

## 最近の進歩, 飲み込み型センサ

芝浦工業大学工学部

吉田 慎哉

Shinya YOSHIDA



### 1. はじめに

日常生活にて体温や脈拍, 心拍, 脳波などの生体情報を取得, 蓄積して分析することで, 疾病の早期診断や重症化防止につながる取り組みがなされている。生体情報を取得するスマートウォッチなどのウェアラブルセンサの市場は近年拡大しており, すでに当たり前の技術になりつつある。また, 体表からでは取得できない生体情報を体内にて収集する「飲み込み型センサ」は, 次の未来のヘルスケアデバイスになると期待されている。医師が小型潜水艦で患者の体内へ入り込み, 治療を行うという内容の映画『ミクロの決死圏』で描かれたコンセプトは, 科学者や医療従事者, エンジニアをいまだ魅了する。

本稿では, 飲み込み型センサについての概略と要素技術や課題について述べる。また, 筆者の開発している「飲む体温計」についても紹介する。なお, ドラッグデリバリーや生検・サンプリングロボットについては省略する。

### 2. 搭載されるセンサや付与される機能

飲み込み型センサの歴史は古く, 今日までに様々な種類のセンサや機能の付与が試みられている。以下に代表的なものについて紹介する。また, アメリカ食品医薬品局 (FDA) で認証されている飲み込み型センサの代表例を表1に記す<sup>1)</sup>。

#### 1) カメラ

広く使用されるようになった最初の飲み込み型センサ (デバイス) は, カプセル型内視鏡である。カプセル型内視鏡は, 複雑な内視鏡検査を必要とする小腸を簡便に評価で

き, 炎症性腸疾患などの診断に利用されている<sup>2)</sup>。例えば, まず従来の上部消化管内視鏡検査と大腸内視鏡検査を行ったときに小腸出血が疑われる場合, さらなる情報収集のためにカプセル内視鏡が適用される。一般的なカプセル内視鏡には, 高解像度カメラ, 酸化銀電池, マイクロコントローラ, アンテナ, 発光ダイオード (LED) などが搭載されている。そして, 消化管内の撮像データは体外受信機に送信される<sup>3)</sup>。課題は, 通常の内視鏡検査とは異なり, カメラを自由に操縦したり, 組織を取得する, いわゆる生検ができないことである。また, 多忙な医師が, 撮像動画をすべて目視で確認する必要がある, さらにスループットもさほどよくない。操縦可能なデバイスの報告もされてはいるが<sup>4)</sup>, 臨床応用するためにはさらなる開発が必要であると思われる。

#### 2) pH, 温度, 圧力センサ

Medtronic社が販売する「SmartPill<sup>®</sup>」は, pH, 温度, 圧力のセンサを搭載しており, 消化管の運動機能検査システムとして実用化されている<sup>5)</sup>。例えば, 胃不全麻痺の診断に重要なパラメータである胃排出時間の測定に応用される。

また, 温度センサのみが搭載されている飲み込み型体温計は, おもにスポーツ選手や消防士, 兵士に使用されている<sup>6)</sup>。さらに, 身体の奥底の体温, すなわち深部体温の経時的な変化を高い精度で測定できる。一般的に, 体表から測定するタイプの体温計は, 外気温の変動や皮膚との接触状態に影響されやすく, 測定精度が高くない。飲み込み型体温計は, 消化管内温度を煩わしさなく直接測定でき, 他の体表型深部体温計や直腸温計, 膀胱温計に対して優位性がある。汎用性もあるため, 潜在的市場規模は他のセンサと比較して大きく, 欧州にてスタートアップも創業されている。

#### 3) 胃酸発電センサ

米国では, 患者が処方された薬を指示通りに服用しない

#### ■ 著者連絡先

芝浦工業大学工学部機械機能工学科  
(〒135-8548 東京都江東区豊洲3-7-5)  
E-mail. syoshida@shibaura-it.ac.jp

場合が多いため、莫大な医療費が無駄になっていることが問題となっている。これに対処するため、患者がきちんと指示された計画通りに薬を飲むことを管理する服薬管理システムの開発が求められている。Proteus Digital Health社は、薬に埋め込まれた超小型チップが胃液に触れると発電し、患者が装着する受信パッチに識別コードを伝達するシステムを開発した<sup>7)</sup>。このチップには、マグネシウム-塩化銅電極を組み合わせた胃酸電池が実装されており、胃液に触れるとガルバニック腐食で発電する。胃酸センサというべきかもしれない。極めて未来的なデバイスであり、多額の投資を集めたスタートアップの一つであったが、2020年に同社は破産申請をしている。

