

Fig. 3. A cross-correlation characteristic of the MMHP of order ranging from 0 to 8.

functions of the LB-MMHP based on (6) as follows.

$$V_{m,n} = \frac{1}{T_f} \sum_{j=-\frac{T_f}{2}}^{\frac{T_f}{2}} C_{m,n}(j)^2 - \overline{C_{m,n}}^2. \quad (6)$$

T_f is the pulse repetition cycle and $\overline{C_{m,n}}$ is the expectation value of $C_{m,n}$. We can see that the variance values of cross-correlation functions are always lower than variance values of auto-correlation functions.

TABLE I
VARIANCE VALUES $VAR_{m,n}$ OF THE LB-MMHP WHEN THE BANDWIDTH FITS INTO 3.1 GHz TO 10.6 GHz ($T_f = 5\text{ns}$)

m, n	3	4	5	6	7	8
3	1.84	1.60	1.53	1.50	1.50	1.45
4	-	1.93	1.63	1.57	1.56	1.50
5	-	-	1.97	1.69	1.65	1.58
6	-	-	-	2.01	1.75	1.64
7	-	-	-	-	2.06	1.72
8	-	-	-	-	-	2.06

C. Proposed Pulse Shape Hopping Using LB-MMHP Set

ISI is caused by the effect of multi-path fading. Delayed pulses of a signal interfere with next pulses in the case of a high data rate communication (see Fig. 4). The level of ISI is generally decided by the auto-correlation function of the received waveform since an user transmits the same pulse at every transmitting time in a conventional TH-UWB system.

As a method of reducing an effect of ISI, we propose the pulse shape hopping using LB-MMHP. The proposed scheme means that an user uses the proposed LB-MMHP of different orders at each transmitting time (see Fig. 4). In proposed system, an user sends the LB-MMHP whose order is decided by a unique pseudo-random noise (PN) sequence to hop the order, in exact timing with an unique time hopping (TH) sequence (see

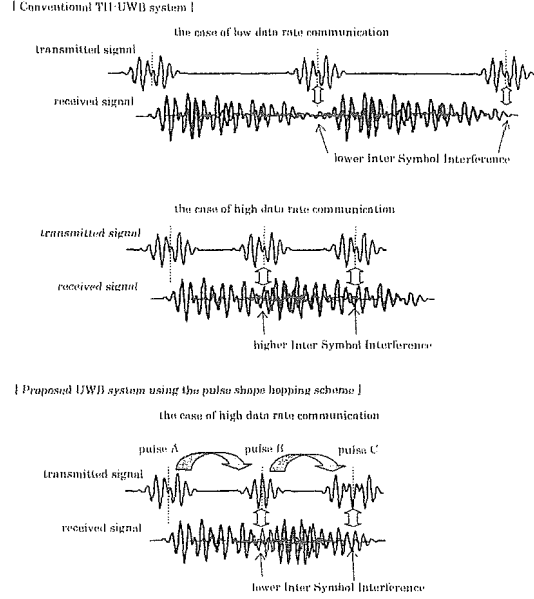


Fig. 4. Pulse shape hopping for reducing ISI.

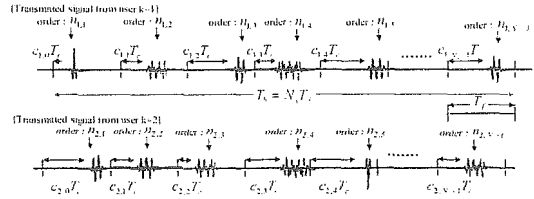


Fig. 5. Transmitted signals from user $k = 1$ and $k = 2$ in our proposed system using the pulse shape hopping.

Fig. 5). The k -th user's transmitted signal $s_{tr}^{(k)}(t)$ is given by

$$s_{tr}^{(k)}(t) = \sum_{i=0}^{\infty} \sum_{j=0}^{N_s-1} \delta(t - jT_f - c_{k,j}T_c - iT_b) \otimes \left(\int \int h_{l_{n_{k,j}}}(t) dt \right) (2b_{k,i} - 1), \quad (7)$$

where the sequence set $n_{k,j}$ is a pseudorandom pulse shape hopping sequence for user k , and the range of $n_{k,j}$, is between 3 and the maximum hopping order of the LB-MMHP n_{max} .

We assume that the receiver has knowledge of both the time-hopping sequence and pulse shape hopping sequence of the desired user. Additionally, the receiver is assumedly synchronized.

A correlator in the receiver measures the correlation value between the received signal and the template signal. Data are demodulated by the correlation value. This operation is represented by

$$CP = \int_0^{N_s T_f} r(t) \cdot v(t) dt, \quad (8)$$

where CP is the output of the correlator, $r(t)$ is the received signal, and $v(t)$ means the template signal. $r(t)$ includes not

only the desired signal $s_{re}^{(k)}(t)$ which is sent by the user who wants to communicate, but also the interference signal which is sent by another user, the delayed signal which is caused by the multi-path fading, the thermal noise and all other kind of noise.

The level of ISI is decided by the cross-correlation function of the LB-MMHP waveforms when the pulse shape hopping scheme using LB-MMHP set is applied. As it is described in Sect. II-B, variance values of the cross-correlation functions of LB-MMHP are always lower than variance values of auto-correlation functions of LB-MMHP. Consequently, ISI can be reduced by applying the proposed scheme, especially in the case of high data rate communications. Additionally, our proposed system has high resolution of a multi-path since the proposed LB-MMHP set has good auto-correlation characteristic to each orders as Fig. 2.

For the inter-user asynchronous communication, the correlation output of MUI component is given by

$$\begin{aligned} MUI &= \int_0^{N_s T_f} \sum_{k' \neq k}^{N_u} s_{re}^{(k')}(t - \tau_{k'}) \cdot v(t) dt \\ &= \sum_{k' \neq k}^{N_u} \int_0^{N_s T_f} \sum_{j=0}^{N_s-1} \delta(t - \tau_{k'} - jT_f - c_{k',j}T_c) \\ &\quad \otimes h_{l_{n_{k',j}}}(t)(2b_{k',i} - 1) \cdot v(t) dt, \quad (9) \end{aligned}$$

where $\tau_{k'}$ is a delay time of the receiving timing between a signal which is sent by the k-th user who wants to communicate and a signal which is sent by the k'-th user, and N_u is the number of users in the same channel. MUI is decided by the cross-correlation value between the received k'-th user's signal and the template signal.

Therefore, MUI can be reduced if users use different pulses that have low cross-correlation characteristics each other simultaneously. The cross-correlation between the proposed LB-MMHP of different orders is low and independent of delay time as it is described in Sect. II-B. So, the proposed system appropriates pseudorandom sequences as the pulse shape hopping sequences for users in order to keep the number of receiving same waveform as few as possible in the inter-user asynchronous communication. For instance, to take an illustration, Reed-Solomon (RS) sequences that is used as frequency hopping sequences keep the number of receiving same waveform to one or less in the case of existing two users.

III. PERFORMANCE EVALUATION

In this section we describe the result of a performance evaluation of our proposed method.

A. Simulation Model

We consider the indoor short-distance multipath fading channel as the UWB communication environment and use the Intel channel model [10]. We assume the line of sight (LOS) channel model called "CMI".

We assume the inter-user asynchronous communication. In order to make simulations simple, the following assumptions are made:

- The received signal and the template signal are synchronized perfectly.
- Our simulations do not include error correcting codes and RAKE reception.
- The receiver knows both the TH sequence and the pulse shape hopping sequence used by a desired user.
- "Gold sequence" is applied as the TH sequence in both our proposed system and a conventional TH-UWB system.
- "RS sequence" is applied as a pulse shape hopping sequence in our proposed system.

TABLE II
PARAMETERS OF THE SIMULATIONS

number of bits	10000bit
bandwidth	3.1-10.6GHz
used Limited Bandwidth MMHP order	3,4,8
carrier frequency of Limited Bandwidth MMHP set	6.85GHz
number of users	1-5users
number of pulse repetitions	1
total throughput	50-100Mbps
Eb/N0	0-30dB

We use the conventional TH-UWB system as the comparing object in the simulations.

B. Effect of Proposed Scheme for Reducing NBI (Co-existence between UWB System and Other Systems)

UWB communication has not only problems of MUI and ISI, but also a problem of co-existence between UWB system and other systems called NBI [4, 5]. For example, UWB-WPAN system that occupies the band from 3.1GHz to 10.6GHz and WLAN system that occupies the 5GHz-band interfere to each other.

Nevertheless, we can adopt proper countermeasures against this problem. The spectrum of the LB-MMHP has some notches (see Fig. 1). If a notch exists in 5GHz-band, NBI is reduced. Therefore, our proposed system uses only LB-MMHP of suitable orders in the case of co-existence. Figure 6 shows the power spectral density of a few examples of the LB-MMHP of suitable orders, the single-band pulse which is used in the conventional TH-UWB system and WLAN system. We can see that the proposed LB-MMHP of order 3, 4 and 8 have notches for 5GHz-band.

Figure 7 shows the characteristics of the bit error rates of the proposed system and the conventional TH-UWB system when we vary from the desired to the undesired ratio (DUR) by changing from 0dB to -30dB. We can see that the proposed system surpasses the conventional TH-UWB system in terms of the bit error rate especially in the case of DUR=-10, -20dB.

C. Realistic Channel

Next, we investigate the characteristic of BER of the proposed system and the conventional system in the case of existing some interferences.

Figure 8 shows the characteristics of the bit error rates of the proposed system and the conventional TH-UWB system in the case of existing both MUI, ISI and NBI simultaneously.

The effectiveness of pulse shape modulation and hopping using LB-MMHP can be confirmed by simulation results.

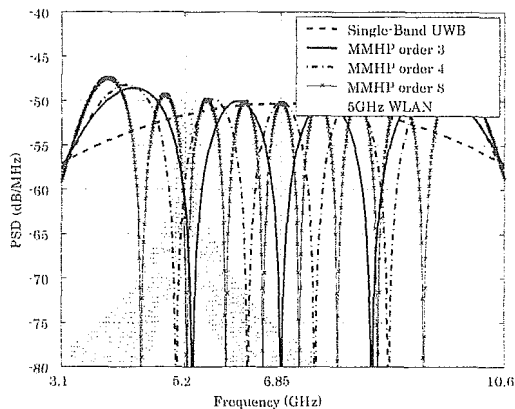


Fig. 6. The power spectral density of the MMHP of order 3, 4 and 8, the single-band pulse which is used in the conventional TH-UWB system and WLAN system (5GHz-band, DUR=0dB).

