

液体微小流量の計測手法と標準に関する調査研究

加賀見俊介*

(2024年1月30日受理)

Technology and standard for measurement of microfluidic flow rate

KAGAMI Shunsuke

Abstract

Microfluidic devices including micro flowmeter, micropump and microchannel have been widely used in Lab-on-a-Chip technology toward many areas of chemical, biotechnology and medical. Measurement and calibration of microfluidic flow rate is necessary to guarantee accuracy and reliability for such applications. Due to increasing attention for measurement of microfluidic flow rate at drug delivery system or Organ-on-a-Chip, technology for microfluidic flow rate calibration have rapidly developed since 2010s. In this study, research trends of the measurement, calibration, and application of microfluidic flow rate are reviewed. Finally, future developments necessary for measurement and calibration of microfluidic flow rate are suggested.

1. はじめに

液体微小流量を用いたデバイスは化学、生物学、医療など幅広い分野で利用されている。流量範囲は mL/min から $\mu\text{L}/\text{min}$, nL/min, pL/min 程度のオーダーであり、日常的な流量と比較し極めて小さい流量が使われている。こうした微小な流量を用いることで様々な利点が生じる。文字通りわずかな量の流体で処理を行うため、化学合成や分析においては試薬の使用量を削減でき、医療応用のうち診断時においては微量な血液などで検査ができ患者の負担軽減につながる。また、マイクロチップなどの微小流量デバイスはデバイス自体のサイズも小さいため、装置の小型化につながる。また、微小な流路特有の現象である毛細管力を用いれば、マイクロポンプなどによる機械的な駆動を用いずとも流体を駆動できる。さらに、流路を小型化すると、流路中の流体の量が減るだけでなく、流路の単位体積あたりの表面積比が増加するため、温度制御などを高速かつ精度よく行えるようになる。

微小な流量、体積、質量の流体を対象とする学問分野はマイクロ流体力学やマイクロフルイディクスと呼ば

*工学計測標準研究部門 液体流量標準研究グループ

れ、1970年代以降に発展を見せた¹⁾。1965年に開発されたインクジェットプリンター²⁾が最初の微小流量デバイスとされており、その後も液体クロマトグラフィー、 μTAS (Micro Total Analysis System)、生体機能チップなどの発展とともに成長を続けている³⁾。また、研究室レベルの高い機能を持つ小型チップをさす Lab-on-a-Chip^{1),3)-6)}に関する技術や、シリコンやガラス基板上における微細加工技術をさす MEMS (Micro Electro Mechanical Systems) 技術とも相性がよく、MEMS 技術を用いた小型流量計も多数開発されている^{1),7)-10)}。微小流量デバイスはマイクロチップ、ポンプ、小型流量計など様々なものが販売、開発されており、市場規模は2021年時点で207億ドルに上り、2025年には588億ドルまで成長すると予想されている¹¹⁾。

前述のポンプや流量計といった微小流量デバイスの性能や計測値の精度を担保するための校正技術も重要である。液体微小流量ではわずかな流体を扱うため、L/min オーダーやそれ以上のマクロな流量の校正では問題にならないような、蒸発や表面張力による誤差への対処が必要となる。近年、液体微小流量の校正のための技術は、欧州の国家計量標準機関 (National Metrology Institute, NMI) を中心に注目を集め、特に2010年代以降に世界

的な発展を見せており、産業技術総合研究所（以下産総研と称する）でも開発を行っている^{12),13)}。

本稿では、液体微小流量の特徴、計測や校正のための技術、応用分野にわたり調査を行った。2章では液体微小流量の校正の従来動向や将来展望について述べる。3章では液体微小流量の標準や校正において使われる手法を紹介する。4章では市販の小型流量計で用いられる計測法や、近年開発されている機械学習を用いた計測法について述べる。5章では化学、生物学、医療分野における液体微小流量を用いた技術について紹介する。6章では各章の総括と、液体微小流量計測に対する産総研としての今後の課題を述べる。

2. 液体微小流量の校正

図1は液体や気体の流量・流速の校正におけるトレーサビリティ体系図¹⁾である。流量計や風速計といったエンドユーザーのデバイスは、図1に示したように、産総研が保有する国家計量標準、登録・認定事業者が保有する二次標準器やワーキングスタンダードを介して校正される。液体微小流量デバイスには、液体を駆動するためのポンプ、微小な管路やチャンバーやセンサーから構成されるマイクロチップ、4章にて後述する小型の微小流量計などがある。液体微小流量校正のための技術は、特に2010年代以降急速に発展しているものの、2024年現在確立されているとは言えない状況にある。また、JCSS校正に関しても、灯油・軽油・工業ガソリンの場合は約333 $\mu\text{L}/\text{min}$ 、水の場合は1 g/min （約1 mL/min にあたる）までの流量域に限られており、 nL/min オーダーなど特に小さい流量域でのトレーサビリティ体系は構築できていない状況にある。

2.1 研究開発の動向

液体微小流量の校正技術は2010年代に劇的な発展を

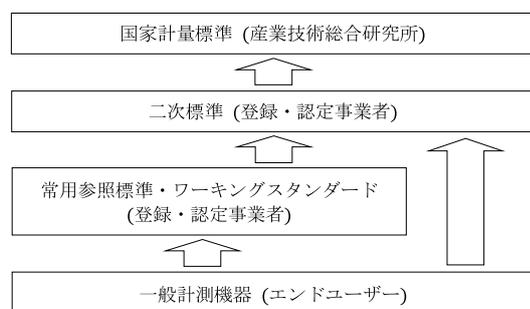


図1 流量・流速のJCSSトレーサビリティ体系図¹⁾

見せた。2010年代、医療応用の一つであるドラッグデリバリー¹⁵⁾⁻¹⁹⁾(5.3.1項にて詳述)における薬剤注入の治療効果と安全性の向上を目的とし、欧州のNMIを中心とするプロジェクト²⁰⁾⁻²⁵⁾が複数回発足され、流量校正技術が大きく進展した。

各国で開発された微小流量校正設備の国際整合性を確保するために国際比較が複数実施されている^{1),23),25),26)}。国際比較では、4章にて紹介する熱式やコリオリ式などの小型流量計や、シリンジポンプなどを伸介器として、校正設備の比較を行う¹⁾。各参加国は伸介器の校正を行い、その指示値と校正装置の標準値との偏差を幹事国に報告する。全ての参加国の校正結果が集まったところで、幹事国が校正結果を比較し、参加国同士の標準値の妥当性を評価する。

国際比較は、2019年に欧州を中心とするNMI、大学、企業によりMeDD II (Metrology for Drug Delivery II) プロジェクト^{20),21)}の中でも行われている。MeDD IIプロジェクトでは、実際のドラッグデリバリー治療において流量が一定の場合だけでなく変動する場合もあることから²⁵⁾、5 nL/min から600 mL/min の流量域において、定常流の場合は1%^{20),22)}、非定常流の場合は2%²²⁾の相対拡張不確かさという数値目標が設定された。MeDD IIプロジェクトの一環として6つのNMIの間で実施された国際比較では、ドラッグデリバリー用のシリンジポンプやぜん動ポンプを用い、液体として水やNaCl溶液に加えてドブタミン、ドーパミン、プロポフォール溶液などの薬液が使用された²³⁾。また、5 nL/min から100 nL/min の流量を発生でき、移動標準として使用できるポンプの開発も目標とされた^{20),21)}。

2.2 校正測定能力の国際承認の動向

液体微小流量の校正設備には、国際的に校正測定能力 (Calibration and Measurement Capability, 以下CMCと称する) が承認されたものがある。CMCは、他国の国家計量標準との比較やピアレビューにより検証されることで、国際的に承認された国家計量標準として国際度量衡局 (Bureau international des poids et mesures : BIPM) のデータベース上に登録される。とくに、 nL/min 以下のオーダーの流量域でCMCが国際承認されている機関と流量の下限値の例としては、スイスのMETAS (Eidgenössisches Institut für Metrologie METAS) の20 nL/min 、スウェーデンのRISE (Research Institutes of Sweden AB) の5 nL/min 、ポルトガルのIPQ (Instituto Português da Qualidade, I.P.) の5 nL/min があり、相対拡張不確かさはそれぞれ1%、5%、2.7%

である。いずれも 2022 年に登録されたものであり、2010 年頃は流量範囲の下限は約 16 $\mu\text{L}/\text{min}$ ²⁷⁾であったことを踏まえると、約 10 年の間に大幅な低流量化が達成されたといえる。

2.3 展望

液体微小流量の校正手法は 2024 年現在、確立されているとは言えない状況にある。3 章にて詳述するが、液体微小流量校正で現在最も多く用いられている秤量法に関して、装置の設計や、蒸発や表面張力といった誤差要因への対策は各国で異なり、秤量法に代わる新しい校正法も開発されている。また、流量計は液温や液圧といった使用環境に影響を受けるため国際比較も容易ではなく、とくに微小流量では不確かさの値が大きくなる例が見られる。2021 年に行われた国際比較²⁵⁾では、市販の小型流量計やシリンジポンプの誤差評価を行った結果、とくに nL/min オーダーの流量域で拡張不確かさが数 10 % となるケースも見られた。

産総研でも液体微小流量の校正装置の開発を行っている^{12),13)}が、2023 年現在 CMC は未登録であり、流量範囲の下限値は約 1 $\mu\text{L}/\text{min}$ となっている。今後は、低流量化や国際比較による国際同等性の検証が必要になる。

3. 校正における計測手法

3.1 秤量法

秤量法は質量計測を用いた方法であり、現在微小流量の校正で最も多く用いられている方法である。計測原理は動的と静的の 2 種類に分けられ、多くの NMI で動的秤量法が用いられているが、産総研では静的秤量法を用いている。

