

## コンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーの目擦りを想定した性能劣化と安全性に関する *in vitro* 評価法の開発

国立医薬品食品衛生研究所 医療機器部

追田秀行<sup>#</sup>, 坪子侑佑, 岡本吉弘, 山本栄一

### Development of *in vitro* test for performance degradation and safety of a contact lens-type wearable sensor device simulating eye rubbing

Hideyuki Sakoda<sup>#</sup>, Yusuke Tsuboko, Yoshihiro Okamoto and Eiichi Yamamoto

A variety of contact lens-type wearable sensor devices are currently under development. These devices present an additional risk to traditional contact lenses, including performance degradation due to sensor malfunction and eye damage due to exposure to embedded sensor components. The objective of this study was to develop an *in vitro* test to evaluate the performance degradation and the risk of component exposure due to the physical load associated with eye rubbing.

A contact lens-type wearable sensor product with embedded metal components in the polymer body was employed as the test specimen. The device was activated, and a cyclic compressive load simulating eye rubbing was applied in synchronization with the timing of its periodic measurements. Consequently, the number of cycles before the sensor malfunctioned could be evaluated.

Furthermore, the potential for X-ray computed tomography imaging to detect the exposure of metal components following the physical failure of the sensor was also investigated. The use of a copper filter served to mitigate the impact of metal artifacts introduced by the metal components, yet concurrently resulted in a reduction in contrast. However, the contrast between the polymer body and its surroundings improved when the sensor was imaged while immersed in a potassium iodide solution. Consequently, the outline of the sensor became discernible, thereby enabling the determination of whether the embedded components were exposed.

Keywords: medical device, wearable sensor, fatigue test, X-ray CT imaging, potassium iodide solution

#### 1. 緒言

微細加工技術や情報技術の発展に伴い、ウェアラブルセンサーを用いた生体モニタリングの研究開発が進んでおり、実用化に至った事例も少なくない<sup>1,2)</sup>。中でも、コンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーは、涙液に極めて低侵襲で接触できること、涙液には血液に由来するタンパク質が含まれていることから、様々な用途への応用が期待されている<sup>2)</sup>。このようなコンタクトレンズ型

ウェアラブルセンサーの実用化に際しては、既存のコンタクトレンズで実施される形状、強度、化学的要求事項、生物学的要求事項などの評価<sup>3)</sup>に加え、センサーの機能異常による性能劣化や、センサー部品の露出による眼球損傷のリスクなど、追加の評価が必要となると考えられる。特に、常時装着するコンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーでは、就寝中も含め無意識に目を擦る可能性があり<sup>4,5)</sup>、目擦り時には最大22 Nの荷重が加わる可能

<sup>#</sup> To whom correspondence should be addressed:

Hideyuki Sakoda; Division of Medical Devices, National Institute of Health Sciences, 3-25-26 Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki 210-9501, Japan: Tel: +81-44-270-6544 ext.1722 Fax: +81-44-270-6545; sakoda@nihs.go.jp

性が報告されている<sup>6)</sup>。そのため、目擦りによる測定異常、機能の停止、センサーの物理的な破壊、金属製部品の露出に伴う眼球の障害などのリスクが考えられるが、このような追加のリスクをどのように評価すべきか、明確になっていない。

トリガーフィッシュシステムは、トリガーフィッシュセンサー、アンテナ、レコーダーなどから構成される。シリコン樹脂でできたセンサー内部には、Integrated circuit (IC) チップ、アンテナ、ひずみゲージが包埋されており (図1)、ひずみゲージにより計測された眼球の変形から眼圧の変化を24時間にわたって推定する医療機器である<sup>7)</sup>。2018年に日本で、2016年に米国で、それぞれ承認を得ている。本製品の臨床試験では、製造上の欠陥が原因であり、使用中に生じた不具合ではないと考えられているものの、センサー部品の露出のため、異物感を感じた事例が報告されている<sup>7)</sup>。

本製品は涙液を分析するものではないが、現在、国内で入手可能な唯一のコンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーである。本研究では、これを一例として、目擦り

に起因するコンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーに特有のリスクを評価する試験系を構築した。

