

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

3-1 出願中の特許

なし

研究要旨：自然心臓に代替する血液ポンプとしての人工心臓は、血栓、溶血に始まり、感染症、装置寸法に伴う QOL の低減等、身近な治療技術として利用されるには多くの問題が残されている。本研究では心臓マッサージの要領で心筋機能補助を行うことが可能な人工心筋の開発を行う。形状記憶合金を熱電半導体で加熱冷却するという動作原理により高速で拍動する人工心筋を製作とその動作性能評価を行い、心筋梗塞などの心筋疾患時の補助を行う性能を有することを確認した。

#### A. 研究目的

本研究の目的は形状記憶合金と熱電半導体を組み合わせたアクチュエータを製作し、そのアクチュエータの完全埋め込み型補助人工補助心筋としての性能を評価することである。

ポンプ型の人工心臓では血液のよどみやせん断応力による血液成分の破壊によって血栓・溶血の問題が生じている。それに対し、心筋梗塞のような心筋疾患に対し心筋上に貼り付けた補助人工心筋による収縮補助によって症状の軽減を図ることが期待できる。しかしながら、心臓を収納する狭い空間に収容可能な寸法を有すると同時に心筋収縮力程度の力を発生することが可能なアクチュエータは既存の技術では存在しておらず、本研究により開発することとなった。

図 1 に製作するアクチュエータの概念図を示す。電流をペルチェ素子の内部に流すことでペルチェ加熱および冷却を生じさせることが可能であり、これに

より加熱冷却された形状記憶合金は反復動作を行うことが可能となる。また、形状記憶合金は温度変化を与えることで材料自信の形状が変化するため、モータと比べれば動作機構として小型である。一方、ペルチェ素子は電流を流すことで加熱・冷却を行うことが可能であり、加熱と冷却の装置を別々に搭載する必要がないという点で、装置の小型化を

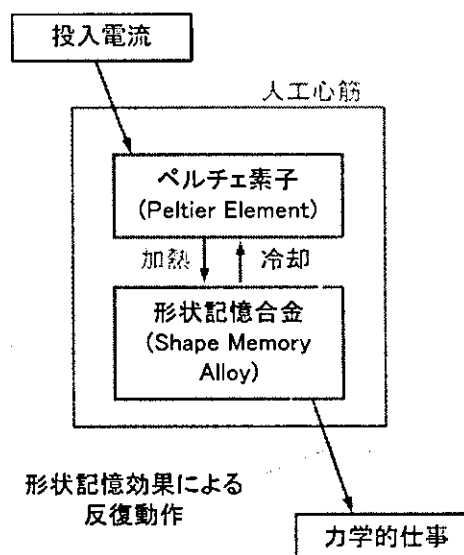


図 1 形状記憶合金とペルチェ素子を組み合わせたアクチュエータの概念図

現するものである。人工筋肉に関する研究では高分子材料を用いたものが最近では多く見られる。これらの中には数十 Hz での高周波数動作を可能とするものもあるが、出力する力は形状記憶合金に比べはるかに小さく、形状記憶合金と同程度の力を発生させるには体積を大きくとる必要がある。また、消費エネルギーも多い。したがって、埋め込み型の心臓補助装置のように小さな体積で大きな力を必要とする応用には、形状記憶合金の方が適している。

ペルチェ回路は、多数の熱電半導体を電極で接合して製作される回路である。この回路に直流電流を流すと、ペルチェ効果により熱電半導体を通じて熱の移動を生じさせることができる。また電流方向を切替えにより、熱の移動方向を切替えることが可能である。したがって、この回路を形状記憶合金の上に作製し、1~3Hz 程度の交流電流を流すことで形状記憶合金を連続的に加熱・冷却し、

Covered actuator



The heart of goat

図2 補助人工心筋としての応用例(前回に行った山羊の心臓上への装着実験の様子)

伸縮や屈曲などの反復動作を繰り返すことが可能となる。

最終的には、このアクチュエータを図2に示すように心臓に縫着し収縮動作による心拍補助を期待する。

## B. 研究方法

まず人工心筋の製作を行い、その動作特性を評価する。波形電流を投入することで人工心筋は拍動動作を行うことができる。そこで動作速度と変位の制御は、波形発振装置を用いて周波数と振幅を制御することで行う。

室内実験では一定負荷荷重を与えられた場合における人工心筋の動作を評価する。

また、左心室モデルを用いた実験により心臓を押し込む力の測定を行う。

最後に、山羊を用いた動物実験により実物の心臓上での動作を評価し、臨床応用の可能性を評価する。

各試験の詳細については、研究結果の項に記述する。

## C. 研究結果

### (1) 人工心筋の製作

製作した人工心筋の構造を図3に示す。重さ 8.5g、体積 1.65ml とベースメーカーよりも小さい寸法である。トキコーポレーションより製品化されている BMF150(Ti-Ni-Cu 製形状記憶合金ワイヤ、直径 0.15mm) 上に熱電半導体素子と銅製の電極とヒートシンクからなるペルチェ素子回路を配置した。前年度までのペルチェ回路で使用していた平板型の電極では、形状記憶合金の柔軟動

作によって応力がはんだ接合部位に生じ、熱電半導体やはんだ接合部位に破損が見られた。また、はんだ接合の代わりに単純機械接触を利用し、応力を逃がす構造も考案したが接触部位の熱抵抗および電気抵抗による性能低下が著しく、はんだ接合が不可欠であることが判明した。そこで本年度は柔軟性を持たせた電極を利用し、はんだ接合と柔軟性を両立する構造とした。

また、圧着端子によって形状記憶合金を固定し、伸縮動作を直接負荷へと伝達させる。

## (2)動作性能試験

図4に示す試験装置を用いて製作した人工心筋の基本動作性能を評価した。これは一定荷重負荷下におけるアクチュエータの動作を測定するもので、心筋を補助している際の動作条件を模擬した試験である。また製作した人工心筋に防水処理を施し、人体内温度近辺に保持した水中でアクチュエータを動作させ、

