

飲み込み型デバイスの歴史と最新動向

中村 力

東北大学

センサ, 伝送, 電源

1. はじめに

半世紀も前の映画であるが、縮小された科学者と小型潜水艦が人間の体内へ入り込み治療する映画「ミクロの決死圏」⁽¹⁾に描かれたコンセプトは、医療系小型デバイスへの期待・夢として未だに膨らみ続けている。最近、映画の潜水艇名と同じギリシャ神話の海神の名を冠した Proteus Digital Health 社が服薬管理を目的とした飲み込み型デバイスを開発し、注目を浴びている⁽¹⁹⁾。

本稿では、体内からアクセスして人間の健康に資する広範な技術の中から、その侵襲性の低さから期待が高い経口嚥下する「飲み込み型デバイス」に焦点を絞り、技術を時系列で概観・要約し、今後開発すべき課題を抽出したい。

2. 飲み込み型デバイス

2.1 変遷と種類

経口嚥下可能であり、さらに体内情報の取得／伝送を可能にするためには、小型エレクトロニクス技術の利用が不可欠である。

トランジスタ誕生以前の電子回路の能動素子は真空管であり、寸法・駆動電圧・消費電力などの面で体内デバイスは考えるべくもなかった。1947年にトランジスタが発明され、商業生産が開始されると、この技術を利用した進歩の後押しを受け、小型・低電圧駆動・低消費電力の「飲み込み型デバイス」への取り組みが開始されたのは当然の成り行きと考えられる。電子技術発展の歴史と各世代の代表的な飲み込み型デバイスを図1にまとめた。

1957年の「飲み込み型デバイス」の報告⁽²⁾を嚆矢に、アメリカ・ヨーロッパで複数のグループから「飲み込み型デバイス」についての報告が次々になされている。日本でも、1962年に東京大学・早稲田大学・日本電気などのグループにより電池を内蔵しない方式も含め精力的な取り組みが報告されている⁽³⁾。

初期の飲み込み型デバイスは体温・pH・圧力などを測定対象とし、LC共振回路の素子パラメータの変化を周波数変化として体外から観測する手法を採用している。例えば、pHに応じて膨張・収縮するポリマーをコイル内の鉄心コアに接続した例⁽²⁾や、ゴム膜を介してコイル近傍の

フェライトを移動させる例⁽⁴⁾等の報告がある。温度測定では、LやCの温度変化そのものを直接利用する方法のほかに、抵抗体の温度変動をブロッキング発振周波数の変化として利用している例もある⁽⁵⁾。

飲み込み型デバイスを駆動するためのエネルギー源は、現在の分類では電池内蔵型、体外給電型、エネルギー・ハーベスト（環境発電）型の3種類が用いられている。

電池内蔵型は後述の現代のカプセル内視鏡等でも用いられている方式である。現在の安全設計の視点での採用はあり得ないが、当時の技術で利用可能な電池としてニッケル・カドミウム電池や水銀電池が搭載されている⁽⁵⁾。

体外給電型は、現代のモバイル機器のワイヤレス給電と同一のコンセプトであり、体外に設けたコイルから体内のデバイスにエネルギーを供給し、体内デバイスのレスポンスを体外で観測する方式である。ただし、当時の技術では電池内蔵型の電池を代替できる2次電池の選択および充電制御回路の小型化は困難であったため、飲み込み型デバイスに適した方式が工夫されている。ひとつは体内のLC共振周波数の変化を体外からスキャンする給電周波数の吸収量を検知する方式で、いわゆる grid dip meter と類似の測定方法が知られている⁽⁶⁾。また、日本で開発された Echo Capsule では、体外からの間欠発振給電により体内のLC共振回路を起動させ、共振周波数の変化を体外から

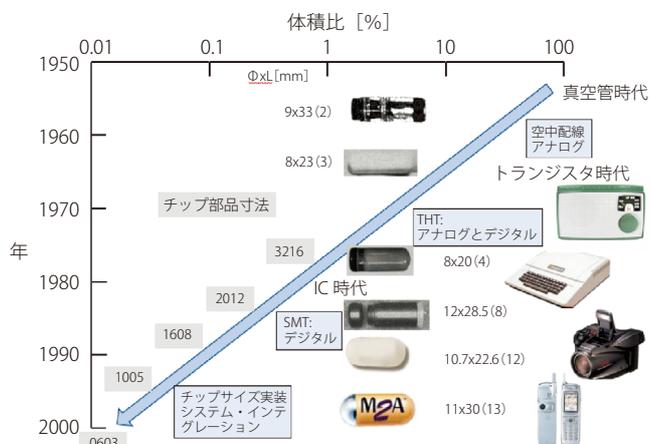


図1 飲み込み型デバイスの変遷
JEITA 電子部品の変遷(*)に筆者が加筆
(*http://home.jeita.or.jp/ecb/history/his_shape.html)