## 2. 材料及び方法

眼球と同等の弾性率を有する直径17 mmのエチレンプロピレングム製半球を模擬眼球として用い、アクリル製の水槽内に固定した。経時的に硬化しにくい粘着剤 (BBX, セメダイン株式会社) を用いて、試験部位が模擬眼球の頂上になるようにトリガーフィッシュセンサー (株式会社シード, サイズM) を固定した (図2)。試験部位はセンサーの中央部、チップ付近、チップと反対側とした (図1)。水槽内をセンサーの保存液で満たし、使用方法に従いトリガーフィッシュセンサーを起動させ、アンテナ、レコーダーと共に、万能試験機 (オートグラフAG-X, または、マイクロオートグラフMST-X, いずれも島津製作所) に設置した (図3)。センサーの正常作動を確認後、ポリエーテルエーテルケトン製の直径10 mmの圧子を用いて、目擦り時の圧縮荷重を計測した文献<sup>6)</sup>に基づき、最大荷重6.4 N, 12.8 N, 25.6 N,

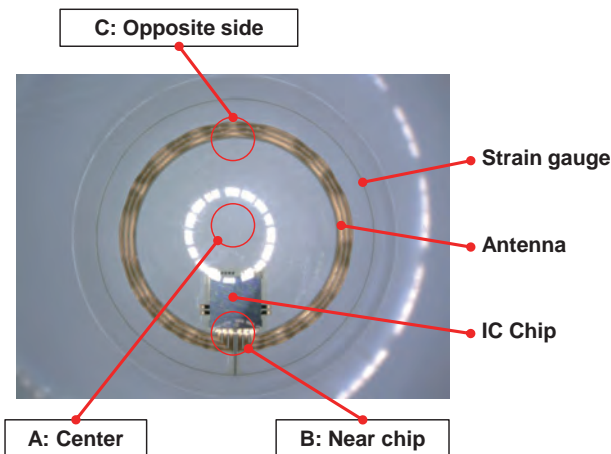


Fig. 1 Internal structure of the Triggerfish sensor and test site. Red circles indicate approximate test sites

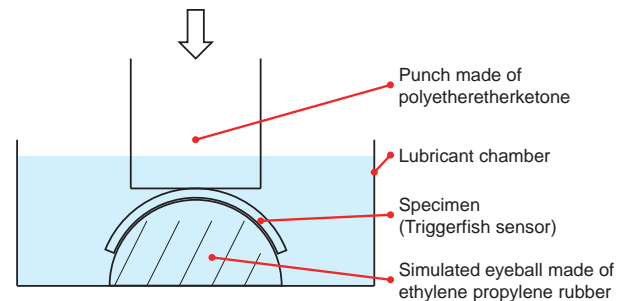


Fig. 2 Schematic diagram of the cyclic compression test

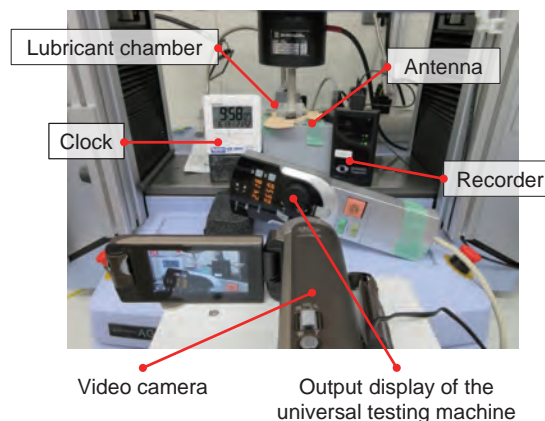


Fig. 3 A view of the compression test

荷重比0.1の繰り返し圧縮荷重を加えた。試験検体数は、最大荷重6.4 Nは2、その他は3とした。なお、試験検体と模擬眼球は、いずれも柔らかく粘弾性を示す材料であり、高い周波数での試験では変形が追従しない可能性があったことから、1サイクルをおよそ20秒とした。

試験検体、レコーダーの状態表示、時刻及び万能試験機の出力データが同時に確認できるように配置し、ビデオで記録した(図3)。トリガーフィッシュセンサーによるデータ取得ができなかった場合をセンサーの機能異常と定義し、一般的な疲労試験を参考に、試験荷重とセンサー機能の異常発生までのサイクル数の関係でセンサーの性能劣化を評価した。また、試験中に得られたトリガーフィッシュシステムの出力データについても評価した。なお、本製品は、5分ごとに行われる計測と同時に異常の有無が判定される。そのため、数回の荷重で異常が発生する高荷重条件の試験では、5分ごとに間欠的に荷重を負荷し、1回の荷重負荷ごとに異常判定がなされるようにした。

