

厚生労働省科学研究補助金

高度先端医療研究事業

心疾患患者の生体情報を的確に把握し、病態に応じた治療を行うためのシステム開発に関する研究

(H13-治療-003)

平成13年度 総括研究報告書

(1 / 2冊)

主任研究者 砂川 賢二

平成14(2002)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

心疾患患者の生体情報を的確に把握し、病態に応じた治療を行うための
システム開発に関する研究 1
砂川 賢二

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 2 1

III. 研究成果の刊行物・別刷 別冊

心疾患患者の生体情報を的確に把握し、病態に応じた治療を行なうためのシステム開発に関する研究

主任研究者 砂川 賢二（国立循環器病センター研究所 部長）

研究要旨：

人口の高齢化や生活の欧米化に伴い、重症心疾患は増加を続けている。重症心疾患の治療成績向上のためには、循環器に関するこれまでのあらゆる知識を体系化し最適な治療戦略を論理的に立てることが求められる。論理的な最適治療の究極には自動治療がある。このような自動治療や最適治療の前提は、生体のより多数の情報をよりきめ細かく取得して患者の病態を統合的に理解することである。現在これらの情報の多くは離散的にしか得られず、情報の種類も十分とはいえない。しかしながら一方、すでに現状においても、重症患者には多数の電線が接続され（スパゲッティ状態）体動さえも拘束されている。多くの離散的な情報は採血の繰り返しによって得られるため患者の苦痛は耐え難いものになる。同時に、このような物理的混乱は医療の信頼性を低下させ、医療事故のリスクを増す。現状の患者 QOL 低下や医療現場の物理的混乱を避けつつ、生体情報をさらにきめ細かく採取するには新しい枠組みのシステム開発が必要なことは明らかである。これを実現するために、私たちは心疾患の急性期の治療に必要なほとんどの情報を一括して連続的に取得することのできる超小型の統合センサ・カテーテルを開発中である。このカテーテルは急性期に一度だけ挿入すれば、以後は侵襲を繰り返すことなく治療を進めることができ患者の QOL の改善する。さらに、統合センサからモニタへの情報伝達に新しい無線伝送方式を用いればスパゲッティ状態を解消できる。センサや無線伝送の個別技術の開発は着実に進行中であり、これらが統合されれば心疾患の自動治療・最適治療に向けて大きく前進することは明らかである。

分担研究者 なし

A.研究目的

A-1.背景

重症心疾患の二大死因は致死的な不整脈と重症心不全であり、これらの克服が重症心疾患患者の治療成績向上のためには欠かせない。そのために多くの生物学・生化学・生理学研究が行われてきた。これらの研究成果により、近年、多くの知見が得られているが、これらが重症心疾患の治療成績向上に直接に寄与しているとは必ずしも言えない。たとえば不整脈や心不全の治療薬の開発にはいまだに多くの経験的要素が存在する。分子レベルや細胞レベルで有効と考えられて開発された薬剤であってもそれが臓器レベル、個体レベルで本当に有効であるのか、最終的に死亡率を低下させるのかは別にメガトライアルで検討しなければならない（図 A-1）。致死的不整脈と

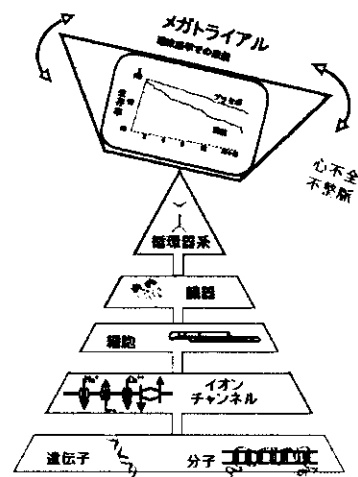


図 A-1 医学研究の構造的問題

重症心不全の治療薬の分野では、開発した薬の有効性がメガトライアルで逆に否定された

例もある（図 A-2）。このことは基礎研究の成果が論理的に臨床に還元されていないことを如実に物語っており、医学研究の構造的問題と考えられる。分子レベルや細胞レベルでの知見を論理的に臓器レベル、個体レベルにまで統合する枠組みが存在しないことが最大の問題点であるといえる（図 A-1）。

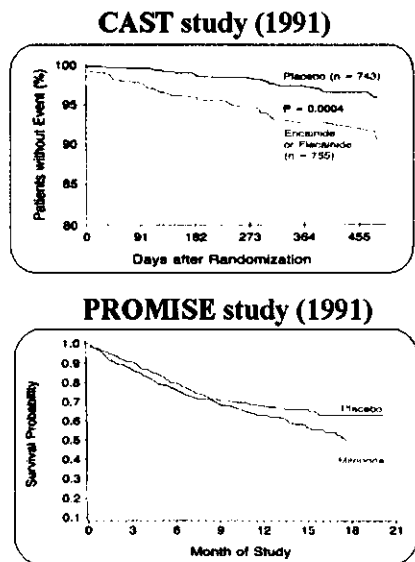


図 A-2 メガトライアルで薬の有効性が否定された例

一方、臨床の現場においては、生体のより多数の情報をよりきめ細かく取得して患者の病態を統合的に理解し、最適な治療戦略を立てる必要がある。しかしながらすでに現状に

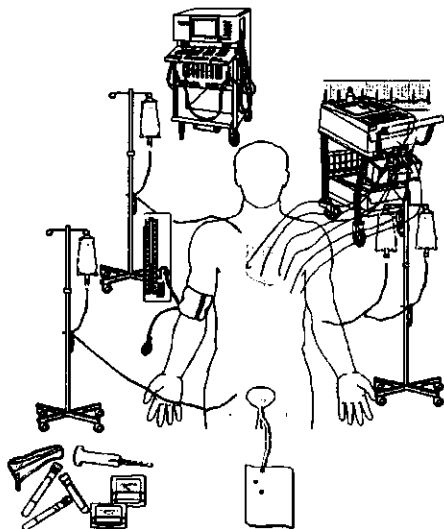


図 A-3 臨床現場の物理的混乱

においても、多数の情報を取得するために重症患者には多数の点滴チューブや電線が接続さ

れ、患者はいわゆるスパゲッティ状態となって体動さえも拘束されている。さらに頻回に採血などの検査が繰り返されるために患者の苦痛は耐え難いものになり患者の QOL は著しく低下する。また、このような物理的混乱は医療の信頼性を低下させ、医療事故のリスクを増す（図 A-3）。

私たちは、上記の問題点を克服するためには「治療戦略モデルバーチャルハート」および「患者インターフェイスの組織化」が必要であり、これらを盛り込んだ図 A-4 で示すような全く新しい治療体系の構築が必要と考えた。「治療戦略モデルバーチャルハート」はこれまでに種々の階層で得られた生物学・生化学・生理学の要素的知見を計算科学により統合したモデルであり、そのモデル上で治療戦略を検討できるようにしたものである。

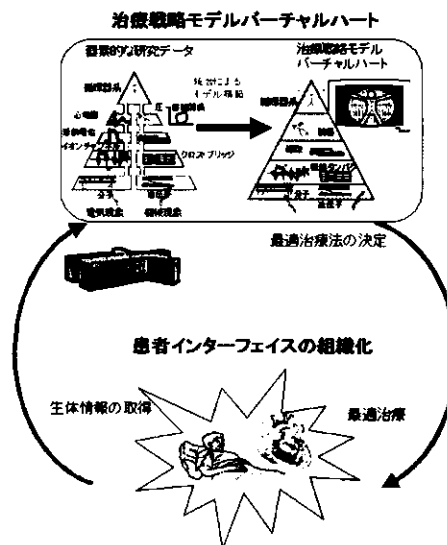


図 A-4 新しい治療体系

この治療体系を実現するために、具体的には「①インテリジェント生体情報取得システム」、「②インテリジェント薬剤投与システム」、「③通信」、「④統合的循環モデル」および「⑤心筋梗塞での実証」の5つの要素が必要であり（図 A-5）、私たちはこれらを研究開発するためのプロジェクトを提案した。これらは現在、厚生労働省のメディカルフロンティアプロジェクト（④および⑤）および、NEDO・厚生科学研究費のマッチングファンド（①～③）で支援されてプロジェクトが推進されている（図 A-5）。