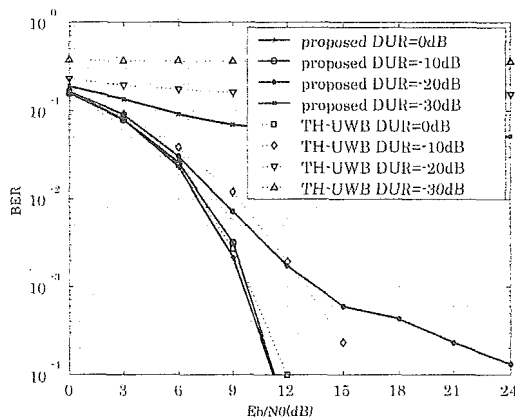


Fig. 7. The bit error rate of the proposed system and the conventional TH-UWB system in the case of co-existence with 5GHz-WLAN system (single-user, AWGN channel, the effect of NBI, 100Mbps).

Simulation results show that our proposed system outperforms the conventional TH-UWB system even if there are some interferences simultaneously like a real channel.

We consider that the performance of our proposed system will be enhanced if the system is combined with a RAKE reception; this is due to our proposed system using the LB-MMHP, thus having a high time-resolution.

IV. CONCLUSIONS

We proposed the UWB communication system for reducing various interferences. We designed a novel pulse set called "LB-MMHP set" to comply with the FCC spectral mask. We confirmed that our proposed system exceeds the conventional TH-UWB system in terms of the bit error rate by computer simulations. Our proposed pulse shape modulation and hopping schemes could reduce effects of MUI and ISI effectively. Additionally, the problem of co-existence between UWB system and WLAN system was solved by using notches of the proposed

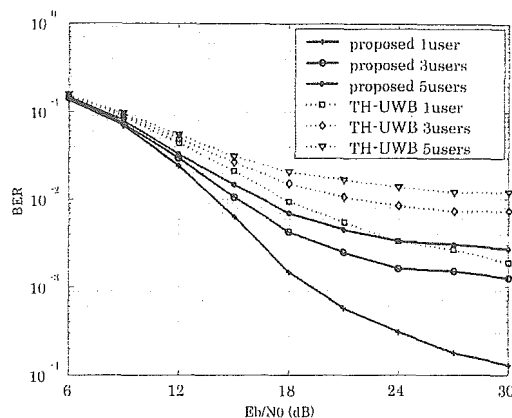


Fig. 8. The characteristics of the bit error rates of the proposed system and the conventional TH-UWB system (multi-user, multipath fading channel, effects of ISI, MUI and NBI(DUR=-10dB), 50Mbps).

LB-MMHP.

The performance evaluation in a channel, which includes the effect of timing jitter, remains as a future research.

REFERENCES

- [1] M. Z. Win and R. A. Scholtz, "Ultra-wide bandwidth time-hopping spread-spectrum impulse radio for wireless multiple-access communications," *IEEE Trans. Commun.*, vol. 48, pp. 679-691, Apr. 2000.
- [2] J. Foerster, "The performance of a direct-sequence spread ultra-wideband system in the presence of multipath, narrowband interference and multiuser interference," in *Proc. IEEE Conf. Ultra Wideband Systems and Technologies, Digest of Papers*, (Baltimore, MD), pp. 87-91, May 2002.
- [3] H. Harada, K. Ikemoto, and R. Kohno, "Modulation and hopping using modified hermite pulses for UWB communications," in *Proc. IEEE International Workshop on UWB Systems Joint with Conf. UWB Systems and Technologies*, (Kyoto, Japan), May 2004.
- [4] X. Chu and R. D. Murch, "The effect of NBI on UWB time-hopping systems," *IEEE Trans. Wireless Commun.*, vol. 3, pp. 1431-1436, Sept. 2004.
- [5] I. Bergel, E. Fishler, and H. Messer, "Narrowband interference suppression in time-hopping impulse-radio systems," in *Proc. IEEE Conf. Ultra Wideband Systems and Technologies*, (Baltimore, MD), pp. 303-307, May 2002.
- [6] M. Ghavami, L. Michael, and R. Kohno, *Ultra Wideband Signals and Systems in Communication Engineering*. John Wiley & Sons Inc, 2004.
- [7] M. Ghavami, L. B. Michael, S. Haruyama, and R. Kohno, "A novel UWB pulse shape modulation system," *Wireless Personal Communications*, vol. 23, pp. 105-120, Oct. 2002.
- [8] G. T. F. de Abreu, C. J. Mitchell, and R. Kohno, "On the orthogonality of hermite pulses for ultra wideband communications systems," in *Proc. Wireless Personal Multimedia Conf. (WPMC'03)*, (Yokosuka, Japan), Oct. 2003.
- [9] L. B. Michael, M. Ghavami, and R. Kohno, "Multiple pulse generator for ultra-wideband communication using hermite polynomial based orthogonal pulses," in *Proc. IEEE Conf. Ultra Wideband Systems and Technologies, Digest of Papers*, (Baltimore, MD), pp. 47-51, May 2002.
- [10] J. Foerster, Q. Li, and Intel, "Channel modeling sub-committee report final," in *IEEE P802.15 WG for WPANs Technical Report*, no. 02/490r0-SG3a, 2002.

人体内通信路における確率論的電波伝搬モデルの検討

松田 慧[†] 原田 浩樹[†] 河野 隆二[†]

[†] 横浜国立大学大学院 工学府 物理情報工学専攻

神奈川県横浜市保土ヶ谷区常盤台 79-5

E-mail: †{matsuda,hhiroki}@kohnolab.dnj.ynu.ac.jp, ††kohno@ynu.ac.jp

あらまし 近年の通信装置の小型化により、医療用埋め込み通信装置の研究が行われている。生体内での無線通信における従来の研究では、埋め込みアンテナ解析などが行われているが、広帯域特性の解析は殆ど行われていない。そこで本稿では、電波伝搬シミュレーションに基づいた生体内電波伝播の確率論的解析を行い、受信電力は対数正規分布、群遅延特性は正規分布にそれぞれ従うこと、周波数特性と媒質の種類を独立に扱うことにより、伝搬路モデルが数学的に単純化できることを示す。

キーワード 生体内通信, 有限差分時間領域法, 超広帯域無線通信

A Study on Stochastic Radiowave Propagation Model inside a Human Body

Satoshi MATSUDA[†], Hiroki HARADA[†], and Ryuji KOHNO[†]

[†] Graduate School of Engineering, Division of Physics, Electrical and Computer Engineering, Yokohama
National University

79-5 Tokiwadai, Hodogaya, Yokohama, Kanagawa, 240-8501, Japan.

E-mail: †{matsuda,hhiroki}@kohnolab.dnj.ynu.ac.jp, ††kohno@ynu.ac.jp

Abstract Recently electronic devices for medical implant wireless communications have been investigated due to miniaturization of electronic circuits. While antenna characteristics for implant devices have been discussed, wideband channel characteristics have not been studied yet. Thus, in this paper, we analyze wideband channel characteristics of human body stochastically based on *finite difference time domain* (FDTD) method. Numerical results reveal that amplitude characteristics follow log-normal distribution and group delay characteristics follow normal distribution. We also show that stochastic independent assumption between frequency characteristic and medium type makes the channel model mathematically tractable.

Key words Intra-body communication, FDTD, UWB

1. はじめに

近年、新しい医療技術として、体内埋め込み型装置を用いた生体情報管理や遠隔治療などが期待されている [1]。体内埋め込み型センサーデバイスが取得した心拍数などの生体情報を、体内デバイス同士、あるいは体外機器と無線通信を行うことにより情報を伝送することができる。埋め込み型デバイスは超小型、低消費電力であることが望ましく、これらより体内から体外へ情報を伝送する際には、超広帯域、低電力で通信を行うことのできる、UWB(Ultra Wide Band)方式を用い、複数の埋め込みデバイスを経由して通信を行う方法が考えられる。

生体内での無線通信における従来の研究では、FDTD(Finite

Difference Time Domain)法 [2] [3]を用いた埋め込みアンテナの特性解析などが報告されている [4]-[7]。FDTD法はMaxwellの電磁界方程式を差分近似し、時間領域で解く手法である。有限要素法やモーメント法などの他の電磁界解析アルゴリズムと比較して、人体のような多媒質複雑形状で大規模な問題に適しているため、電磁波と人体の相互作用問題解析の分野で最も用いられている手法である。FDTD法を用いた埋め込みアンテナの特性解析において、人体の電気的特性を模擬した数値ファントム [8] が用いられている。文献 [4]-[6] では均一媒質ファントム、文献 [7] では不均一複数媒質ファントムを用いた特性解析が行われているが、実際の人体も誘電率及び導電率の異なる様々な媒質により3次的に構成されており、埋め込み位置や

付近の組織などにより受信特性が異なるため、確率論的な伝搬の解析が必要となる。また、現状では広帯域特性の解析や、通信方式の研究は殆ど行われていない。

本稿では、人体数値ファントム、および FDTD 法を用いて電磁界解析を行い、その結果より生体内通信路モデルの確率論的解析を行う。

2. 生体内における電波伝搬

生体は、空気と異なり損失性のある媒質である。また、電気的な定数の異なる様々な臓器による 3 次元構造を形成しているため、一般的な自由空間中における通信システム的设计において用いられる電波伝搬モデルを直接適用することは困難である。ここでは電波伝搬における理論式を用いて均一組織における減衰や 2 組織間での反射特性などの理論的な特性を述べる。

2.1 生体組織の電気的特性

一般に損失のある媒質中の平面波の伝搬は式 (1) で与えられる [9]。

$$E = E_0 e^{-jk d} \quad (1)$$

E は媒質中における電界振幅、 E_0 は媒質への入射面における振幅、 k は伝搬定数、 d は入射面から伝搬方向への距離である。但し、入射面は波の進行方向に垂直で平坦、かつ広がりは無限と仮定している。 k は複素数であり、実数部と虚数部に分けると式 (3)(4) で表される。

$$k = \beta - j\alpha \quad (2)$$

$$\alpha = \omega \sqrt{\epsilon \mu} \sqrt{\frac{1}{2} \left(\sqrt{1 + \left(\frac{\sigma}{\omega \epsilon} \right)^2} - 1 \right)} \text{ [Np/m]} \quad (3)$$

$$\beta = \omega \sqrt{\epsilon \mu} \sqrt{\frac{1}{2} \left(\sqrt{1 + \left(\frac{\sigma}{\omega \epsilon} \right)^2} + 1 \right)} \text{ [rad/m]} \quad (4)$$

α は減衰定数、 β は位相定数である。それぞれ単位長あたりの減衰量と位相変化量を示す定数である。 ω は角周波数、 μ は透磁率、 ϵ は誘電率、 σ は導電率である。 μ は媒質中でも真空中と同じで一定だが、 ϵ 、 σ は周波数依存性があり、そのパラメータは媒質により異なる。これらの式より、伝搬距離が長くなるほど指数関数的に減衰も大きくなるのがわかる。空気中では $\sigma=0$ 、即ち α が 0 であり、生体内とは大きく異なる伝搬特性となっている。

