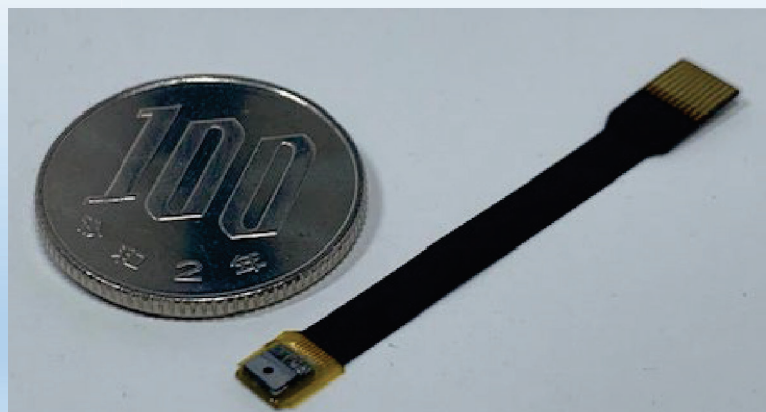


# 医療現場利用を目指した 超小型・光学式血栓センサ

産業技術総合研究所  
センシングシステム研究センター  
主任研究員  
森田伸友



## 背景

### ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation, エクモ)



#### 血栓は主要な合併症

✓ 合併症の3割近くは血栓や出血といった抗凝固関連

## ①血液分析

- 血液の凝固能を検査

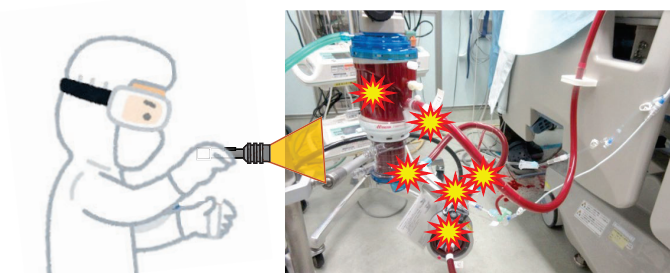


Hemochron Response, 平和物産株式会社

× 実際の血栓の有無は不明

## ②目視検査

- ペンライトで定期検査
- 1回/1~2時間x十数カ所を検査



× 労力, 検査者スキルへの依存

## 本研究の提案

### 体外循環と血栓

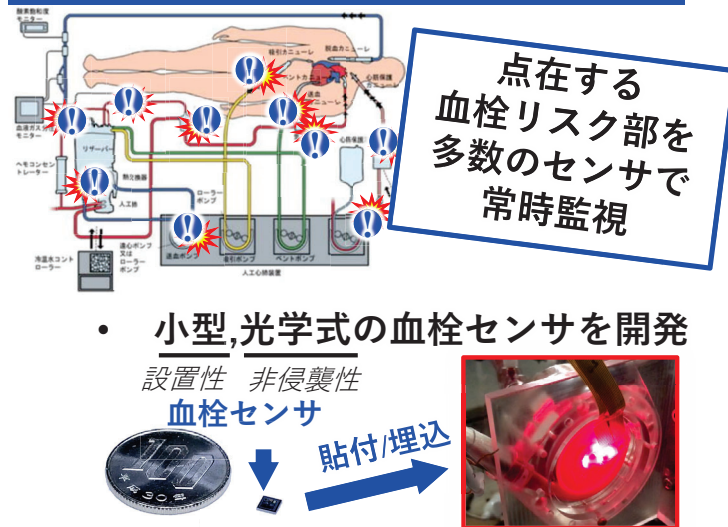


- 血栓発生は血栓症のリスク
- 現状は目視による検査のみ → 血栓監視システムに期待

### 課題

- ① 血栓リスク部は多数点在 → 多点監視が必須