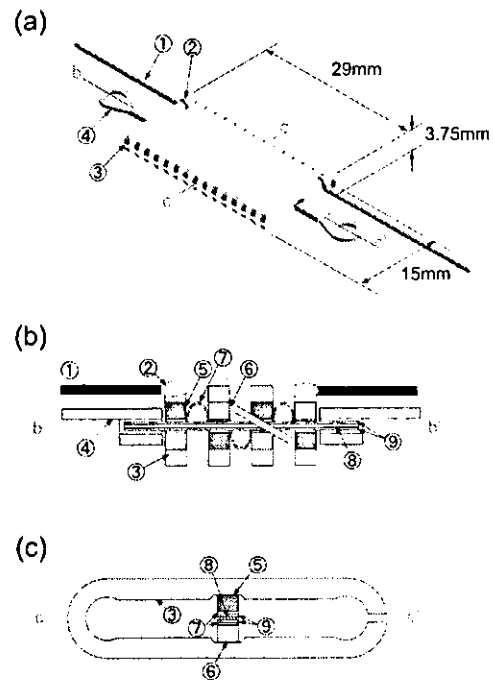


図3 製作した人工心筋の構造

- ①導線、②食んだ接合部、③銅製ヒートシンク、④圧着端子、⑤P型熱電半導体、⑥N型熱電半導体、⑦Ω型銅製電極、⑧SMAワイヤ、⑨電気絶縁性フィルム

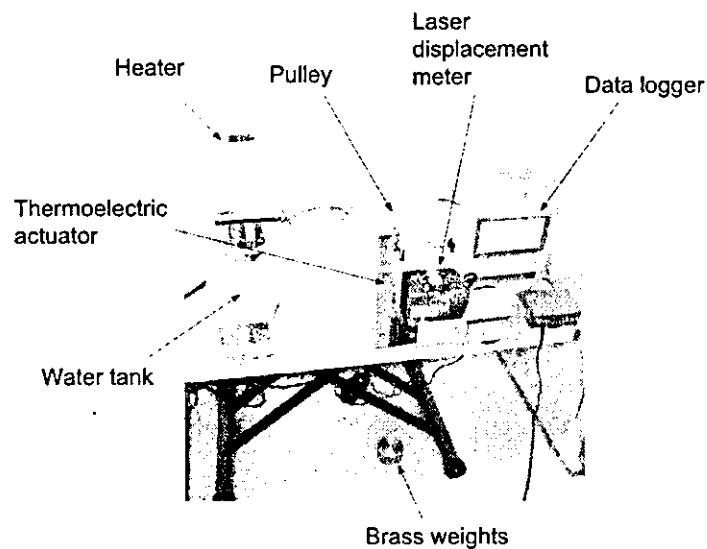


図4 動作性能試験装置

生体内の伝熱環境下での動作を模擬した。

波形電流発振装置 (Function generator)からの波形電流によって人工心筋の動作を制御した。形状記憶合金の熱応答性は高く、波形電流の周波数は形状記憶合金の動作周波数と等しいとみなせる。又、錘による負荷荷重とその変位により、アクチュエータの仕事を求め、さらに投入電力量を用いて仕事効率を求めた。図5に1Hzで反復動作する人工心筋について投入電力量と人工心筋の変位から求めたひずみの関係を示す。20Nまでの負荷荷重範囲ではひずみの負荷に対する依存性は見られなかった。図6に投入電力量と仕事効率の関係を示す。投入電力量の増加に伴う、仕事効率の増加を測定することができた。

一方、電流を直接形状記憶合金に通電させることで加熱収縮させる場合とペルチェ加熱による場合とで人工心筋の性能比較も行った。この結果、図7に示すような投入電力量と仕事効率の関係を測定し、ペルチェ加熱を用いた場合通電加熱に比べ約2倍の高効率な動作を行うことを確認した。

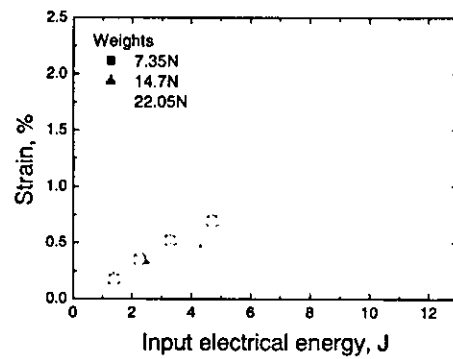


図5 1Hz動作下における人工心筋のひずみと投入電力量の関係

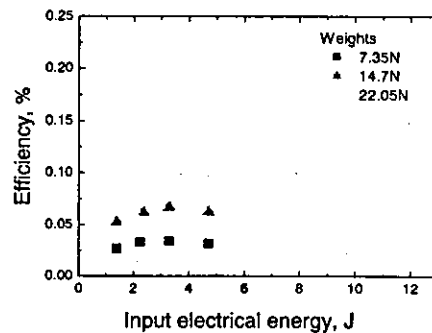


図6 1Hz動作下における人工心筋の仕事効率と投入電力量の関係

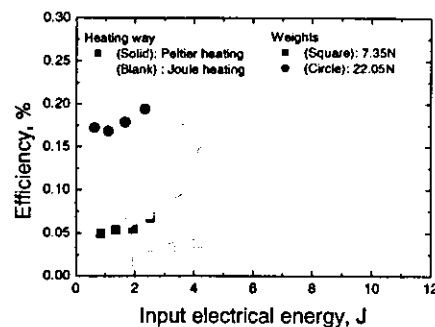


図7 1Hz動作下における人工心筋の仕事効率と投入電力量の関係について通電加熱とペルチェ加熱の比較結果

### (3)左心室モデル上での力測定

図 8 に示す内側を水で満たしたシリコンゴム製の左心室モデルを用いて人工心筋が発生する力の測定を行った。

図 9 に示すようにワイヤとグラスファイバ製のガーゼを用いて人工心筋を左心室モデル上に固定し、波形電流の投入によって人工心筋を動作させ、人工心筋が左心室モデルを押し込む力の時間変化を測定した。図 10 の試験結果において、内圧 30mmHg に対し 1N の最大発生力、内圧 100mmHg に対して 2.25N の最大発生力をそれぞれ確認できる。