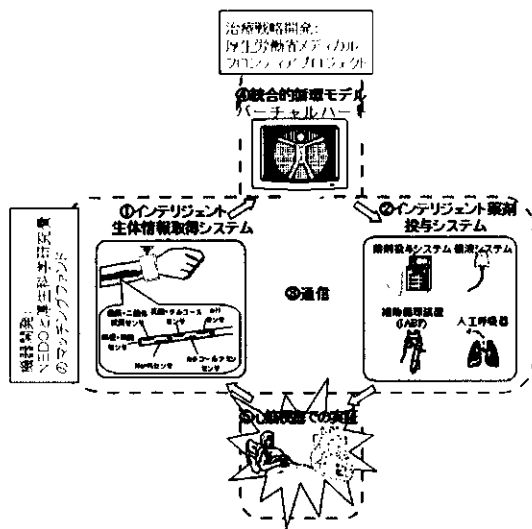


図 A-5 新しい治療体系に必要な基盤技術

したがって本研究では、患者の QOL 低下や医療現場の物理的混乱を避けつつ、生体情報をきめ細かく採取し、薬剤投与を一元管理する新しい枠組みのシステムを、NEDO と連携して開発し実験的にその評価を行うことを目的とする。

A-2.本研究での開発システムの概要

上記のような目的のために、本研究で開発する「①インテリジェント生体情報取得システム」は、検査の繰り返しを最小限とし、できるだけ少ない侵襲で治療に必要な情報を取得する仕組みである。これは心疾患の急性期の治療に必要なほとんどの情報を一括して連続的に取得するために、これら多数の情報を取得するセンサをすべて超小型化し、ひとつのカテーテル上装着したものである。また電池動作で急性期の間は連続的に動作するものをめざしている。そのためこのような超小型統合センサカテーテルは急性期に一度だけ挿入すれば、以後は侵襲を繰り返すことなく治療を進めることができ患者の QOL の改善が期待できる。後述するが生体から取得した信号は無線伝送し、信号処理部分の装置もウェアラブルなものとするため、この点でも患者の QOL は大幅に向上する。

「②インテリジェント薬剤投与システム」は、心疾患治療の主要な手段である薬剤投与を一元的に管理・実行できるようにするものである。まず、一本のマルチルーメン・カテ

ーテルで多数の薬剤の投与ができるようにすれば、現在のスバゲッティ状態の大幅な軽減が期待できる。また、マルチルーメンカテーテルでは複数の薬剤を投与する際に、血管内でのみこれらの薬剤が混合するという特長を持っているため複数の薬剤の投与量を全く独立に変更することが可能となる。さらに、薬剤投与システムをインテリジェント化し薬剤の種類や投与量を一元的に管理することができれば、薬剤の取り違えや投与量の間違いなどの医療事故を防止することに貢献できる。このシステムも無線伝送による制御が可能なシステムとする。

「③通信」は①、②のシステムのインフラとなる重要な開発課題であり、患者 QOL 向上や臨床現場の物理的混乱解消の鍵となるものである。統合センサからモニタへの情報伝達や各種治療装置への制御信号の無線送受信のために必要である。このような観点からこの無線伝送には高い信頼性が求められ、かつ多量の生体信号を送信しなければならないことから全く新しい無線伝送方式を開発する必要がある。このような院内の通信・情報システムの高機能化は医療の質を高め、人的リソースを有効に生かす点で有用である。

図 A-6 は開発したこれらの要素による新しい治療体系による臨床の現場を図示したものである。

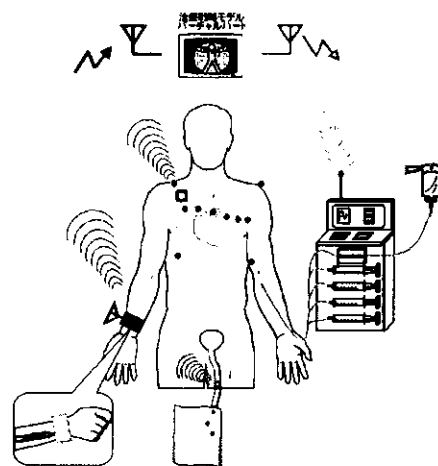


図 A-6 新しい治療体系による臨床の現場

B.研究方法

B-1.インテリジェント生体情報取得システムの開発

心疾患患者の病態把握には、血圧・血流などの物理情報、血液ガス・電解質・カテコールアミンなどの化学情報、および心電図などの電気情報が必要である。本年度は開発的要素の多い血液ガス・電解質およびカテコールアミンのセンサの性能評価を行った。またこれらのセンサを装着するためのカテーテルの開発、カテーテル表面コーティングのための生体適合性材料の選定を行った。さらに無線伝送可能な標準 12 誘導心電図の開発も行った。

B-1-1.血液ガスセンサの開発

細径のカテーテルに装着可能な微小(0.3mm×60mm)酸素・二酸化炭素センサを開発した。このことを実現するために、変形を受けやすいことを考慮して基板をガラスやシリコンからポリイミドに変更し、従来並列的に並べていたアノード、カソードを積層することで微小化をはかった。半導体の微細加工に一般的に用いられるフォトリソグラフィを用い、イリジウムや銀などの電極材料はスパッタリングで形成した。図 B-1 にこれらのセンサの基本構造を、図 B-2 に酸素センサの外観を示す。これらのセンサはポリイミド基板、カソード(指示電極)、絶縁層、アノード(参照電極)、絶縁層、電解質層、ガス透過性膜の順に片面に積層して製造した。なお、酸素センサは本構造のもので性能を評価したが、二酸化炭素センサはプロトタイプ(大きさは同一だが両面に加工)で検討した。

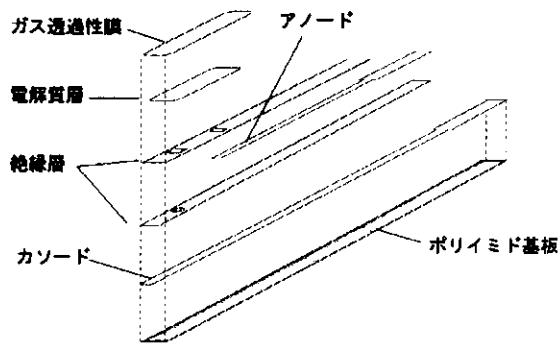


図 B-1 血液ガスセンサの基本構造

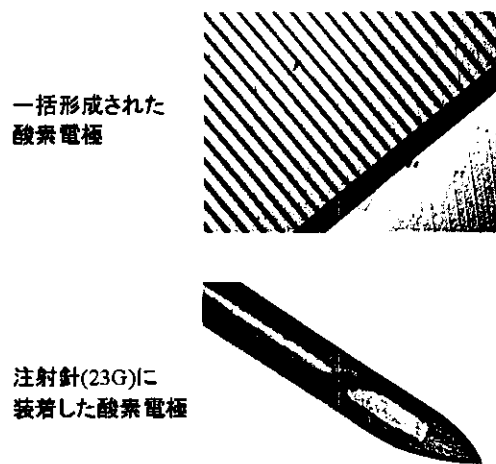


図 B-2 酸素センサの外観

酸素センサのカソード、アノードにはともに銀を、電解質には 0.1M KCl および 20mM NaHCO₃ を含む poly HEMA を使用した。二酸化炭素センサの指示電極にはイリジウム酸化膜を、参照電極には銀/塩化銀を、電解質には酸素センサと同じものを用いた。酸素分圧の測定にはこれらの電極間に一定電圧をかけた上で流れる電流値をポテンシostatを用いて測定した。二酸化炭素分圧の測定には電極間に発生する電圧値をエレクトロメータを用いて測定した。

図 B-3 は一次試作の酸素電極の応答曲線を示したものである。大気圧下で空気を飽和させた水溶液を用いこの溶液に還元剤を添加した際の電流値の応答の時間経過を示したもの

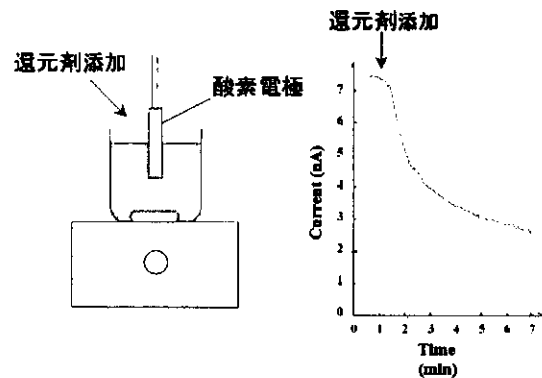


図 B-3 一次試作酸素センサの応答曲線

である。還元剤による酸素濃度の低下に伴い、電流値が減少しているのは認められるが、応答が平衡に達するまでの時間が長く、平衡に達した後も顕著な残余電流が認められた。この原因として、酸素が作用する電極とそれを覆う絶縁層の間の密着性が悪く、絶縁膜の微細な剥離が起こりその界面に電界液が染みこんでいることが考えられた (図 B-4)。