損失のある媒質では、誘電率 ϵ を複素数で表すことができる。これを複素誘電率 $\hat{\epsilon}$ とすると

$$\begin{aligned} \hat{\epsilon} &= \epsilon' - j\epsilon'' \\ &= \epsilon_r \epsilon_0 - j \frac{\sigma}{\omega} \end{aligned} \quad (5)$$

の関係がある。

生体における電気特性は、組織と周波数に依存し、複素誘電率の一般的特性は Cole-Cole の式 [10] で与えられることが知られている。[11]

$$\epsilon_r(\omega) = \epsilon_\infty + \sum_{n=1}^4 \frac{\Delta \epsilon_n}{1 + (j\omega \tau_n)^{1-\alpha_n}} + \frac{\sigma_i}{j\omega \epsilon_0} \quad (6)$$

ϵ_∞ 、 ϵ_n 、 τ_n 、 α_n 、 σ_i は各組織に対応するパラメータである。例として、高含水組織の代表である心臓と、低含水組織の代表である肺（膨張時）の比誘電率の周波数特性を図 1 に示す。また、これらの特性から求めた α を図 2 に示す。高含水組織と低含水組織とでは、高含水組織の方が α 、即ち減衰が大きい。これは両組織の ϵ 、 σ の相違に基づくものである。

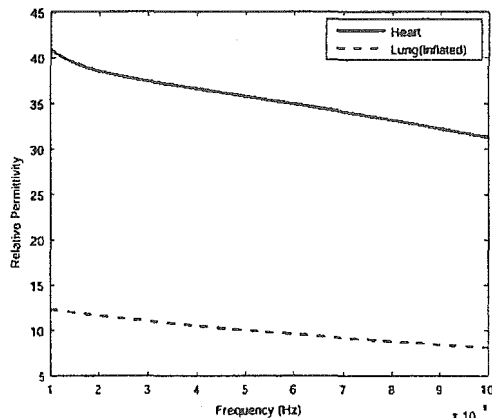


図 1 比誘電率周波数特性（心臓と肺）

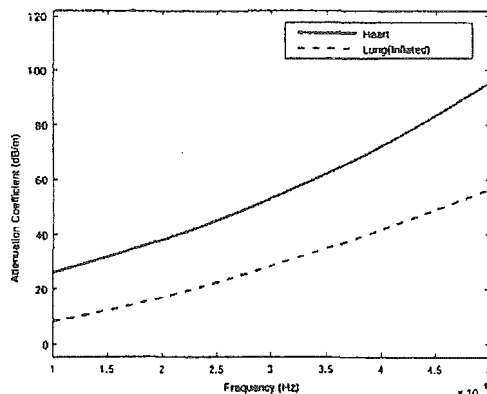


図 2 減衰定数周波数特性（心臓と肺）

2.2 組織間における電磁波反射

電気定数の異なる組織間を電磁波が伝搬すると境界面で反射が起こる。入射角が 0 の垂直入射の場合、入射波と反射波の電力の比である反射係数 R は式 (7) で表される。

$$R = \frac{\eta_2 - \eta_1}{\eta_2 + \eta_1} \quad (7)$$

ここで、 η は各媒質のインピーダンスであり、媒質の複素誘電率 $\hat{\epsilon}$ を用いて式 (8) で表現される。

$$\eta = \sqrt{\frac{\mu}{\hat{\epsilon}}} \quad (8)$$

図 3 に垂直入射の場合の心臓と肺間での反射係数周波数特性を示す。反射係数は周波数によらずほぼ一定であると言える。

また、体内での反射による遅延波がどの程度遅れてくるかを求める。遅延距離が l である時の遅延時間 dt は式 (9) で表される。

$$dt = \frac{l}{v_p} \quad (9)$$

v_p は媒質中での光速であり、比誘電率 ϵ' 、真空中での光速 c から式 (10) で与えられる。

$$v_p = \frac{c}{\sqrt{\epsilon'}} \quad (10)$$

例として遅延距離 5cm、周波数帯 3-5GHz の帯域幅 (パルス幅約 2.6ns) を持つ UWB 通信を考える。媒質は単一組織 (心臓) とする。中心周波数 4GHz において比誘電率は約 50 であるため、遅延時間は 1.2ns 程となり、この遅延波は送信波形と殆ど重なることになる。 l が大きくなると遅延時間も大きくなるが、その振幅は指数関数的に減衰することになり、遅延プロファイルは指数関数型になることになる。また、減衰のない空気中の伝搬と比較すると、遅延波の影響は小さくなる。

伝搬遅延を定量的に評価する指標として平均遅延や遅延スプレッドがある。

インパルス応答を $h(\tau)$ とすると、その統計的表現である電力遅延プロファイル $p(\tau)$ は、式 (11) で与えられる。

$$p(\tau) = \langle h^*(\tau)h(\tau) \rangle \quad (11)$$

但し、 $\langle \rangle$ は期待値 (アンサンブル平均) であり、時間平均や空間平均が該当する。

電力遅延プロファイルの性質を表すパラメータとして平均遅延 τ_m 、遅延スプレッド σ_τ があり、それぞれ遅延量の平均値、標準偏差として式 (13) で与えられる。

$$\tau_m = \frac{1}{P_R} \int_0^\infty \tau p(\tau) d\tau \quad (12)$$

$$\sigma_\tau = \sqrt{\frac{1}{P_R} \int_0^\infty (\tau - \tau_m)^2 p(\tau) d\tau} \quad (13)$$

ここで、 P_R は散乱波の平均電力で、式 (14) で与えられる。

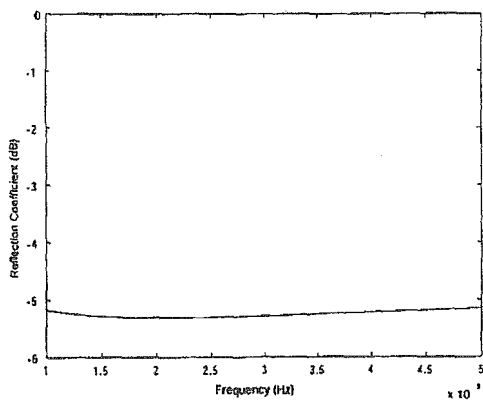


図3 心臓-肺間反射係数周波数特性

$$P_R = \int_0^\infty p(\tau) d\tau \quad (14)$$

多重反射、近傍界などの影響により、伝達関数を簡単な数式で直接表現することは難しい [4] が、入力パラメータ周波数 f 、距離 d 、伝搬経路に存在する媒質の組み合わせ i の3つを用いて、伝達関数は $H(f, d, i)$ で表現される。ここで、パラメータ f と i について考えると、図2において、心臓の減衰周波数特性は、肺の減衰周波数特性を上約 20dB 程シフトさせたものと酷似している。よって伝達関数 $H(f, d, i)$ において媒質による減衰について、 f と i はそれぞれ独立であると言える。また、図3において、心臓-肺間での反射係数は周波数依存性は殆どない。これらの点より、伝達関数において f と i は独立であると仮定でき、2つのパラメータを持つ伝達関数の積で表される式 (15) の形に単純化できる。

$$H(f, d, i) = H_1(f, d)H_2(i, d) \quad (15)$$

3. FDTD 法による電磁界解析

3.1 システムモデルと解析モデル

解析モデルを図4に示す。人体ファントムは Remcom 社開発モデル [12] であり、セルサイズは 2.5mm × 2.5mm × 2.5mm、組織数は 49 種である。解析時間の簡略化のため、胸部組織 (293 × 170 × 80 セル) のみの解析を行う。送信波源として深さ約 12cm の心臓奥部位置において一回微分ガウシアンパルス (帯域 ~10GHz) のデルタギャップ電圧給電を行い、電磁界解析の結果から、波源から等距離にある 100 点での伝達関数を求める。

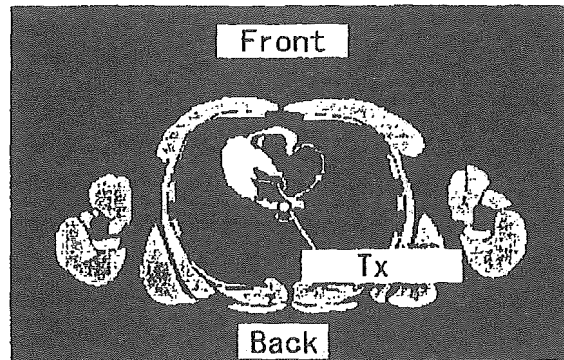


図4 人体数値ファントムとシステムモデル

3.2 解析結果

解析結果を以下に示す。電力遅延プロファイルを図5に示す。受信電力は遅延時間に対して対数的に減衰していることが分かる。図6は遅延スプレッドであり、距離が大きくなるに従い遅延スプレッドも大きくなっている。いずれの距離においてもその値は 1ns 以下である。この値は無線 BAN (Body Area Network) における遅延スプレッド (0.2~3.3ns) 以下となっている [13]。これは、通信距離が近いこと、及び、生体内で遅延したパスは媒質を伝搬するため減衰することに起因する。また、無線 BAN 環境では地面での反射波の影響を考慮する必要があ

るが [14], 同様の理由により, 生体内通信での地面反射波の影響は非常に小さくなる。これらの点から, 生体内における電波伝搬モデルは 1 波モデルとして近似できると考えられる。しかし, 式 (3) に示したように, 媒質や周波数により電力減衰特性が異なるため, 波形の歪みや受信電力の変動が起こる。そのため周波数軸における伝搬路の特性を解析を行う必要がある。

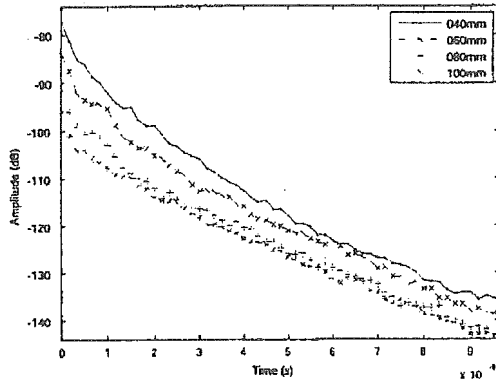


図 5 電力遅延プロファイル

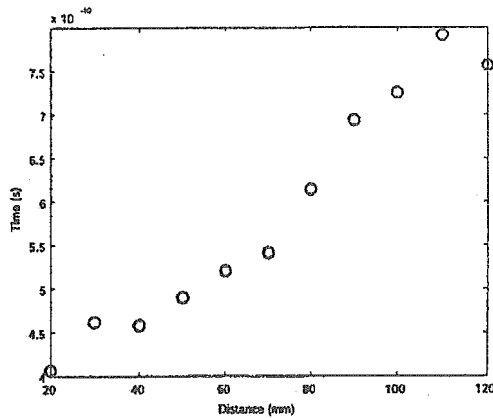


図 6 遅延スプレッド

図 7 に各距離に対する受信電力分布を示す。実線, 鎖線, 破線, 点線はそれぞれ平均値, 標準偏差, 平均値の 95% 信頼区間, 標準偏差の 95% 信頼区間である。図 7 より, 受信電力分布は対数正規分布に従うことがわかる。また, 距離が大きくなるに従い平均受信電力は小さくなっていくが, 標準偏差及び信頼区間は広がっていることがわかる。