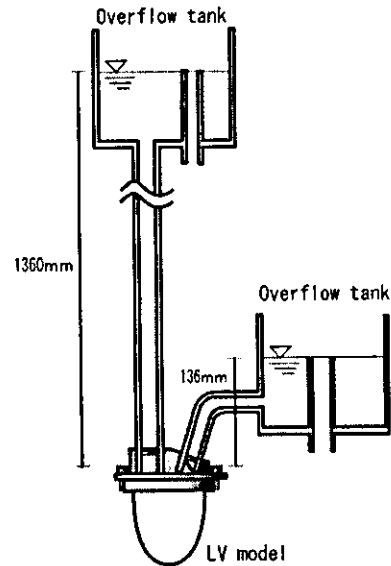


図 8 左心室モデル

### (4)山羊の心臓上での動作性能評価

図 12 のように臨床応用時の動作性能評価のため、山羊の心臓上に製作した人工心筋を縫合し、動作を評価することにした。動作変位を大きくする目的で全長 50mm と比較的の長めの人工心筋を使用した。実験に用いた山羊の心臓には若干大きめであった。そのため、開胸部位から露出した心臓の裏側に人工心筋を縫い付け、固定する必要があるのだが、縫合するために装着作業は困難を要した。結果として導線のはんだ接合部位が破損し、人工心筋の能動的な動作を確認することはできなかった。拍動する心臓上に装着した人工心筋には、山羊の心臓の拍動によって連続的に変形が生じたが、ペルチェ回路には破損は見られなかった。以前に製作した平板形状の電極を用いたペルチェ回路は堅く心臓からの応力を受けて破損し易い構造であったが、

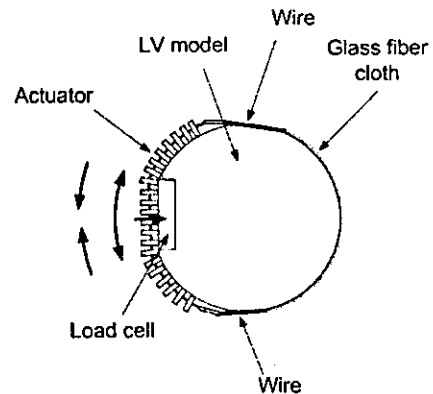


図 9 左心室モデル上への人工心筋の装着方法

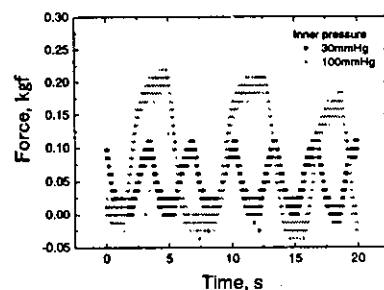


図 10 左心室モデル上で人工心筋が発生した力の時間変化

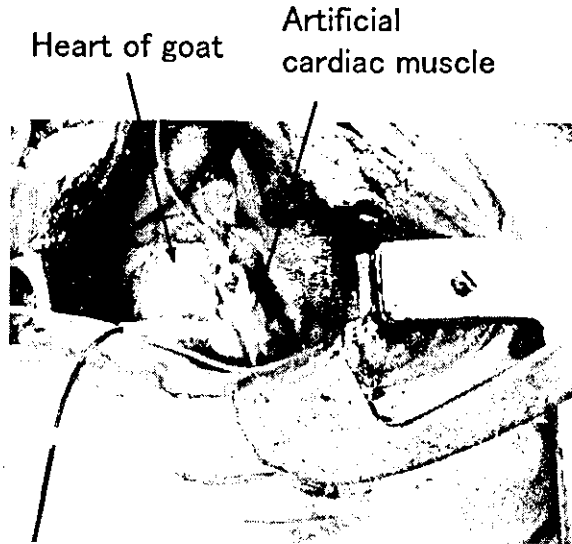


図 12 山羊の心臓上への人工心筋の装着の様子

Ω型の電極を用いて製作したペルチェ回路は柔軟に変形をし、応力を逃す構造を実現した。

#### D. 考察

製作した人工心筋の大きさは、心機能補助装置として、現在市販されるペースメーカーよりも小型であり、人工心筋を身に付けた患者は健常者と遜色ない生活を送ることが期待できる。また、人工心筋はペースメーカーのように電磁波の影響を受けるものではない。

人工心筋の発生する動作変位はそれほど大きなものではないが収縮時の力は収縮方向に 20N を記録した。心筋の収縮補助を目的とする応用であれば、この値は十分に応用の可能性を期待できるものである。左心室モデル上での力測定はその条件が完全に心停止した心臓を補助する条件、即ち人工心筋によって心臓の機能を全て代替するような試験条件である。よって、補助人工

心筋として利用するのであれば、動作条件としては厳しい試験条件であったといえる。また同時に、実際に生きた心臓上での動作試験が必要であるといえる。今回の動物実験では、その動作を確認することはできなかったが、動作性能試験で得られた力の大きさから考えるに心筋梗塞によって収縮しなくなった心筋を代替させるには十分であろう。図 13 に示すように停止した心筋上に固定した人工心筋によって収縮を補助すれば心筋梗塞

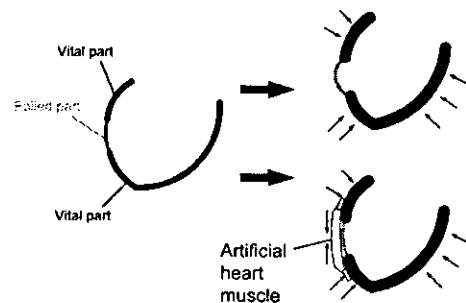


図 13 人工心筋による心筋梗塞時の心筋収縮補助方法

で見られる心拡張の予防が期待できる。  
これはバチスタ手術に替わる治療方法  
として期待できるものである。

#### E. 結論

形状記憶合金とペルチェ素子を用いた補助人工心筋の試作を行い、負荷下における高速動作を確認した。補助人工心臓の寸法と重量は心臓上に貼り付け、患者が健常者同様に生活を送るために利用するには十分小さなものである。またその力は心筋梗塞などの心機能低下時の補助に期待できる性能を有するものである。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### (ア) 論文発表

伊吹竜太、圓山重直、酒井清吾、山家智之、Masud BEHNIA、熱電運動素子を用いた完全埋め込み型人工心筋の開発、*Thermal Science and Engineering*, Vol.12, No.3, (2004), pp.27-34.