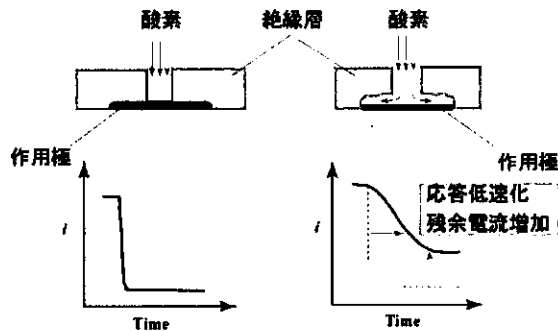


図 B-4 作用極絶縁層間の密着性と応答特性の関係

そこで作用極と絶縁層との間の密着性を向上させて、これらの間に電解液が染みこまないように図 B-5 のように電極構造に改良を加えた。

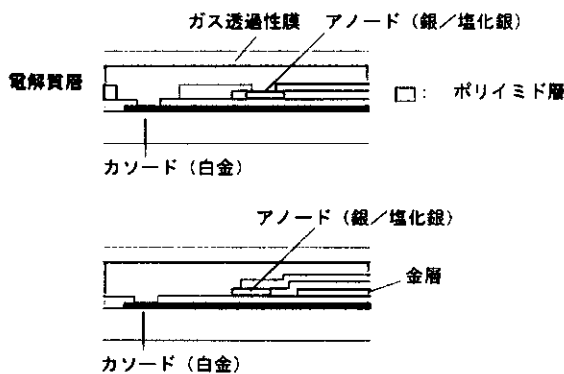


図 B-5 電極構造の改良

B-1-2. 電解質センサの開発

電解質センサの開発には目的とするイオンを選択的に吸収する物質 (イオン感応物質、イオノフォア) の開発・合成が最も重要である。電解質センサでは電極表面 (測定対象と接する界面) にイオノフォアを含む感応膜を置き、これによって特定のイオンのみを検出

する。血液中に混在する様々なイオンの中から特定のイオンだけを認識できるイオノフォアの分子設計が必要である。またイオノフォア分子によっては長時間の測定中にイオノフォアが血液中に溶出し生体にとって問題であるばかりではなく、センサの感度が徐々に減弱するという問題がある。そこでこれらの問題を克服するために本年度は高い選択性を持ち、かつ溶出しにくい高脂溶性のナトリウムイオノフォアを開発し、これを用いた電解質センサを試作した。

図 B-6 はイオノフォアによる電解質イオン選択の模式図である。図中、球で示す電解質イオンはその種類によって固有の大きさを持ちこの大きさを認識することでイオンの選択が可能である。そこでそのイオンの大きさに合致した環状構造の物質を合成することにより目的とするイオンを環状構造に捕捉することができる。しかし単なる環状構造では、環状構造の分子が折り畳まれて小さなイオンを捕捉したり、大きな分子の一部を捕捉することもあるため、環状構造にはかさ高い剛性のある構造を付与する必要がある。

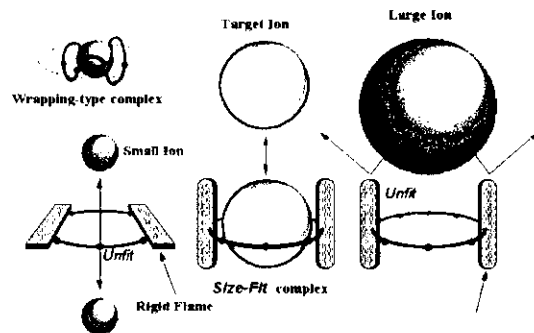
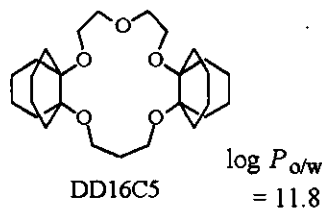


図 B-6 イオノフォアによる電解質イオン選択の模式図

図 B-7 はこのような概念で合成したナトリウムイオノフォアの例である。従来のナトリウムイオノフォアに比し今回開発したナトリウムイオノフォアは長鎖アルキル基の導入により脂溶性を格段に向上させることができた ($\log P_{ow}$ 11.8 から 18.1 に向上)。

ナトリウムセンサの試作は2通りの方法で行った。1つは通常イオンセンサの構造を用いたもので一方の銀/塩化銀電極の表面にイオノフォアを3%含有するイオン感応膜を (膜厚 $\sim 100\mu\text{m}$) 配置した。センサ全体の構



K. Suzuki *et al.*
Anal. Chem., **68**, 208 (1996).

図 B-7 合成したナトリウムイオノフォア

成は

Ag / AgCl / 3M KCl / 0.3M NH₄NO₃ /
測定資料 / イオン感応膜 / 0.1M NaCl
/ AgCl / Ag

とし、両端に生じる電圧値を測定した。一方、イオン感受性 FET を用いたセンサの試作では上記膜成分を溶剤に溶かして電極先端部に塗布し自然乾燥させた。FET に流れる電流値を測定した。イオン選択性を評価するために各種イオン単独の 0.1M 溶液を用い測定を行った。

B-1-3. カテコールアミンセンサの開発

カテコールアミン濃度は酸素分圧と同様に電極間に一定電圧をかけておきその際に流れる電流値をポテンシostatで測定する。血中のカテコールアミン濃度は種々の心疾患で増加するものの、その濃度は他の測定物質に比し極めて低く、特に軽症例も含めて定量的な測定を行うためには極めて微弱な電流値を測定する必要がある。電流を電氣的に増幅することは可能であるが、電氣的雑音も増幅されてしまうことからこれだけでは解決できない問題がある。

カテコールアミンを電極レベルで増幅させるには櫛形電極による方法と酵素を用いる方法がある。予備検討によれば、櫛形電極による電流増幅は酵素による方法に比し、増幅率が大きく、酵素の安定性や酸素濃度への依存性などの問題も考慮の必要がない。そこで本年度はスパッタカーボンで作成した櫛形電極を用いた流路型カテコールアミンセンサを試作し、その感度について検討することとした。なおカテコールアミンセンサではカテコールアミンの総量を測定するものとした。

図 B-8 は櫛形電極の原理を表したものであ

る。カテコールアミン分子は電極表面において酸化型⇌還元型の双方向の反応を行い、各電極間と電子の授受を行う。これが電流値となって観測される。そこで櫛形電極のようにカソードとアノードを近接して配置すれば、アノードで酸化型から還元型に変化した分子が隣のカソードで還元型から酸化型に変化することができ、繰り返して酸化・還元を起こすことができる。このようにして電流増幅が可能である。隣接間電極間の距離が小さいほど分子の拡散が容易であり大きな電流増幅率が得られることが知られている。

図 B-9 は櫛形電極を用いて試作した流路型カテコールアミンセンサを示したものである。

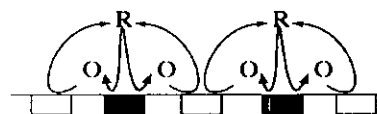


図 B-8 櫛形電極による電流増幅の原理

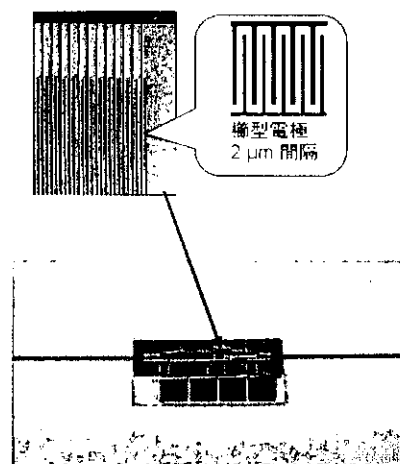


図 B-9 櫛形電極を用いた流路型
カテコールアミンセンサ

図の左手よりカテコールアミンを含む溶液を注入し櫛形電極に一定電圧をかけて電流値を記録する。今回用いた電極幅・電極間距離はいずれも 2μm とした。

B-1-4. センサ装着用カテーテルの開発

複数のセンサを装置できる細径のカテーテルを開発した。図 B-10 はセンサを装着したカテーテルの模式図である。カテーテルの先端および側面に形成した窓にセンサを装着し内

部のセンサ用ルーメンを用いて配線を行う。本年度はこのために必要なカテーテルの成形を行った。

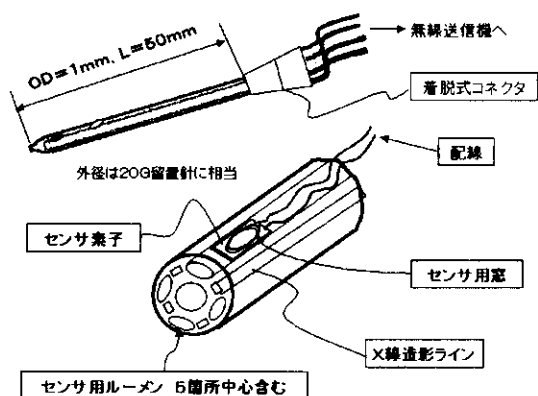


図 B-10 センサを装着したカテーテルの模式図

B-1-5. カテーテル表面コーティングのための生体適合性材料の選定

血液中のカテーテル表面には血栓が形成し、血栓塞栓症の原因となる。特に動脈内に留置するカテーテルでは冠動脈や脳動脈に塞栓が起こった場合には致命的な合併症となる。またカテーテルに装着したセンサ表面が血栓やタンパク質で覆われるとセンサでの測定がまったくできなくなることもあれば、極端に出力が低下して再校正が必要になることもある。このようなことから超小型統合センサカテーテルの表面を適切な生体適合性材料でコーティングし血栓やタンパク質の付着を防止する必要がある。その際にコーティング剤自体がセンサの性能を劣化させないように配慮する必要がある。