3.1.1 動的秤量法

動的秤量法は、秤量タンクを秤量計に載せた状態で液体を流入させ、質量値を継続して取得する方法である。質量値の時間変動における傾きが質量流量にあたる。スイスの METAS^{25),29)}、スウェーデンの RISE^{25),29)}、ポルトガルの IPQ^{27),30)}、アメリカの NIST (National Institute of Standards and Technology)^{31),33)}、フランスの CETIAT (Centre Technique des Industries Aéronautiques et Thermiques)^{27),34)}、デンマークの DTI (Teknologisk Institut)^{25),27),29)}、韓国の KRISS (Korea Research Institute of Standards and Science)³⁵⁾、オランダの Bronkhorst 社 (Bronkhorst High-Tech BV)^{25),27)} など、CMC 登録されていないものも含め多くの研究所

や企業が用いており、 nL/min オーダーの流量域から計測が行われている²⁵⁾。

誤差要因として、大きく分けて蒸発と表面張力によるものが挙げられる。蒸発誤差は、細かな質量変動の計測を要する微小流量計測ならではの問題といえ、わずかでも水が外気に触れる領域があれば発生し、質量流量の値に大きく影響を及ぼす。蒸発への対策として、図 2 のように水の上面に油膜を形成する方法がよく用いられる^{27),32)-35)}が、実験時のセットアップが煩雑になる。また、アメリカの NIST³¹⁾、スイスの METAS^{27),28)}、フランスの CETIAT²⁷⁾では、秤量タンク周辺の湿度を高くすることで蒸発を抑える方法をとっているが、過度な湿度上昇で結露が生じる可能性があるため湿度コントロールを要する。

表面張力は、チューブ等の液体を流入させる部分と、秤量タンク内の液体が接する部分の間で発生する。表面張力は、液体内部のチューブの長さや接触角が一定であるとして、流量計測には影響しないと仮定し、無視される場合もある。しかし実際には、水位上昇による液体内のチューブの長さの変動や、水位上昇に伴う前進接触角から後退接触角への遷移により、表面張力はわずかに変動する。これらの影響を理論的に補正することは難しく、装置の設計上の工夫がとられることが多い。アメリカの NIST では、図 2(b)のように、毛細管を用いてチューブが液体に挿入されている部分の長さを一定に保つことで、表面張力を安定させる方法を用いている^{31),32)}。また、スイスの METAS では、チューブを液体に挿入しない方法を用いている^{27),28)}。秤量タンクの上部に多孔質状のガラスが取り付けられ、チューブをガラスから数 10 μm 程度離れた状態で液体を流入させ、ガラスがチューブ内の液体を吸引する形で秤量タンクに液体が流入する。これにより表面張力の影響を除けるわけではないが、変動

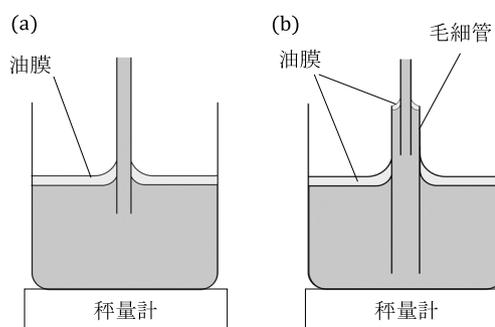


図 2 動的秤量法における秤量タンクの例。(a)は油膜を用いる場合、(b)は油膜と毛細管を用いる場合³²⁾。

を抑えることができる^{27),28)}。ただし、蒸発誤差の低減において油膜を用いることが出来ないため、周囲の湿度を高くする方法を用いているが、油膜を用いる方法より蒸発誤差は大きくなる^{27),28)}。

動的秤量法の長所として、質量の時間変化が得られるため、非定常の流れも計測できる。短所として、上述の蒸発誤差や表面張力への対策が必要であり、装置の設計への工夫だけでなく、力学モデルや事前の要素実験の結果を用いた補正が必要であり、不確かさ解析の正当性の検証が難しい点が挙げられる。また、秤量タンクを質量計に長時間置き続ける必要があるため、質量計のゼロ点のドリフトについても考慮する必要がある。

3.1.2 静的秤量法

静的秤量法は産総研で採用している方法であり、動的秤量法と異なり、液体が流入していない状態で質量を計測する方法である。図3に産総研で開発した微小流量校正装置の全体図、図4に秤量タンクのご概念図を示す。図3の装置による校正の手順としては、まず、液体を流入させる前の秤量タンクの質量を測定する(図4(a))。その後、電動リフトで秤量タンクを持ち上げ、チューブを挿入し(図4(b))、スイッチングにより流入の開始と停止を行う。その後、電動リフトで秤量タンクを降下させチューブから分離し、質量計に乗せ(図4(a)の状態に戻る)、流入後の質量を測定する。流入前後の質量の変化量を流入時間で割ることで、質量流量の平均値を得る。このように図3の装置では、電動リフトを用いて質量測定時にのみ秤量タンクを質量計に載せるため、質量測定

直前にゼロ点の調整を実施でき、ゼロ点のドリフトによる影響を除外できる。なお、図3は最小流量1 $\mu\text{L}/\text{min}$ の水を対象とした流量校正用の装置¹²⁾である。産総研では最小流量0.02 L/h(約333 $\mu\text{L}/\text{min}$)の軽油、灯油、工業ガソリンの石油小流量校正設備¹³⁾でも静的秤量法を用いている。

動的秤量法と比較した長所として、質量計測時にはチューブと秤量タンクが分離しているため、チューブと液体間での表面張力を考慮する必要がない。また、図4に示す通り、秤量タンクのチューブの差込口を密閉に近い状態にすることで、蒸発を大幅に低減できる。ただし、図3の装置ではチューブを秤量タンクから分離した際にチューブ表面に残存する液滴の影響や、スイッチングによる誤差の考慮が必要であるが、これらの誤差は事前の要素実験の結果を用いて極小化されている。

短所として、流入前後の質量差のみを計測するため、流量の時間変動が得られない点が挙げられる。また、十分な精度を確保するために、流入前後の質量差を大きくする必要があるので、計測時間が長くなる。とくにnL/minオーダーの流量域では数10時間から数日間の計測時間を要する。計測時間が長くなれば、蒸発誤差の影響が大きくなるだけでなく、nL/minオーダーの流量を長時間安定的に発生させることも難しいため、産総研の静的秤量法の装置では2024年現在、1 $\mu\text{L}/\text{min}$ 前後の校正が下限となっている。

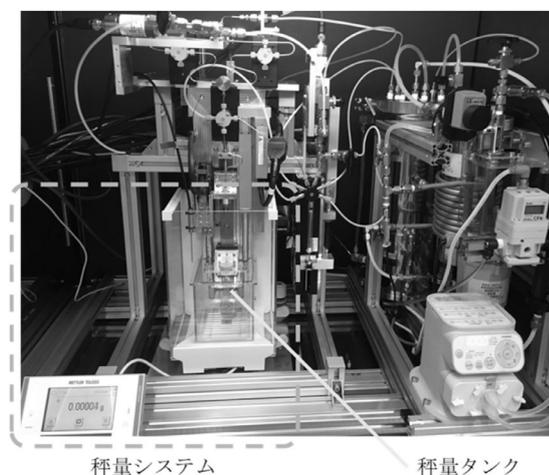


図3 産総研で開発した静的秤量法による校正装置¹²⁾

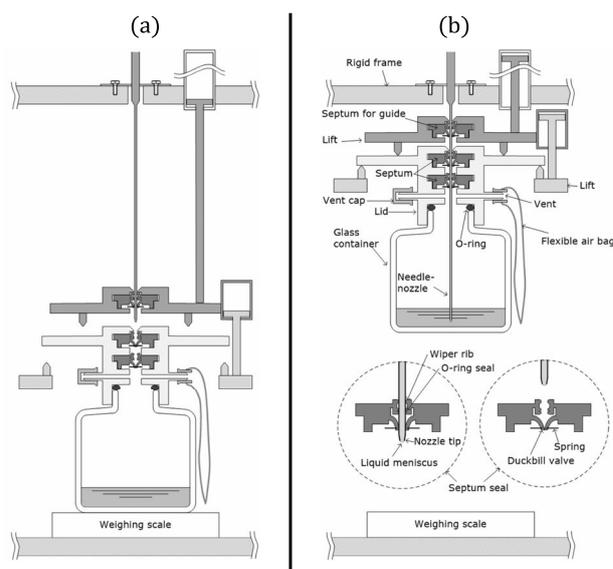


図4 秤量タンクのご概念図¹²⁾

3.2 Front tracking

Front tracking は、ガラスなどの透明な管内における液面を連続的に撮影し、液面の移動量から体積流量を得る方法である。図5にFront trackingの装置の概念図の例³⁶⁾を示す。装置は、内径数100 μmから数mm程の透明な管、CCDカメラ、カメラを液面に追従して移動させるためのレール、温度計などにより構成され、画像から液面を判別する際には画像処理が用いられる。秤量法と比べて新しい手法であり、採用する機関はまだ少ないが、フランスのCETIAT^{20),25)}、ドイツのTHL (Technische Hochschule Lübeck)^{25),29)}、ポルトガルのIPQ^{29),36)}などが用いており、最小で数 nL/min^{25),37)}や数10 nL/min^{25),29)}程度の流量域から校正できる。