- ② 既存の血栓検出技術は設置性や非侵襲性などに課題 → 臨床応用に展開不可

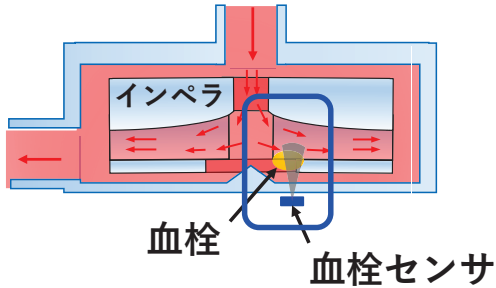
### 本研究のコンセプト



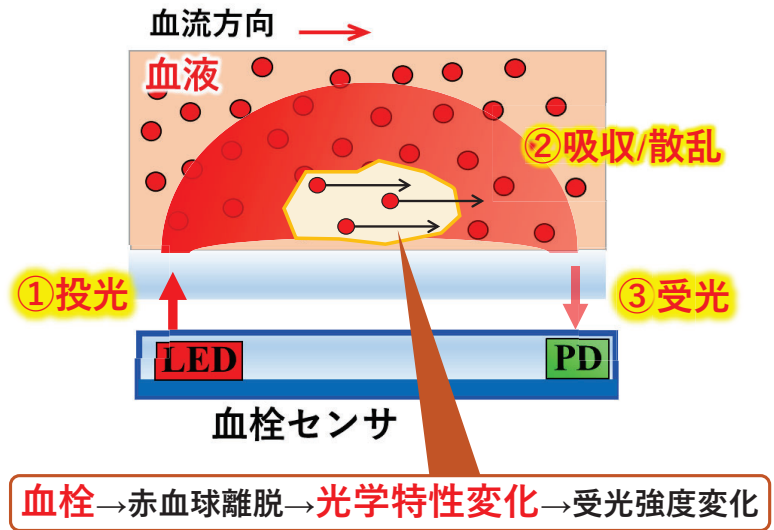
### 血栓の多点監視システムの実現へ

# 光計測による血栓検出原理

## 血液ポンプへの設置例



## 光による血栓検出原理

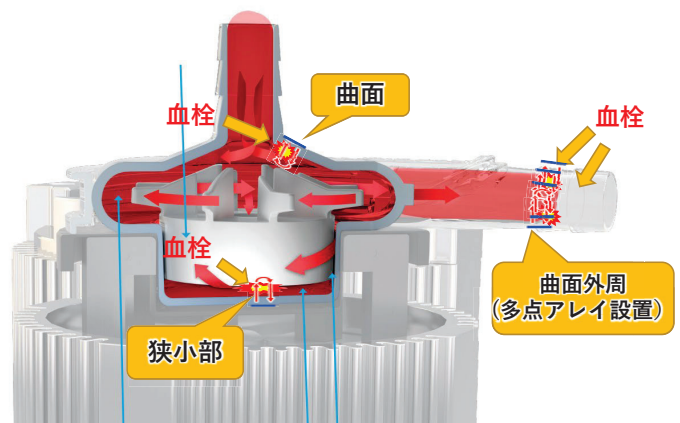


# 血栓センサへの小型化要求

Blood pump  
Abbotts, Centrimag™



<https://www.massdevice.com/death-and-injuries-reported-amid-abbotts-recall-of-centrimag-circulatory-support-system/>



<https://theindianpractitioner.com/2019/11/05/abbotts-centrimag-blood-pumping-system-classified-as-class-i-recall/>