そこで本年度はすでに市販されている種々の生体適合性材料の中から 2 種類の材料を候補として選択しその抗血栓性をイヌの静脈内で評価した。用いた材料は米国サーモディクス社のフォトリソコートおよびテルモ社の M2 コートである。

B-1-6. 無線伝送標準 12 誘導心電計の開発

標準 12 誘導心電図を無線伝送できるウェアラブルな心電図の送信機を開発を行った。無線通信は後述の周波数ホッピングを用いた高機能無線伝送システムを用いる。本年度は必要な小型低消費電力のアナログ回路・AD 変換器・デジタル回路の試作を行った。ディ

ジタル回路の出力は RF 回路に直接入力できる形式とし、その確認は有線の LAN を介して PC にて行った。本年度の小型化の目標は PC カード大、省電力の目標は電池動作で連続 24 時間動作である。

無線伝送標準 12 誘導心電計の概念図を図 B-11 に示す。図で示すように患者には電極と一体化した送信機を装着することで、標準 12 誘導心電図をモニタ装置、無線受信が可能な心電計、PDA などで表示・記録・保存することができるものを開発する。

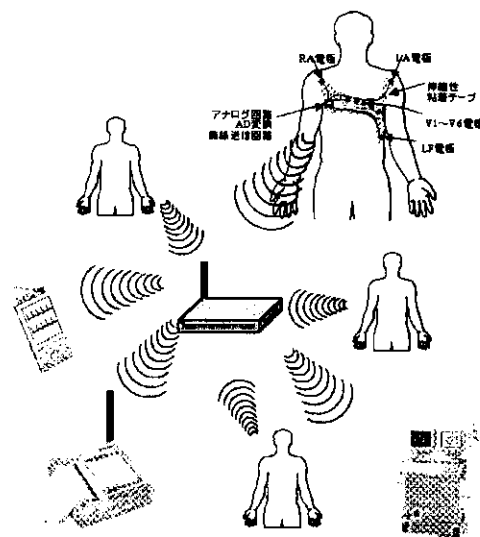


図 B-11 無線伝送標準 12 誘導心電計の概念図

B-2. インテリジェント薬剤投与システムの開発

インテリジェント薬剤投与システムは、心疾患治療の主要な手段である薬剤投与を一元的に管理・実行できるようにするものである。複数の薬剤を、一括して全く独立した投与量で投与できるマルチルーメン・カテーテルの開発を行った。また薬剤投与システムをオンライン化するための無線制御インフュージョンポンプシステムを開発した (図 B-12)。

B-2-1. マルチルーメンカテーテルの開発

複数薬剤の同時独立投与のための 5 ルーメンの細径カテーテルを開発した。心臓疾患の治療に用いる薬剤は微量投与することが多くわずかの投与量の変化で循環器系の状態に大きな影響を与える。複数の薬剤をシリンジボ

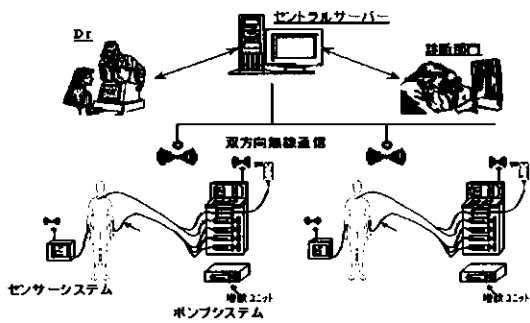


図 B-12 インテリジェント薬剤投与システムの概念図

ンプで投与する際にこれらが血管に注入する前に混合する回路を用いた場合には、投与量を独立に制御することができない。たとえば2つの薬剤AとBを投与中にAの投与速度を増加させると、AとBの投与経路の合流点から血管内までの回路内の薬剤(A+B)が早送りされてしまい、薬剤Bも意図せずに多く投与されてしまう。このようなことを避けるには複数の薬剤が血管内ではじめて混合する仕組みにしなければならない。そのためにマルチルーメンカテーテルの開発を行った。本年度はカテーテルの成形を行った。

B-2-2. 無線制御インフュージョンポンプの開発

無線制御インフュージョンポンプの開発には、市販のインフュージョンポンプ（心臓血管作動薬用）、点滴ポンプ（輸液および電解質補充用）の中から脈動のできるだけ少ない機種を選定した。本研究では心臓血管作動薬を可能な限り正確に時間遅れなく注入することを目的としていること、また高濃度の薬剤を投与する場合はポンプの脈動の影響が顕著になることなどから高精度のポンプが必要であると判断された。（図 B-13）

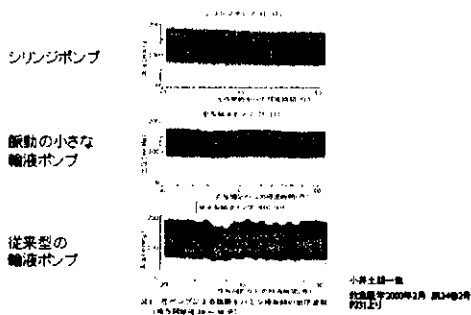


図 B-13 薬剤投与における脈動の影響

これらのポンプを改造し、外部より有線で制御するためのインターフェイスを組み込んだ。これらのポンプは制御用コンピュータと有線で接続し、制御用コンピュータ（クライアント）に無線伝送システムからの信号を受信する回路を装着した。また無線伝送のテストのために、同様の遠隔制御用コンピュータ（ホスト）に無線送信回路を装着した。ホストとクライアントの間で無線伝送を行いシリンジポンプや輸液ポンプを遠隔制御するテストをおこなった。テストのために現時点ではホストおよびクライアントのOSはWindows、テストプログラムはVisual Basicで構築した。図 B-14 はこのテスト実験システムの構成を示したものである。

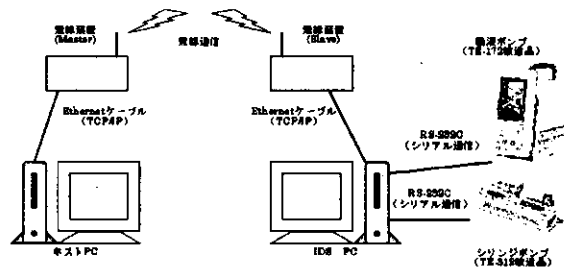


図 B-14 無線制御インフュージョンポンプテスト実験システムの構成

B-3. 高機能無線伝送システムの開発

既に述べたように高機能無線伝送システムはインテリジェント生体情報取得システムおよびインテリジェント薬剤投与システムのシステムのインフラストラクチャー（基盤）となる重要な開発課題である。生体情報取得システムや薬剤投与システムのインテリジェント化のみでは患者 QOL 向上や臨床現場の物理的混乱解消は実現しない。高機能無線伝送システムがこれらの鍵を担っている。

この無線伝送には高い信頼性が求められ、かつ多量の生体信号を送信しなければならないことから全く新しい無線伝送方式を開発する必要がある（後述）。このような院内の通信・情報システムの高機能化は医療の質を高め、人的リソースを有効に生かし医療コストを削減する点で非常に有用である。

図 B-15 は本プロジェクトにおける無線伝送システムの位置づけを表した概念図である。

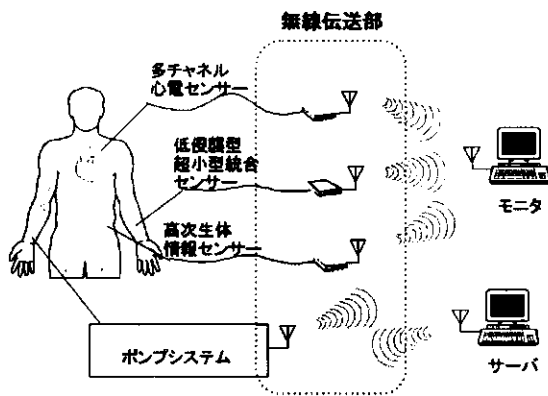


図 B-15 無線伝送システムの位置づけ

B-3-1. 高機能無線伝送システムの設計

現在、日本における医療用テレメトリシステムは標準規格 RCR STD-21（特定小電力無線局医療テレメータ用無線設備）に準拠したものに基本的に限定されている。この規格は医療用に限定されているため他の無線システムからの干渉はないものの、他の医療用システムからの干渉を防ぐためにゾーン管理が必要である。また伝送容量が小さいチャンネルが多く、伝送容量の比較的大きいチャンネルはチャンネル数が少ない。しかもこれらが排他的にしか使用できないなどの制約が大きく今回の使用目的には用いることができない。図 B-16 は現在、わが国で用いられている無線テレメトリ方式を比較したものである。