観測する手法を取っている。この方式では駆動と受信を時間軸で分離できるため、原理的にS/Nの向上が望める⁽³⁾。

最後のエネルギー・ハーベスト型は、異種電極材料を用意し、体液を電解液としてボルタ電池を構成する手法が各種提案されている。例えば、アンチモン電極と亜鉛電極の組み合わせを胃液に浸潤させ、pH検出と回路への電源供給を兼用する手法などの報告がある⁽⁷⁾。また、デバイス内部に異種金属電極対とNaClを充填した構造を用意し、水浸により電池を構成する手法もある。これはハイデルベルグカプセル⁽⁸⁾として知られ、現在までシリーズ製品が継続している。

体内からの信号伝送に用いる電磁波の周波数は、人体透過性、アンテナ効率、トランジスタ特性などから数100 kHzから数10 MHzで設計された例が多い。また、変調方式は小規模なアナログ回路で実現が容易でかつ伝送S/Nを確保しやすい、周波数変調(FM)もしくはパルス周波数変調(PFM)が主に用いられた⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾。

センシング信号を周波数変化量として体外で観測する手法は、1980年後半に、NASAがジョージア工科大学と協業で完成度を向上させた⁽¹¹⁾。この技術は飛行中の宇宙飛行士の体内温度を地上の制御パネルに表示して衆目を集め、その後HQ. Inc. 社より販売された。さらに、1990年代に入ると、低消費電力で小型の汎用アナログICを利用して測定精度と安定性を向上させる試みも報告されている⁽¹²⁾。

デジタル技術は1970年代半ばから時計や電卓の形で民生家電に搭載されていたが、1990年代以降急速な発展を遂げ、携帯電話やスマートフォンなどの普及に貢献した。これらは個人が携帯して使用することが前提となるため、低消費電力回路技術・小型実装技術の開発も急速に進んだ。

これらのモバイル機器にドライブされて向上した要素技術インフラを、飲み込み型デバイスに適用して大きな話題となったのが、Given Imaging社のカプセル内視鏡である⁽¹³⁾。カプセル内視鏡の実現には、白色LEDの実用化と半導体イメージセンサの高性能化も大きく貢献している。カプセル内視鏡の詳細は次項で記載する。

半導体の微細化に支えられた低消費電力回路技術、デジタル処理技術などを背景に、可視光観察を目的としたカプセル内視鏡以外にもさまざまな飲み込み型デバイスが開発・提案されている⁽⁹⁾⁽²⁷⁾。特に中核体温測定用デバイスではすでに製品化され、実用に供せられている(表1)。

体温測定用以外では、表1に記載したSmartPill⁽¹⁶⁾も含め、初期の飲み込み型デバイスと同様に消化管内のpHや圧力測定を目的とした例や消化管内のガス濃度を検知する

デバイス⁽¹⁷⁾が、報告されている。その他、興味深い例としては、カプセル内視鏡の消化管狭窄による滞留リスクを低減するために、検査前の通過性確認を目的とし、崩壊性材料で形成されRF-IDを内蔵したパテンシーカプセルも開発されている⁽¹⁸⁾。さらに服薬管理を目的としたデバイスも報告されている。これは、デバイスを錠剤に埋め込み、経口摂取後に胃酸浸漬すると発生する起電力で体外に錠剤嚥下をイベントとして送信する仕組みとなっている⁽¹⁹⁾。

体内情報センシングの定義からは逸脱するが、腸内で振動し便通を促進するデバイスも提案され評価が進んでいる⁽²⁰⁾。

2.2 カプセル内視鏡

内視鏡は先端に銀塩カメラを装着したいわゆる「胃カメラ」から実用化がはじまり、ファイバースコープ技術によりリアルタイム観測が可能になった後、イメージセンサを先端に搭載するビデオスコープへと進化してきた⁽²¹⁾。しかしながら、人間の消化管は口から肛門まで6 m以上あるといわれており⁽²³⁾、この全長を1本の内視鏡でカバーすることは不可能である。このため、食道・胃・十二指腸までは上部消化器官用内視鏡、大腸は肛門から挿入する下部消化器官用内視鏡が用いられている。この中間に位置する小腸は人間の消化器官で最長の4 m以上の長さがあるが、内視鏡がアクセスする体腔から遠く内視鏡観察は極めて困難であった。このため小腸病変の観察手段として開発されたのが、カプセル内視鏡である⁽¹³⁾。