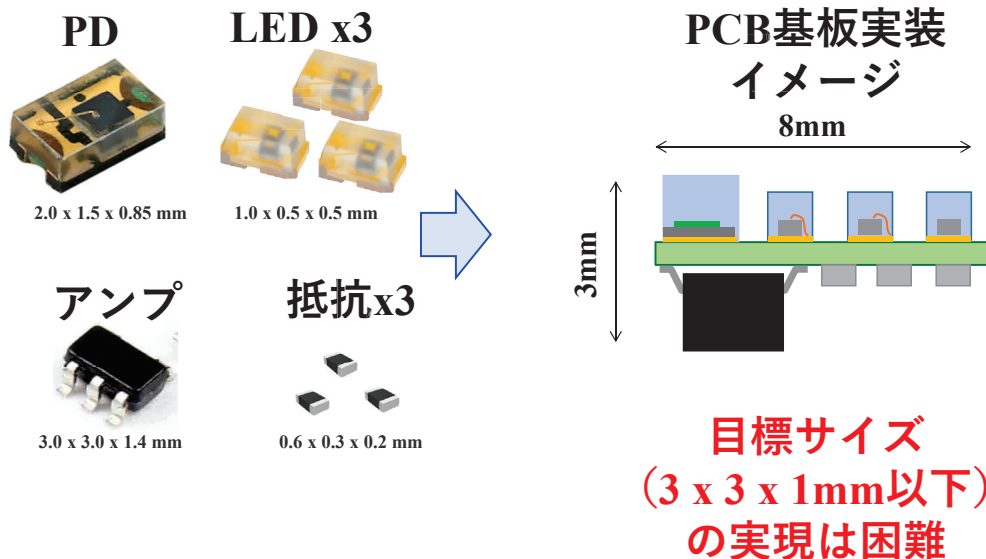
あらゆる血栓リスク部への設置  
→ 小型軽薄なセンサが多数必要

多数の血栓リスク点を常時モニタリングする必要

- 非侵襲性、連続モニタリング → 光計測
- サイズ：  $3 \times 3 \times 1 \text{ mm}^3$ 以下（曲面、隙間への設置性）
- 試作性、現実的なコストになりうるか？

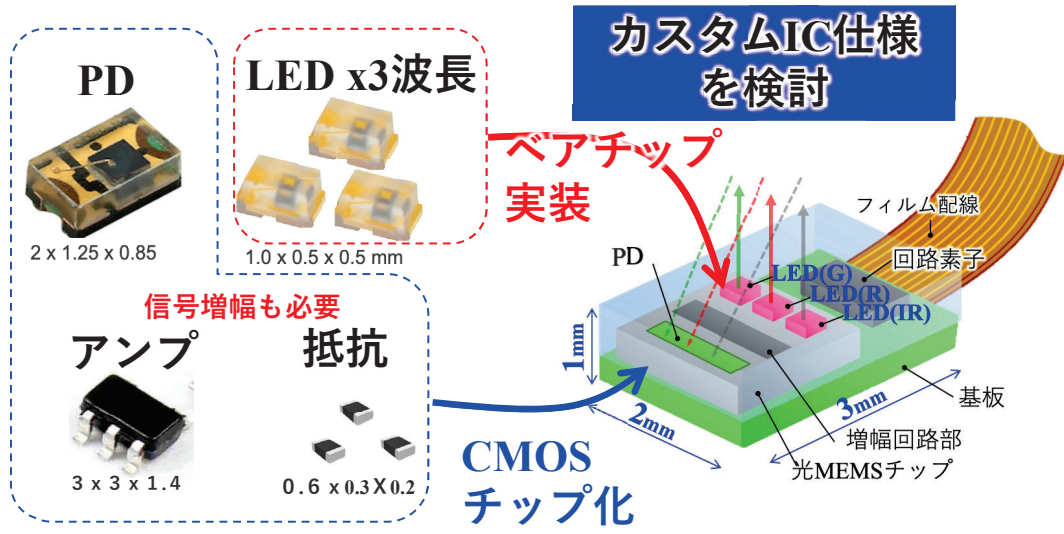
## デザインを検討

## デザイン検討①：市販素子実装による試作の検討



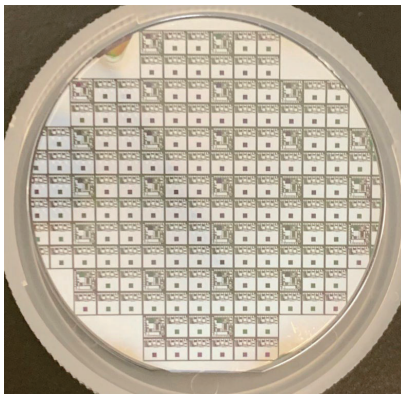


# デザイン検討②：カスタムIC仕様

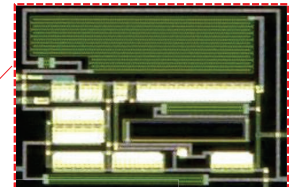
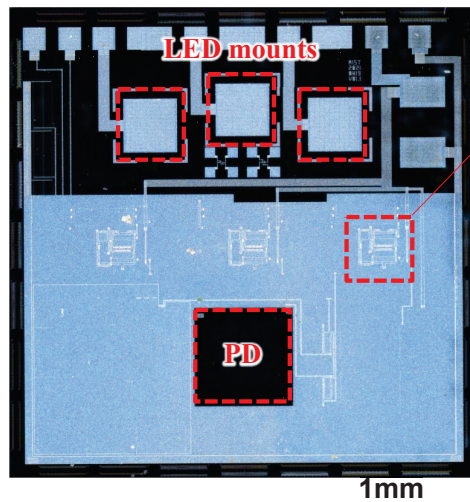