分類	周波数	伝送容量	多重化方式	特徴
医療用 テレメータ (RCR STD-21)	400 MHz帯	(A型) 48kbps × 480ch = 23.04Mbps (B型) 9.6kbps × 234ch = 2.24Mbps (C型) 32kbps × 114ch = 3.64Mbps (D型) 84kbps × 54ch = 4.53Mbps (E型) 320kbps × 12ch = 3.84Mbps	周波数 分割多重	ゾーン管理必須 ・伝送容量小さい ・干渉に強い
無線LAN (IEEE 802.11b)	2.45 GHz帯	11Mbps × 3ch = 33Mbps	周波数分割多重 + CSMA/CA	・Bluetoothからの干渉に強い ・ゾーン管理必須
Bluetooth	2.45 GHz帯	1Mbps × 10ch = 10Mbps	符号分割多重 (周波数ホッピング)	・20mW程度までの劣化小 ・無線LAN、他のBluetooth からの干渉に強い
提案方式	2.45 GHz帯	1Mbps × 30ch = 30Mbps	符号分割多重 (改良型 周波数ホッピング)	・60mW程度までの劣化小 ・ゾーン管理不要 ・無線LAN、Bluetoothからの 干渉に強い

RCR STD-21: 特定小電力無線局医療テレメータ用無線設備(電波産業会標準規格)
IEEE802.11b: 米国電気電子技術者協会が定めた、無線LANの物理層通信規格のひとつ
CSMA/CA: Carrier Sense Multiple Access with Collision Avoidance

図 B-16 無線テレメトリ方式の比較

今回開発をすすめているテレメトリは 2.45GHz のいわゆる ISM バンド（自由が許可されている電波の周波数帯）を使用したものである。ISM バンドは種々の目的で用いられている。電波による加熱用（電子レンジ）、コンピュータ間の無線 LAN（ネット

ワーク）、家電装置の無線制御のための Bluetooth 無線などに自由に用いられている。このような雑多な周波数帯を用いつつしかも信頼性の高い通信を実現するために、本研究では周波数拡散通信（符号分割多重）を用いた通信方式を開発した。周波数拡散通信は従来の狭帯域通信とは全く異なる通信方法で、広い電波の周波数帯域を確保しその帯域に広く信号を拡散して通信する方法である。信号を拡散することにより特定の帯域に雑音が発生しても影響を少なくすることができ、またデジタル信号を送受信することにより誤り訂正を行うことができる。

周波数拡散通信には直接拡散法と周波数ホッピング法があるがここでは周波数ホッピング法を用いた。周波数ホッピング法を用いることにより特定の周波数帯域に持続する雑音に対しても、別の周波数によって情報を再送することで誤り訂正を行うことができる。図 B-17 は周波数ホッピングによる周波数拡散通信を模式的に示したものである。

さらに本研究では、発生する電波強度を抑え他の医療機器への影響を最小にするとともに、Bluetooth に比べて電池消費をおさえて通信部分の小型化をはかる。また周波数ホッピングの方式を改良することにより多人数（50人程度）までに信号を同時に送受信できる無線方式の開発をはかることとした。本通信方式では、弱い強度の電波を直近のアクセスポイントで受信してそれ以降は有線通信を行う。患者の移動に対応するためにアクセスポイント間のローミング機能を組み込むことも求められる。

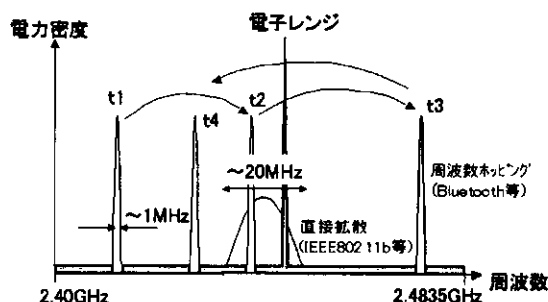


図 B-17 周波数ホッピング通信

C. 研究結果

C-1. インテリジェント生体情報取得システムの開発

C-1-1. 血液ガスセンサの開発

新しく試作したセンサで測定した応答曲線を図 C-1 に示す。図 B-3 に比較して応答が格段に高速化し、残余電流も著明に減少した。改良型の酸素センサの応答時間は臨床での使用を考えれば十分に高速であると考えられた。

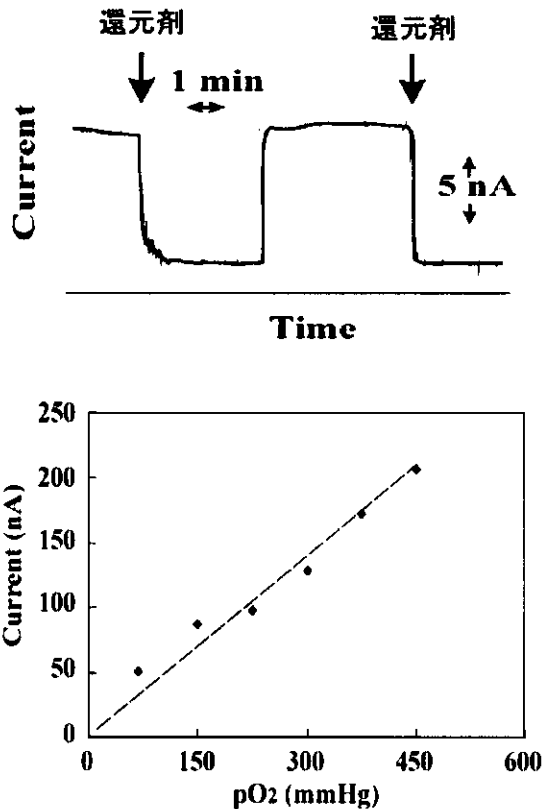


図 C-1 改良型酸素センサの応答曲線

また図 C-2 には改良型酸素センサの検量線（酸素分圧と応答電流値の関係）をプロットしたものを示す。70~450mmHg の酸素分圧の範囲で良好な線形関係が得られていることが明らかになった。

図 C-2 改良型酸素センサの検量線

図 C-3 は二酸化炭素センサ(プロトタイプ)の応答曲線を示したものである。プロトタイプでは電極構造の最適化は行っていないため改良型酸素センサに比べると応答は遅い。

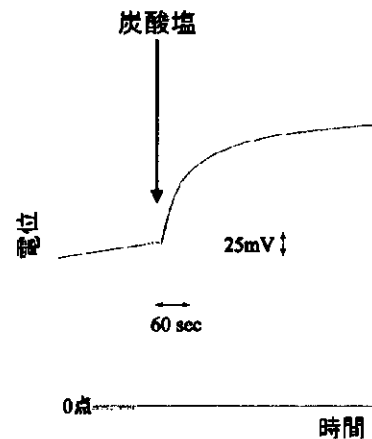


図 C-3 二酸化炭素センサプロトタイプの応答曲線

C-1-2. 電解質センサの開発

図 C-4 は従来のナトリウムイオノフォア（桃色）および新たに開発したナトリウムイオノフォア（紺色）を用いたイオン電極によるナトリウムイオン測定の検量線である。どちらのイオノフォアでもナトリウムイオン濃度 10^{-5} ~ 10^{-1} の範囲でイオン濃度の対数値とセンサの電圧値が直線関係にあることが示されている。またこの直線の傾きは理論的に予想される値 (59.2 mV / decade) とほぼ一致していた。