秤量法と比較し液面が外気と接する部分が小さいため、蒸発の影響が小さい。また、秤量法や干渉法と比べると装置のコストを下げられる³⁶⁾。おもな不確かさの要因として、透明管の内径の誤差や装置全体のドリフトが挙げられる。透明管の内径は、体積流量の算出に直結するが、数100 μmから数mm程の一定の内径を持つ管の製造が難しい上に、正確な計測も困難である。装置全体のドリフトは、蒸発、装置の振動、温度変動による透明管や液体自体の体積の変動などにより生じ、計測の再現性に大きく影響する。

3.3 粒子追跡法 (Particle Tracking Velocimetry : PTV)

PTVは、直径1 μm以下から数10 μm²⁵⁾程の微細なトレーサ粒子を流路内に注入し、その動きを高速カメラで撮影し、粒子の移動量から流速や流量を推定する方法である。粒子の移動量から流量を推定する方法として、アメリカのNIST³²⁾では、液体微小流量のように流速が小さく流れが緩やかな層流のモデルとして知られるハーゲン・ポアズイユの式が用いられている。ハーゲン・ポアズイユの式を用いると、流路内の最大流速 U_{max} と体積流量 Q を関係づける式を得ることができ、流路形状が幅 w と高さ h の長方形の場合は以下のようになる³²⁾。

$$Q = \frac{2}{3}whU_{max} \left[1 - 6 \left(\frac{h}{w} \right) \sum_{n=1}^{\infty} \frac{1}{\lambda_n^5} \tanh \left(\lambda_n \frac{w}{h} \right) \right], \quad (1)$$

ここに、 $\lambda_n = (2n+1)\pi/2$ (ただし $n = 0, 1, 2, \dots$) である。実際の計測では、粒子の移動量から流速分布を推定し最大流速 U_{max} を求め、式(1)から体積流量を得る。

微小流量の校正法として用いているNMIはアメリカのNIST³²⁾、ドイツのHS (Hahn-Schickard-Gesellschaft für angewandte Forschung e.V. : HS)²⁵⁾、イギリスのNEL (TÜV SÜD National Engineering Laboratory)²⁵⁾などがあり、最小で数 nL/minから数10 nL/minの流量域から計測ができている²⁵⁾。

なお、PTVと同様の手法に粒子画像流速測定法 (Particle Image Velocimetry : PIV) がある。PIVでは、1つ1つの粒子に着目するのではなく、複数の粒子を含むある領域に着目し、2枚の画像間でその領域がどれだけ移動したかを解析することで流速分布を得る。PIVは流体の種類や流量範囲を問わず広く用いられているが⁴¹⁾、微小流量域での利用例^{22),38)-40)}も多く、微小流量域で用いる場合は μ -PIVと呼ばれることが多い。

PTVによる校正の課題として、計測する値はあくまで粒子の移動量であり流体の移動量とは限らないため、粒子の流体に対する追従性の検討が必要である。一般に、流路の大きさよりも十分に小さい粒子を用いることで追従性を向上できる³²⁾ことが知られている。また、計測の際はトレーサ粒子を注入する必要があるが、秤量法などほかの計測法との直接の比較試験は困難であり、現在は4.1節にて後述する熱式計測法を用いた小型流量計を仲介器として比較する方法³²⁾などが必要となる。

3.4 干渉法

干渉法 (Interferometric method) は長さや物体の形状の計測など、液体微小流量に限らず計測分野で広く用いられている。干渉法の流量計測への利用は、ポルトガルのIPQ^{20),24),25)}により開発された。シリンジポンプのシリンジの移動量をレーザー干渉計で精密に測定し、シリンジの移動量と断面積の積から体積の増加量を求める。秤量法、Front tracking、粒子追跡法などほかの手法と異なり、流量を計測するのではなく発生させることで校正を行う手法である。校正時は、テストしたいデバイスよりも上流に干渉法用のシリンジポンプなどを接続する。IPQの干渉法による校正装置は、最小で5 nL/minの流量を相対拡張不確かさ2.5%で発生でき、CMCの国際承認もされている。

長所として、蒸発誤差の影響が小さく、校正装置全体

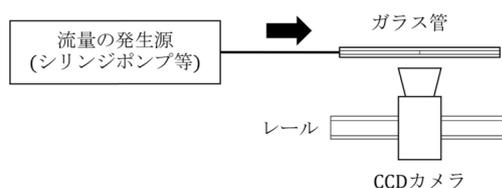


図5 Front trackingの装置の例³⁶⁾

のサイズも小さくすることができる。短所として、シリッジポンプの脈動により一定の流量を発生させることが難しい点が挙げられる。シンプルかつ有力な手法であるが、微小流量の校正法としてはFront trackingよりもさらに新しく採用数も少ないため、今後さらなる発展や課題抽出が期待される。

4. 小型流量計における計測手法

小型流量計は化学、生物学、医療分野などのエンドユーザーに広く用いられている。現在、市販品では熱式計測法とコリオリ式が最も多く用いられているが、微細加工技術の発展に伴い、片持ち梁式計測法や膜式計測法の研究開発例も増えている。また、近年急速に発展を遂げている機械学習技術を用いた微小流量計測法も開発されている。

4.1 熱式

熱式計測法は、流体に熱を与えその応答から流量を求める計測手法である。Van Putten & Middelhoek⁴²⁾によりAnemometer式の計測法が最初に提案されたが、その後Johnson & Higashi⁴³⁾によりCalorimetric式の計測法が開発されて以降、市販の微小流量計で使用されることが増加した¹⁰⁾。熱式計測法はシンプルな計測原理であるが故に小型化が容易な点や、応答性や感度の高さに優れており、市販の微小流量計で現在最も多く使用されており^{1),44)}、研究発表数も未だ増加し続けている⁷⁾。液体の方が気体よりも熱容量が大きく、計測に必要な電力が大きい¹⁰⁾こともあり、熱式計測法の研究発表数は全体の8割以上が気体向けのものである⁷⁾が、液体用の熱式流量計の市販品も多数存在する⁴⁵⁾。熱式計測法は図6に示すように大きく分けて3種類存在する。

4.1.1 Anemometer 式

Anemometer式は、図6(a)のように流れ場中のヒーターにより流体を加熱し、温度変化やエネルギー消費量から流量を求める計測法である。Anemometer式は温度センサーの構造によりHot-Wire Anemometry (HWA)とHot-Film Anemometry (HFA)に分類される。HWAでは直径数 μm 程度のワイヤー型のセンサーが流路を横切る形で取り付けられ、HFAでは数 μm 程度のフィルム型のセンサーが流路に沿う形で取り付けられている^{7),9)}。HWAの方が感度は高いが、構造的にHFAの方が耐久性は高い⁷⁾。計測モードは定電流モードと定温モードに分類される⁴⁶⁾。定電流モードではヒーターに一定の電流を流し、センサーから得られる温度変動を用いる。定温モードでは、フィードバック制御によってセンサーの温度が一定になるようヒーターに流す電流を制御し、その際の電流量から流量を求める方法であり、定電流モードと比較し応答速度を大きく向上できる⁴⁶⁾。

Anemometer式の短所として、熱式計測法の中でも感度、精度が低いうえに消費電力が高く、流れの方向が判別できない点が挙げられる¹⁾。また、流体の粘度、熱伝導率、熱容量といった熱物性に計測結果が大きく依存するため、気泡が混入した際や液体の種類を変えた際に大きな計測誤差が生じる。

4.1.2 Calorimetric 式

Calorimetric式の計測原理はAnemometer式とやや似ているが、図6(b)のようにセンサーがヒーターの上流と下流の両方にあり、上下の温度差から流量を求める点が異なる。Calorimetric式は設計次第で性能が大きく変化する。ヒーターとセンサーの距離を小さくすれば、流量範囲の増大と感度の向上が可能だが、製造コストが増大する¹⁾。流路の直径を小さくすれば、流速が上がり対

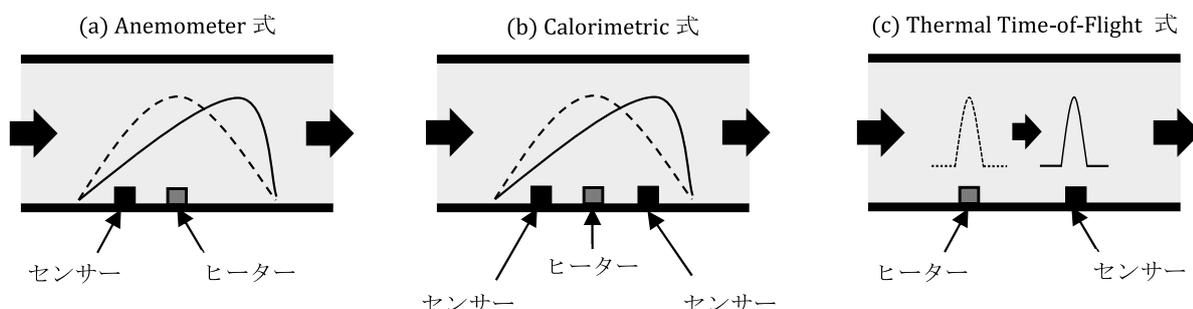


図6 熱式計測法の計測原理

流が活発化するため、感度を向上できるが、流路が詰まりやすくなる¹⁾。ヒーターの加熱温度を上げれば、感度を向上できるが、測定対象流体の密度や粘度を大きく変える恐れがあり¹⁾、特に化学薬品や生体液に対して悪影響を与える恐れがある。なお、加熱による悪影響を解消するべく、加熱だけでなく冷却によっても計測が可能な Anemometer 式、Calorimetric 式による計測手法が研究されている⁴⁹⁾。