## CMOS

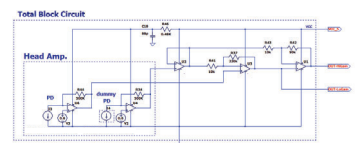
- Size: 2.8 mm x 2.8 mm x 0.4 mm
- Min. L/S: 2um/2um (レガシールール)
- PD, アンプをモノリシック集積
- LEDの実装基板を兼ねる(表面実装)ことで集積度を向上



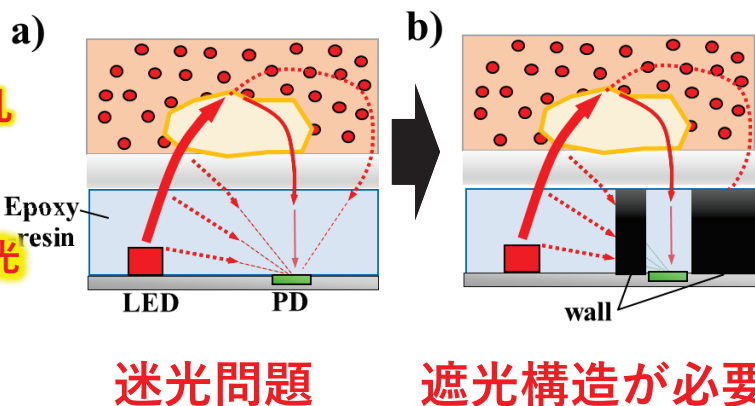
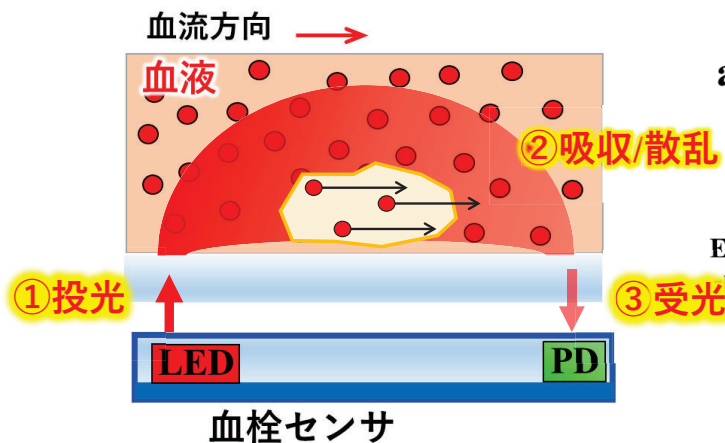
2inch Si wafer