図 C-5 は従来のナトリウムイオノフォア（左列）および新たに開発したナトリウムイオノフォア（右列）を用いたイオン電極による

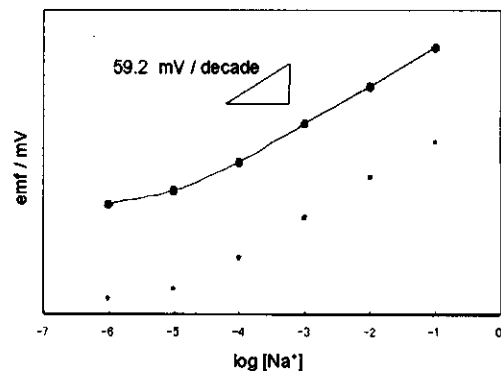


図 C-4 ナトリウムセンサ (イオン電極) の検量線
イオノフォアの比較

るナトリウムイオン測定のイオン選択性の検討結果である。どちらのイオノフォアも高いナトリウムイオン選択性を発揮していた。新規イオノフォアでは軽度選択性が低下してい

たが、それでも選択性は 200 倍程度であり、他のイオンの濃度から臨床上必要とされる選択性をはるかに上回っていた。

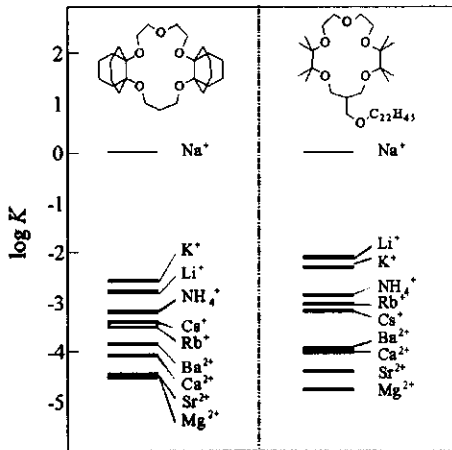


図 C-5 ナトリウムセンサ (イオン電極) のイオン選択性 イオノフォアの比較

図 C-6 は小型化が容易であるイオン感受性 FET (ISFET) に新たに開発したナトリウムイオノフォアを適応したナトリウムイオン測定の見量線である。ISFET でも図 C-4 と同様の見量線が得られた。また図 C-7 はイオン選択性をイオン電極と ISFET で比較したものである。これらの間ではほぼ同程度のイオン選択性が得られた。

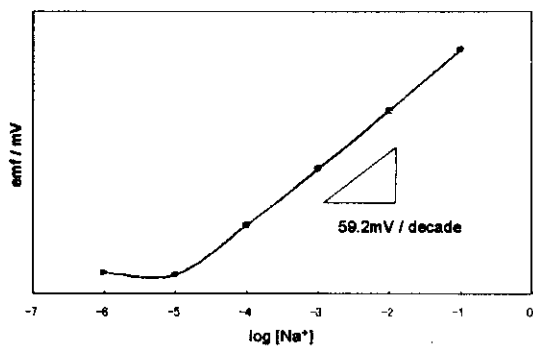


図 C-6 ナトリウムセンサ (ISFET) の見量線

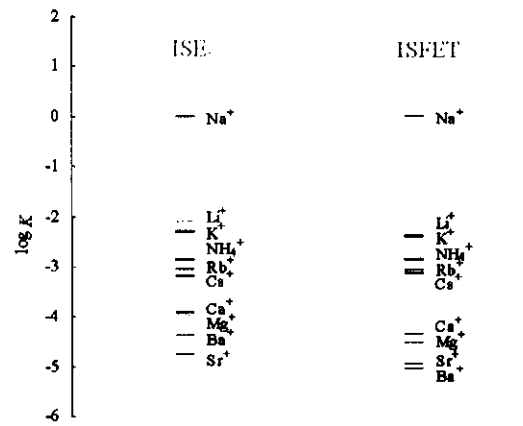


図 C-7 ナトリウムセンサ (ISFET) のイオン選択性イオン電極との比較

C-1-3. カテコールアミンセンサの開発

図 C-8 は既知の濃度のドーパミンを注入した際の観測された電流値の変化である。ドリフトやノイズはあるものの 500pM および 200pM のドーパミン濃度を観測することができた。繰り返し検討した結果、現時点でのカテコールアミンセンサの最小検出限界は 200pM であった。検出が必要な濃度範囲は 50 ~ 30000pM であるので、あと数倍の感度向上が必要であった。

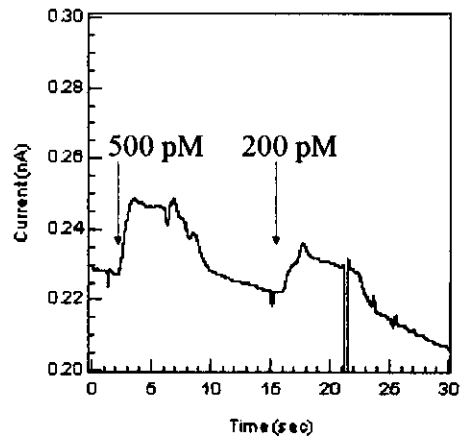


図 C-8 カテコールアミンセンサによるドーパミンの測定例

C-1-4. センサ装着用カテーテルの開発

センサ装着用カテーテルは薬剤投与用マルチルーメンカテーテルと同じ成形過程で基本構造を作成することができた。センサ装着部

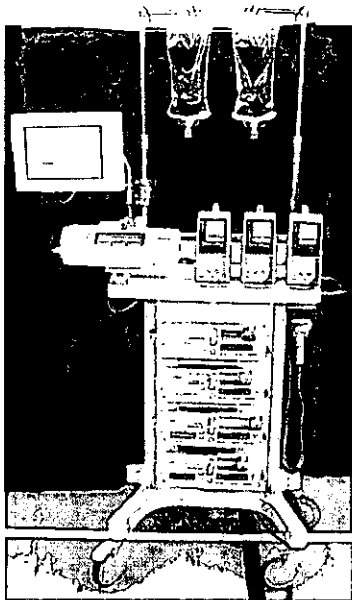


図 C-13 インテリジェント薬剤投与システムと無線制御インフュージョンポンプ

図 C-14 は本システムと遠隔制御用サーバコンピュータを用いて行った通信テストプログラムの動作例である(上段:クライアント、下段:サーバ)。

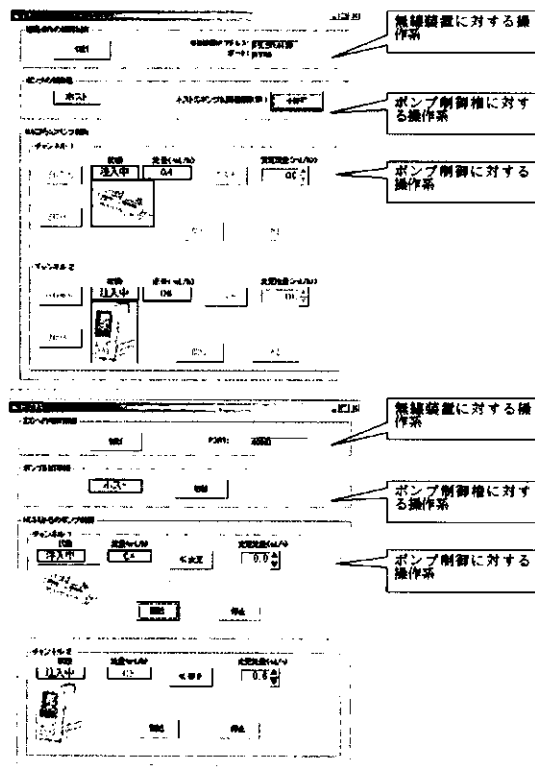


図 C-14 通信テストプログラムの動作例

C-3.高機能無線伝送システムの開発

C-3-1. 高機能無線伝送システムの設計 無線伝送の設計

本年度は要求される生体側の要求仕様に基づき無線伝送システムの設計を行った。これまでに比べはるかに大容量の生体情報を伝送する必要があることから周波数拡散通信の技術が必須であることを確認した。

まず要求仕様を確定した。送信するデータのうち最も伝送容量の多い 12 誘導心電図を基準とすると、1 人の患者の伝送容量は 72kbps となる。これを最大 50 人分伝送し、誤り訂正の時間を考慮して信号伝達の最大送れ時間を 100ms とした。また誤り訂正の結果としてデータの誤り率を 10^{-10} (急性期 3 日間の装着中に 1 パケット約 1/40s が失われることに相当) 以下とすることを目標とした。

開発した通信方式は Bluetooth の仕様を一部用いているが、データパケットの様式には訂正符号付きの DM パケットと符号なしの DH パケットがある。またそれぞれにパケット長の異なる 3 種類のものがあり、長さの短い方から DM1、DM3、DM5 ならびに DH1、DH3、DH5 と名付けられている。Bluetooth 通信の典型的なビットエラーレート 0.1% を用いて検討したところ、DH パケットのエラーレートは 0.19~0.93% と高く実用的ではない。これに対し DM パケットはパケットレベルでの誤り訂正の効果によりパケットエラーレートを 0.0015~0.019% に低下させることができる。