長所として、熱式計測法の3種類の中で、とくに小さい流量域での精度が最も高い^{1),7)}。流れの方向も判別できるため、双方向での流量計測が可能である¹⁾。短所として、Anemometer 式と同様、物体の熱物性による影響を受けやすい¹⁾。また、精度良く計測できる流量範囲は、最小値からその10倍程度の範囲と比較的小さく、それ以上の範囲では非線形性が顕在化し精度が下がる^{1),7)}。

4.1.3 Thermal Time-of-Flight (TTOF) 式

TTOF 式（単に TOF 式と呼ばれることも多い）は、図6(c)のようにヒーターから流体に対しパルス波、矩形波、正弦波などの温度変動を与え、センサーに温度変動が伝わるまでの時間から流量を求める。ヒーター近傍では、温度が急激に変化する領域（温度境界層）が生じるが、温度境界層内では温度拡散が大きく流れの影響が表れにくい。そのため、ヒーターとセンサーの距離が大きい方が計測の精度が上がるが、投入する熱を大きくする必要があり、その場合消費電力が増えるだけでなく、熱によって液体の物性に悪影響が生じる可能性も増える¹⁰⁾。

長所として、静止状態の測定結果を用いて温度拡散率や熱伝導率などの熱物性を計測できる¹⁰⁾。Anemometer 式、Calorimetric 式と比較し、流体の熱物性の影響を受けにくく、設計次第では一つのセンサーで液体と気体両方の計測も可能となる¹⁰⁾。短所として、Calorimetric 式では最小で数10 nL/min の流量を計測可能¹⁾であるが、TTOF 式では約10 μL/min が限界とされる¹⁰⁾。Calorimetric 式同様、流量レンジも小さい¹⁾。微小流量域での精度で劣ることもあり、TTOF 式を用いた製品や研究発表の数は Calorimetric 式と比べると少ない^{1),10)}。

TTOF 式と Calorimetric 式を組み合わせた計測法も提案されている。Bartch ら⁵¹⁾は、20 μL/min から 80 μL/min の流量範囲では Calorimetric 式、80 μL/min から 1500 μL/min では TTOF 式を用いる流量計を開発した。なお、TTOF 式の計測部では、流量範囲の拡大のために下流に3つのセンサーが配置されている⁵¹⁾。

4.2 コリオリ式

コリオリ式流量計は、回転系内で運動する物体に作用する慣性力であるコリオリ力を用いた計測法である。図7に示すようなU字型や直線型のチューブ内を流れる流体によって生じるコリオリ力を用いる。実際の製品ではさらに複雑な形状のチューブを用いるもの⁵³⁾もある。図7のU字型の場合、まず、チューブに上下の振動を発生させる。内部に流体の流れがある場合、流入側と流出側で上下逆向きのコリオリ力が発生し、チューブに流量に依存した量のねじれが生じ、流入側と流出側のチューブの振動にねじれ量に比例した時間差が生じる。これを利用し、時間差から線形的に質量流量を求めることができる⁵²⁾。このときの比例定数は、チューブの形状や材質により決定されるため、キャリブレーションにより比例定数を求める必要がある⁵²⁾。

液体微小流量の計測手法は、4.1節で述べた熱式とそれ以外の非熱式の2種類に分類されるが、他にもアクティブ型とパッシブ型という分類方法がある¹⁾。アクティブ型の計測法とは、外部から熱や振動といった信号を流体に与え、その応答から流量を求める計測手法であり、熱式計測法に加えコリオリ式もアクティブ型の計測法に該当する。

コリオリ式は熱式計測法よりも後に開発されたものの、食品・飲料、創薬⁵⁶⁾などの分野をはじめ使用数が上昇している¹⁾。長所として、計測精度が高いうえに、熱式計測法よりも流量範囲が大きく（一般に最小流量からその1000倍程度まで¹⁾）、密度の計測も可能である¹⁾。また、測定する流体の物性、温度、圧力に影響を受けにくい⁹⁾。短所として、チューブの振動をもとに流量を計測するため、外部からの振動により影響を受けやすい。

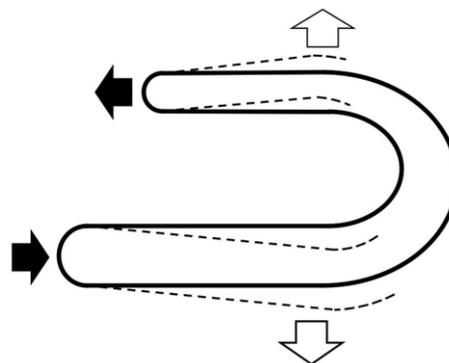


図7 U字型チューブを用いたコリオリ式の計測原理の概念図⁵²⁾。黒色の矢印は流体の流れの向き、白色の矢印はコリオリ力によるねじれの向きを示す。

また、熱式流量計と比べ複雑な機構を要するため、デバイスのサイズがやや大きく、価格も一般に熱式計測法の10倍程度¹⁾と高い傾向にある。

4.3 差圧式

差圧式計測法は、流量と差圧の間に成り立つ関係式に基づいている。液体微小流量のように流れが緩やかな層流の場合、流路上の2点間の差圧 Δp と流量 Q に対する以下の関係式が有用となる。

$$\Delta p = R_h Q. \quad (2)$$

ここに、 R_h は流量抵抗や流路抵抗と呼ばれ、流体の流れにくさを表す指標である。(2)式の差圧、流量抵抗、流量の関係は、電気回路の分野で知られるオームの法則の電圧、電気抵抗、電流の関係と類似する^{54),55)}。 R_h は流路の形状や流体の粘性の値に依存する。例として、長さ L 、半径 r の円形管内の層流の場合、ハーゲン・ポアズイユの式より、流量抵抗 R_h は以下のように表せる^{54),55)}。

$$R_h = \frac{8\mu}{\pi r^4}. \quad (3)$$

ここに、 μ は粘性係数を示す。(2)式の導出では、無限に長い管や液体の非圧縮性の仮定が必要であるが、実用的には速度分布を高い精度で予測でき、微小流量デバイスの設計で広く用いられている^{54),55)}。差圧式計測法では(2)式に基づき、上流と下流における差圧と流量抵抗から流量を求める。

長所として、計測において液体に外的な作用を与えないパッシブ型のセンサーであるため、外部からの熱による悪影響の恐れがない。短所として、原理的に計測結果が流体の粘性に大きく依存し、さらに粘性は温度に依存することから、測定系の温度安定性次第で精度が大幅に下がる点が挙げられる。

4.4 片持ち梁 (Cantilever) 式

片持ち梁式^{57),58)}は、図8のように流路壁に取り付けられた μm オーダーの微小な長さの片持ち梁の変形量から流量を求める計測法である。片持ち梁の根元部分のビエゾ抵抗体により、片持ち梁の微小な変形を検知する。Wexlerら⁵⁷⁾は、片持ち梁の小変形を仮定した理論モデルに基づく変形量と、実験で得られた変形量を比較し、流量が小さく梁の変形が小さい範囲では、理論値と実験値がよく一致し、両者が線形関係にあることを示した。しかし、流量が増加し梁の変形が大きくなると、流量と

変形量の関係に非線形性が生じ、理論モデルとの誤差が発生するため、理論モデルが成立する範囲を予め検証する必要がある。また、片持ち梁の製造誤差や使用材料の物理特性のばらつきによる影響を考慮し、事前のキャリブレーションが必要であると考えられる。

片持ち梁式の派生形として、動物の有毛細胞(人体の耳の中で空気の振動を音に変換する役割や、魚類や両生類の体表面で流れや振動を検知する役割を持つ細胞)を模した計測法も多数開発されている⁵⁹⁾⁻⁶²⁾。なお、片持ち梁式は液体と気体の両方に対応できるが、液体の方が粘性が高く抗力が発生しやすいため、液体の計測を行う研究例の方が多⁷⁾。

長所として、差圧式と同様にパッシブ型のセンサーであるため、医療、化学、バイオ分野への応用に有利である。機構が簡潔なため、小型化や低コスト化が比較的容易である¹⁾。短所として、片持ち梁の破損や流路の詰まりのリスクが高い点や、差圧式計測法と同様に粘性による影響を受けやすい点が挙げられる¹⁾。

熱式計測法は1974年に開発されているが、片持ち梁式は1996年に開発されており⁷⁾、20年程の遅れをとっているものの、研究例は液体計測向けのものでは熱式よりも多⁷⁾。梁の変形の数値シミュレーション⁵⁸⁾なども含め現在も多くの研究がなされている⁷⁾が、市販品ではまだ用いられていない。

4.5 膜式

膜式^{63),64)}は片持ち梁式と同様、流路上の膜の変形から流量を求める計測法である。Zarifら⁶³⁾のセンサーでは、膜の変形によって生じる誘電率の変化を利用して、Sharmaら⁶⁴⁾のセンサーでは、膜表面に配置されたひずみゲージの電気抵抗値の変化を利用して流量を測定する。いずれの場合も、膜の変形による誘電率や電気抵抗値の変化と流量の関係をキャリブレーションによりあらかじめ求める必要がある。

長所として、片持ち梁式とは異なり、流路を塞ぐこ

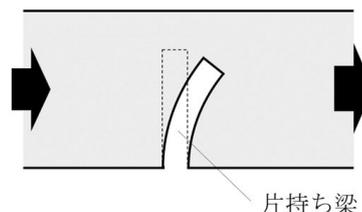


図8 片持ち梁式概念図

となく計測できるため、圧力損失や流路の詰まりのリスクが小さい。Zarifi ら⁶³⁾のセンサーは0.5 $\mu\text{L}/\text{min}$ から300 $\mu\text{L}/\text{min}$ と計測範囲も大きく、Sharma ら⁶⁴⁾のセンサーは最小で1 pL/min という極めて小さい流量を計測できると報告されている。短所として、膜の緩和時間（荷重や圧力を取り除いた際に元の形状に戻るまでの時間）の影響により、応答時間が数分程度と他の手法と比べ長くなる点が指摘されている^{63),65)}。近年の研究例が多く、今後さらなる課題抽出や性能向上が期待される。