Amplifier

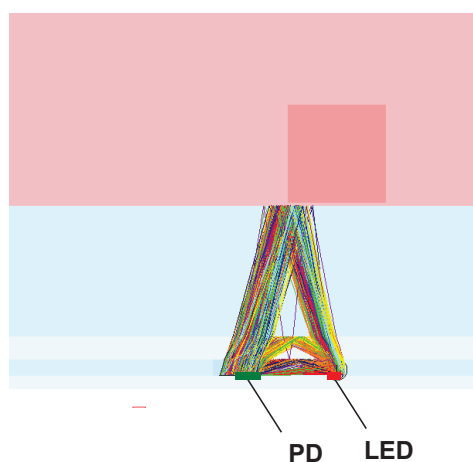


## 光による血栓検出原理

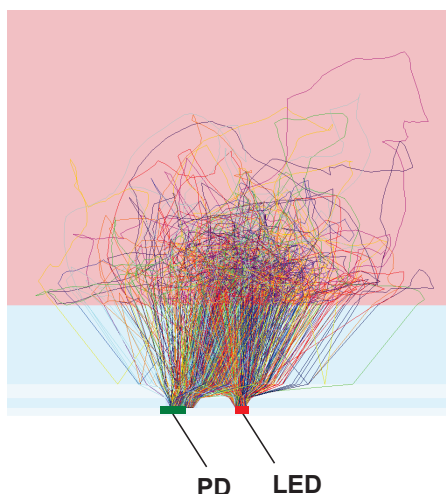


## 解析結果 (遮光壁なし)

### A) 血液非経由



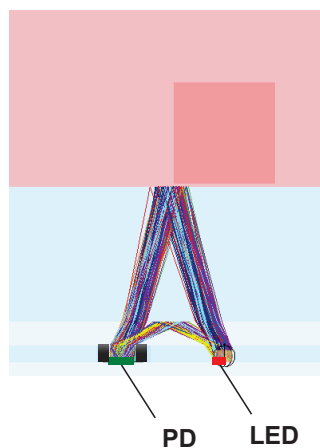
### B) 血液経由



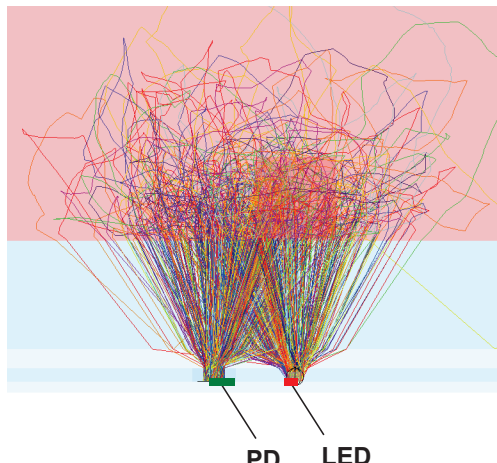
血液経由/非経由パワー比: 0.08%  
血栓有無の強度変動: 判定不可

## 解析結果(遮光壁 有り)

### A) 血液非経由



### B) 血液経由



血液経由/非経由パワー比: 5.26%  
血栓有無の強度変動: 1.4%

## 光解析の一例

	遮光壁なし	遮光壁 $\Phi$ 600 $\mu$ m	遮光壁 $\Phi$ 400 $\mu$ m
$I_2/I_1$ 血液経由/非経由パワー比	0.08%	1.56%	5.26%
血栓有無の 強度変動	-	0.3%	1.4%

遮光壁により約700倍のS/N向上

• 数mmの部品に穴  $\phi$ 400  $\mu$ m → 製造方法は？

# 加工方法の検討

加工方法	加工材料	メリット・デメリット
機械加工	金属, 樹脂	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 段差, 曲面など高さ方向にも自由度の高い設計が可能</li> <li>× 微細部品の場合, チャッキングや加工部付近の変形・逃げなどに考慮しなければならない. 設計ごとに各部に用いる加工装置や加工順序の検討を要する.</li> </ul>
ワイヤ放電加工	金属	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 加工パステータの変更のみで設計変更可能</li> <li>○ 導電性があれば硬い材料も加工可</li> <li>× 穴加工の場合は各穴ごとにあらかじめ下穴をあけてワイヤを通す必要があるが, 径&lt;500umの微細な穴の場合はこの作業が困難</li> </ul>
射出成形	樹脂	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 量産性に優れる</li> <li>× 金型製造のため製造期間とコストがかかる. 設計変更の場合合金型の再製造となるため, 設計変更への対応能力が低い</li> </ul>
レーザー加工	金属, 樹脂	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 加工パステータの変更のみで設計変更可能</li> <li>× 微細な加工の場合, 荒れや反りがでる.</li> </ul>

# 加工方法の検討

加工方法	加工材料	メリット・デメリット
機械加工	金属, 樹脂	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 段差, 曲面など高さ方向にも自由度の高い設計が可能</li> <li>× 微細部品の場合, チャッキングや加工部付近の変形・逃げなどに考慮しなければならない. 設計ごとに各部に用いる加工装置や加工順序の検討を要する.</li> </ul>
Deep RIE	Si, SiO2 ウェハ等	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 半導体製造レベルの高い加工精度</li> <li>○ マスクデータの変更のみで設計変更可能</li> <li>○ 表裏面は高い平滑性を持つ</li> <li>× 加工材料, 最大厚さ(1mm) が限られる</li> </ul>
射出成形	樹脂	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 量産性に優れる</li> <li>× 金型製造のため製造期間とコストがかかる. 設計変更の場合合金型の再製造となるため, 設計変更への対応能力が低い</li> </ul>
レーザー加工	金属, 樹脂	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 加工パステータの変更のみで設計変更可能</li> <li>× 微細な加工の場合, 荒れや反りがでる.</li> </ul>