周波数領域における解析結果を図 8-11 に示す。伝達関数の振幅周波数特性を図 8, 9 に示す。図 8 は各距離に対して 1 点のデータ, 図 9 は各距離における 100 点の平均データである。どの距離においても 4~5GHz 以上では受信電力の減衰が大きくなっている。これは高周波帯ほど導電率が大きくなり, 媒質による電力吸収も大きくなることに起因する。d=60mm の場合の振幅特性を図 10 に示す。実線, 鎖線, 破線, 点線はそれ

ぞれ正規分布における平均値, 標準偏差, 平均値の 95% 信頼区間, 標準偏差の 95% 信頼区間である。図 12 より, 振幅特性の対数値は正規分布に従う, 即ち振幅特性は対数正規分布に従うことがわかる。

図 11 は平均群遅延特性のグラフである。距離が長いほど群遅延は大きい。周波数が大きくなるにつれても大きくなっていることがわかる。d=60mm の場合の群遅延特性を図 12 に示す。実線, 鎖線, 破線, 点線はそれぞれ正規分布における平均値, 標準偏差, 平均値の 95% 信頼区間, 標準偏差の 95% 信頼区間である。図 12 より, 群遅延特性は正規分布に従うことがわかる。

式 (15) を評価するために, 図 13 に, 周波数相関係数特性を示す。横軸は周波数, 縦軸はその周波数における電力スペクトル密度と全体での受信電力との間の相関係数である。図 13 より, 1~4GHz の帯域では, いずれの距離においても約 0.8 の高い相関係数が得られている。4GHz を超えると相関係数が悪化するの, 図 2 において 4GHz 以上の帯域では心臓と肺の減衰定数の差が開き, 周波数と媒質の独立性が失われるためだと考えられる。

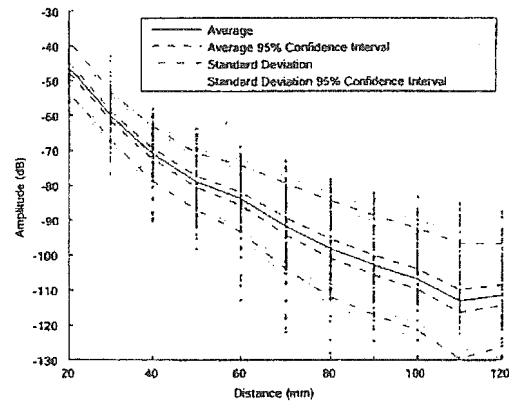


図 7 受信電力分布

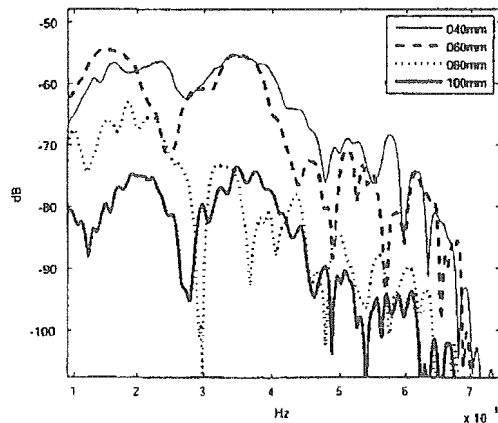


図 8 振幅周波数特性

4. むすび

本稿では、体内埋め込み型装置を想定した電波伝搬モデルの構築のために、電波伝搬シミュレーションに基づいた生体内に

おける電波伝播の確率論的解析を行い、受信点での電力は対数正規分布、群遅延は正規分布にそれぞれ従うことを示した。また、1~4GHzの帯域においては、電力スペクトル密度と全体での受信電力との間の相関係数は約0.8となり、周波数特性と距離減衰を独立に扱うことができ、モデルの簡単化ができることを示した。

文 献

- [1] 砂川 賢二, 他, "ナノテクノロジーによる機能的・構造的な生体代替デバイスの開発", <http://www.ncvc.go.jp/kenkyu/project/nano/nanodev1.html>
- [2] K. Yee, "Numerical solution of initial boundary value problems involving Maxwell's equations in isotropic media," *IEEE Trans. Antenna Propagat.*, vol. 14, pp. 302-307, May. 1966.
- [3] 宇野亨, "FDTD法による電磁界及びアンテナ解析," コロナ社, 1998
- [4] S. K. S. Gupta, S. Lalwani, Y. Prakash, E. Elsharawy, and L. Schwiebert, "Towards a propagation model for wireless biomedical applications," *IEEE International Conference on Communications (ICC 2003)*, pp.1993-1996 May. 2003.
- [5] J. Kim, and Y. Rehim-Samii, "Low-profile Antennas for Implantable Medical Devices: Optimized Designs for Antennas/Human Interaction," *Proc. IEEE Int. Symp., AP-S*, vol.2, pp.1331-1334, June. 2002.

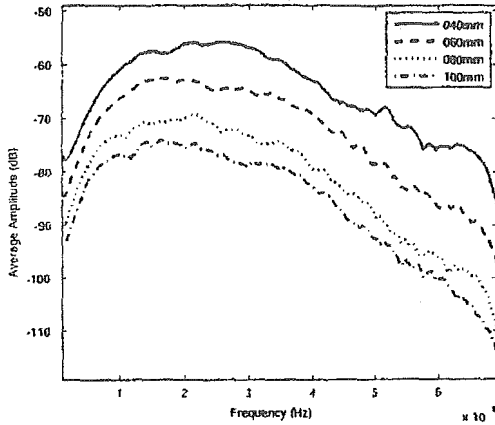


図9 平均振幅周波数特性

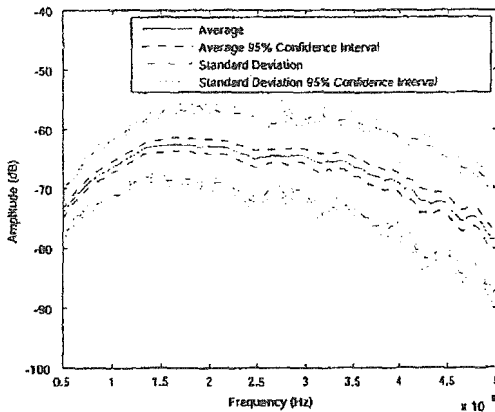


図10 d=60mmにおける振幅特性

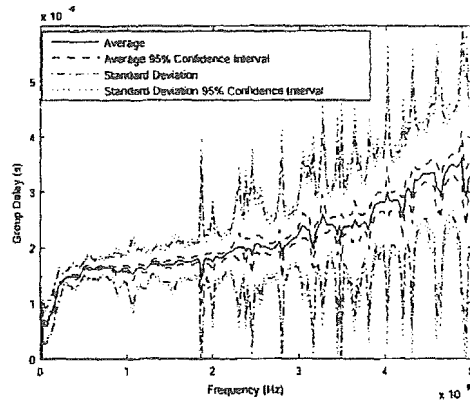


図12 d=60mmにおける群遅延特性

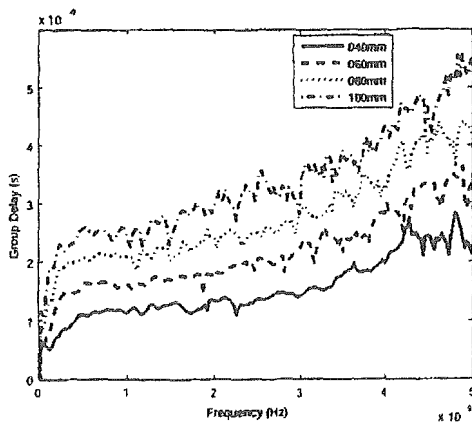


図11 平均群遅延周波数特性

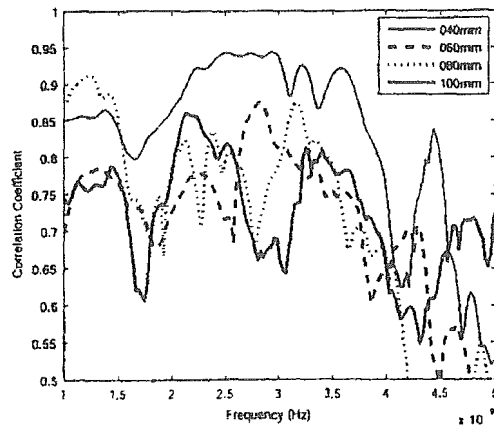


図13 周波数線スペクトル及び受信電力間の相関係数周波数特性

- [6] 磨井広樹, 高橋応明, 伊藤公一 "インプラント用スロットアンテナの基本的検討," 信学技報. AP2005-90, pp.41-44, Oct. 2005.
- [7] W. G. Scanlon, J. B. Burns, and N. E. Evans, "Radiowave Propagation from a Tissue-Implanted Source at 418 MHz and 916.5 MHz," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol.47, no.4, pp.527-534, Apr. 2000.
- [8] P. J. Dimbylow, ed., "Voxel phantom development," *Proc. International Meeting Held by National Radiological Protection Board*, July 1995.
- [9] 大森 豊明 "バイオ電磁工学とその応用" 株式会社フジ・テクノシステム pp.14-29(1992)
- [10] K. S. Cole and R. H. Cole, "Dispersion and absorption in dielectrics: 1. Alternating current characteristics," *Journal of Chemical Physics*, Apr. 1941.
- [11] C. Gabriel, S. Gabriel, "Compilation of the dielectric properties of body tissues at RF and Microwave Frequencies," <http://www.brooks.af.mil/AFRL/HED/hedr/reports/dielectric/home.html>
- [12] Remcom [Online], Available: <http://remcom.com>
- [13] A. F. Molisch et al., "Ieee 802.15.4a channel model - final report," Tech. Rep. Document IEEE 802.15-04-0662-02-004a, 2005.
- [14] A. Fort, C. Desset, J. Ryckaert, Ph. De Doncker, L. Van Biesen, "Ultra Wide-Band Body Area Channel Model," *Proc. IEEE Int. Conf. Communication ICC*, May 2005.