4.6 流路画像と機械学習による計測手法

Dressler ら⁶⁶⁾はカメラ画像と機械学習を用いた計測手法を提案した。マイクロチップ上の流路に水と油を注入すると、図9のような液滴状や、層状に分離する。このとき液滴の直径や層の境界線の位置が流量に依存して変化する。これを利用し、CCDカメラにより流路の画像を撮影し、その際の流量値と画像データを教師データとした機械学習を行い、画像から流量を求めるためのモデル構築を行った。Hadikhani ら⁶⁷⁾は、同様の手順で液滴状態の画像から水の流量を求めるモデルを構築し、0.1 mL/h から1.5 mL/h (1.66… $\mu\text{L}/\text{min}$ から25 $\mu\text{L}/\text{min}$) で平均誤差5.7%での計測に成功している。

実用に向けた制約として、透明な流路、CCDカメラ、機械学習のためのソフトウェアが必要な点や、液滴生成のために水と油など異なる2種の液体を流すことが必要な点が挙げられる。なお、本節では流量計測に対して機械学習を適用した例を紹介したが、微小流量デバイスの設計に対する機械学習の利用も注目されている(5.4節にて後述)。

5. 液体微小流量の応用分野

本章では液体微小流量が実際に用いられている化学、生物学、医療分野の技術について述べる。5.3.1項のドラッグデリバリーや5.3.2項の臓器チップは現在、欧州のNMIを中心に注目を集めているが、それ以外にも研究分野や市販品で微小流量デバイスは広く用いられている。また、5.4節では機械学習技術を微小流量デバイスの設計に利用した例を紹介する。

5.1 化学

化学分野に関連する微小流量デバイスやその技術は、後述する生物学や医療系の分野でも用いられており、様々な技術の基礎ともなっている。

5.1.1 液体クロマトグラフィー

液体クロマトグラフィー⁶⁸⁾⁻⁷²⁾は化学分析手法の一つであり、クロマトグラフィーの発展は微小流量計測への需要増加のきっかけともなっている¹⁾。液体クロマトグラフィーの機構は分析対象の試薬、移動相、固定相により構成される。移動相により駆動された分析対象の試薬は固定相上に注入され、固定相と反応しやすい物体から吸収されることで、固定相との相互作用の大小に応じ試薬を分離できる。液体クロマトグラフィーはタンパク質、酵素、薬剤の解析などに用いられ⁶⁹⁾、創薬^{68),70)}や生物学⁷¹⁾など多くの分野で利用される。毛細管力により駆動される nL/min オーダーの流量⁶⁸⁾⁻⁷²⁾も多く使われており、マイクロ流量分野全体の中でも特に小さい流量が使われる。

5.1.2 μTAS (Micro Total Analysis System)

μTAS ^{5),73)-76)}はおもに機械的作用を用いる化学分析手法の一つである。ポンプ、バルブ、ミキサー、遠心分離用のモーターなどをマイクロチップなどの小型デバイス上に集積させ、試料の操作、分離、計測を行う技術であり、診断⁵⁾、創薬⁷³⁾、生物学^{5),74),75)}などで用いられる。 μTAS に向けた数100 nL/min から数 $\mu\text{L}/\text{min}$ 程度の流量を駆動する超小型ポンプの開発⁷⁶⁾や、シリンジポンプで駆動した1 $\mu\text{L}/\text{min}$ の流量の薬剤による実験⁷⁴⁾などの例がある。

5.1.3 マイクロミキサー

マイクロミキサー^{5),73),78)-80)}はマイクロチップのような小型デバイス上で微量の試薬を攪拌する技術であり、主に化学合成の手法であるが、 μTAS などの化学分析でも用いられる⁵⁾。攪拌の方法は大きく分けてパッシブ型とアクティブ型がある。T字型やY字型などのマイクロチャンネル上で層流状態の液体を攪拌する方法などはパッシブ型にあたり、超音波照射、チップの振動、ポンプによる注入量の操作など、流路外部からの作用を用いる方法はアクティブ型にあたる^{78),79)}。数値シミュレーションにより液体の注入量⁷⁸⁾や流路の構造⁸⁰⁾による攪拌への影響を予測し効率向上を行う研究もある。流量は一般に数 mL/h から数 L/h ⁷⁸⁾程度が用いられている。

5.1.4 フロー合成

フロー合成^{50),81)-86)}は、従来の化学産業で主流となっているバッチ法⁸¹⁾⁻⁸⁴⁾に代わる化学合成法として期待されている。バッチ法は、フラスコ内での化学合成と同じように、合成の開始・終了を各段階で繰り返すことで生成物

を得る方法であり、複雑な物質でも合成できるが、人為的コストの大きさと効率の低さが欠点となる。フロー合成法は、液体を流動させた状態で連続的に化学合成を行う方法であり、微小流量デバイスの利点である高い反応効率と調整のしやすさを活かし、効率よく生成物を生成する方法である。フロー合成は創薬⁸²⁾⁻⁸⁴⁾やマイクロファイバーの製造⁸⁶⁾などで用いられ、それぞれ数 $\mu\text{L}/\text{min}$ から数 $100 \text{ mL}/\text{min}$ ^{83),84)}、数 $\mu\text{L}/\text{min}$ から数 $10 \mu\text{L}/\text{min}$ ⁸⁶⁾の流量を用いた実験が行われている。

5.1.5 液滴生成

液滴生成^{15),16),66),67),87)-96)}は、水と油のように混合しない液体を流路中に流し、図9のような液滴状の液体を形成する手法である。液滴状にすることで、単位体積あたりに占める表面積の割合が増え、反応効率を向上できるだけでなく、各相の流量などを制御することで、液滴の大きさ、混合速度、液滴表面や内部の物性を目的に応じて制御することができる。液滴生成は、反応効率の高さや制御のしやすさを活かし、細胞培養⁸⁷⁾⁻⁹⁰⁾、細胞ソーティング⁹¹⁾、PCR (Polymerase Chain Reaction)^{92),93)}、ナノ粒子の合成^{87),93)}、創薬^{15),93),94)}など多くの分野で用いられており、近年の研究例も多い。流量域としては数 $10 \text{ nL}/\text{min}$ から数 mL/min まで幅広く存在する⁹⁵⁾。また、4.6項で述べたように液滴状態の流路の画像と機械学習を用いて流量計測を行った研究^{66),67)}もある。

5.2 生物学

5.2.1 細胞培養

細胞培養^{87)-90),97)-99)}とは、マイクロチップ上など、生命体の外部で生物細胞を培養する技術である。試薬を流動させることで、フラスコ内部などで培養する場合と比較し、細胞の周囲環境を時間的に変化させることができる。マイクロチップ上の高さ $40 \mu\text{m}$ 、直径 1 mm のチャンパー内の細胞培養⁹⁸⁾や、5.1.5節で述べた液滴生成技術を用いた液滴内部での細胞培養⁸⁷⁾⁻⁹⁰⁾が行われている。細胞培養で使用される流量は数 nL/min から数 mL/min まで幅

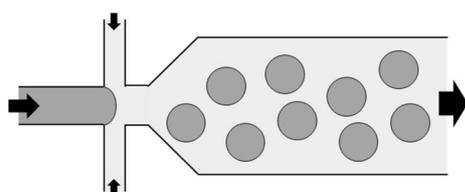


図9 液滴状態に分離している流体の概念図

広く存在し⁹⁹⁾、液体の駆動方法も重力、毛細管力、浸透膜、シリンジポンプなど多数存在し⁹⁹⁾、長時間使用、デバイスの並列化、液滴化など用途に応じて使い分けされる。

5.2.2 細胞ソーティング

細胞ソーティング^{91),100)-103)}とは、複数の細胞の中から特徴に応じて特定の細胞を分取する技術である。例えば、血液にわずかに含まれる循環血中腫瘍細胞や造血幹細胞を分取し、診断や治療に用いることができる¹⁰⁰⁾。細胞ソーティングは、細胞の大きさに応じて分類する手法^{100),101)}、レーザー光を照射した際の蛍光強度で分類する方法^{91),100)}、誘電泳動を用いて電気的特性に応じて分類する方法^{100),102),103)}などがある。細胞ソーティングの高効率化、低コスト化、小型化などに向けた微小流量デバイスの利用が注目されており¹⁰⁰⁾、流量範囲は数 $\mu\text{L}/\text{min}$ から数 mL/min を用いる例^{91),101)-103)}が多い。

5.2.3 PCR (Polymerase Chain Reaction)

PCR^{92),93),104)-106)}は遺伝子検査において広く用いられており、COVID-19の検査法としても注目された。PCRは、標的となるDNAを含むサンプルを加熱・冷却し、分解・合成を繰り返させ、標的のDNAを飛躍的に増幅させる手法である。PCRは温度の制御を要するが、チャンパーなどの大型の装置を用いた場合、温度制御に時間が掛かるため試験時間の長さが課題となる。そこで、微小流量デバイス上でPCRを行うことで、サンプル量の減少と表面積比の増大により加熱や冷却を素早く行える。さらに、サンプルを流動させることでより効率的に温度制御を行うCFPCR (Continuous-flow PCR)^{92),104)-106)}という手法が注目されており、CFPCRにおける加熱の最適化に向けた流動のシミュレーション¹⁰⁶⁾も行われている。PCRでは数 $100 \text{ nL}/\text{min}$ ⁹²⁾から数 mL/min ⁹³⁾の流量を用いる例があるほか、約 $60 \text{ }^\circ\text{C}$ から約 $90 \text{ }^\circ\text{C}$ までの温度範囲で加熱と冷却が繰り返されるため^{92),104),105)}、広い温度範囲に対応できるポンプや流量計測法が重要となる。