現在、カプセル内視鏡の適用症例の大半を占める2社の

表1 代表的な中核体温測定用デバイス

	CorTemp®	e-Celcius	Vital Sense	SmartPill
全長	22.4 mm	17.7 mm.	23 mm	26 mm
直径	10.9 mm	8.9 mm.	8.7 mm	13 mm
重量		1.7 g.	1.6 grams	4.5 gr
精度	±0.1 degree C	±0.2°C	±0.10°C	0.1°C
サンプリング		30 s.	15 seconds	intermittent
伝送距離	61 cm (min)	around 1 m.	1 m (max)	
電源	酸化銀電池	酸化銀電池・×4	酸化銀電池 1.5V×2	
寿命	7-10日 保証: 90日	20 days.	保存1年/動作10日	>5日
伝送周波数	近接場 磁気結合 262 kHz	ISM Band 433 MHz-434 MHz		434.2 MHz
外装	Dimethyl Polysiloxane (silicone)	Biocompatible PVC.	Medical grade plastic Biocompatible polycarbonate	
他				pH, 圧力
文献	(11)	(14)	(15)	(16)

製品（第一世代）の主要仕様⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾を表2に示す。2社の仕様数値は視野角に若干の相違はみられるものの類似した性能仕様となっている。この特異な状況は飲み込み型デバイスであるカプセル内視鏡に課されている厳しい設計制約に関係している。

飲み込み型デバイスは映像信号の無線伝送が前提であり、医療施設で利用するためには、各国の法規制を遵守できるライセンスフリーの周波数帯内であることが必須となる。さらに、画像信号を送信できる帯域幅ならびに、人体でのエネルギー吸収の大きさを考慮すると、実質的な周波数帯の選択肢は表2中の周波数に限定される。小腸内観察に必要な視野角・分解能から撮像素子画素数が決まり、さらに必要な被写界深度から結像光学系の絞値（F値）が設計される。この撮像光学系から画像のS/Nを確保できるLED照明仕様が規定され、許容送信帯域幅からフレームレートが制約される。他方、エネルギー源として搭載される電池には、経口嚥下可能なデバイス寸法に収まることが要求される。ボタン電池の種類には、空気亜鉛電池、水銀電池、酸化銀電池・アルカリ／リチウム電池等があるが、体内での安全性・定電圧特性・電流容量を考慮すると、酸化銀電池が選択肢となる。デバイス寸法については、例えば服薬補助に用いる薬用空カプセルの規格の最大径（9.91 mm）を参考にすると、直径が9.5 mmの酸化銀電池が大きさの限界となる。

以上、表2に示した二つの製品仕様が類似している背景がカプセル内視鏡に課せられた設計制約に起因することを説明した。カプセル内視鏡は表2以外にも臨床応用から研究開発まで多数の報告がなされている⁽²⁷⁾が、医療現場では課題が山積しており利用は限定的である。機能が観察のみであり、生検や治療に対応できない点や価格などが普及

の妨げとなっている。また医師の時間拘束が長いことや、内蔵電池の品質保持への配慮から製造・物流・保管に制約が生じていることも課題である。

3. 飲み込み型デバイスの開発課題

各種の飲み込み型デバイスとその代表格であるカプセル内視鏡につき、その構成技術を概観した。本稿で紹介した飲み込み型デバイスはほぼすべてが円筒型いわゆるカプセル型の形状を有している。これは経口嚥下可能でありかつ内蔵容量を大きく取りやすいことに理由があると思われる。さらに、多くのデバイスがボタン電池を搭載するため、電池外径を収納するカプセル形状を採用せざるを得ない状況もある。飲み込み型デバイスの開発初期には、既述のとおり水銀電池が利用されており、Mallory社のRM-312の採用が多い。表3にRM-312の特性⁽²⁸⁾を現行の酸化銀電池の同等寸法品、カプセル内視鏡搭載同等品と対比した。

厳密な電池容量比較は困難だが、約半世紀を経ても電池性能の大幅な向上は認められない。図1に示したように、半導体・受動部品・実装技術が、フォームファクタを指標とすると2-3桁の技術進展を遂げて飲み込み型デバイス開発を加速した側面とは対照的である。さらにカプセル内視鏡の課題でも触れたが、電池搭載により飲み込み型デバイスの保存環境・品質保持期限や形状・安全管理などに多くの製品制約が生じている。また飲み込み型デバイスの回収の困難さを考慮すると、廃棄時の環境影響もクリアすべき課題となる。これら、ボタン電池搭載による負の側面についても慎重な検討が必要である。