図 C-15 は各 DM パケットを再送により誤り訂正を行い遅れ時間 100ms 以内に誤り率を 10^{-10} 以下に抑えることができるか検討し

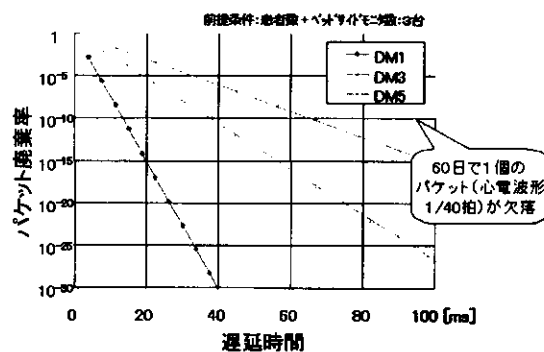


図 C-15 各パケットにおける再送による誤り率の低下と遅れ時間の関係

たものである。DM1 では4回、DM3 とDM5 ではおのおの6回の再送により誤り率を 10^{-10} 以下に抑えることができその際の時間遅れは各々15、46、66ms であって許容時間遅れ100ms 内におさまることが明らかになった。

一方、伝送容量を検討したものが図 C-16 である。パケットタイプごとに各無線受信部（アクセスポイント）が受け持つ患者数（ベッドサイドモニタの数を含む）を変えた場合に可能な最大伝送容量を示したものである。DM1 は前述のように誤り率も低く再送のための時間遅れも小さいが、一方では伝送容量が不足し患者1人でも必要な伝送容量(144bit/2msec) を確保できない。一方、DM3 やDM5 パケットでは誤り率がやや高く再送のために50ms 近い時間が必要であるが、伝送容量を確保することはできる。この場合1つのアクセスポイント当たり患者3人以下を受け持つように設計する必要がある。

伝送可能データ量/サンプル(2ms)

パケットタイプ	1無線受信部あたりの患者数+ベッドサイドモニタ数						
	1	2	3	4	5	6	7
DM1	88	44	44	28	22	22	16
DM3	314	209	157	104	89	78	68
DM5	592	291	193	145	115	96	83

□ : 伝送可能データ量が144bit/サンプル(2ms)より大きい

図 C-16 各パケットによる伝送容量
アクセスポイント当たりの患者数の関係

仕様では最大 50 人の情報を同時に通信する必要があるため、アクセスポイントは最低限 17 個以上が必要である。実際には患者が

アクセスポイント間を移動すること（ローミング）もあるために図 C-16 で示すような構成の設計をおこなった。アクセスポイントに電波が到達する範囲は半径 10m であるが、この範囲にアクセスポイントを 4 台設置しこれらで 12 人の患者（モニタの台数と合わせて）に対応できるものとする。通常はこれを 6 人部屋に対応させて患者 6 人とベッドサイドモニタ 1 台で使用するものとする。

以上の検討より、最大 50 人の患者の生体情報を各々最低限 72Kbps の速度(3.6Mbps)で送受信することができることが明らかになった。さらに高速パケット通信とエラー訂正技術を組み合わせることにより、伝送遅れを100msec 程度に抑えつつ伝送の信頼性を格段に向上させる(10^{-10})ことが可能であることを確認した。送信電力は他の医療機器への影響の少ないクラス 3(1mW)を使用し 10m の送信が可能である。

無線伝送システム実装の手始めに標準 12 誘導心電図テレメトリを開発中である（図 C-18）。伝送プロトコル、電池駆動での連続動作 1 日を確認した。今後カスタム IC 使用により 3 日間の連続動作をめざしている。

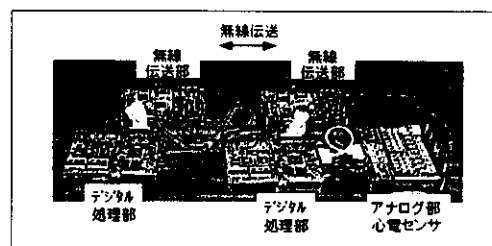
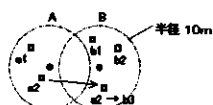


図 C-18 無線 12 誘導心電図試作

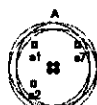
無線システム構成の検討

1. 患者移動に対応する



- 患者またはベッドサイドモニタ
- 無線受信部
- 患者が A が領域 A から領域 B へ移動
通信距離は 10m

2. 通信セルの最適化



- 通信セルあたり受信部数 4
- 領域内の患者+ベッドサイドモニタの最大数 12
- ローミングを考慮し、送信機は 7 台で使用する

図 C-17 ローミングとアクセスポイント配置

D. 考察

D-1. インテリジェント生体情報取得システムの開発

本研究では血圧・血流などの物理的情報とともに血液ガス・電解質などの化学的情報も繰り返し採血することなく測定することを目的にした。そのために原則として血管内に留置したカテーテル表面にセンサを配置して、これらの信号を電気信号として体外にとりだして無線伝送することをめざした。

D-1-1. 血液ガスセンサの開発

血液ガスセンサは原理的には確立しておりその小型化が課題である。今回私たちは、カテーテル上に十分配置可能な微小酸素電極を開発し、その時間的応答や S/N 比、測定精度が十分に得られていることを確認した。微小化のためには電極等の積層配列を行うことが重要であった。電流計測の酸素センサでは微小化に伴い電流量が減少するが、S/N 比は十分であった。今後血液中での連続計測を検討する必要がある。二酸化炭素、pH センサに関しても同様の微小化の方法が適応できるものと考えられる。これらは電圧計測であるため微小化に伴う電流現象の問題はない。

D-1-2. 電解質センサの開発

電解質センサの開発ではイオノフォアの開発が重要である。今回私たちは新しいナトリウムイオノフォアを開発した。電解質センサを血液中に留置した場合、イオノフォアによっては徐々に溶出して生体に悪影響を与えるばかりではなくセンサの耐用性にも問題を生じる。そのためイオノフォアの脂溶性化や共有結合による固定化を検討中である。今回開発した高脂溶性のナトリウムイオノフォアは、期待通りの検量線、イオン選択性を発揮した。今後、高い脂溶性による耐用性の向上について血液中で検討する必要がある。現在カリウムイオノフォアについても開発をすすめているが、基本的な考え方は同じである。

D-1-3. カテコールアミンセンサの開発

カテコールアミンセンサは現在開発中のセンサのうちで最も困難なものである。微量である測定対象を微細な電極により測定するために極度の微小電流を測定することになるこ

とに加え、血液中に高い濃度の妨害物質があることが原因である。しかしながら心疾患における重要性に鑑み開発を行っている。今回私たちは櫛形電極により電極レベルで電流増幅が可能であることを示した。しかしながら妨害物質除去の必要性、電極の繰り返し校正の必要性などより、血液内留置センサが実現しない可能性も残されている。その場合、カテーテルを通じて微小透析を行い、透析液を体外で測定する方法が代替として考えられる。この方法（流路型センサ）は繰り返し採血を避けつつカテコールアミンの連続測定が可能という点からは現実的な解決法と考えられる。

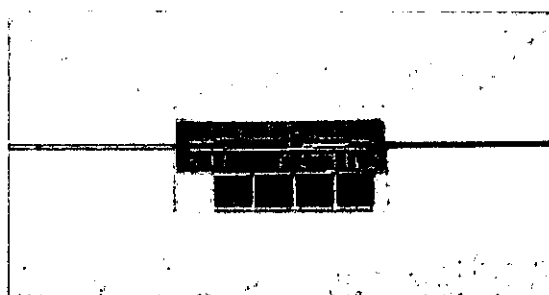


図 D-1 流路型カテコールアミンセンサの試作

D-1-4. センサ装着用カテーテルの開発

D-1-5. カテーテル表面コーティングのための生体適合性材料の選定

カテーテルの開発と表面コーティングはセンサを統合するために重要である。血管内に留置するために必要な抗血栓性を確保すると同時に表面に配置したセンサが血栓によって覆われ測定感度に影響を与えることができるだけ少なくするように生体適合性に留意する必要がある。現在、カテーテル材質と表面コーティング剤の選定を行っている。コーティング過程や滅菌過程がセンサ材質におよぼす影響についても考慮する必要がある。

D-1-6. 無線伝送標準 12 誘導心電計の開発

現在用いられている心電図のテレメトリーは誘導数も少なく、雑音やアーティファクトも多いため通常は患者の心臓リズムの確認に用いられているに過ぎない。しかしながら多くの重症心疾患患者が虚血性心疾患であることから 12 誘導心電図による虚血の判定が重要である。12 誘導心電図では伝送容量が大きい

ことが問題であるが、新しい無線伝送方式の開発により無線伝送が可能であることが明らかになった。

D-2.インテリジェント薬剤投与システムの開発

D-2-1. マルチルーメンカテーテルの開発

重症心疾患の治療には高濃度の心臓血管作動薬を他種類用いる。そのために多数に点滴ラインが交錯し治療現場を混乱させている。私たちはこの混乱を解消するために、1本のカテーテルで最大5種類の薬剤を独立に投与できるマルチルーメンカテーテルを開発した。このカテーテルでは薬剤が血管内で初めて混合するため、ひとつの薬剤の注入速度を変更しても他の薬剤の注入速度に影響を与えることはない。