トリガーフィッシュシステムは、24時間で自動的に機能が停止し、再使用ができない仕様になっているが、本試験の実施に際しては適応外の使用法により、試験期間を48時間とした。また、万能試験機に保存された2サイクル目の荷重変位曲線から、圧縮荷重による圧子の変位量を求めた。

繰り返し圧縮荷重が負荷された後の検体における、センサー部品の露出の有無を評価することで、センサーの安全性について評価した。チップ付近を対象に最大25.6 Nの荷重を8,640回加え、試験前後のセンサーを光学顕微鏡(VHX-5000またはVHX-8000、いずれも株式会社キーエンス)により観察し、センサーの物理的な破損や金属部品の露出の有無を確認した。また、マイクロフォーカスX線computed tomography (CT) システム(inspeXio SMX-225CT FPD HR, 株式会社島津製作所)

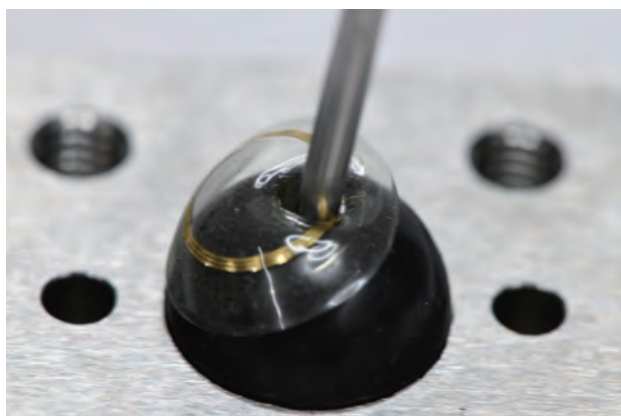


Fig. 4 A sensor intentionally fractured by punching. The punch penetrated the Triggerfish sensor completely

による撮影も行った。X線CT撮影は、タングステンをX線源として用い、管電圧200 kV、管電流70  $\mu$ Aの条件で行った。金属アーチファクトを抑制するため、厚さ0.5 mmから4.5 mmの銅製フィルターを用い、至適条件について検討した。また、センサーを構成するシリコン樹脂と空気の間コントラストを改善し、センサーの輪郭を明瞭に撮像するため、X線の透過率が低いヨウ化カリウム(KI)を利用した<sup>8)</sup>。予備検討として、濃度12.5 g/Lから800 g/LのKI水溶液を調製し、X線の透過率を確認した。その結果、センサーとのコントラストが良好であった400 g/Lの溶液に試料を浸漬し、X線CT撮影を行った。

未使用のトリガーフィッシュセンサーを、直径2.5 mmの半球状先端を持つステンレス製ポンチで打ち抜き、意図的に破壊を生じさせた。これを画像解析の妥当性を検証するための陽性対照試料とし(図4)、同様にX線CT撮影を行った。

圧子の変位量の試験部位による差について検討した。圧子の変位量は圧縮荷重に依存するため、圧縮荷重を共変量とし、EZRを使用して共分散分析を行った。EZRは、RおよびRコマンドの機能を拡張した統計ソフトウェアであり、自治医科大学附属さいたま医療センターのホームページで無償配布されている<sup>9)</sup>。有意水準は5%とした。

### 3. 結果

センサーに異常が発生するまでのサイクル数を図5に示す。いずれの試験部位でも、一般的な疲労試験の結果

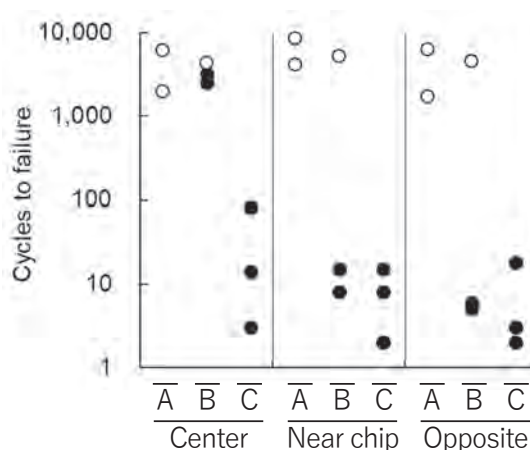


Fig. 5 Results of the cyclic compression tests tested under maximum load of (A) 6.4 N, (B) 12.8 N, and (C) 25.6 N. Closed circles indicate the occurrence of a failure. Open circles indicate specimens that completed the test without failure. The number of specimens was two for a maximum load of 6.4 N, and three for other conditions.