Enzyme-based glucose fuel cell using Vitamin K₃-immobilized polymer as an electron mediator

Fuyuki Sato^a, Makoto Togo^a, Mohammed Kamrul Islam^b, Tomokazu Matsue^b, Junichi Kosuge^c, Noboru Fukasaku^c, Satoshi Kurosawa^c, Matsuhiko Nishizawa^{a,*}

^a Department of Bioengineering and Robotics, Graduate School of Engineering, Tohoku University, Aoba 6-6-01, Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8579, Japan

^b Department of Biomolecular Chemistry, Graduate School of Engineering, Tohoku University, Aoba 6-6-01, Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8579, Japan

^c Daiichi Pure Chemicals Co. Ltd., Matsumura 2117, Tokai, Naka, Ibaraki 319-1182, Japan

Received 4 March 2005; received in revised form 15 April 2005; accepted 15 April 2005

Available online 23 May 2005

Abstract

To create an enzyme-based biological fuel cell generating electricity from glucose and O₂, we modified a glassy carbon electrode with a bi-layer polymer membrane, the inner layer containing diaphorase (Dp) and the outer, glucose dehydrogenase (GDH, an NAD⁺-dependent enzyme). The Dp membrane was formed from a newly synthesized 2-methyl-1,4-naphthoquinone (Vitamin K₃; VK₃)-based polymer. This polymer showed reversible redox activity at a potential close to that of free VK₃ (−0.25 V vs. Ag/AgCl sat. KCl), and served as an electron mediator of Dp for the electrocatalytic oxidation of NADH to NAD⁺. The addition of Ketjenblack into the Dp/VK₃ film enhanced the generation of NAD⁺. The outer GDH membrane oxidized glucose continuously using NAD⁺ generated at the inner Dp film. To construct the glucose/O₂ biological fuel cell, we coupled the enzyme-modified anode with a polydimethylsiloxane-coated Pt cathode. The cell's open circuit voltage was 0.62 V and its maximum power density was 14.5 μW/cm² at 0.36 V in an air-saturated phosphate buffered saline solution (pH 7.0) at 37 °C containing 0.5 mM NADH and 10 mM glucose. Although its performance deteriorated to ca. 4 μW/cm² over 4 days, the cell subsequently maintained this power density for more than 2 weeks.

© 2005 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Fuel cell; Diaphorase; Glucose dehydrogenase; Naphthoquinone

1. Introduction

Biological fuel cells that use an enzyme [1–15] or a microbial [16,17] as an electrocatalyst to generate electricity from such biological fuels as alcohols and carbohydrates are the subjects of increasing attention. The advantages of the enzymatic fuel cell include the simplicity of its cell structure and the mild conditions needed

for operation. In the future, such cells could constitute an implantable power generation device that uses physiological fluids, for example, blood. To power implanted medical devices, the public must await the development of a cheap and safe fuel cell, capable of operating under physiological conditions.

The electrocatalytic oxidation of biological fuel is based on an electrical contact between redox enzymes and electrode supports; thus, a wide variety of enzyme/mediator systems have been studied to date [1–11]. An osmium complex-linked polymer has been reported to serve as an electron mediator of glucose oxidase, and

* Corresponding author. Tel./fax: +81 22 795 7003.

E-mail address: nishizawa@biomems.mech.tohoku.ac.jp (M. Nishizawa).

has been used to construct a membraneless miniature biofuel cell showing excellent performance under physiological conditions [1,2,9]. Also the pyrroloquinoline quinon (PQQ)-dependent glucose dehydrogenase has been used for glucose oxidation [9], while the comparatively positive oxidation potential of PQQ (-0.15 V vs. SCE) [7,8] would not suite for contraction of higher output voltage biofuel cell. Recently, Sato et al. [18] used a Vitamin K_3 derivative, 2-amino-3-carboxy-1,4-naphthoquinone as a mediator of diaphorase (Dp) for the oxidation of nicotinamide-adenine dinucleotide (NADH) to NAD^+ . The latter is an important coenzyme participating in various biochemical redox reactions, and NAD^+ -dependent enzymes constitute the largest group of redox enzymes including the NAD^+ -dependent glucose dehydrogenase (GDH) [3–8,11]. Kano and co-workers [19,20] reported that 2-methyl-1,4-naphthoquinone (Vitamin K_3 ; VK_3) is the most promising mediator for the electron transfer between the Dp and the electrode.

In this paper, we describe a biological fuel cell, diagrammed in Fig. 1, which utilizes a diaphorase (Dp)/glucose dehydrogenase (GDH) double layer-coated anode and a polydimethylsiloxane (PDMS)-coated Pt cathode. The inner Dp layer was prepared by co-immobilization with the newly synthesized VK_3 -based polymer. The addition of a conductive support, Ketjenblack (KB), into the Dp/ VK_3 film dramatically enhanced the generation of NAD^+ , and thus, the activity of the outer membrane of GDH (a NAD^+ -dependent enzyme). The performance of the cell, with the enzyme-based anode and the PDMS-coated Pt cathode, was evaluated at 37°C in an air-saturated phosphate buffered saline (PBS) solution (pH 7.0) containing NADH and glucose.

2. Experimental

The polyallylamine with the pendant VK_3 (PAA- VK_3), shown in Fig. 2, was synthesized in the following manner. First, 2-(3-carboxypropyl)-3-methyl-1,4-naphthoquinone was synthesized as described in a previous paper [21]; this compound was reacted with *N*-hydroxy-succinimide (NHS) to synthesize the reactive ester of

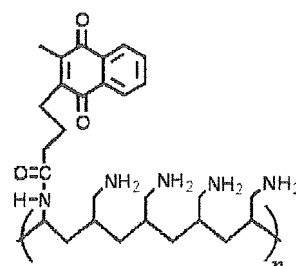


Fig. 2. Molecular structure of PAA- VK_3 .

VK_3 derivative. The NHS- VK_3 obtained was identified by ^1H NMR spectra. Then, the NHS- VK_3 was reacted with polyallylamine (MW 70,000, Aldrich) so as to modify 20% of the amino groups of the polymer backbone. The absorbance of VK_3 at 340 nm was not decreased even after the purification by Ultrafree-15 Centrifugal Filter (Millipore: UFV2BCC40, Molecular Weight Cutoff of 5000), indicating the immobilization of VK_3 moiety to the PAA backbone. NMR analysis of the modified polymer has not been achieved at present due to its low solubility to NMR media.

Poly(ethylene-glycol) diglycidyl ether (PEGDGE, MW 526) was purchased from Aldrich and the diaphorase (from *Bacillus stearothermophilus*, [EC 1.6.99.-], 1090 U/mg, MW ca. 30,000) from Unitika. Poly-L-lysine hydrochloride (PLL, MW 80,000) and glucose dehydrogenase (from *Bacillus* species, [EC 1.1.1.47], 80 U/mg) were acquired from SIGMA. The Ketjenblack (EC-600JD) was supplied by Ketjen Black International, Inc.

The electrode, coated with PAA- VK_3 and Dp, was prepared as described below. A $40\ \mu\text{g}$ portion of Dp was dissolved in a mixture of $10\ \mu\text{l}$ of 6.3 mg/ml PEGDGE solution and $10\ \mu\text{l}$ of PAA- VK_3 solution (24 mM for the VK_3 moiety). In the experiment involving the addition of KB, $70\ \mu\text{g}$ of Dp was dissolved in a mixture of $10\ \mu\text{l}$ of PEGDGE solution, $2\ \mu\text{l}$ of PAA- VK_3 solution (120 mM) and $8\ \mu\text{l}$ of KB aqueous emulsion. A $4\ \mu\text{l}$ portion of the resulting mixture was dropped onto a glassy carbon (GC) electrode (surface area, $0.07\ \text{cm}^2$) and dried for 5 h at room temperature. The epoxide groups of PEGDGE reacted with the amino-groups of PAA- VK_3 to form a hydrogel film [22]. The prepared Dp hydrogel membrane was further coated by a GDH membrane formed from a $4\ \mu\text{l}$ solution containing $90\ \mu\text{g}$ GDH, 7 mg/ml PLL and PEGDGE. PLL is a cationic biopolymer under neutral pH conditions and binds negatively charged GDH through an electrostatic interaction. The thickness of each enzyme membrane was $4\ \mu\text{m}$, as estimated by a surface texture analysis in the dry state.

The Pt cathode's PDMS coating was constructed by placing a 3% (w/v) aqueous PDMS emulsion (Toray Dow Corning Silicone, Type DC 84 ADDITIVE) on a Pt plate electrode ($36\ \mu\text{l}/\text{cm}^2$), and drying the coated

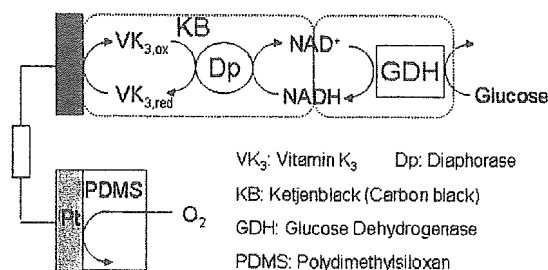


Fig. 1. Schematic illustration showing biological fuel cell structure with reaction schemes for anode and cathode.

electrode for 4 h at room temperature [23]. Coating with a PDMS emulsion produces O_2 -selective electrodes [23]. The reaction of O_2 reduction was not significantly hindered by coating PDMS due to its high permeability against O_2 .

All electrochemical measurements were performed in PBS at 37 °C. D-(+)-Glucose and $NADH \cdot Na_2$ were used as received from Wako Pure Chemicals and Calzyme, respectively. The basic characterization of the enzyme membranes was conducted using a GC-disk electrode (diameter of 3 mm; surface area of 0.07 cm^2) as the working electrode in a three-electrode system (Hokuto Denko HSV-100 electrochemical analyzer) that included a Ag/AgCl (sat. KCl) reference electrode and a platinum wire counter electrode. The fuel cell performance was evaluated using a PDMS-coated Pt plate cathode (0.07 cm^2) by measuring the cell voltage while changing an inserted variable resistance ($10 \text{ k}\Omega$ to $3 \text{ M}\Omega$).

3. Results and discussion

To evaluate the redox properties of PAA-VK₃ itself, we first formed a membrane from it by cross-linking with PEGDGE on the Dp-free electrode. The cyclic voltammograms (CV) of the PAA-VK₃-modified electrode (not shown) exhibited a reversible wave with a mid-peak potential (E_{mp}) of $-0.25 \text{ V vs. Ag/AgCl}$, a value which was almost the same as that of the dissolved VK₃ molecule (-0.28 V). The separation between the oxidation and reduction peak potentials was ca. 80 mV at 5 mV/s, and increased with the scan rate. The peak heights of both the oxidation and reduction currents increased almost linearly with the square root of the scan rate of the potential ($v^{1/2}$) over a range of 5–100 mV/s. These results indicated that the electron could be transported through the PAA-VK₃ hydrogel film by electron-exchange between neighboring VK₃ units. These features are required for the electron-mediation for the enzymes entrapped within the hydrogel.