以上の状況を踏まえた上で、飲み込み型デバイスのエネルギー源を設計する二つの手法、ボタン電池を用いる前提で性能改善を図る手法と、ボタン電池の代替技術をエネルギー源に用いる手法について考察する。

前者のボタン電池を使う前提では、急激なボタン電池性能の向上は望めないことから、さらなる低消費電力化で搭載電池負担を軽減する設計が要求される。ただし、体内から体外へのデータ伝送を担保するために必要なエネルギー量には物理的な限界があるため、伝送データ容量が大きな場合は、回路技術のみで大幅な低消費電力化を図ることは困難である。

一方、ボタン電池非搭載の場合は、体外からエネルギー供給する手法と体内でエネルギーを自己調達する手法が考えられる。エネルギー供給手法としては、人体組織に対してある程度の透過性を有する電磁波がその候補となる。すでに一部の埋め込み医療機器では実現されている技術であるが、飲み込み型デバイス特有の技術課題が存在する。具

表2 カプセル内視鏡仕様比較

	Given Imaging (Medtronic) PillCam® SB 2 plus	OLYMPUS EC TYPE 1
全長	26 mm	26 mm
直径	11 mm	11 mm
質量	2.9 gr	
電池	酸化銀ボタン電池 (2個)	酸化銀ボタン電池 (2個)
動作時間	8時間以上	8時間
外装	ポリカーボネート	先端カバー：ポリカーボネート 本体外装：ポリスルホン 接着剤：エポキシ
視野角	156°	145°
撮影枚数	2枚/秒	2枚/秒
周波数	434.1 MHz	315 MHz
適用法令	微弱無線局	微弱無線局

表3 ボタン電池比較

製造者		Mallory	maxell		
型名		RM-312	SR41W	SR927W	
公称電圧	V	1.35	1.55	1.55	
寸法	直径	mm	7.75	7.9	9.5
	高さ	mm	3.56	3.6	2.73
電流容量		mAh	45	39	60

体的には、体内深部で経時的に移動する直径が1 cm程度のデバイスに体外給電するためには、給電側の電磁波強度を上げるか、デバイス位置を追尾し指向性を持たせた給電技術が要求される。これらいずれの場合も体内での不要電磁波吸収増大と体外装置の大型化が課題として懸念される。

体内でエネルギーを自己調達する手法は、無水の電池材料をデバイスに搭載し使用前に給水し電池化する手法⁽⁸⁾が提案されている。一方、胃酸を用いるボルタ電池構成の利用は古くから提案があり、最近でも既述のProteus社の服薬管理デバイスにその例を見ることができる⁽¹⁹⁾。胃酸に

異種金属を直接浸漬するだけではなく、液体としての胃酸をデバイスの中に取り込み電池として利用する提案⁽²⁶⁾もある。これらの手法については単位時間あたりのエネルギー調達量が限定される課題はあるが、今後に向け注力すべき領域と考えられる。

4. おわりに

飲み込み型デバイスの開発の流れを、約半世紀前の最初の試みからカプセル内視鏡実用化まで俯瞰した。飲み込み型デバイスは半導体をはじめとする産業技術基盤に支えられ大きく進歩してきたものの、アプリケーションの特性上エネルギー源の課題がシステムを律速してしまう可能性があることを示した。将来の飲み込み型デバイスの開発に際しては、アプリケーションを十分に考慮したエネルギー源の選択とパワーマネジメント技術の開発が重要である。本調査・研究は独立行政法人科学技術振興機構(JST)の研究開発事業「センター・オブ・イノベーション(COI)プログラム」の支援によって行われた。筆者らの飲み込みセンサ初期検討結果⁽²⁹⁾も参考にされたい。