同様に、試験荷重が高くなるにつれ、不具合の発生までのサイクル数が短くなる傾向が見られた。最大荷重 6.4 N で試験した場合は、いずれの試料もセンサーに不具合が発生することなく、試験を完了した。最大荷重 25.6 N で試験した場合は、いずれの試料も 100 サイクルまでにセンサーに異常が発生した。最大荷重 12.8 N で試験した場合は、いずれの試験部位においても、試験中に異常が発生する試料と異常なく試験を完了する試料が混在していたが、異常が発生するまでの期間は、チップ上やチップと反対側に比べ、中央部で長い傾向が見られた。中央部を対象として試験を行った際の変位量は、その他の部位を対象とした場合に比べ小さく、共分散分析の結果、統計学的に有意 ( $p < 0.001$ ) であった (図 6)。

図 7 に、トリガーフィッシュシステムの計測データの一例を示す。最大荷重 12.8 N で試験を行った場合は、センサーに不具合が発生することなく試験を完了した場合であっても、計測データに乱れが生じることがあった。

図 8 に、チップ付近を対象に最大 25.6 N の荷重を 8,640 回加えた圧縮試験前後のトリガーフィッシュセンサーの光学顕微鏡像を示す。チップ、アンテナ、ひずみゲージなどの金属製部品が観察できたが、断線等の検知や、透

明なシリコン樹脂からの露出の有無の確認は困難だった。

図 9 A に、フィルターを用いず空気中で撮像した X 線 CT 像を示す。センサーと空気とのコントラストは良好だが、金属部品の周囲で金属アーチファクトが発生し、センサーの輪郭が確認できない。図 9 B に、厚さ 2 mm の銅製フィルターを用い空気中で撮像した X 線

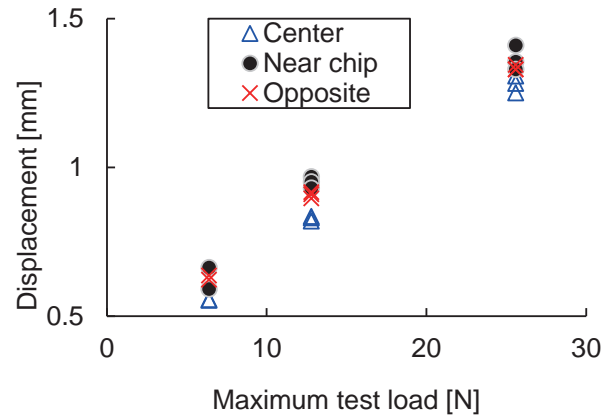


Fig. 6 Comparison of displacements during the test

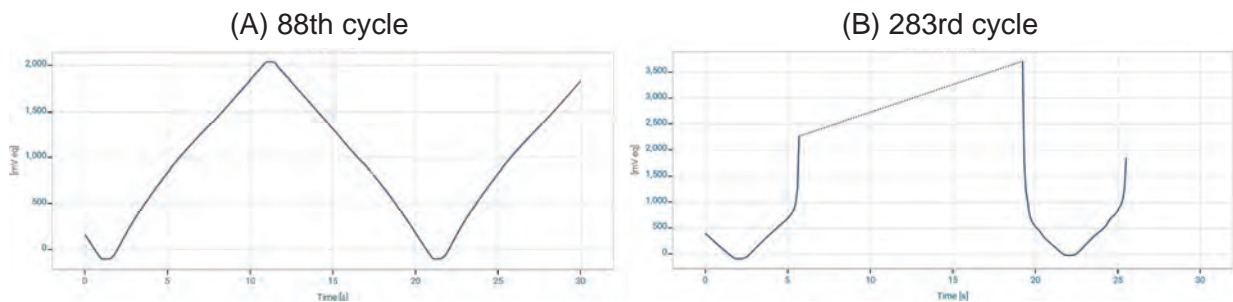


Fig. 7 Triggerfish system measurements when tested at 'Near chip' with the load of 12.8 N. (A) 88th cycle, (B) 283rd cycle.