Fig. 3 shows the CV of the PAA-VK₃-Dp membranes, taken at 5 mV/s in N_2 -saturated PBS solutions. The CV features in the absence of NADH (—) are almost the same as those of the Dp-free PAA-VK₃ membrane discussed above. With the addition of NADH, the reduction current decreased, due to a simultaneous enzymatic reduction of the VK₃; on the other hand, the oxidation current rose. These results indicate that the pendant VK₃ moiety serves as an acceptor of electrons from the FAD, the redox center of Dp, and mediates the electron transport from the NADH to the electrode. The oxidation current at 0.2 V was proportional to the concentration of NADH (0.5–2.0 mM).

In order to increase the active surface area, we have tested many kinds of additives, such as polypyrrole, gold particles and carbon black. We have found that the addi-

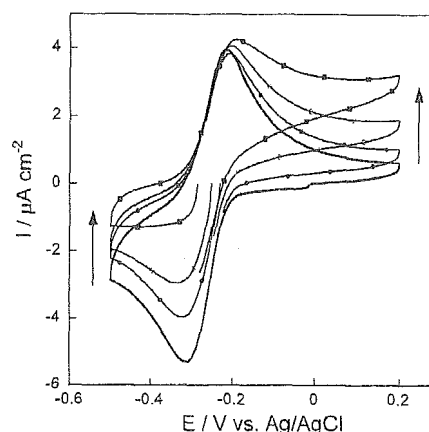


Fig. 3. Cyclic voltammograms of a GC electrode coated with PAA-VK₃-Dp membrane at 5 mV/s in N_2 -saturated PBS solutions containing no (—), 0.5 mM (-●-), 1.0 mM (-○-) and 2.0 mM (-■-) NADH.

tion of KB to the Dp/VK₃ membrane increases the current density of CVs effectively and reproducibly. This material is a kind of carbon black widely used as a conductive support for the electrodes of Li-ion batteries [24]. After adhering the GDH membrane onto the Dp/VK₃/KB layer, we obtained the CVs shown in Fig. 4. As can be seen at a glance, the redox current of VK₃ (—) is dramatically larger compared with that in the CV plot in Fig. 3; the CV peak current increased by more than 100 times. The height of the peak current again increased linearly with $v^{1/2}$ for values of 5–100 mV/s. The addition of 0.5 mM NADH produced a slight increase in the oxidation current (----). Importantly, the addition of glucose (5, 10, 20 and 30 mM in final concentration) drastically elevates the oxidation current, a finding indicating that the catalytic oxidation of glucose occurs via the reaction

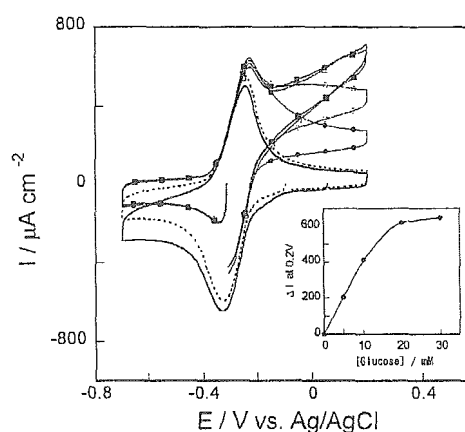


Fig. 4. Cyclic voltammograms of a GC electrode coated with PAA-VK₃-Dp/GDH double layer membranes taken at 5 mV/s in air-saturated PBS solutions (—) containing 0.5 mM NADH (----) plus 5.0 mM (-●-), 10 mM (-○-), 20 mM (-■-) and 30 mM (-□-) glucose. The inset shows the variation of current values at 0.2 V in CVs as a function of glucose concentration.

scheme shown in Fig. 1. The concentration dependence of the current (inset of Fig. 4) is linear up to 10 mM, at which point it saturates in a manner typical of enzyme reactions. Although a uniform mixture of the two enzymes may better enhance the relay between the Dp and GDH reactions, it is worth noting that the double layer configuration presented here has the advantage that we can utilize the optimized Dp layer for other kinds of NAD^+ -dependent enzymes such as alcoholdehydrogenase.

We evaluated the performance of the cell containing the VK_3 -Dp-KB/GDH anode coupled with the PDMS-coated Pt cathode. Since the open circuit potential of the PDMS-coated Pt electrode [23] in the air-saturated PBS was ca. 0.4 V vs. Ag/AgCl, we estimated the cell voltage expected to be 0.65 V, a value that differs from the redox potential of pendant VK_3 (-0.25 V, see Fig. 3). Although the reduction reaction of oxygen complicated especially at neutral pH, the reduction product of O_2 would be mainly H_2O_2 through 2-electron process. Fig. 5(a) shows the dependence of the power density on the cell voltage, measured by changing the load (10 k Ω to 3 M Ω) in air-saturated PBS at 37 °C ([glucose] = 10 mM, [NADH] = 0.5 mM). The open circuit cell voltage was 0.62 V as expected, and the maximum power density was 14.5 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ (40.3 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$) at 0.36 V. Under the present setup with the same area of

anode and cathode (0.07 cm^2), the power output would be limited by cathode reaction. A further four independent experiments using different electrodes gave, with satisfactory reproducibility, an averaged maximum power density of 12.8 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. A plot of the stability of the cell output, evaluated by measuring the power density with a 150 k Ω load, is presented in Fig. 5(b). The power density decreased to ca. 30% (4 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$) of the initial value over 4 days, and maintained this output for more than 2 weeks. The initial power output decay would be due to both the deactivation of enzymes and the partial degradation of the bi-layer polymer membrane. Even the stabilized value, 4 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$, may be practical for implanted autonomous sensor-transmitters for instance, while further improvement in the power density is required for miniaturization of the cell [1,2].

4. Conclusions

We have fabricated a biofuel cell with an anode coated with a double layer Dp-GDH membrane. The inner Dp membrane was formed with a newly synthesized VK_3 -based polymer as the mediator and KB as the conductive support. The open circuit voltage of the cell was 0.62 V, and its maximum power density was 12.8 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$ (the average of four independent experiments) at ca. 0.35 V in an air-saturated PBS solution (pH 7.0) at 37 °C containing 0.5 mM NADH and 10 mM glucose. Although the performance obtained is still inferior to that reported for the Os-complex/glucose oxidase (a few hundreds $\mu\text{W}/\text{cm}^2$) [1,2], the fact that VK_3 is chemically innocuous should be attractive for implant applications. The double layer structure allows the use of a variety of NAD^+ -dependent enzymes in addition to GDH. Further experiments scheduled will include the improvement of cathode performance, miniaturization of the cell, the use of serum solution and trapping of NADH within the membrane.

Acknowledgments

This work was partly supported by a Health and Labor Sciences Research Grant for Research on medical devices for analyzing, supporting and replacing the function of the human body from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. The authors express appreciation to F. Mizutani (AIST, Tsukuba) for the kind donation of the PDMS emulsion.

References

- [1] A. Heller, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 6 (2004) 209.
- [2] N. Mano, F. Mao, A. Heller, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 6588.

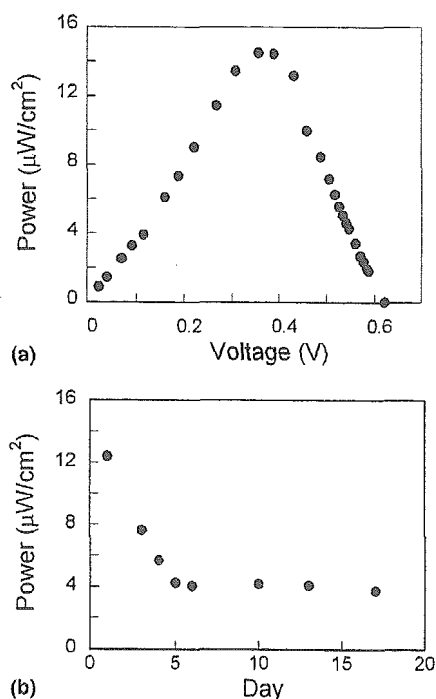


Fig. 5. Performance of cell composed of a VK_3 -Dp-KB/GDH anode and PDMS-coated Pt cathode, evaluated in air-saturated PBS containing 10 mM glucose and 0.5 mM NADH at 37 °C. (a) Power density versus voltage measured by changing the load (10 k Ω to 3 M Ω). (b) Time evolution of cell output measured with 150 k Ω load.

- [3] G.T.R. Palmore, H. Bertschy, S.H. Bergens, G.M. Whitesides, J. *Electroanal. Chem.* 443 (1998) 155.
- [4] E. Katz, I. Willner, A.B. Kotlyar, J. *Electroanal. Chem.* 479 (1999) 64.
- [5] E. Katz, A.F. Buckmann, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.* 123 (2001) 10752.
- [6] E. Katz, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2003) 6803.
- [7] I. Willner, G. Arad, E. Katz, *Bioelectroch. Bioener.* 44 (1998) 209.
- [8] E. Katz, O. Lioubashevski, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.* 125 (2005) 3979.
- [9] S. Tsujimura, K. Kano, T. Ikeda, *Electrochemistry* 70 (2002) 940.
- [10] S. Tsujimura, H. Tatsumi, J. Ogawa, S. Shimizu, K. Kano, T. Ikeda, *J. Electroanal. Chem.* 496 (2001) 69.
- [11] A. Brune, G. Jeong, P.A. Liddell, T. Sotomura, T.A. Moore, A.L. Moore, D. Gust, *Langmuir* 20 (2004) 8366.
- [12] D.J. Evans, C.J. Pikett, *Chem. Soc. Rec.* 32 (2003) 268.
- [13] A.A. Karyakin, S.V. Morozov, E.E. Karyakina, N.A. Zorin, V.V. Perelygin, S. Cosnier, *Biochem. Soc. Trans.* 33 (2005) 73.
- [14] S.E. Lamle, L.M. Halliwell, F.A. Armstrong, S.P. Albracht, J. *Inorg. Biochem.* 96 (2003) 174.
- [15] F. Barriere, Y. Ferry, D. Rochefort, D. Leech, *Electrochem. Commun.* 6 (2004) 237.
- [16] S.K. Chaudhury, D.R. Lovley, *Nat. Biotechnol.* 21 (2003) 1229.
- [17] U. Schroeder, J. Nieben, F. Scholz, *Angew. Chem., Int. Ed.* 42 (2003) 2880.
- [18] A. Sato, K. Kano, T. Ikeda, *Chem. Lett.* 32 (2003) 880.
- [19] Y. Ogino, K. Takagi, K. Kano, T. Ikeda, *J. Electroanal. Chem.* 396 (1996) 517.
- [20] K. Takagi, K. Kano, T. Ikeda, *J. Electroanal. Chem.* 445 (1998) 211.
- [21] L.S. Chemin, E. Buisine, V. Yardley, S. Kohler, M.A. Debreu, V. Landry, C. Sergheraert, S.L. Croft, R.L.K. Siegel, E.D. Charvet, *J. Med. Chem.* 44 (2001) 548.
- [22] B.A. Gregg, A. Heller, *J. Phys. Chem. Soc.* 95 (1991) 5970.
- [23] F. Mizutani, Y. Sato, Y. Hirata, S. Iijima, *Anal. Chim. Acta* 441 (2001) 175–181.
- [24] M. Nishizawa, H. Koshika, T. Itoh, M. Mohamedi, T. Abe, I. Uchida, *Electrochem. Commun.* 1 (1999) 375.