#### H. 知的財産権の出願・登録情報

「補助人工心筋」特願平 11292727)





厚生労働科学研究費補助金（萌芽的先端医療技術推進研究事業）  
分担研究報告書

ナノテク人工心筋のための経皮エネルギー伝送システム開発

分担研究者 松木 英敏 東北大学大学院工学研究科教授  
佐藤 文博 東北大学大学院工学研究科助手

研究要旨：ナノテクを応用して体内に埋め込める超小型人工心筋を実現するためには、経皮的に体外から体内へ駆動電力を伝達する方法が必須となる。本研究では安定した経皮電力伝送装置の基礎的なシステムを構築する事を目的とし研究を行い、世界最高レベルのエネルギー伝送を具現化した。

A. 目的

ナノテクを応用して体内に埋め込める超小型人工心筋実現のためには、システムとして、心筋の駆動電力を体外から体内へ伝達する経皮的電力伝送装置が必要不可欠となる。これは無論、体内外が非接触に結合するのは勿論、身体動作時における外乱の影響による伝送電力劣化といった事態を避けなければならない。

本研究においては、体内外を結合させるものとして、平面渦巻型に配置した経皮トランスを一組用い、その電磁誘導作用によって電力を伝達する方法を想定した。非接触で電力を伝送する事により、有線時における感染症等の影響を避ける事が可能となる。

平面型コイルの実使用を想定した場合、コイル対の相対的位置ずれは勿論、コイル間距離が不定期に変化し、伝送電力系全体の電氣的パラメータが随時変化するといった事が予想される。これにより、必要電力が供給できないといった、不測の事態も起こりえる事が予想される。

本システムの最大の目的は、装着レシエントに意識させる事なく、安定した

電力を供給する事である。つまり、電氣的な補償制御装置を開発、組み込む事で、完全埋め込み型人工心筋の実現が飛躍的に高まるものと思われる。

本研究では相対するコイル間の位置ずれ、コイル間隔変化に伴って起こる、電氣的インピーダンスの不整合を自動的に調整するシステムを盛り込んだ経皮電力伝送装置の基礎検討を行った。これは電力伝送周波数を適宜変化させて、電力力率の改善を自動的に行うものである。また併せて伝送コイルの小型化についても検討を行っている。

本装置は体外側のみの応答で処理が可能であり、率いては心筋駆動用電源の小容量化、小型化にも貢献できるシステムであると考えられる。

B. 研究方法

レシエントへの侵襲を減らすために、我々は従来の外形 80mm、内径 40mm のコイルに替わり、外形 60mm、内径 30mm のコイルを製作し、評価を行った。使用した磁性体コアは平面のフェライトコアおよび、アモルファス磁性線コアである。なお、

フェライトコアはレピシエントの体形や動きの合わせ変形できるように、16個のチップに切り分け、フィルムを用いて接着している。またこの方法はコアに流れる渦電流の閉路の面積を小さくできるので渦電流損を小さくする狙いもある。また、コイルは0.1mmのエナメル線を128本よりとしたリッツ線を2層で20回巻いた。LCRハイテスタを用いて自己インダクタンス、結合係数そして相互インダクタンスをさまざまな周波数について測定した。自己インダクタンスは $21\mu\text{H}$ 、結合係数はコイル間ギャップが0mmから20mmにおいて、0.18から0.22であった。体内でのコイルおよび各コアの発熱を見積もるために、2次電力を30W一定にしたときの温度上昇を、恒温槽を用いて300kHz、400kHzにおいて測定した。いずれの周波数においてもフェライトコアを使用したほうが温度上昇を小さくできることを示した。

周波数制御による力率制御はレピシエントの動きや体形の変化により1次および2次コイルの距離が変化したとしても安定した電力伝送ができるようにするものである。経皮的電力伝送トランスは漏れインダクタンスが大きく、1次側に直列にコンデンサを挿入し力率を改善する。力率が1のとき2次側ほぼ最大の電力を送ることができる。しかしその力率が1の点は結合係数の関数である。つまりコイル間ギャップの変化により結合係数が変化すると最適に調整された伝送特性はずれ、2次電力は大きく低下する。力率改善コンデンサを指し換えることはできない。我々が制御できるのはインバーター

の周波数である。そこで我々は周波数による制御方法を検討するための実験を行った。周波数を可変できる発信機と電力増幅器を用いて正弦波を印加した。1次側にコンデンサを直列に挿入し、2次側に10オームの純抵抗を負荷した。電流は0.2オームのシャント抵抗を1次側に挿入し、オシロスコープで1次電圧との位相差を観測した。このときフェライトコアを使用した。

周波数を掃引すると位相差は徐々に変化し力率1の周波数を観測する。この方法によりコイル間ギャップをパラメータとした1次電圧と1次電流の周波数対位相特性を知ることができる。また、同様の実験を2次側に整流回路を用いた場合についても行った。

### C. 研究結果

新たに製作した小型コイルを用いても高周波数化することにより30Wの電力を伝送できることを確認できた。フェライトコアを用いたほうが効率発熱の点で有利であることがわかった。コイルの各パラメータは周波数依存性がなく、我々が考えている使用範囲では線形として扱ってよいことがわかった。

周波数対位相特性は周波数をあげるにつれ電圧に対して電流が+90度の進み位相から-90度の遅れ位相まで単調に変化することがわかった。また力率1を与える周波数はギャップ増加すると、結合係数が小さくなると、減少していくことがわかった。

これは理論式が教えるところとよく一致している。また整流回路を用いた場合

でも多少位相変化が緩やかになるが同様の变化を示した。

#### D. 考察

周波数対位相特性の測定結果から位相差は周波数に対し単調に減少しているので位相差を検出し、進み位相である場合には周波数を上げる制御、遅れ位相である場合には周波数を下げる制御を行えば自動的に力率を 1 にロックできる。結果的にはギャップが増加すれば周波数は減少する制御となる。