#### 4) ガスセンサ

小腸内細菌増殖症や過敏性腸症候群などの経過観察や診断用ツールの一つとして、「飲み込み型ガスセンサ」が開発されている<sup>8)</sup>。すでにヒトにも使用されており、関連するスタートアップ(Atmo Biosciences社)も設立されている。一般的に、小型化に有利な半導体式や熱伝導式ガスセンサが搭載され、消化管内の水素、メタン、二酸化炭素などの濃度が測定可能である。なお、ガスセンサ部の汚染や腐食などを防ぐために、センサ部はガス透過性膜によって消化管内環境から遮断される。簡便に腸内環境を測定できるデバイスとして、今後広く活用されることが期待されている。

#### 5) 電気化学センサ

電気化学センサでは、物質の電気化学反応を利用してバイオマーカを検出する<sup>9)</sup>。化学センサに付随する1つの問題として、選択性の確保が挙げられる。消化液には様々な物質が溶け込んでおり、この中の特定の物質だけを定量分析するのは容易ではない。また、飲み込み型センサ内という限られた寸法の中で、物質の分離・精製機能を付与することは非現実的である。選択的なセンシングを達成するために、特定のバイオマーカと特異的に吸着する抗体やアプタマで検出電極を修飾する方法がよく用いられる<sup>10)</sup>。

しかし、pHの変動が大きく、消化酵素や粘液、食物の分解や消化に関係する雑多な化合物が混在する消化管内で、信頼性の高い測定を達成することはいまだ容易ではない。また、参照電極の集積化、消毒・滅菌工程に対する耐性付与といった問題もある。そのため、物理センサにおいて難易度が高く、実用化するにはさらなる研究開発が必要と思われる。

#### 6) その他のセンサ

その他のユニークなセンサとして、消化管の壁外組織を可視化することを目的とした「超音波撮像カプセル」や<sup>11)</sup>、消化液に対して分光測定を行う血液センサ<sup>12)</sup>などが報告

表1 アメリカ食品医薬品局 (FDA) から認証を受けている飲み込み型デバイス

センシングの種類	商品名	企業
カメラ, 内視鏡	PillCam MiroCam	Medtronic IntroMedic
	ENDOCAPSULE CapsoCam Plus	オリンパスメディカル システムズ CAPSOVISION
pH, 圧力, 温度	SmartPill	Medtronic
温度	VitalSense CorTemp	Phillips HQ
服薬管理	Proteus Discover	Proteus Digital Health

されている。また、大腸内視鏡検査を代替する手段としてのX線撮像カプセルなども開発されている<sup>13)</sup>。これは、短寿命の放射性同位元素、X線センサ部、小型モータを内蔵し、全方向にX線ビームを放射しながら大腸壁を撮像する。

### 3. デバイス設計の際に考慮すべき要素と制約条件

ここでは飲み込み型「センサ」と呼んでいるが、センサ部以外にも、電源、演算、通信などの要素が集積化されており、これはいわば「飲むシステム」である。システムを設計する上で重要なのは、各要素のバランスを取ることである。特に、飲み込み型センサの設計の際には、次に述べるような、安全性やサイズ、搭載エネルギー量、法規制などの様々な制約条件が存在する。この厳しい制約条件のもと、何を優先して何を犠牲にするかを決定することが、システムを実現するために重要である。

#### 1) 安全性

安全性を高める上で、最も重視すべき点はサイズである。デバイスサイズを大きくすれば、より多くの部品やエネルギーを搭載しやすくなり、結果としてデバイスに複雑なことをさせられる。しかし、デバイスサイズに比例して、滞留や閉塞の危険性が高まる<sup>14)</sup>。また、使用される材料の毒性やエネルギー量、不具合発生時のリスクも考慮しなければならない。例えば、リチウムイオン電池は、そのエネルギー密度は素晴らしく高いが、毒性や自己発火のリスクという問題がある。ゆえに、飲み込み型センサの電源には、比較的安全性の高い酸化銀電池がよく利用される<sup>15)</sup>。電解液の漏出の心配のない全固体電池<sup>16)</sup>の使用も、近年検討されている。