5.3 医療

5.3.1 ドラッグデリバリー

ドラッグデリバリー¹⁵⁾⁻¹⁹⁾は、目的の部位に直接薬剤を届けることで高い治療効果を実現する治療法であり、点滴用ポンプによる薬剤の注入が用いられている。ポンプによる流量制御と流量計による異常検知により、治療効果と安全性の向上や、医師や看護師の負担軽減につながる反面、流量計測の誤りは深刻な医療事故につながる¹⁹⁾。アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration)

の調査によると、2005年から2009年の期間に点滴用ポンプが原因の有害事象は約56,000件発生し¹⁰⁷⁾、死亡事故は500件以上発生している²³⁾。こうした状況を改善すべく、欧州のNMIを中心とするプロジェクト²⁰⁾⁻²⁵⁾が多数発足され、2.1節で述べた通り微小流量校正技術の世界的な向上のきっかけともなった。

欧州のプロジェクトでは、校正にむけた技術的な活動に加え、シリンジポンプに関するISO規約¹⁰⁸⁾の改定への協力や、点滴デバイスの危険性を周知するために医師や看護師を始め誰でも無料で使用できるe-learningコース¹⁰⁹⁾の作成も行われた。さらにWebページ¹¹⁰⁾上でポスター、ビデオ、校正ガイドを公開しており、Metaxiotouら²¹⁾によればWebページの閲覧者は月間で200人を越えるなど、ドラッグデリバリー技術の周知への貢献が伺える。

5.3.2 生体機能チップ (Organ-on-a-chip)

生体機能チップ^{94),111)-115)}は肺、肝臓、腎臓、腸、心臓などの臓器や細胞の機能を再現する微細なチップである。生体機能チップにより、動物実験や人体実験をせずに薬品、病原体、毒素、放射線に対する人体組織の反応を解析できる。液体を流動させることで、静止状態で実験する場合と比較し、血液や間質液の流れ、各細胞や各臓器固有の力学的特性、細胞間の相互作用をより高精度に再現できる¹¹²⁾⁻¹¹⁴⁾。将来的には、各患者の個人差を反映した生体機能チップを作成し、患者ごとに最適な治療を提示することが期待されている¹¹³⁾。

計量標準からの注目度も高く、EUのNMIを中心としたMFMETプロジェクト¹¹⁶⁾では生体機能チップに関するワークショップが開催されている。また、生体機能チップのモニタリングを想定した流量計の開発を行った研究¹¹⁵⁾もあり、数10 $\mu\text{L}/\text{min}$ から数100 $\mu\text{L}/\text{min}$ 程の細胞培養液を用いて熱式流量計の特性を調べたところ、長時間使用によりセンサー表面が汚染され精度が低下したことが報告されている。精度や再現性だけでなく、長期間使用や汚染への耐性が高く液物性の変化にも対応できる流量計測手法が重要といえる。

5.3.3 創薬

医薬品の開発では、1つの化合物レベルから薬品として市場に流通するまでに平均で10年から15年、15億ドルから18億ドルかかるとされ⁹⁴⁾、微小流量デバイスによる高効率な合成、分析により開発ペースの向上が期待されている。合成においてはフロー合成⁸²⁾や液滴生成¹⁶⁾も用いられ、分析においては、数 $\mu\text{L}/\text{min}$ から数

10 $\mu\text{L}/\text{min}$ 程度の流量で液滴内に培養したがん細胞に対する薬効を調べた例がある⁸⁹⁾。

化学反応効率や薬物の保持能力が高いナノスケールの物質を用いたナノメディシン^{17),85),117)}と呼ばれる創薬技術も注目されており、100 nL/min から数10 mL/min 程の流量によるナノ粒子の製造実験も行われている¹⁷⁾。しかし、ナノ粒子の制御の難しさもあり製造技術は確立されておらず、研究から臨床への転換に時間が掛かっている¹⁷⁾。

5.3.4 簡易迅速検査 (Point-of-care testing : POCT)

POCT^{3),119)-122)}とは、大型の装置ではなく小型で簡便なデバイスにより、患者の傍で素早く検査を行う診断手法である。POCTの例として、小型の超音波プローブを用いた画像検査¹²²⁾などがあるが、液体微小流量が関連するものとしては、5.1.1項の液体クロマトグラフィーと同様の技術により、患者の尿、唾液、血液などを解析し、タンパク質の検知や妊娠、感染症、薬物中毒の検査が挙げられる^{3),119)}。マイクロポンプやバルブといったアクティブ型の駆動による試薬の攪拌や分離を伴うPOCTデバイスのほか、毛細管力によるパッシブ型の駆動を用いたPOCTデバイスも開発されている^{3),119)-121)}。

5.4 機械学習を用いた微小流量デバイスの設計

機械学習は、力学モデルだけでは記述しきれない現象や、画像や物理量の計測値など教師データとして使用できるパラメータを用意できる場合に有用であり¹²³⁾、流量もパラメータの一つとなる。液体微小流量では層流のモデル化を用いた予測が有効であるが、流路形状が複雑な場合や、攪拌を伴うような複雑な流れの場合は精度が低下する。他にも、数値流体力学は流体力学の分野全体で使用される強力なツールであり、液体微小流量においても流路の設計や液滴生成の最適化において使用されている¹¹⁸⁾が、コンピュータでの処理に伴う離散化誤差や打ち切り誤差の発生が問題となる¹²³⁾。機械学習の場合も、解析の過程がブラックボックス化するという問題点はあるが、機械学習技術の高度化や、センサーやカメラの高性能化により更なる発展が期待される。

一例としてAbeら¹²⁴⁾は、流路中の3つの膜が上下に動くことで液体を流動させるぜん動ポンプに対し、3つの膜の動きのパターンと、その結果として生じる流量値をデータとして蓄積し、機械学習により最大流量を得るための膜の動きのパターンを導く手法を開発した。結果として、通常動作と比較し約2倍の流量を出力することに成功している。また、流量の最適化以外にも、液滴生成の最適化⁹⁶⁾や、生体機能チップ、化学、創薬にむけた

物質合成の最適化¹²⁵⁾など、微小流量デバイスへの機械学習の利用が進められている。

6. 結言

本稿では液体微小流量の計測や校正のための技術や、応用分野について調査を行った。液体微小流量の校正手法は2010年代以降急速に発展し、nL/min オーダーで校正測定能力が国際承認されている例もあるが、日本のみならず世界的にも技術的に確立されていない点が課題といえる。校正手法以外にも、小型流量計における計測手法も多数の研究があり、市販品では熱式計測法やコリオリ式計測法が最も多く使われているが、研究分野では片持ち梁式計測法や膜式計測法を用いる例も多い。また、化学、生物学、医療分野において $\mu\text{L}/\text{min}$ や nL/min オーダーの液体微小流量が広く用いられており、流量計に求められる性能も多岐に渡る。例えば、化学合成などにおける計測中の物性の変化や、PCRにおける約 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ から約 $90\text{ }^{\circ}\text{C}$ の範囲での液温の変動、生体機能チップなどにおけるセンサー表面の汚染など、様々な環境で使用できる液体微小流量の計測手法の開発が必要といえる。

最後に産総研としての今後の展望を述べる。産総研では $\mu\text{L}/\text{min}$ オーダー以下の流量範囲の校正に向け、静的秤量法による微小流量校正装置を開発しているが、CMCの国際承認が未達成である点や、流量範囲の下限値が約 $1\text{ }\mu\text{L}/\text{min}$ 程度である点が課題となっている。今後は、 nL/min オーダーへの低流量化に向け、静的・動的秤量法やFront trackingに加え新たな校正手法も見据えた技術開発や、国際比較による国際同等性の検証が必要になる。

さらに、異なる観点からの展望として、小型の微小流量検査チップの開発を検討している。微小流量検査チップとは、質量計の点検で使われている校正用分銅のように、エンドユーザーが液体微小流量デバイスをその場で正確かつ簡便に点検できるようなデバイスを指す。微小流量検査チップに必要な性能として、エンドユーザーの多様な環境に対応するために、液温・液圧・液体の物性に影響を受けにくいことが挙げられる。また、流量範囲を限定する代わりに、その範囲内で高い精度と再現性を持つような、市販の小型流量計とは異なるアプローチも求められる。実現に向けた今後の研究計画として、校正装置による値付けや不確かさ解析の検討に加え、微細加工技術やMEMS技術を用いたデバイスの設計を検討している。また、デバイス設計の最適化に向けて、理論モデルやシミュレーションを用いた流動現象の解析も検討

している。

謝辞

本調査研究では、気体流量標準研究グループ（液体流量標準グループ兼務）土井原良次グループ長、液体流量標準研究グループ 古市紀之グループ長、液体流量標準研究グループの皆様にご助言を頂きました。深くお礼申し上げます。