D-2-2. 無線制御インフュージョンポンプの開発

私たちはインフュージョンポンプおよび輸液ポンプが開発中の高機能無線伝送システムにより制御可能であることを確認した。しかしながら制御用コンピュータのOSやプログラムの限界から応答速度の問題が残っているため、今後の改良が必要である。またポンプ、制御用クライアントコンピュータ、サーバの各階層でのフェイルセーフ機構、薬剤の取り違い対策についても検討する必要がある。

D-3.高機能無線伝送システムの開発

D-3-1. 高機能無線伝送システムの設計

本年度は要求される生体側の要求仕様に基づき無線伝送システムの設計を行った。これまでに比べはるかに高容量の生体情報を伝送する必要があることから周波数拡散通信の技術が必須であることを確認した。その結果、最大50人の患者の生体情報を各々最低限72Kbpsの速度(3.6Mbps)で送受信することができることが明らかになった。さらに高速パケット通信とエラー訂正技術を組み合わせることにより、伝送遅れを100msec程度に抑えつつ伝送の信頼性を格段に向上させる(10⁻¹⁰)ことが可能であることを確認した。送信電力は他の医療機器への影響の少ないクラス3(1mW)を使用し10mの送信が可能である。

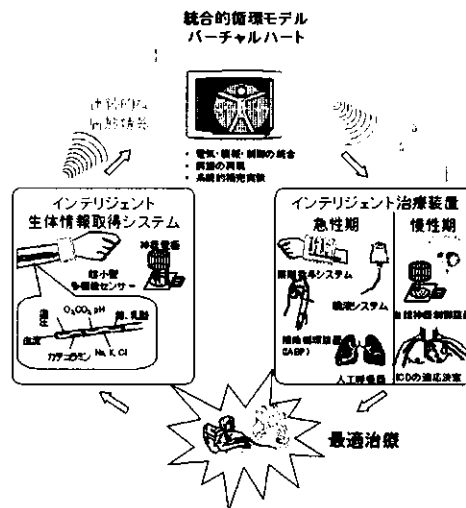


図 D-2 治療戦略モデルとインターフェイスの組織化による新しい医療体系

D-4.まとめ

人口の高齢化や生活の欧米化に伴い、重症心疾患は増加を続けている。重症心疾患の治療成績向上のためには、循環器に関するこれまでのあらゆる知識を体系化するとともに患者とのインターフェイスの組織化により最適な治療戦略を論理的に立てることが求められる。論理的な最適治療の究極には自動治療がある。センサや無線伝送の個別技術の開発は着実に進行中であり、これらが統合されれば心疾患の自動治療・最適治療に向けて大きく前進することになる。

E. 結論

人口の高齢化や生活の欧米化に伴い、重症心疾患は増加を続けている。重症心疾患の治療成績向上のためには、循環器に関するこれまでのあらゆる知識を体系化し最適な治療戦略を論理的に立てることが求められる。論理的な最適治療の究極には自動治療がある。

このような自動治療や最適治療の前提は、生体のより多数の情報をよりきめ細かく取得して患者の病態を統合的に理解することである。現在これらの情報の多くは離散的にしかならず、情報の種類も十分とはいえない。しかしながら一方、すでに現状においても、重症患者には多数の電線が接続され（スパゲッティ状態）体動さえも拘束されている。多くの離散的な情報は採血の繰り返しによって得られるため患者の苦痛は耐え難いものになる。同時に、このような物理的混乱は医療の信頼性を低下させ、医療事故のリスクを増す。現状の患者 QOL 低下や医療現場の物理的混乱を避けつつ、生体情報をさらにきめ細かく採取するには新しい枠組みのシステム開発が必要なことは明らかである。

これを実現するために、私たちは心疾患の急性期の治療に必要なほとんどの情報を一括して連続的に取得することのできる超小型の統合センサ・カテーテルを開発中である。このカテーテルは急性期に一度だけ挿入すれば、以後は侵襲を繰り返すことなく治療を進めることができ患者の QOL の改善する。さらに、統合センサからモニタへの情報伝達に新しい無線伝送方式を用いればスパゲッティ状態を解消できる。

センサや無線伝送の個別技術の開発は着実に進行中であり、これらが統合されれば心疾患の自動治療・最適治療に向けて大きく前進することは明らかである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Kawada T, Shishido T, Inagaki M, Zheng C, Yanagiya Y, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K.
Estimation of baroreflex gain using a baroreflex equilibrium diagram.
Jpn J Physiol. 2002; 52: 21-29.

2. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Inagaki M, Shishido T, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K.
Effects of brief ischaemia on myocardial acetylcholine and noradrenaline levels in anaesthetized cats.
Auton Neurosci. 2002; 95: 37-42.

3. Kanzaki H, Nakatani S, Kawada T, Yamagishi M, Sunagawa K, Miyatake K.
Right ventricular dP/dt/P(max), not dP/dt(max), noninvasively derived from tricuspid regurgitation velocity is a useful index of right ventricular contractility.
J Am Soc Echocardiogr. 2002; 15: 136-142.

4. Kawada T, Zheng C, Yanagiya Y, Uemura K, Miyamoto T, Inagaki M, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K.
High-cut characteristics of the baroreflex neural arc preserve baroreflex gain against pulsatile pressure.
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002; 282: H1149-H1156.

5. Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Sunagawa K.
Effects of ketamine on in vivo cardiac sympathetic nerve endings.
J Cardiovasc Pharmacol. 2001; 38 Suppl 1: S39-S42.

6. Nakayama Y, Miyano H, Shishido T, Inagaki M, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K.
Heart rate-independent vagal effect on end-systolic elastance of the canine left ventricle under various levels of sympathetic tone.
Circulation. 2001; 104: 2277-2279.

7. Nakayama Y, Miyano H, Shishido T, Inagaki M, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K.
Laterality in direct and indirect inotropic effects of sympathetic stimulation in isolated canine heart.

Jpn J Physiol. 2001; 51: 365-370.

8. Sunagawa K, Sato T, Kawada T.
Integrative sympathetic baroreflex regulation of arterial pressure.
Ann N Y Acad Sci. 2001; 940: 314-323.
Review.
9. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Inagaki M, Uemura K, Miyamoto T, Sugimachi M, Takaki H, Sunagawa K.
In vivo assessment of acetylcholine-releasing function at cardiac vagal nerve terminals.
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001; 281: H139-H145.
10. Sugimachi M, Shishido T, Miyatake K, Sunagawa K.
A new model-based method of reconstructing central aortic pressure from peripheral arterial pressure.
Jpn J Physiol. 2001 Apr; 51: 217-222.
11. Kawada T, Chen SL, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Tatewaki T, Sugimachi M, Sunagawa K.
Dynamic sympathetic control of atrioventricular conduction time and heart period.
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001; 280: H1602-H1607.
12. Kawada T, Shishido T, Inagaki M, Tatewaki T, Zheng C, Yanagiya Y, Sugimachi M, Sunagawa K.
Differential dynamic baroreflex regulation of cardiac and renal sympathetic nerve activities.
Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2001; 280: H1581-H1590.

G-2. 国際学会発表

1. Sugimachi M, Sunagawa K
A theoretical analysis of mechanical impacts of static cardiomyoplasty on cardiac pump function.
Society for Cardiac Volume Reduction, Feb 2002.
2. Sakuragi S, Takaki H, Inagaki M, Taguchi A, Suyama K, Shimizu A,

Kurita T, Sunagawa K

- Decreases in the ST slope from early to late recovery on digitized exercise ECG serves as an index for false-positive ST responses.
American Heart Association, Nov 2001.
3. Takeda Y, Takaki H, Tsunoda S, Iida K, Watanabe S, Sakuragi S, Ishida Y, Sugimachi M, Tahara N, Sunagawa K
Improved accuracy of exercise ECG in patients With prior myocardial infarction: high-resolution analysis of QRS width.
European Society of Cardiology, Sep 2001.
4. Tsunoda S, Takeda Y, Takaki H, Taguchi A, Kurita T, Suyama K, Sugimachi M, Sunagawa K
Utility of QRS width measurement to identify inducible ischaemia in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: high-resolution analysis of exercise ECG.
European Society of Cardiology, Sep 2001.
5. Watanabe S, Takaki H, Iida K, Takeda Y, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K
QT shortening as an index for inducible ischaemia: high-resolution QT analysis in patients with false-negative ST responses.
European Society of Cardiology, Sep 2001.
6. Watanabe S, Takaki H, Iida K, Takeda Y, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K
QT shortening in differentiating ST-segment elevation caused by ischaemia from that originated from severe ventricular asynergy: high-resolution QT analysis in patients with prior anterior MI.
European Society of Cardiology, Sep 2001.
7. Iida K, Takeda Y, Takeda Y, Watanabe S, Tahara N, Sunagawa K