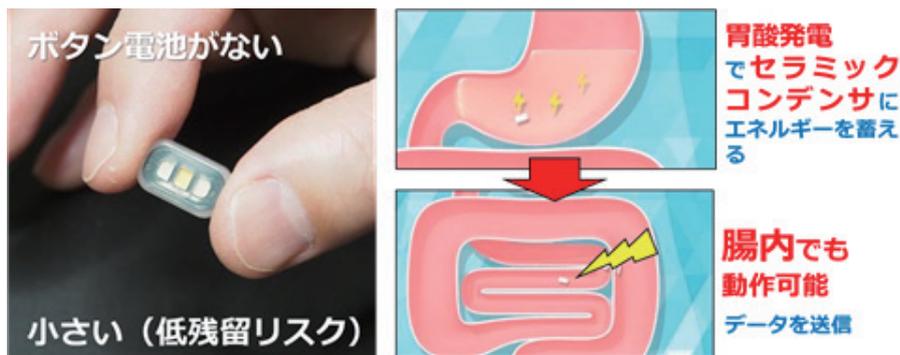


図1 筆者らの開発した「飲む体温計」thermopill®<sup>18)</sup>。  
胃酸発電を利用してセラミックスコンデンサを蓄電。そのエネルギーを用いて、胃内だけでなく腸内でも測温する。データの通信には、磁場変調近傍界通信を利用している。

## 2) 電源

利用可能な電力量は、デバイスの動作寿命や通信能、機能を決定づける。このため、どんな電源を使うかで、何ができるかがほぼすべて決まる。このため、電源は、常に飲み込み型センサの開発におけるボトルネックとなる。また、搭載される電池は、デバイスの容積の大部分を占めるため、デバイスサイズを決定する上で主要因の一つとなる。前述のように、たいていの場合は酸化銀ボタン電池が用いられている。その一方、いわゆるボタン電池以外の新しい電池材料やエナジーハーベスタ技術、および無線給電の可能性も検討されている。

電磁波を用いた無線給電は、包埋型デバイスで実績があり、飲み込み型センサにおいても一部使用されている<sup>17)</sup>。しかし、包埋型デバイスと比較して、飲み込み型センサは体の深部を動き回るため、効率のよい電力供給は難しい。また、センサ側のアンテナサイズにも厳しい制限がある。さらに、国際非電離放射線防護委員会 (ISNIRP) のガイドラインや電波法などの規制により、供給電力はさらに制限される。

胃酸電池を電源とするデバイスも報告されている。例えば、前述したような服薬管理システムは、すでに臨床的に使用されている。筆者らは2022年現在、胃酸電池を用い、なおかつ腸内でも動作し続ける「飲む体温計」thermopill®を開発している(図1)<sup>18)</sup>。このデバイスは、胃の中に入ると発電してシステムを起動する。そして、発生電力を昇圧して積層セラミックコンデンサ(MLCC)を充電する。この充電エネルギーを用いることで、腸内においても測温、情報処理、通信を行うことが可能となる。いわゆるボタン電池を用いないことで、既存品を超える小型化を達成でき、安全かつ安価で低環境負荷、保存性のよい飲み込み型体温計の実現が期待される。動物適用実験において、24時間にわ

たる深部体温の長時間連続測定実験にも成功している<sup>18)</sup>。

## 3) 通信

飲み込み型センサは、使用後に回収する必要がないように、ほぼリアルタイムで無線通信を行う必要がある。

遠方界通信を用いる場合、アンテナはデバイスサイズに強い制約を受ける。人体は長波長な信号であるほどよく透過するため、減衰の少ない体内外通信を行うには、大きなアンテナが必要である。少なくとも波長の4分の1以上の大きさが望まれる。しかし、前述の通り、安全性を高めるには、デバイスサイズを小さくしなければならない。また、長波長になればなるほど通信速度は下がるという欠点もある。したがって、サイズ、周波数、人体での減衰、通信量などを考慮して、妥協点を見出す必要がある。ちなみにカプセル内視鏡では、450~900 MHzの周波数帯が用いられている。

磁界変調を用いた近傍界通信は、CorTempセンサ(HQ)<sup>19)</sup>などのシステムや、筆者らのデバイス<sup>18)</sup>においても使用されている。遠方界通信と比較して、アンテナの寸法により周波数の選択はさほど制限されない。近傍界通信の欠点は、通信信号の強度に指向性が現れる点にあるが、この問題は受信アンテナの多軸化で対処できる。

Proteus Digital Health社のサイズが1 mm × 1 mm × 0.3 mmの服薬監視システムでは、数十kHz程度のパルス電圧を胃の中で発生させ、それを皮膚電極によって信頼性よく読み出すことを可能にしている。