⑨ヘパリンコーティング人工肺 Platinum Cube NCVC シリーズ開発の現状 —Platinum Cube NCVC 2000の慢性動物実験による検討—

国立循環器病センター研究所人工臓器部¹⁾

財団法人医療機器センター²⁾ 大日本インキ化学工業(株)³⁾

東洋紡績(株)⁴⁾

○太田 圭¹⁾、巽 英介¹⁾、片桐伸将^{1,2)}、水野敏秀¹⁾、
築谷朋典¹⁾、本間章彦¹⁾、武輪能明¹⁾、妙中義之¹⁾、
北村惣一郎¹⁾、松田智昌³⁾、酒井一成³⁾、田中秀典⁴⁾、
佐藤正喜⁴⁾

緒言

Platinum Cube NCVC (PC-NCVC) シリーズは、当研究室が大日本インキ化学工業、東洋紡績とともに新規開発を行い、市販されたヘパリンコーティング膜型人工肺であり、すでに臨床の現場でも広く使用されている。われわれは、これまで成人用に開発されたPC-NCVC 6000を用い、長期耐久性・抗血栓性に優れたECMOシステムの開発を目的とした慢性動物実験を行い、その有用性を報告してきた¹⁾。しかし一方で、米国 ELSO registry report 2004²⁾によると、ECMO症例数は全登録症例の74%が新生児または小児例であり、国内においても小児の呼吸・循環不全例に適用可能なECMOシステムの開発が望まれている³⁾。しかし、現在使用可能な小児用システムの多くは、本来、心臓血管外科手術時などの短期間の使用を目的としており、長期間の駆動を想定していないことや、小児に対する適用では抗凝固療法による出血性合併症が容易に発症する点を考慮すると、より抗血栓性と長期耐久性に優れた小児ECMOシステムの開発が必要であると思われる。当研究室では以前より小児用人工肺PC-NCVC 2000 (Figure 1、Table 1) を小児体外循環用として開発しており、同人工肺を用いたシステムにて、抗凝固療法を一切行わない24時間のV-A bypassによる体外循環を行った結果、抗血栓性、ガス交換能など

良好な結果を得ることができた⁴⁾。今回の実験では、本小児用人工肺を使用したV-A ECMOシステムを使用して、長期的な呼吸循環補助を行いシステムの持続的な抗血栓性、ガス交換能を検討した。

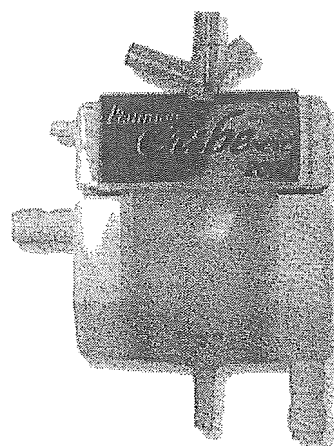


Figure1 Platinum Cube NCVC 2000

中空糸膜材質	特殊ポリオレフィン
有効膜面積	0.4m ²
血液充填量	45mL

Table1 Platinum Cube NCVC 2000仕様

方法

体重20kgの仔ヤギ1頭を用いて、頸動脈送血および頸静脈経由右心房脱血によるVA-ECMOを施行した。今回の実験で使用したECMOシステムには、人工肺にPC-NCVC 2000、遠心ポン

プとしてMaquet社Jostra RotaFlowを使用、送脱血管および回路のすべてに新規ヘパリンコーティング技術であるT-NCVCコーティングを施した。血流量は1.5 L/minとし、検査項目として血小板数、ACT、APTT、血中ヘパリン濃度を24時間後および一週間毎に測定、さらにガス交換性能についてもV/Q比を1、3および5として、経過ごとに動脈血、人工肺血液流入部および流出部で検体を採取し酸素添加能(VO_2)、二酸化炭素除去能(VCO_2)を算出した。抗凝固療法は送脱血管挿入時に100単位/kg、動脈圧ライン維持のために微量(15単位/h)のヘパリンを用いたが、その他は一切使用しなかった。

結果

血小板数、ACTおよびAPTTは全実験期間を通して生理的範囲内であった。(Figure 2a、2b)血中ヘパリン濃度はすべての採血ポイントで凝固系に影響を与えることのない極めて低い値であった。(Figure 3)ガス交換性能に関しても、 VO_2 は60~80 mL/min、 VCO_2 は20~60 mL/minと良好な値を示しており、経時的な機能低下は認めず、血漿漏出も一切なかった。(Figure 4a、4b)人工肺およびその他の回路中には血栓形成は肉眼的に全く観察されなかった。(Figure 5)

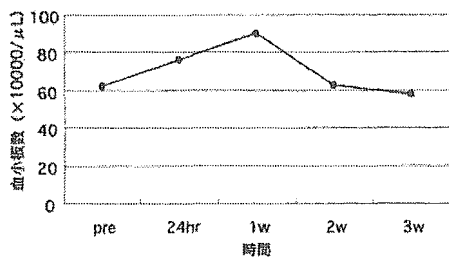


Figure 2a 血小板数

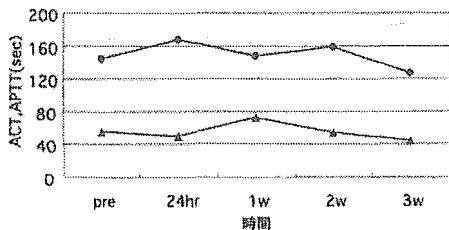


Figure 2b ACT, APTT

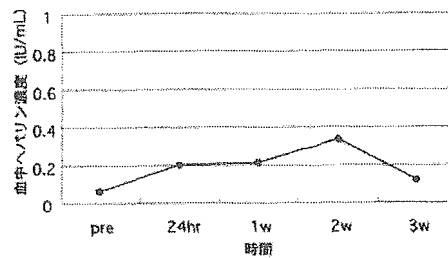


Figure 3 血中ヘパリン濃度

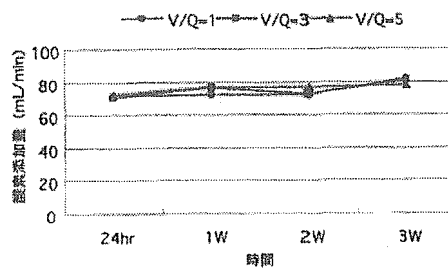


Figure 4a 酸素添加量 (VO_2)

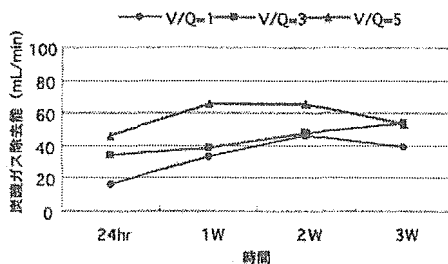


Figure 4b 炭酸ガス除去量 (VCO_2)



Figure 5 人工肺血栓形成状況 (ECMO駆動3週間)

考察

ECMOは小児領域においても、重症呼吸・循環不全例では重要な救命手段となっているが、成人と比較して、血液循環量が少なく、出血性合併症も多く、デバイス交換に伴う侵襲が大きいという問題点がある。よって、小児用ECMOシステムには、小型・低充填量であること、抗凝固療法を行わないかまたは最小化しても高い抗血栓性を持ち、長期間良好なガス交換性能を維持する耐久性に優れたデバイスが求められる。本実験に用いたシステムの人工肺充填量は成人

用では130mLであるのに対して、45mLと大幅に減量しており、血液希釈を軽減し循環動態の安定化に有効であると思われる。また、先行の24時間の体外循環実験で観察されなかったコーティングからのヘパリン溶出は、長期灌流においても同様に観察されず、コーティングに起因する出血性合併症発症の危険性は極めて低いと考えられ、高い安全性を保持しているといえる。さらに、ほぼ無ヘパリン投与で3週間の連続駆動を行ったにもかかわらず、血栓形成は観察されず、血栓・塞栓症を疑わせる身体所見もなく、良好な全身状態を呈しており、非常に高い抗血栓性を持つと考えられる。人工肺中空糸における血漿漏出に伴うガス交換能低下は3週間連続駆動でも一切認めず、実験開始時と同等の性能を保っており、長期耐久性に関しても十分な水準に達している。以上より、本小児ECMOシステムは成人用で実証した高い抗血栓性、長期耐久性を保持したままさらに小型・低充填量化を達成しており、臨床応用にあたっては小児領域における重症呼吸・循環不全症例の救命に寄与するものと思われる。

結語

Platinum Cube NCVC 2000とT-NCVCコーティング処理を施した遠心ポンプ、送脱血管を組み合わせた本システムは抗血栓性に優れ、ヘパリン溶出などの危険性が無く長期にわたり良好なガス交換性能を維持し、小児用ECMOシステムとして高い抗血栓性と耐久性を持つことが明らかとなった。

参考文献

- 1) Nishinaka T, Tatsumi E, Taenaka Y, et al: At least thirty-four days of animal continuous perfusion by a newly developed extracorporeal membrane oxygenation system without systemic anticoagulation. *Artif Organs* 26:548-551, 2002
- 2) Conrad SA, Rycus PT, Dalton H: Extracorporeal Life Support Registry Report 2004. *ASAIO J* 51: 4-10, 2005
- 3) 市場晋吾、太田 圭、土肥俊之、清水信義：平成15年度膜型人工肺アンケート調査結果。膜型肺27:5-9, 2004
- 4) 白川幸俊、西中知博、巽 英介、片桐伸将、川瀬浩二、松田智昌、田中秀典、佐藤正喜、妙中義之：T-NCVC coating 小児用人工肺 (Platinum-Cube NCVC) を用いた小児用ECMOシステムの有効性及び安全性についての検討。膜型肺27:46-49, 2004

込み、血液層だけではなくガス層もモデル化して連立計算を行う数値解析手法を考案した。本研究は、我々の数値解析手法の基礎検討として、中空糸膜、ガス層、血液層より構成される微小要素から人工肺のガス交換部分の一部をモデル化し、酸素・炭酸ガス濃度分布の解析を行い、解析結果より算出したガス移動量を動物実験による実測値と比較検討したので報告する。