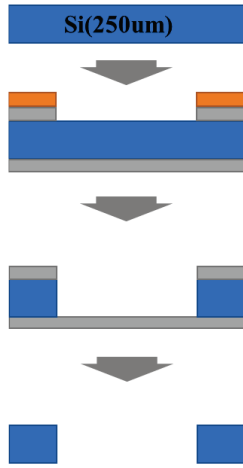


# 遮光壁プロセス

- Wafer : Si,  $\Phi$  12.5mm x t 250  $\mu$ m
- Process gas: SF<sub>6</sub>/C<sub>4</sub>F<sub>8</sub>

Minimal Fab(半導体装置群)

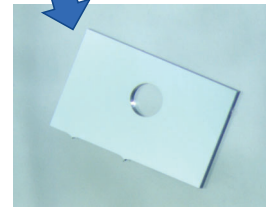
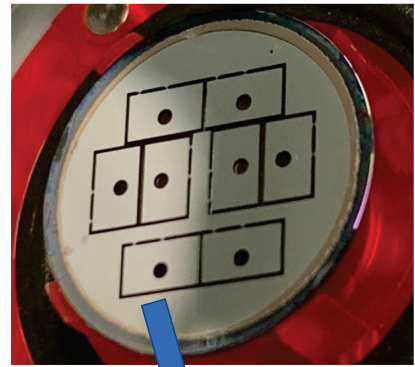
Si-DRIEプロセス



- Al スパッタ
- リソ
- Alウェットエッチ

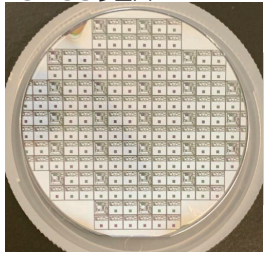
Deep-RIE  
(SF<sub>6</sub>, C<sub>4</sub>F<sub>8</sub>)

Al剥離  
(アルミエッチング液)

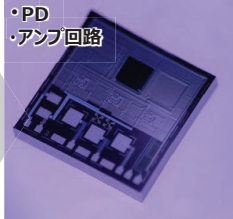


# 実装

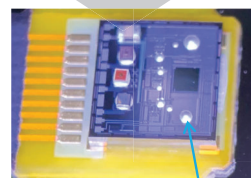
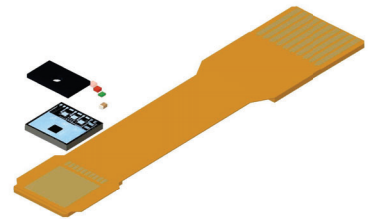
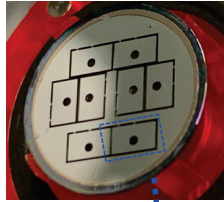
CMOSウェハ