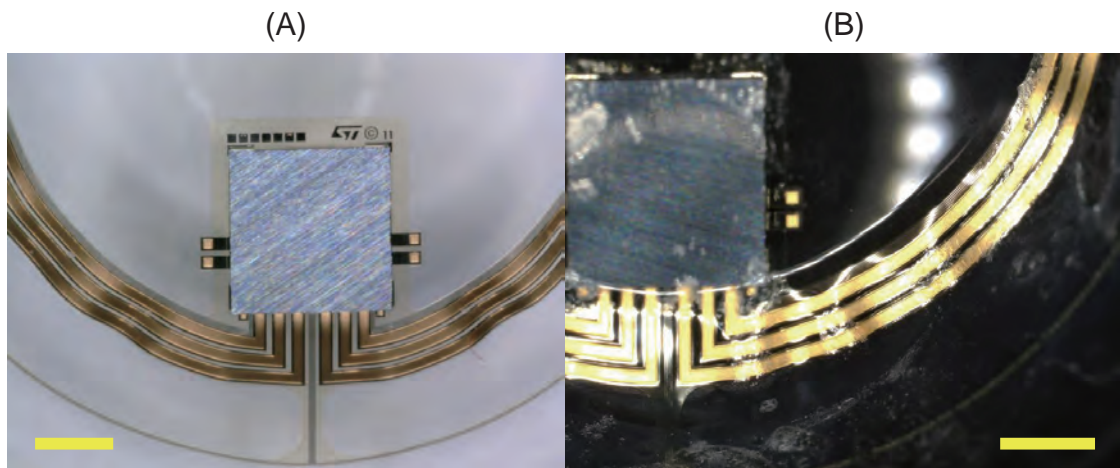


Fig. 8 Optical microscope images of the Triggerfish sensor before and after compression tests with a load of 25.6 N for 8,640 cycles. (A) Before tests, (B) after tests, adhered to the simulated eyeball. Bars indicate 1 mm.

CT像を示す。金属アーチファクトは低減されているが、センサーと空気とのコントラストも低下しており、輪郭の確認が困難になっている。図9Cに、未使用のトリガーフィッシュセンサーを400 g/LのKI溶液に浸漬し、厚さ4.5 mmの銅製フィルターを用いて撮像したX線CT像を示す。金属アーチファクトが抑制され、チップ、アンテナなどの金属製部品が観察された。また、センサーを構成する樹脂とKI溶液とのコントラストが明確で、センサーの輪郭がはっきり確認できた。そのため、金属製部品がセンサーの内部に包埋されていることが確認された。ただし、今回の撮像条件では、ひずみゲージは極めて細いため、X線CTで観察できなかった。図9Dに、25.6 Nの圧縮荷重を8,640回加えた試料のX線CT像を示す。図9Cと同様に、金属製部品がコンタクトレンズの内に包埋されていることが確認された。図9Eに、意図的に物理的な破壊を生じさせた試料のX線CT像を示す。センサーの破断が認められ、破断部では金属製部品とKI溶液が直接接しており、金属製部品の露出が確認された。

#### 4. 考察

本研究では、目擦りを想定したコンタクトレンズ型

ウェアラブルセンサーの物理的な要因による性能劣化と安全性に関するリスクを評価する*in vitro*試験系を開発した。

ウェアラブルセンサーは、定期的にデータを収集、処理、送信する電子機器であり<sup>1)</sup>、コンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーは、金属材料を含むセンサー部品が樹脂材料に包埋された構造になっている<sup>2)</sup>。今回使用したトリガーフィッシュセンサーは、このような特徴を有した、コンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーを代表する製品と言える。そのため本研究では、データを収集する性能の劣化と、金属製部品露出に伴う安全性について検討した。その結果、センサーの計測のタイミングに同期して荷重を負荷し、荷重の大きさとセンサーの機能異常が発生するまでのサイクル数との関連性を明らかにすることで、センサーの機能異常を評価できる可能性が示された。また、ヨウ化カリウム溶液を用いたX線CT撮影により、センサーの金属部品の露出を評価できると考えられた。ただし、本評価法を他の製品に適用する場合は、評価対象の特徴に応じた改良が必要と考えられる。