これを実現する手段として PLLIC を用いることが考えられる。PLLIC は電流と電圧の位相比較を行い、位相差を電圧として出力する。ローパスフィルタで高調波成分を取り除いた後、誤差増幅器に入力される。

誤差増幅器の出力は電圧制御発振器に入力される。誤差増幅器は基準電圧と位相比較器の出力電圧の差を増幅する。したがって基準電圧と位相比較器の出力の差を 0 とするようなループが形成される。これにより力率を 1 に制御できる。また 2 次側で最大電力が得られる 1 次側の電圧と電流の位相差は若干進み位相となることが考えられる。これは 2 次側の漏れインダクタンスと負荷抵抗がローパスフィルタを形成するためで力率 1 を与える周波数よりも少し小さい周波数で最大電力を得る。したがってあらかじめこのずれを見積もって、基準電圧にオフセットをかければより大きな電力を送電できると考えられる。

#### E. 結論

従来のものより面積で 44% 小さいコイ

ルでも目標の 30W の電力が送れることを確認した。これによりレピシエントの負担少なくてできるものと考えられる。

周波数制御による力率制御の検討では実験により位相変化が単調であることから制御可能であることを示した。この方法により、安定した電力伝送が 2 次側から、つまりは体内からのフィードバックなしで実現できるものと考えられる。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

1. T. Yambe, S. Shiraishi, M. Yoshizawa, A. Tanaka, K. Abe, F. Sato, H. Matsuki, Y. Haga, S. Maruyama, T. Takagi, Y. Luo, E. Okamoto, Y. Kubo, M. Osaka, S. Nanka, Y. Saijo, Y. Mibiki, T. Yamaguchi, M. Shibata, S. Nitta: Artificial myocardium with an artificial baroreflex system using nano technology. Biomed & Pharmacother 2003 (in press)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 準備中



ナノテック集積型埋め込み式心室補助装置  
(ダイヤモンドライクカーボンナノコンポジット薄膜センサ)

分担研究者 高木 敏行 東北大学流体科学研究所 教授

研究要旨

本分担研究はナノテック集積型埋め込み式心室補助装置において、生体の熱・機械的情報をリアルタイムに把握するための生体用センサの開発を目指している。本年度は温度及び圧力センサとしての機能性を発現させるための金属を含むダイヤモンドライクナノコンポジット (DLN) 薄膜の評価を行った。DLNの機能性に直接にかかわる金属含有量による薄膜構造の変化を評価し、抵抗の温度依存性試験によって得られる結果を、薄膜中を流れる電子の伝導メカニズムという観点から考察した。また、温度センサとしての機能評価には無次元温度感度 $S_T$  (Dimensionless temperature sensitivity)を用い、汎用の温度センサと比較し、十分な特性を有することを確認した。さらに、圧力センサとして機能することを示すために、歪みの変化による抵抗の変化を測定した。歪み試験の測定結果により、作製した薄膜が圧力センサとして機能することができることを示した。

A. 研究目的

生体の熱・機械的情報をリアルタイムに把握するために、よい生体適合性を有するダイヤモンドライクカーボン薄膜にナノコンポジットとしての金属粒子を含ませることにより、ダイヤモンドライクナノコンポジット (DLN) 薄膜を開発し、生体用温度センサへの応用を目指す。そのために、まず金属含有量による薄膜構造の変化を評価する。また、抵抗の温度依存性や3点曲げ試験によって得られる結果を、薄膜中を流れる電子の伝導メカニズムという観点から考察する。最終的に、開発したDLN薄膜の生体センサとしての機能評価を行う。

B. 研究方法

DLN薄膜の製膜方法として、基盤上部から原料液体であるシロキサンを噴霧し、直流放電によりかき離させ、多結晶基板上に蒸着させた。製膜過程において直流マグネトロンスパッタで金属を混入させた。混入させた金属はタングステン(W)とニオブ(Nb)である。製膜後、試料を4端子法測定のためにアルゴンプラズマによりエッチングした。電気抵抗の測定には接触抵抗を低減するために金電極を薄膜上に蒸着した。また、混入した金属の含有量は電子プローブマイクロアナライザ(EPMA)により測定した。

薄膜の内部構造はラマン分光分析により評価した。測定は大気中、室温環境でHe-Neレーザー(波長:632.8nm、出力:20mW)を用いて行った。測定範囲は800-1800 $\text{cm}^{-1}$ である。

抵抗の温度依存性はガスフロークライオスタットを用い、83-383Kの温度領域で測定した。測定環境は真空中である。

また、もう一つのセンサとしての可能性を示すために、3点曲げ試験による歪み特性を測定した。測定環境は室温付近である。

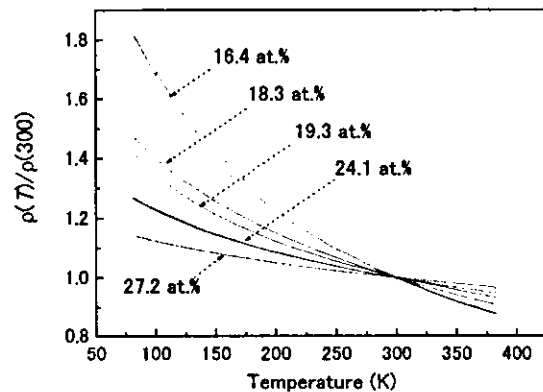


Fig.1 Temperature dependence of normalized resistivity of W-containing diamond-like nanocomposites.