CMOSチップ

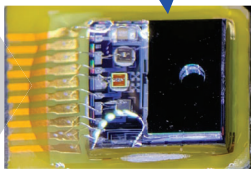


Si 遮光構造



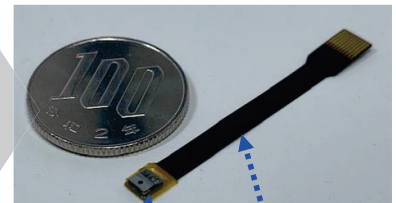
フレキシ基板実装

- CMOSチップ
- LED
- Agペースト塗布



Si 部品実装~封止

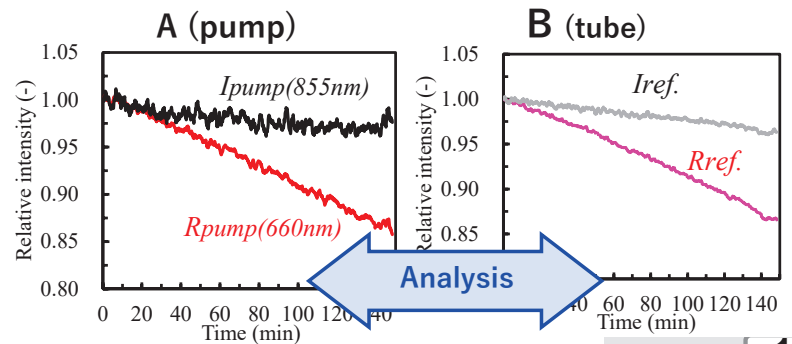
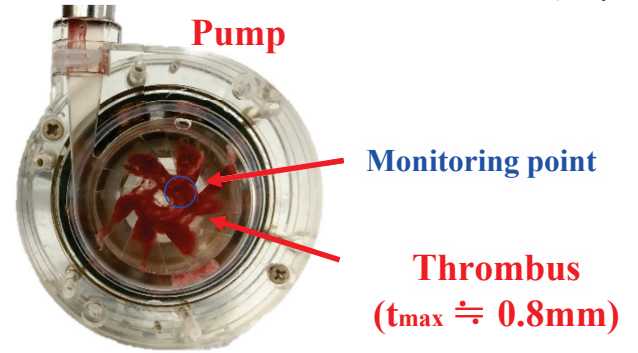
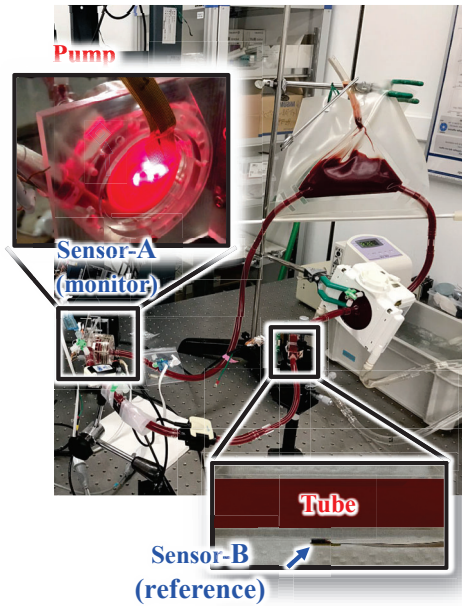
- Si block実装
- ワイヤボンディング
- エポキシ封止



センサ部

フレキシ基板

# In-vitro test



# Signal analysis

## Reference equation

$$I_{fluct}(t) \ (\lambda = 855 \text{ nm})$$

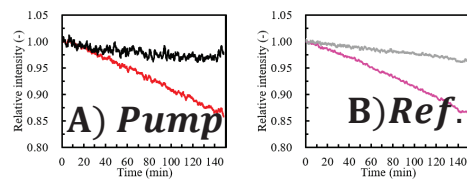
$$R_{fluct}(t) \ (\lambda = 660 \text{ nm})$$

$$I_{fluct}(t) = \left( \frac{I_{pump}(t)}{I_{ref}(t)} / \frac{I_{pump}(t_0)}{I_{ref}(t_0)} - 1 \right)^2$$

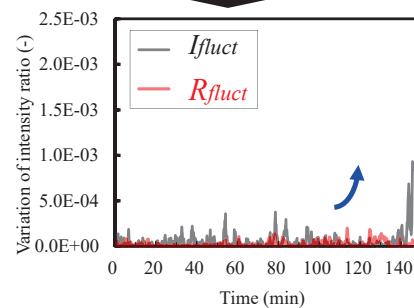
$\lambda=855\text{nm}$   
A/B at time t

$\lambda=855\text{nm}$   
A/B at initial time  $t_0$

$$R_{fluct}(t) = \left( \frac{R_{pump}(t)}{R_{ref}(t)} / \frac{R_{pump}(t_0)}{R_{ref}(t_0)} - 1 \right)^2$$



$$I_{fluct}(t), R_{fluct}(t)$$



2つのセンサ強度比の時間変動

→血栓形成による変化を抽出

# まとめ

- 血栓と出血を防ぐために抗凝固や各種分析が行われてきたが解決には至っていない（個体差を含む未知で複雑な制御対象）
- 現場で利用しうる形を想定しセンサ開発を行うことでモニタリング技術の発展を狙う（**目視の間欠・非定量**→**センサによる連続・定量**へ）
  - リアルタイム非侵襲血栓検出に向け小型光センサを開発
  - CMOS+表面実装により小型・薄型化を達成
  - In-vitro試験により血栓検出性能を実証