目擦りによるリスクを動物試験や臨床試験で評価することは、技術的に困難であるだけでなく、倫理上も問

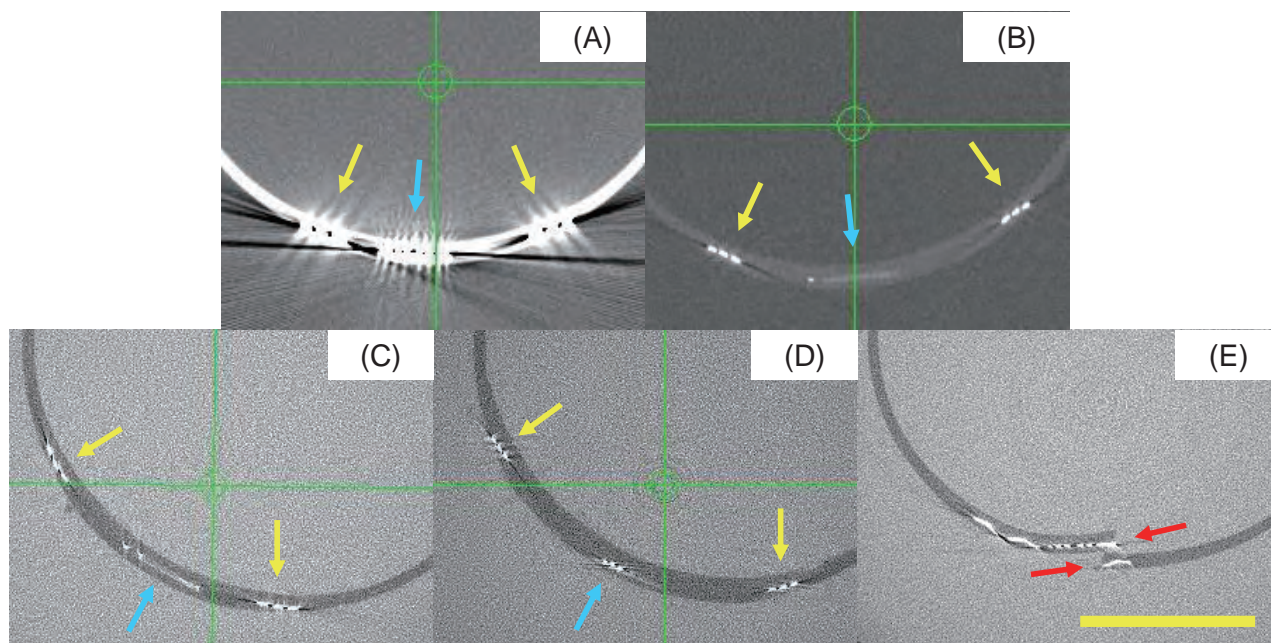


Fig. 9 X-ray CT images of the Triggerfish sensor. (A) Before tests, imaged without filter in air, (B) before tests, imaged with the 2 mm thick copper filter in air, (C) Before tests, imaged with the 4.5 mm copper filter in potassium iodide solution, (D) after cyclic compression test with a load of 25.6 N for 8,640 cycles, imaged with the 4.5 mm copper filter in potassium iodide solution, and (E) after intentional fracture by punching, imaged with the 4.5 mm copper filter in potassium iodide solution. Yellow, blue, and red arrows indicate antenna, chip, and exposed metallic components, respectively. Bar indicates 5 mm.



題があることから、本研究のように *in vitro* 試験による評価が適当であると考えられる。 *In vitro* 試験の設計にあったっては、臨床を再現する条件とする必要があるが、一方で、評価目的に影響しない要素は極力排除し、力学条件などの試験条件と試験結果の関係が明確になるよう、可能な限り単純化することが望ましい。目擦り時には、コンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーに鉛直に加わる圧縮荷重だけでなく、表面に平行の動きと、それによるせん断力が加わる。しかし、眼球や眼瞼とコンタクトレンズの間の摩擦係数は極めて低い<sup>10)</sup> ことから、コンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーに加わるせん断力やそれによる影響は、鉛直方向の圧縮荷重に比べ小さいと考えられる。そのため、本研究では、圧縮荷重のみを再現し、また、眼瞼の要素も省いた。試験荷重は、目擦りの際の荷重を計測した報告<sup>6)</sup>を参考にした。ただし、本報告は円錐角膜患者57名を対象としたものであることや、目擦りを模した動きを天秤に対して行うことで、目擦り時の力を測定したものであることなどに注意が必要である。

試験荷重が加わった際の変位量は、試験部位により異なった。シリコーン樹脂より弾性率が高い金属製部品があることで、センサーの剛性に不均一が生じ、外力に対する変位量に違いが生じたものと考えられる。その結果、試験部位によりセンサーに異常が発生するまでのサイクル数にも差があり、荷重に対する変形量が大きくなるに従い、より早期に異常が発生する傾向があった。一般的に、大きなひずみが発生する方が、より破壊を生じやすいためと考えられる。このように、圧縮荷重を加える場所も試験結果に影響するため、評価対象の特徴に応じて、試験部位を検討する必要がある。