2. 方法

2.1. 解析形状

参照した人工肺（図1. 左上）は長さ95×幅58mmのシート状に中空糸を並列配系した後、高さ30mmの直方体状に中空糸シートを138枚積層させた構造となっている。参照人工肺の中空糸膜配系構造をコンピュータ上で模擬するために、内径165 μ m、外径225 μ mの円筒状の中空糸膜を軸方向に分割したものを直方体内に千鳥配置し、中空糸膜内部をガス層、外部を血液層として、各層を要素分割することにより微小流路をモデル化した（図1. 下）。解析対象とした充填体モデル（図1. 右上）は、参照人工肺の血液流入面から流出面の高さ30mmを模擬するため、モデル化した微小流路を重ねた形状を有している。今回は血液層の濃度分布に注目し、中空糸膜軸方向に関しては、要素分割のない薄い層とすることにより、人工肺のガス流入側端部の解析とした。

2.2. 物性値および境界条件

表1に計算に必要な流体と移動物質の物性値を示した。血液の密度、粘度は37 $^{\circ}$ Cの人血の値を参考にした⁵⁾。血液中のガス拡散係数は過去の研究にて報告されたものを参考にした⁷⁾。

表2に設定境界条件を示した。血液層境界面は、血液層上面を流入部、下面を流出部とした。参照人工肺に血流量 $Q=1, 3, 9$ L/minで灌流した場合を想定して、初期流入流速はそれぞれ0.00569、0.01708、0.05124 m/s、中空糸膜の直径を代表長さとするレイノルズ数(Re)はそれぞれ0.4、1.3、3.9

とした。ガス層境界面は円柱状ガス層前面から一様流入、背面へ自由流出するとした。ガス流量(V)は各血流量(Q)に対して流量比 $V/Q=1$ になるよう、参照人工肺に1、3、9 L/minで吹送した場合を想定して、初期流入ガス流速はそれぞれ0.0357、0.1070、0.3210 m/sとした。血液層の初期流入酸素および炭酸ガス濃度は、それぞれ48 mmHg、45 mmHgとした。ガス層の初期流入酸素および炭酸ガス濃度は、それぞれ713 mmHg、0 mmHgとした。

表1 物性値

血液の密度	1056 kg/m ³ (人血値を参照)
血液の粘度	3.3×10^{-3} Pa \cdot s (人血値を参照)
空気密度	1.301 kg/m ³
空気粘度	18.20×10^{-6} Pa \cdot s
血液中の酸素拡散係数	2.1724×10^{-9} m ² /s
血液中の炭酸ガス拡散係数	42.5448×10^{-9} m ² /s
空気中の酸素拡散係数	17.8×10^{-3} m ² /s
空気中の炭酸ガス拡散係数	13.8×10^{-3} m ² /s
中空糸膜の酸素透過係数	34×10^{-3} m ³ (STP)/m ² /s/mmHg
中空糸膜の炭酸ガス透過係数	34×10^{-3} m ³ (STP)/m ² /s/mmHg

表2 境界条件

1. 血液層流入部：血液層の上面	
初期平均流速	0.00569, 0.01708, 0.05124 m/s
酸素濃度	48 mmHg(人静脈血値を参照)
炭酸ガス濃度	45 mmHg(人静脈血値を参照)
2. 血液層流出部：血液層の下面	
自由流出	
3. ガス層流入部：ガス層の前面	
初期平均流速	0.0357, 0.1070, 0.3210 m/s
酸素濃度	713 mmHg
炭酸ガス濃度	0 mmHg
4. ガス層流出部：ガス層の後面	
自由流出	
5. 壁：半円筒状の中空糸膜外面および内面	
壁面流速	0.0000 m/s
6. 対称境界面	
上記設定以外の境界面	

2.3. 解析手法

2.3.1 血液ガス反応および膜移動解析プログラム

解析には市販の数値流体解析ソフトStar-CD (CD adapco Japan) を用いた。流れに関する支配方程式と物質の移動量保存方程式は、Star-

斜線は数値流体解析において充填体モデルで模擬した部分である。流入血液は血液流入口に設けたポート、流出血液は中空糸膜軸方向のガス流入口側でハウジングの血液流出口側の端部に設けたポートより採血することにした。

急性動物実験は成ヤギを用いて、全身麻酔下のもと右房脱血、頸動脈送血の部分体外循環を施行した。参照人工肺流入静脈血性状は人工呼吸器により調節した。全身ヘパリン投与下に遠心ポンプを用いて灌流し、参照人工肺には100%酸素を吹送した。血流量(Q)を1 L/minに設定し、ガス血液流量比(V/Q)を1および3として、各条件下にてポートより採血した。血液ガス分析装置を用いて血液ガス値を測定し、それよりポート間の酸素移動量および炭酸ガス移動量を導出した。

3. 結果

3.1. 血流量の変化に対する血流方向濃度分布

ガス血液流量比を一定とし、流量の変化させた場合の血流方向の酸素濃度(分圧)分布を図3、炭酸ガス濃度(分圧)分布を図4に示した。いずれの濃度分布においても、血液流入部で急激な濃度変化が生じ、流出部へ向かうにつれて濃度変化がわずかとなる結果が得られた。ガス血液流量比を1に固定した本解析結果では、血流量1、3、9 L/minの増加に対して、血液中の酸素濃度は577.4、425.7、253.8 mmHgと明らかな減少、炭酸ガス濃度は35.3、37.9、40.6 mmHgと増加が示された。

3.2. ガス血液流量比の変化に対する

血流方向濃度分布

血流量を一定とし、ガス血液流量比を変化させた場合の血流方向の酸素濃度(分圧)分布を図5、炭酸ガス濃度(分圧)分布を図6に示した。いずれの濃度分布においても、先程の解析結果と同様な血液流入部で急激な濃度変化が得られた。血流量を1 L/minに固定した本解析結果では、ガス血液流量比1、3、9の増加に対して、血液中の酸素濃度はほぼ同じ値、炭酸ガス濃度は35.3、34.8、33.7 mmHgと減少が示された。

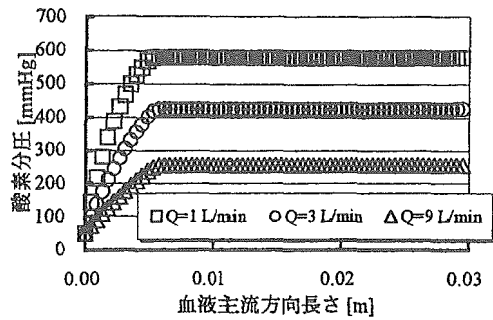


図3 血流量の変化に対する酸素濃度変化 (ガス血液流量比 V/Q=1)

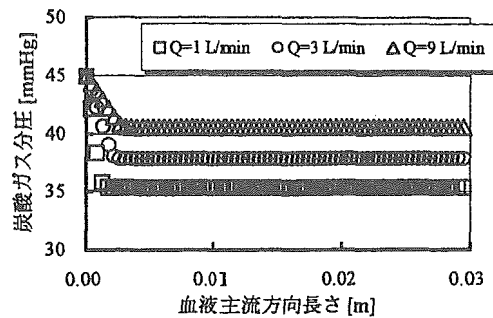


図4 血流量の変化に対する炭酸ガス濃度変化 (ガス血液流量比 V/Q=1)

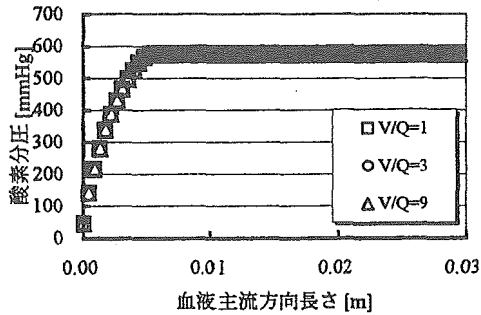


図5 ガス血液流量比の変化に対する酸素濃度変化 (血流量 Q=1 L/min)

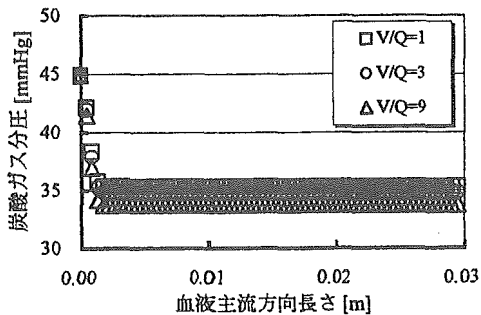


図6 ガス血液流量比の変化に対する炭酸ガス濃度変化 (血流量 Q=1 L/min)

る解析値は-39%の低値を示した。本手法による解析値と実験値において、大きな誤差が認められる流量条件があり、血流量に対して酸素と炭酸ガスで問題となる誤差の生じる条件が異なっていたが、血流量増加に伴う移動量の増加という中空糸膜型人工肺の定性的な特性が、解析値においても得られていたことから、各成分の膜移動項および反応項の算出に異なる原因があると考えられた。

ガス血液流量比(V/Q)の増加に対し、解析値の酸素移動量は変化せず、炭酸ガス移動量はわずかに増加が認められ、一般的な人工肺の特性と同様な定性的な傾向を示していた。しかし、実測による酸素移動量はV/Q=1から3にかけて、64.1から58.3 mL/minと減少しており、ガス流量の増加にも関わらず移動量の低下があることから、実測上の誤差がある可能性も高いと考えられた。

以上のことから、今後血流量に対する特性が実測値と大きく異なる因子を解明し、本手法の改良を進めることにより、流量条件に対する定性的な傾向のみならず、精度においても実用可能な人工肺ガス交換性能の推定手法の可能性が示された。

5. まとめ

本解析手法を用いた参照人工肺の局所部分を模擬した充填体モデルの解析結果からは、血液層の濃度が非線形に分布する様子が可視化でき、血流量増加に対する酸素・炭酸ガス移動効率の減少傾向が認められた。動物実験による実験値と解析値の比較からは、本解析手法が中空糸膜型人工肺内の酸素と炭酸ガスの移動特性を反映し得るとともに、精度の向上を図ることにより人工肺開発に寄与し得る可能性を示唆することができた。

6. 参考文献

- 1) 中村真之、酒井清孝、田原耕一郎、桑名克之：外部灌流膜型人工肺における血液流れと酸素移動のシミュレーション解析. 人工臓器27(2), 384-389 (1998)
- 2) Funakubo A, Taga I, McGillicuddy JW, Fukui Y, Hirschl RB, Bartlett RH.: Flow vectorial analysis in an artificial implantable lung. ASAIO J. 49(4), 383-387 (2003)
- 3) Taga I, Funakubo A, Fukui Y.: Design and development of an artificial implantable lung using multiobjective genetic algorithm: evaluation of gas exchange performance. ASAIO J. 51(1), 92-102 (2005)
- 4) 加藤滋雄, 吉田文武: 新しい膜型人工肺について. 人工臓器3, 324-329 (1974)
- 5) David O. Cooney: 医工学. 株)アイ・ピー・シー 29-38 (1984)
- 6) Katoh, S., Yoshida, F.: Rate of absorption of oxygen into blood under turbulent conditions. Chem. Eng. J. 3, 276-285 (1972)