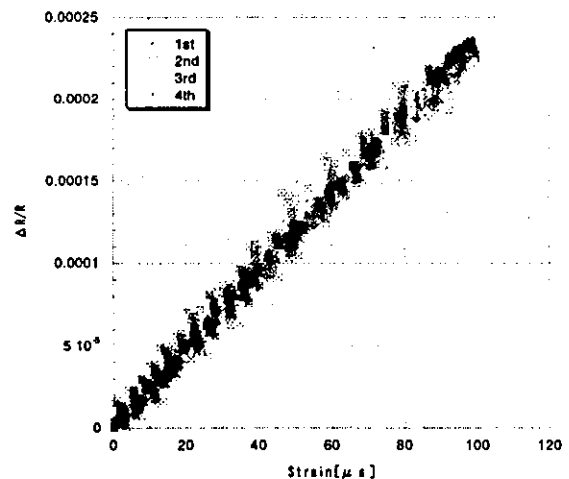


Fig.2 Strain sensing property of W-DLN

### (倫理面への配慮)

本分担研究で開発したダイヤモンドライクナノコンポジット生体温度センサは良い生体適合性を有する上、ナノテック集積型埋め込み式心室補助装置の制御のためのセンサ技術であり、直接倫理面における問題はない。

### C. 研究結果

金属含有量による薄膜構造の変化の評価では、金属の含有量が 20at.%以下では強度比にそれほど変化はなかったが、20at.%以上の含有量において強度比が急激に増加していることが分かった。また、ニオブの混入した DLN(Nb-DLN)についても同様の結果が得られた。

W の混入した試験片の温度依存性測定結果を Fig.1 に示す。抵抗の温度依存性は温度の上昇とともに抵抗率が減少したことから、典型的な導体・絶縁体複合物のものと考えられる。さらに、EPMA の測定結果から室温における抵抗率と  $\rho(83)/\rho(300)$  は金属含有量の増加とともに減少しており、金属含有量を変化させることで薄膜の特性も変化させることができることが分かった。Nb-DLN 薄膜に関して同様の結果が得られた。

次に、3点曲げ試験を、作製した薄膜の変形に対する抵抗の変化を測定するために実施した。Fig.2 に3点曲げ試験結果を示す。加えた歪み量の増大と共に、無負荷状態からの抵抗率が増加した。

### D. 考察

金属含有量による薄膜構造の変化原因としては、作製した試験片は絶縁体中に、導体である金属が分散した導体絶縁体複合物であり、このことは抵抗の温度依存性測定結果からも明らかである。含有する金属量を増加させると導体-絶縁体遷移が観測される。導体-絶縁体遷移において絶縁体側において抵抗の温度依存性は次式で与えられる。

$$\sigma = \exp(-T_0/T)^{1/2}$$

ここで、 $T_0$  は定数であり、 $\sigma$  は導電率、 $T$  は温度である。しかし、金属含有量が大きい場合、抵抗の温度依存性は上式に従うことはなく、次式の階乗則により表すことができる。

$$\sigma = \sigma_0 + AT^n$$

ここで、 $\sigma_0$ 、 $A$ 、 $n$  は定数である。この式は実験結果に非常によく一致した。

絶縁体薄膜中に金属クラスタが分散している系において、電気伝導のメカニズムは2つの金属クラスタ間にポテンシャルバリアが存在し、ポテンシャルバリア中を電子が通り抜ける現象によって説明できる。金属の混入した DLN 薄膜のように絶縁体部分が非晶質である場合、2つの金属クラスタ間にあるポテンシャルバリアの中には電子が一時的に存在することのできる局在状態が存在する。このとき、電子がポテンシャルバリアを透過する前と後では電子のエネルギー状態が保存されることはなく、非弾性的に通り抜けると考えられる。薄膜内部における電子の局在状態の平均数  $\langle N \rangle$  は

$$\langle N \rangle = \frac{1}{2} \left( n - 1 + (n^2 + 2n + 9)^{1/2} \right)$$

で与えられる。ここで、 $n$  は前式により求めた定数である。20at.%近傍よりも低い金属含有量に

おいて  $\langle N \rangle$  は金属含有量の増加とともに減少している。これは金属含有量が増加すれば、含有している金属クラスタの直径が増加し、それによって電子の局在状態が消失すると考えられる。次に、20at.%近傍よりも高いとき、金属含有量の増加とともに  $\langle N \rangle$  はやや増加した。20at.%よりも高い金属含有量において、薄膜内部における  $sp^2$  結合の炭素量が増加することを示した。よってこの  $\langle N \rangle$  の増大は  $sp^2$  結合によって新たな局在状態が生成されたからであると考えられる。

温度センサの機能評価としては抵抗温度係数 (TCR : Temperature Coefficient of Resistance) や無次元温度感度  $S_T$  (Dimensionless Temperature Sensitivity) が用いられる。TCR は温度の変化に対する抵抗の変化の割合を表し、 $S_T$  は温度センサにより測定したい温度領域における感度を表している。本研究では  $S_T$  を求めることで、温度センサとしての機能評価をした。

$S_T$  は次式で求められる。

$$S_T = \frac{T}{V} \frac{dV}{dT}$$

上式により求めた結果では、 $S_T$  が 0.1 から 10 の間の範囲に入っている温度領域において温度センサとして用いることが良く、作製した薄膜すべて 83-383K の温度領域で  $S_T$  は 0.1 から 10 の値を示した。

歪みセンサとしての特性は含有した金属ナノクラスタを分岐点とした抵抗器による等価回路を用いたモデルで説明できる。センサに縦方向、横方向の歪みが加わることによって、等価抵抗器によって表すことのできるポテンシャルバリアが変化するために、抵抗が変化すると考えられる。例えば、一軸方向の引っ張りが薄膜に加えられた時、金属粒子間距離が伸びる。このことにより電子が透過するポテンシャルバリアの距離が伸びることから、薄膜全体としての抵抗値が増加すると考えられる。

### E. 結論

本研究では金属を含む DLN 薄膜を作製し、生体用温度センサとしての応用を目指して評価を行った。ラマン分光分析の測定結果から、薄膜の内部構造は金属含有量に依存すると考えられる。抵抗の温度依存性は温度の上昇とともに抵抗率が減少するという典型的な導体-絶縁体複合物のものであった。電気伝導のメカニズムは非弾性トンネル効果により説明することができ、薄膜の内部構造に大きく影響を受けると考えられる。無次元温度感度  $S_T$  の評価結果から作製した薄膜はいずれも温度センサとして用いることができると考えられる。また、3点曲げ試験の測定結果により作製したダイヤモンドライクナノコンポジット薄膜が歪みに対しても応答する事が分かった。このことにより、作製した薄膜は歪みセンサとしての機能をもつばかりではなく、基板をとり除いた場合、圧力センサとして用いることも可能であると考えられる。そして、薄膜内部含有金属の量や金属の形、大きさをナノスケールで制御することによって要求されたセンサとしての機能を発揮する事が期待できる。