本研究では、使用した製品の仕様のため、試験期間を最長で48時間とした。新規の医療機器の評価を行う場合は、当該製品の使用目的や、想定される使用方法に応じて、試験期間を決定する必要がある。ただし、目擦りは、その荷重の大きさだけでなく、頻度にも大きな個体差がある<sup>4,5)</sup>という点にも考慮した評価を実施し、その結果に基づき、場合によっては、頻回の目擦りの習慣がある患者による使用を制限することも考えられる。

樹脂と金属から構成された試料では、樹脂と金属との間のX線の吸収率の差に比べ、樹脂と空気との差が極めて小さいことから、空気中での撮像では、金属アーチファクトを抑制しつつその輪郭を明確に描画することが困難であった。そこで、銅製フィルターを用いて金属アーチファクトを抑制すると共に、適切に調製したKI溶液に試料を浸漬した状態で撮像することで、樹脂の輪郭と金属製部品の両方を明確に描出することが可能になった。ヨウ素化合物は造影剤として利用されている

が、本研究の結果、空気とのコントラストが低い場合に、撮像の背景としても利用できることが示された。本法は、コンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーだけでなく、その一部に金属を含む様々な医療機器の評価に、広く応用可能と考えられる。

本研究の結果、最大25.6 Nの荷重を8,640回加えた場合でも、センサーの破壊や、金属製部品の露出は認められなかった。また、本製品のように、センサーの破壊が生じる前にセンサーの異常が生じるのであれば、それを検出しアラームを出すことで、センサーの破壊や金属製部品の露出による眼障害を未然に防ぐことができる可能性がある。

## 5. 結論

目擦りに起因するコンタクトレンズ型ウェアラブルセンサーに特有のセンサーの機能異常による性能劣化や、眼球損傷の可能性のあるセンサー部品の露出を評価する試験系を構築した。荷重とセンサーの機能異常が発生するまでのサイクル数との関連性を明らかにすることで、センサーの機能異常を評価できる。また、ヨウ化カリウム溶液を用いたX線CT撮像を行うことにより、センサーの金属部品の露出を評価できる。

## 文献

- 1) Tao, Q., Liu, S., Zhang, J., Jiang, J., Jin, Z., Huang, Y., Liu, X., Lin, S., Zeng, X., Li, X., Tao, G., Chen, H.: Clinical applications of smart wearable sensors. *iScience* 2023; 26: 107485.
- 2) Tseng, R. C., Chen, C. C., Hsu, S. M., Chuang, H. S.: Contact-lens biosensors. *Sensors* 2018; 18: 2651
- 3) コンタクトレンズ承認基準の改正について (その2). 厚生労働省医薬・生活衛生局長通知 薬生発0411第8号 (平成31年4月11日)
- 4) Najmi, H., Mobarki, Y., Mania, K., Altowairqi, B., Basehi, M., Mahfouz, M. S., Elmahdy, M.: The correlation between keratoconus and eye rubbing: a review. *Int J Ophthalmol.* 2019; 12: 1775-1781.
- 5) Masterton, S., Ahearne, M.: Mechanobiology of the corneal epithelium. *Experimental eye research* 2018; 177: 122-129.
- 6) Hafezi, F., Hafezi, N. L., Pajic, B., Gilardoni, F., Randleman, J. B., Gomes, J. A. P., Kollros, L., Hillen, M., Torres-Netto, E.A.: Assessment of the mechanical forces applied during eye rubbing. *BMC Ophthalmology* 2020; 20: 301.
- 7) Dunbar, G. E., Shen, B. Y., Aref, A.A.: The Sensimed Triggerfish contact lens sensor:

- efficacy, safety, and patient perspectives. *Clinical Ophthalmology* 2017; 11: 875-882.
- 8) Nakashima, Y.: The use of X-ray CT to measure diffusion coefficients of heavy ions in water-saturated porous media. *Engineering Geology* 2000; 56: 11-17.
- 9) Kanda, Y.: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013; 48: 452-8.
- 10) Mabuchi, K., Iwashita, H., Sakdai, R., Ujihara, M., Hori, Y.: Development of a pendulum machine for measuring contact lens friction. *Biosurface and Biotribology* 2021; 7: 154-161.