参考文献

- 1) C. Cavaniol, W. Cesar, S. Descroix, J.-L. Viovy, *Lab Chip*, 22, 3603 (2022).
- 2) R. G. Sweet, *Rev. Sci. Instrum.*, 36, 131 (1965).
- 3) P. Lakhera, V. Chaudhary, B. Bhardwaj, P. Kumar and S. Kumar, *Biosens. Bioelectron. X*, 11, 100218 (2022).
- 4) G. M. Whitesides, *Nature*, 442, 368 (2006).
- 5) J. West, M. Becker and S. Tombrink, A. Manz, *Anal. Chem.*, 80, 4403 (2008).
- 6) E. K. Sackmann, A. L. Fulton and D. J. Beebe, *Nature*, 507, 181 (2014).
- 7) F. Ejeian, S. Azadi, A. Razmjou, Y. Orooji, A. Kottapalli and M. Ebrahimi Warkiani, et al., *Sens. Actuators A Phys.*, 295, 483 (2019).
- 8) Z. Mehmood, I. Haneef, S. Z. Ali, F. Udrea, *Sensors*, 19, 1860 (2019).
- 9) J. Wang, D. Xue, X. Li, *J. Micromech. Microeng.*, 31, 104002 (2021).
- 10) L. Huang, *Micromachines*, 13, 1729 (2022).
- 11) Microfluidics Market by Product (Devices, Components (Chip, Sensor, Pump, Valve)), Application (IVD (POC, Clinical, Veterinary), Research, Manufacturing, Therapeutics), End User (Hospital, Diagnostic Center, & Others)-Global Forecast to 2026.
- 12) R. Doihara, T. Shimada, K. H. Cheong and N. Furuichi, *Flow Meas. Instrum.*, 81, 102030 (2021).
- 13) K. H. Cheong, R. Doihara, N. Furuichi, Y. Terao and T. Shimada, *Metrologia*, 58, 065003 (2021).
- 14) <https://www.nite.go.jp/iajapan/jcss/outline/index.html>. Accessed : 2024-01-31.
- 15) S. Damiani, U. B. Kompella, S. A. Damiani and R. Kodzius, *Genes*, 9, 103 (2018).
- 16) D. Liu, H. Zhang, F. Fontana and H. A. Santos, *Lab*

- Chip*, 17, 1856 (2017).
- 17) D. Liu, H. Zhang, F. Fontana, J. T. Hirvonen and H. A. Santos, 128, 54 (2018).
- 18) H. Gensler, R. Sheybani, P. Y. Li, R. Mann and E. Meng, *Biomed. Microdevices*, 14, 483 (2012).
- 19) P. T. Lee, F. Thompson and H. Thimbleby, *Br. J. Nurs.*, 21, S12 (2012).
- 20) E. Batista, A. Furtado, J. Pereira, M. Ferreira, H. Bissig, *et al.*, *Flow Meas. Instrum.*, 72, 101716 (2020).
- 21) Z. Metaxiotou, H. Bissig, E. Batista, M. Ferreira, A. Timmerman, *Biomed. Eng. Biomed. Tech.*, 68, 12 (2023).
- 22) E. Graham, K. Thiemann, S. Kartmann, E. Batista, H. Bissig, A. Niemann, A. Boudaoud, F. Ogheard, Y. Zhang and M. Zanon, *Meas.: Sens.* 18, 100279 (2021).
- 23) A. Niemann, E. Batista, J. Gersl, H. Bissig, O. Bükler, S. H. Lee, E. Graham, K. Stolt, J. Afonso, M. Benková, and S. Knotek *Biomed. Eng. Biomed. Tech.*, 68, 51 (2023).
- 24) E. Batista, E. Godinho, R. F. Martins, R. Mendes and J. Robarts, *Flow Meas. Instrum.*, 75, 101789 (2020).
- 25) C. Mills, E. Batista, H. Bissig, F. Ogheard, A. W., O. Bükler, K. Stolt, J. Morgan, S. Kartmann, K. Thiemann, G. Miotto, A. Niemann, S. Klein, G. Ratering and J. Lötters, *Biomed. Eng. Biomed. Tech.*, 68, 13 (2023).
- 26) M. Cox, *Metrologia*, 44, 187 (2007).
- 27) H. Bissig, H. T. Petter, P. Lucas, E. Batista, E. Filipe, N. Almeida, L. F. Ribeiro, J. Gala, R. Martins, B. Savanier, F. Ogheard, A. K. Niemann, J. Lötters and W. Sparreboom, *Biomed. Tech.*, 60, 301 (2015).
- 28) H. Bissig, M. Tschannen, M. Huu, *Flow Meas. Instrum.*, 73, 101729 (2020).
- 29) H. Bissig, O. Bükler, K. Stolt, E. Batista, J. Afonso, M. Zagnoni, R. Vroman, H. Kjeldsen, A. Niemann and J. Schroeter, *Biomed. Eng. Biomed. Tech.*, 68, 67 (2023).
- 30) E. Batista, J. A. Sousa, S. Cardoso, V. Silvério, *Flow Meas. Instrum.*, 71, 101691, (2020).
- 31) J. D. Wright and J. W. Schmidt, in *FLOMEKO 2019-18th Int. Flow Measurement Conf.*, (2019).
- 32) P. Salipante, S. D. Hudson, J. W. Schmidt and J. D. Wright, *Exp. Fluids*, 58, 85, (2017).
- 33) J. W. Schmidt and J. D. Wright, in *9th ISFFM*, 2015.
- 34) O. Florestan, M. Sandy and S. Julien, *Meas. Sci. Technol.*, 29, 024007 (2018).
- 35) S. Lee, W. Kang, S. Chun, *Flow Meas. Instrum.*, 62, 105 (2018).
- 36) E. Batista, J. Sousa, M. Álvares, J. Afonso and R. Martins, *Meas.: Sens.*, 23, 100397 (2022).
- 37) M. Ahrens, S. Klein, B. Nestler and C. Damiani, *Meas. Sci. Technol.*, 25, 015301 (2014).
- 38) G. J. Santiago, T. S. Wereley, D. C. Meinhart, J. D. Beebe, J. R. Adrian, *Exp. Fluids*, 25, 316 (1998).
- 39) V. van Steijn, M. T. Kreutzer and C. R. Kleijn, *Chem. Eng. Sci.*, 62, 7505 (2007).
- 40) S. J. Williams, C. Park, and S. T. Wereley, *Microfluidics Nanofluidics*, 8, 709 (2010).
- 41) Ö. Özer, M. K. Quinn, *Sensors*, 22, 8774 (2022).
- 42) A. F. P. Van Putten and S. Middelhoek, *Electron. Lett.*, 10, 425 (1974).
- 43) R. G. Johnson and R. E. Higashi, *Sens. Actuators*, 11, 63 (1987).
- 44) J. T. W. Kuo, L. Yu, E. Meng, *Micromachines*, 3, 550 (2012).
- 45) <https://sensirion.com/jp/products/product-catalog/SLG-0025/>. Accessed : 2024-01-31.
- 46) E. Meng, P. Y. Li, Y. C. Tai, *Sens. Actuators A Phys*, 144, 18 (2008).
- 47) P. N. Patrone, G. Cooksey and A. Kearsley, *Phys. Rev. Appl.*, 11, 034025 (2019).
- 48) G. A. Cooksey, P. N. Patrone, J. R. Hands, S. E. Meek and A. J., *Anal. Chem.*, 91, 10713 (2019).
- 49) Y. Okamoto, T. V. Nguyen, H. Okada, M. Ichiki, *J. Microelectromech. Syst.*, 31, 830 (2022).
- 50) C. Hoera, M. M. Skadell, S. A. Pfeiffer, M. Pahl, Z. Shu, E. Beckert, D. Belder, *Sens. Actuators B Chem.*, 225, 42 (2016).
- 51) H. Bartsch, F. Weise, H. C. Gomez and M. R. Gongora-Rubio, *IEEE Sens. J.*, 21, 21314 (2021).
- 52) A. García-Berrocal, C. Montalvo, P. Carmona, J. Blazquez, *ISA Trans.*, 90, 311 (2019).
- 53) <https://www.bronkhorst.com/int/products/liquid-flow/mini-cori-flow/>. Accessed : 2024-01-31.
- 54) H. Bruus, *Theoretical Microfluidics*, OUP Oxford (2008).
- 55) K. W. Oh, K. Lee, B. Ahn, E.P. Furlani, *Lab Chip*, 12, 515 (2012).
- 56) M. Anklin, W. Drahm, A. Rieder, *Flow Meas. Instrum.*, 17, 317 (2006).
- 57) J. S. Wexler, P. H. Trinh, H. Berthet, N. Quennouz,