### F. 健康危険情報 特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

T.Takeno, T.Takagi, A.Bozhko, M.Shupegin and T.Sato, Metal-containing diamond-like carbon-silicon nanocomposite films as temperature sensors, Mat. Res. Soc. Symp. Proc. Vol.785, D14.11.1, 2003

### 2. 学会発表

Takanori Takeno, Toshiyuki Takagi, A.Bozhko and M.Shupegin, Metal-carbon nanocomposite films for temperature sensing with enhanced functionality, IUMRS-ICAM2003, Yokohama, Japan, 2003

T.Takeno, T.Takagi, A.Bozhko, M.Shupegin and T.Sato, Metal-containing diamond-like carbon-silicon nanocomposite films as temperature sensors MRS Fall meeting, Boston, US, 2003

竹野貴法、高木敏行、佐藤武志、A.Bozhko、M.Shupegin、温度センサを目指したダイヤモンドライクナノコンポジット薄膜の評価、第17回ダイヤモンドシンポジウム、青山学院大学、2003年11月

竹野貴法、高木敏行、Alexei Bozhko、Mikhail Shupegin、金属を含むダイヤモンドライクナノコンポジット薄膜温度センサ、第64回応用物理学会学術講演会、福岡大学、2003年9月

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1. 特許取得

### 2. 実用新案登録

### 3. その他

#### 3-1 出願中の特許

【発明の名称】 歪センサー

【出願番号】 特願2003-317956





## 循環機能画像診断システムに関する研究

分担研究者 福田 寛 東北大学加齢医学研究所教授

### 研究要旨

核医学的手法を用いた心機能の自動画像診断法の開発を目的として、まず、脳血流自動診断システムの開発を行った。健常者、うつ病、痴呆、パーキンソン病患者の脳血流画像の収集を行い、これらのデータを用いて正常脳血流画像データベースと脳疾患患者血流画像の統計学的検定により脳血流低下部位を検出するシステム、および機械学習により脳疾患名を自動診断するシステムを開発した。今後、この設計思想に基づいて心筋血流画像自動診断システムの開発を行う予定である。

### A. 研究目的

あらたに開発したナノテク集積型埋め込み式心室補助装置が心機能の改善にどの程度寄与しているかを客観的に判定する方法として、核医学的手法を用いて局所心筋血流・代謝の自動的・客観的に画像診断するシステムの開発をめざす。このため、まずこの種の研究が蓄積している脳血流画像自動診断システムの開発を行う。具体的には、1) 正常脳血流画像データベースと脳疾患血流画像との統計検定により、血流低下部位を検出するシステムの開発、2) 正常脳血流画像、脳疾患血流画像の機会学習により、疾患名を自動診断するシステムの開発を行う。

### B. 研究方法

**被験者：**本研究の実施については東北大学医学部倫理委員会の承認を得た。研究の実施に際して、健常被験者に対して研究の目的、方法、起こり得る不利益、同意は自由意志によることなどを書面に基づいて口頭で説明した。また同委員会の規定に基づく同意書を各被験者から書面で得た。被験者の内訳は健常者51名、アルツハイマー痴呆30名、老年期うつ病31名、パーキンソン病41名で

ある。患者被験者データについては臨床検査として行われたものを用いた。

**画像データ収集・再構成：**脳血流測定用に放射性医薬品として $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO (HMPAO)または $^{99m}\text{Tc}$ -ECD(ECD)を用いた。約800~1000 MBqの放射薬剤を静注後、頭部専用SPECT装置(SPECT2000H,日立メデイコ)を用いて画像データの収集を行った。Changの方法による放射能の減弱補正、Butterworthフィルターによる処理を行った後、画像再構成を行った。

また、脳血流測定を行った被験者はすべて脳MRIを撮像した。

**画像処理：**すべてのSPECT脳血流画像を解剖学的に標準化し、標準脳座標系に移すために、Automated Image Registration (AIR)を用いた。まず、被験者の脳MRIをAIRの直線・非直線のパラメータを用いて三次元的に移動・変形させて、標準的な形態を持つ参照脳にあわせこんだ。ついで得られたパラメータを脳血流画像に適応することにより、すべての脳血流画像を標準座標系に移動させた。  
**正常脳画像データベースの解析：**一般に脳血流は加齢とともに低下すると言われている。また、脳萎縮に伴う部分容積効果により見かけ上の低下があることも報告されてい

る。そこで、まず健常群脳血流の加齢に伴う変化を解析した。Statistical Parametric Mapping (SPM99)統計パッケージを用いて、加齢とともに有意に血流が減少する部位を画素単位で検定した。また、同一症例のMRIについてもSPM99を用いて解析し、脳灰白質が加齢とともに有意に減少する部位を求めた。

**画像統計解析による診断システム：**まず解剖学的標準化された健常者51名の脳画像を加算して、画素毎の平均値と標準偏差を求めた。解剖学的標準化により、すべての被験者の脳形態はほぼ同一となり、特定の座標(x,y,z)は特定の解剖学的位置に対応することになる。従って、診断の対象となる脳画像と健常データベースの対応する画素毎に差の統計検定を行えば、脳局所で血流の低下している部位を自動的に判定できることになる。そこで、以下に示す“偏差値”を画素毎に計算して表示するシステムを開発した。

偏差値 =  $50 + 10 * (\text{ある画素の値} - \text{正常群の対応画素平均値}) / \text{正常群の対応画素の標準偏差}$

この式で計算された偏差値は、対象画素の値が正常群の平均値より1SD低ければ40となる。画総診断専門医の経験から、血流低下の閾値を設定することにより、血流低下部位自動検出することができる。