文献

- (1) 「ミクロの決死圏」(原題: Fantastic Voyage, 1966 アメリカ), 20世紀フォックス
- (2) B. Jacobson, and R. S. Mackay: "A pH-ENDORADIOSONDE", The Lancet, Vol.269, No.6981, p.1224 (1957)
- (3) J. Nagumo et al.: "Echo Capsule for Medical Use (A Batteryless Endoradiosonde)", IRE Transactions on Bio-Medical Electronics, Vol.9, No.3, p.195 (1962)
- (4) J. T. Farrar et al.: "Pressure-sensitive telemetering capsule for study of gastrointestinal motility", Science, Vol.126, No.3280, p.975 (1957)
- (5) 須磨幸蔵: 「超小型情報発信器の医学的応用に関する研究 主に温度測定用 Endoradiosonde について」, 医用電子と生体工学, Vol.1, No.2, p.129 (1963)
- (6) V. K. Zworykin et al.: "The Measurement of Internal Physiological Phenomena Using Passive-Type Telemetering Capsules", Proc. IRE, Vol.49, No.3, p.663 (1961)
- (7) 村田程夫 他: 「pH 測定医用カプセルの新しい試み」, 医用電子と生体工学, Vol.8, No.4, p.296 (1970)
- (8) A. M. Connell, T. E. Waters: "Assessment of gastric function by pH telemetering Capsule and The Lancet, Vol.284, No.7353, p.227 (1964)
- (9) 斎藤忠一 他: 「ME 選書 11 生体用テレメータ・電気刺激装置」, コロナ社 (1980)
- (10) D. S. Cumming et al.: "Chapter 10 Wireless Endoscopy: Technology and Design", [Microengineering in Biotechnology], Humana Press, (2010)
- (11) R. C. Eberhart, A. F. Hogrefe: "A commandable ingestible temperature monitor", Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, p.812 (1988)
- (12) 斎藤忠一 他: 「胃内 pH モニタ用テレメータカプセル」, 計測自動制御学会論文集, Vol.31, No.6, p.699 (1995)
- (13) G. Iddan et al.: "Wireless capsule endoscopy", Nature, Vol.405, p.417 (2000)
- (14) "Bodycap, E-Celsius", <http://www.bodycap-medical.com/en/>
- (15) Mini Mitter Co., Inc.: "Integrated Physiological Monitoring System-ARD Sport Spirometre, (VitalSense/Jonah Ingestible Core Temperature Capsule)", Catalogue, Mini Mitter Part # 900-0138-00 7/05
- (16) Given Imaging: "SmartPill GI Monitoring System User Manual v3.0" (2013)
- (17) K. Kalantar-zadeh, and T. D. Wang: "Intestinal Gas Capsules: A

- Proof-of-Concept Demonstration", Gastroenterology, Vol.150, No.1, p.37 (2016)
- (18) A. Caunedo-Alvarez et al.: "Patency and agile capsules", World J. Gastroenterol, Vol.14, No.34, p.5269 (2008)
- (19) K. Y. Au-Yeung et al.: "A Networked System for Self-Management of Drug Therapy and Wellness", Proceeding Wireless Health 2010, pp.1-9 (2010)
- (20) Y. Ron et al.: "Safety and efficacy of the vibrating capsule, an innovative non-pharmacological treatment modality for chronic constipation", Neurogastroenterology & Motility, Vol.27, No.1, p.99 (2015)
- (21) 特許庁: 「平成 17 年度特許出願技術動向調査報告書内視鏡」(2005)
- (22) 国立がん研究センター がん予防・検診研究センター: 「有効性評価に基づく胃がん検診ガイドライン 2014 年度版」(2015)
- (23) I. P. Herman (著)・齋藤 他 (訳): 「人体物理学—動きと循環のメカニズムを探る」, p.430 (株)エヌ・ティー・エス (2009)
- (24) 医療機器承認審査申請添付文書: 「オリンパスカプセル内視鏡システム/医療機器承認番号 22000BZX01300000 号 2015 年 1 月 9 日 (第 7 版)」, [独]医薬品医療機器総合機構
- (25) 医療機器承認審査申請添付文書: 「ギブソパテンシーカプセル内視鏡 (PillCam パテンシーカプセル及び PillCam SB 2 plus カプセル) 医療機器承認番号: 22400BZX00106000 2015 年 2 月 16 日改定 (第 7 版)」, [独]医薬品医療機器総合機構
- (26) H. Jimbo, and N. Miki: "Gastric-fluid-utilizing micro battery for micro medical devices", Sensors and Actuators B Vol.134, p.219 (2008)
- (27) G. Ciuti et al.: "Capsule Endoscopy: From Current Achievements to Open Challenges", IEEE Reviews in Biomedical Engineering, Vol.4, p.59 (2011)
- (28) T. P. J. Crompton: "Battery Reference Book, Third Edition", [Newnes, 2000] p.55/9 (2000)
- (29) S. Yoshida et al.: "Feasibility Study of Ingestible Sensor Platform Powered by Gastric Acid Battery for Daily Health Care", Proc. 16th Int. Conf. on Nanotechnology, p.724 (2016)



中村 力

なかむら・つとむ

1981 年北海道大学大学院修士課程修了。オリンパス(株)にて撮像技術開発に従事。2015 年より東北大学産学連携機構特任教授。医療機器の研究開発に従事。