- O. Du Roure, *et al.*, *J. Fluid Mech.*, 720, 517 (2013).
- 58) R. Hagihghi, A. Razmjou, Y. Orooji, M. E. Warkiani and M. Asadnia, *J. Biomed. Mater. Res. B*, 108, 568 (2020).
- 59) C. Liu, *Bioinspir. Biomim.*, 2, S162 (2007).
- 60) M. N. Mat Nawi, A. A. Manaf, M. R. Arshad, O. Sidek, *Microsyst. Technol.*, 17, 1417 (2011).
- 61) F. Rizzi, A. Qualtieri, T. Dattoma, G. Epifani, M. De Vittorio, *Microelectron. Eng.*, 132, 90 (2015).
- 62) S. A. Moshizi, S. Azadi, A. Belford, A. Razmjou, S. Wu, Z. J. Han, M. Asadnia, *Nano-Micro Lett.*, 12, 109 (2020).
- 63) M. H. Zarifi, H. Sadabadi, S. H. Hejazi, M. Daneshmand, A. Sanati-Nezhad, *Sci. Rep.*, 8, 1 (2018).
- 64) P. Sharma, J. F. Motte, F. Fournel, B. Cross, E. Charlaix and C. Picard, *Nano Lett.*, 18, 5726 (2018).
- 65) A. Secme, H. Sedaghat Pisheh, U. Tefek, H. D. Uslu, B. Kucukoglu, C. Alatas, *et al.*, *Microfluid. Nanofluidics*, 27, 28 (2023).
- 66) O. J. Dressler, P. D. Howes, J. Choo, A. J. deMello, *ACS omega*, 3, 10084 (2018).
- 67) P. Hadikhani, N. Borhani, S. M. H. Hashemi, D. Psaltis, *Sci. Rep.*, 9, 8114 (2019).
- 68) G. A. Valaskovic, L. Utley, M. S. Lee and J. T. Wu, *Rapid Commun. Mass Spectrom.*, 20, 1087 (2006).
- 69) S. Fanali, *Electrophoresis*, 38, 1822 (2017).
- 70) R. Haselberg, G. J. de Jong and G. W. Somsen, *Anal. Chem.*, 85, 2289 (2013).
- 71) D.P. Bishop, L. Blanes, A.B. Wilson, T. Wilbanks, K. Killeen, R. Grimm, R. Wenzel, D. Major, M. Macka, D. Clarke, R. Schmid, N. Cole and P.A. Doble, *J. Chromatogr. A*, 1497, 64 (2017).
- 72) J. Šesták, D. Moravcová, V. Kahle, *J. Chromatogr. A*, 1421, 2 (2015).
- 73) B. H. Weigl, R. L. Bardell, C. R. Cabrera, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 55, 349 (2003).
- 74) J. T. Connelly, S. Kondapalli, M. Skoupi, J. S. L. Parker, B. J. Kirby and A. J. Baeumner, *Anal. Bioanal. Chem.*, 402, 1, 315 (2012).
- 75) C. T. Culbertson, T. G. Mickleburgh, S. A. Stewart-James, K. A. Sellens and M. Pressnall, *Anal. Chem.*, 86, 95 (2014).
- 76) O. T. Guenat, D. Ghiglione, W. E. Morf, N. F. de Rooij, *Sensor. Actuator. B Chem.*, 72, 273 (2001).
- 77) I. Glasgow and N. Aubry, *Lab Chip*, 3, 114 (2003).
- 78) V. Hessel, H. Löwe and F. Schönfeld, *Chem. Eng. Sci.*, 60, 2479 (2005).
- 79) M. Bayareh, M. N. Ashani and A. Usefian, *Chem. Eng. Process*, 147, 107771 (2020).
- 80) Y. Liao, Y. Mechulam and B. A. Lassalle-Kaiser, *Sci. Rep.*, 11, 1 (2021).
- 81) J. Wegner, S. Ceylan and A. Kirschning, *Chem. Commun.*, 47, 4583 (2011).
- 82) T. Tsubogo, H. Oyamada and S. Kobayashi, *Nature*, 520, 329 (2015).
- 83) J. Britton and T. F. Jamison, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 8823 (2017).
- 84) A. S. Burange, S. M. Osman and R. Luque, *iScience*, 25, 103892 (2022).
- 85) A. J. Conde, M. Batalla, B. Cerda, O. Mykhaylyk and C. Plank, *Lab Chip*, 14, 4506 (2014).
- 86) Z. J. Meng, W. Wang, R. Xie, X.J. Ju, Z. Liu and L. Y. Chu, *Lab Chip*, 16, 2673 (2016).
- 87) H. Song, D. L. Chen and R. F. Ismagilov, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 45, 7336 (2006).
- 88) T. P. Lagus and J. F. Edd, *J. Phys. D: Appl. Phys.*, 46, 114005 (2013).
- 89) M. Jang, I. Koh, S. J. Lee, J. H. Cheong and P. Kim, *Sci. Rep.*, 7, 41541 (2017).
- 90) P. Sabhachandani, S. Sarkar, S. Mckenney, D. Ravi, A.M. Evens and T. Konry, *J. Control Release*, 295 21 (2019).
- 91) J. C. Baret, O. J. Miller, V. Taly, M. Ryckelynck, A. El-Harrak, L. Frenz, C. Rick, M. L. Samuels, J. B. Hutchison, J. J. Agresti, D. R. Link, D. A. Weitz and A. D. Griffiths, *Lab Chip*, 9, 1850 (2009).
- 92) Y. Zhang and P. Ozdemir, *Anal. Chim. Acta*, 2, 115 (2009).
- 93) L. Amirifar, M. Besanjideh, R. Nasiri, A. Shamloo, F. Nasrollahi, N. R. de Barros, E. Davoodi, A. Erdem, M. Mahmoodi, V. Hosseini, H. Montazerian, J. Jahangiry, M. A. Darabi, R. Haghniaz, M. R. Dokmeci, N. Annabi, S. Ahadian and A. Khademhosseini, *Biofabrication*, 14, 022001 (2022).
- 94) P. Cui and S. Wang, *J. Pharmaceut. Anal.*, 9, 238 (2019).
- 95) Z. Z. Chong, S. H. Tan, A. M. Gañán Calvo, S. B. Tor, N. H. Loh and N. T. Nguyen, *Lab Chip*, 16, 35 (2016).
- 96) A. E. Siemenn, E. Shaulsky, M. Beveridge, T.

- Buonassisi, S. M. Hashmi, I. Drori, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 14, 4668 (2022).
- 97) L. J. Y. Ong, A. Islam, R. DasGupta, N. G. Iyer, H. L. Leo and Y.-C. Toh, *Biofabrication*, 9, 045005 (2017).
- 98) P. J. Hung, P. J. Lee, P. Sabounchi, R. Lin and L. P. Lee, *Biotechnol. Bioeng.*, 89, 1 (2005).
- 99) C. K. Byun, K. Abi-Samra, Y. K. Cho and S. Takayama, *Electrophoresis*, 35, 245 (2014).
- 100) C. W. Shields IV, C. D. Reyes and G. P. López, *Lab Chip*, 15, 1230 (2015).
- 101) G. Guan, L. Wu, A. A. Bhagat, Z. Li, P. C. Chen, S. Chao, C. J. Ong and J. Han, *Sci. Rep.*, 3, 1475 (2013).
- 102) M. D. Vahey and J. Voldman, *Anal. Chem.*, 80, 3135 (2008).
- 103) X. Nie, Y. Luo, P. Shen, C. Han, D. Yu and X. Xing, *Sensors Actuators, B Chem.*, 327, 128873 (2021).
- 104) H. Tachibana, M. Saito, K. Tsuji, K. Yamanaka, H. Le Quynh and E. Tamiya, *Sens. Actuators, B.*, 206, 303 (2015).
- 105) M. B. Kulkarni, S. Goyal, A. Dhar, D. Sriram and S. Goel, *IEEE Trans. Nanobiosci.*, 21, 97 (2022).
- 106) M. Hashimoto, P. C. Chen, M. W. Mitchell, D. E. Nikitopoulos, S. A. Soper and M. C. Murphy, *Lab Chip*, 4, 638 (2004).
- 107) <https://www.fda.gov/medical-devices/general-hospital-devices-and-supplies/infusion-pumps>. Accessed : 2024-01-31.
- 108) ISO 7886-2:2020 - sterile hypodermic syringes for single use - part 2: syringes for use with power-driven syringe pumps.
- 109) <https://academy.esicm.org/course/view.php?id=210>. Accessed : 2024-01-31.
- 110) www.drugmetrology.com. Accessed : 2024-01-31.
- 111) K. H. Benam, R. Villenave, C. Lucchesi, A. Varone, C. Hubeau, H. H. Lee, S. E. Alves, M. Salmon, T. C. Ferrante, J. C. Weaver, A. Bahinski, G. A. Hamilton and D. E. Ingber, *Nat. Methods*, 13, 151 (2016).
- 112) S. N. Bhatia and D. E. Ingber, *Nat. Biotechnol.*, 32, 760 (2014).
- 113) D. E. Ingber, *Nat. Rev. Genet.*, 23, 467-449 (2022).
- 114) J. Yan, Z. Li, J. Guo, S. Liu and J. Guo, *Biosens. Bioelectron.*, 216, 114626 (2022).
- 115) M. N. S. de Graaf, A. Vivas, A. D. van der Meer, C. L. Mummery and V. V. Orlova, *Micromachines*, 13, 1359, (2022).
- 116) <https://mfmet.eu/>. Accessed : 2024-01-31.
- 117) Y. Liu, G. Yang, Y. Hui, S. Ranaweera and C. X. Zhao, *Small*, 18, 2106580 (2022).
- 118) E. E. Tsur, *Annu. Rev. Biomed. Eng.*, 22, 285 (2020).
- 119) V. Gubala, L.F. Harris, A.J. Ricco, M.X. Tan and D.E. Williams, *Anal. Chem.*, 84, 487 (2012).
- 120) W. Jung, J. Han, J. W. Choi and C. H. Ahn, *Microelectron. Eng.*, 132, 46 (2015).
- 121) L. Xu, A. Wang, X. Li and K. W. Oh, *Biomicrofluidics*, 14, 031503 (2020).
- 122) L. Lee and J. M. DeCara, *Curr. Cardiol. Rep.*, 22, 149 (2020).
- 123) D. McIntyre, A. Lashkaripour, P. Fordyce, D. Densmore, *Lab Chip*, 22, 2925 (2022).
- 124) T. Abe, S. Oh-hara, Y. Ukita, *Biomicrofluidics*, 15, 034101 (2021).
- 125) E. A. Galan, H. Zhao, X. Wang, Q. Dai, W. T. Huck, W. T., S. Ma, *Matter*, 3, 1893 (2020).