**機会学習を利用した疾患名自動診断システム：**学習による情報抽出と評価のためのシステムとして、機能推論にもとづく決定木学習C4.5を用いた。C4.5アルゴリズムによって生成された決定木は、根 (root)、節 (node) の判別式にしたがって枝 (branch) を読み進み、最終的に至った葉 (leaf) のクラスが、事例に対する決定木の分類結果となる。この学習により得られる決定木を用いて診断を行い、その正診率の違いにより、情報抽出法の有効性を評価することにした。学習させるための脳血流画像の処理は以下の手順で行った。

- 1) AIRを用いた解剖学的標準化、およびカウントの正規化
- 2) 小脳を基準とした比率画像に変換。
- 3) 灰白質領域のみ抽出
- 4) 正常脳血流データベースをもとに偏差値画像を計算。
- 5) C4.5による学習 (正常、うつ病、痴呆、パーキンソン病) を行って、正診率の評価を行う。

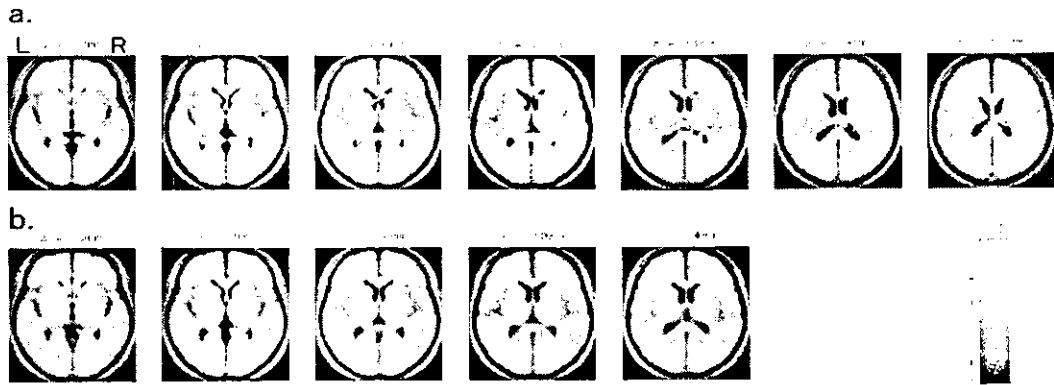
### C. 研究結果

**正常脳画像データベースの解析：**ECDで加齢とともに局所脳血流が低下した部位は左右の外側溝、島皮質および側脳室周辺の領域であった (図—1a)。また、ECDがHMPAOよりも加齢による減少が強かった部位は、図—1bに示すとおり、脳室周囲および、右島皮質であった。図—2aはECDグループのMRIで加齢とともに灰白質が減少する右島皮質に関心領域を設定して、加齢にともなう変化を見たものである。ECDは加齢に伴う減少が見られるが、HMPAOでは有意な減少はみられなかった。図—2bは脳血流の減少する右島から上側頭用に関心領域を設定して加齢に伴う脳血流の変化を見たものである。ECDでは加齢に伴う変化が見られるが、HMPAOでは加齢に伴う減少はみられなかった。

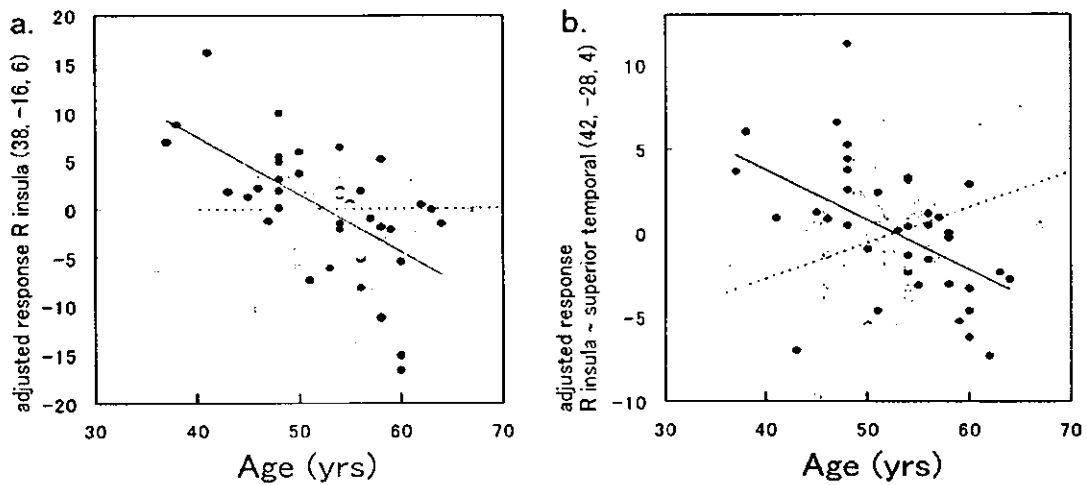
**画像統計解析による診断システム：**開発したシステムの画像処理の流れを図—3に示した。偏差値画像 (z値画像) を作成した後、解剖学的逆変換を行って、原画像と同じ座標軸に戻し、原画像と偏差値画像を対比させながら、画像診断を行うことにより、診断精度の向上が期待できる。

**機会学習を利用した疾患名自動診断システム：**表—1に診断結果を示した。正常と痴呆との鑑別における感度、特異度、正診率はそれぞれ73.3%、84.3%、80.3%、正常とうつ病との鑑別ではそれぞれ71.0%、86.3%、8

0.5%であった。また、正常とパーキンソン病との鑑別では、68.3%、72.5%、70.7%であった。



図—1 加齢とともに脳血流が有意に低下する部位（ECD）  
 a: ECD 左右外側溝、右島、側脳室周囲に分布している。  
 b: HMPAO より ECD の方がより加齢変化の強い部位



図—2 加齢に伴う灰白質容量、脳血流の低下  
 a: 加齢に伴う灰白質の減少。ECD (●), HMPAO (○)ともに減少がみられる。  
 b: 加齢に伴う灰白質の減少。ECD (●)は減少するが、HMPAO (○)の有意な減少はない。