今後は、これらの要素を考慮しながら、達成したいことを実現できる飲み込み型センサの設計解を見出す必要がある。

## 4. まとめと今後の展望

飲み込み型センサおよびデバイスのコンセプト自体は新

しくはないが、その社会実装は決して容易ではない。しかし、要素技術は着実に進歩を続けており、昔描かれたビジョンを技術的に実現できる時代になってきている。微小電気機械システム (MEMS) や小型電子部品、高密度実装技術の進化は、飲み込み型デバイスの小型化に役立つ。電池のエネルギー密度は、半導体ほどは劇的に進化していないが、より安全性の高い電池など、付加価値を持つ新しい電池も開発されている。集積回路の低消費電力化技術もまた進化しており、限定されたエネルギーしか使用できない本デバイスの小型化に貢献できることは間違いない。究極的なビジョンは、日常生活の中で当たり前のようにデバイスを服用する世界であろう。例えば、デバイスを定期的に、あるいは体の調子が悪いときに家の薬箱の中から取り出す、あるいはコンビニエンスストアで購入して服用する、そのような世界である。この実現には、技術的な観点だけでなく、安全性と経済性の問題にも焦点を当てる必要があるため、医師や科学者、工学者、技術者などがチームを組み、総合的な知恵を持って開発していく必要があるだろう。

本稿の著者には規定されたCOIはない。

## 文 献

- 1) Steiger C, Abramson A, Nadeau P, et al: Ingestible electronics for diagnostics and therapy. *Nat Rev Mater* **4**: 83-98, 2019
- 2) Gerson LB: Use and misuse of small bowel video capsule endoscopy in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* **11**: 1224-31, 2013
- 3) Goenka MK, Majumder S, Goenka U: Capsule endoscopy: Present status and future expectation. *World J Gastroenterol* **20**: 10024-37, 2014
- 4) Glass P, Cheung E, Sitti M: A legged anchoring mechanism for capsule endoscopes using micropatterned adhesives. *IEEE Trans Biomed Eng* **55**: 2759-67, 2008
- 5) Camilleri M, Thorne NK, Ringel Y, et al: Wireless pH-motility capsule for colonic transit: prospective comparison with radiopaque markers in chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* **22**: 874-82, e233, 2010
- 6) O'Brien C, Hoyt RW, Buller MJ, et al: Telemetry pill measurement of core temperature in humans during active

- heating and cooling. *Med Sci Sports Exerc* **30**: 468-72, 1998
- 7) Hafezi H, Robertson TL, Moon GD, et al: An ingestible sensor for measuring medication adherence. *IEEE Trans Biomed Eng* **62**: 99-109, 2015
- 8) Kalantar-Zadeh K, Berean KJ, Ha N, et al: A human pilot trial of ingestible electronic capsules capable of sensing different gases in the gut. *Nat Electron* **1**: 79-87, 2018
- 9) Caffrey CM, Twomey K, Ogurtsov VI: Development of a wireless swallowable capsule with potentiostatic electrochemical sensor for gastrointestinal track investigation. *Sens Actuators B Chem* **218**: 8-15, 2015
- 10) Campuzano S, Yáñez-Sedeño P, Pingarrón J: Electrochemical bioaffinity sensors for salivary biomarkers detection. *Trends Analyt Chem* **86**: 14-24, 2017
- 11) Cox BF, Stewart F, Lay H, et al: Ultrasound capsule endoscopy: sounding out the future. *Ann Transl Med* **5**: 201, 2017
- 12) Qiao P, Liu H, Yan X, et al: A Smart Capsule System for Automated Detection of Intestinal Bleeding Using HSL Color Recognition. *PLoS One* **11**: e0166488, 2016
- 13) Gluck N, Shpak B, Brun R, et al: A novel prepless X-ray imaging capsule for colon cancer screening. *Gut* **65**: 371-3, 2016
- 14) Li F, Gurudu SR, De Petris G, et al: Retention of the capsule endoscope: a single-center experience of 1000 capsule endoscopy procedures. *Gastrointest Endosc* **68**: 174-80, 2008
- 15) Ciuti G, Menciasci A, Dario P: Capsule endoscopy: from current achievements to open challenges. *IEEE Rev Biomed Eng* **4**: 59-72, 2011
- 16) Braga MH, M Subramaniam C, Murchison AJ, et al: Nontraditional, Safe, High Voltage Rechargeable Cells of Long Cycle Life. *J Am Chem Soc* **140**: 6343-52, 2018
- 17) Farrar JT, Berkley C, Zworykin VK: Telemetering of intraenteric pressure in man by an externally energized wireless capsule. *Science* **131**: 1814, 1960
- 18) Yoshida S, Miyaguchi H, Nakamura T: Development of Ingestible Thermometer With Built-in Coil Antenna Charged by Gastric Acid Battery and Demonstration of Long-Time in Vivo Telemetry. *IEEE Access* **9**: 102368-77, 2021
- 19) Mackay RS: Radio telemetering from within the body: Inside Information is revealed by tiny transmitters that can be swallowed or implanted in man or animal. *Science* **134**: 1196-202, 1961