

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
平成 21 年度分担研究報告書

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発
分散型ナノ植え込み機器による血行動態の解析（非侵襲的心拍出量モニタ開発）

分担研究者 上村 和紀（国立循環器病センター研究所 室員）

研究要旨：

心不全の再入院を減らして医療資源を保持し、継続可能な医療を実現するためには在宅医療の充実が必要である。なかでも血行動態の継続的モニタによる心不全血行動態の包括的な把握が必須である。心不全血行動態の把握には、心拍出量を計測しなければならず、非侵襲的な心拍出量モニタが望まれていた。心拍出量を、末梢動脈の血圧波形と血流波形から非侵襲的にモニタ可能なシステムを開発した。

A.研究目的

心不全患者管理において、血行動態(血圧・心拍出量・左心房圧)を正常範囲に維持することが必要不可欠である。血圧は容易に計測できるが、心拍出量と左心房圧は、現状では肺動脈カテーテルにより間歇的かつ侵襲的にしか計測できない。心不全患者管理において、特に心拍出量を連続的かつ低侵襲に計測できる方法が求められていた。今回の研究目的は、心拍出量を、末梢動脈の血圧波形と血流波形から非侵襲的にモニタ可能なシステムを開発することである。

B.研究方法

(理論背景)

大動脈の入口部(左心室と大動脈の接合部)における動脈圧と血流の関係を再現する数学的モデルとして、図 1 に示されるウインドケッセルモデルが確立されている。最も基本的なタイプが図にしめす特性インピーダンス、末梢動脈抵抗と動脈コンプライアンスからなる 3 要素モデルである。

このモデルでは、動脈圧(P)と血流(Q:すなわち心拍出量)の関係は微分方程式により次式で表される。

$$\frac{dP}{dt} = \frac{R_p + R_c}{R_p C} Q + R_c \frac{dQ}{dt} - \frac{P}{R_p C} \quad \text{式 1}$$

動脈血圧波形は一般的に図 2 のような形をとる。ここで A_s と A_d はそれぞれ収縮期(駆出期)および拡張期における動脈圧の積分である。拡張期には流入する血流 $Q=0$ であるので、式 1 の両辺を拡張期積分することにより $R_p C$ は以下のように表される。

$$R_p C = \frac{A_d}{P_{es} - P_{ed}} \quad \text{式 2}$$

式 1 を収縮期積分すると、 Q を収縮期積分した値は一回拍出量(SV)に等しいので、

$$P_{es} - P_{ed} = \frac{R_p + R_c}{R_p} \frac{SV}{C} - \frac{A_s}{R_p C} \quad \text{式 3}$$

式 2 の $R_p C$ を式 3 へ代入すると、

$$(P_{es} - P_{ed}) \times \left(1 + \frac{A_s}{A_d}\right) = \left(\frac{R_p + R_c}{R_p}\right) \cdot \frac{SV}{C} \quad \text{式 4}$$

式 4 の左辺は動脈圧波形から求められ、これを ΔP とおく。右辺のカッコ内は特性インピーダンスと末梢動脈抵抗の比により決定されるが、この比は同一個体内では一定であると報告されているので、これを $1/k$ とおくと、式 4 は以下のように変形できる。

$$\frac{SV}{\Delta P} = k \cdot C \quad \text{式 5}$$

式 5 より動脈のコンプライアンス : C が分かれば ΔP は血圧波形から算出できるので、相対的 SV がわかり、SV が分かれば心拍数を

掛け合わせることで心拍出量(CO)は算出できる。Cを推定する方法を検討した。

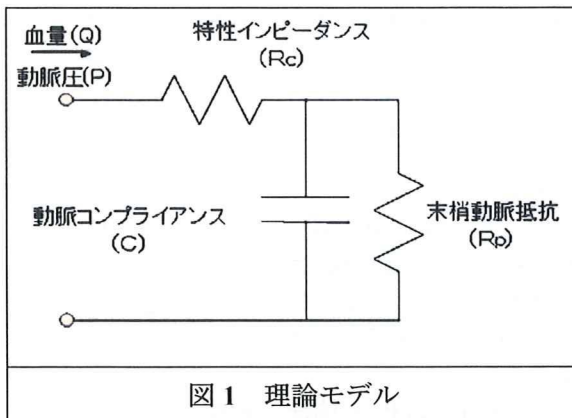


図1 理論モデル

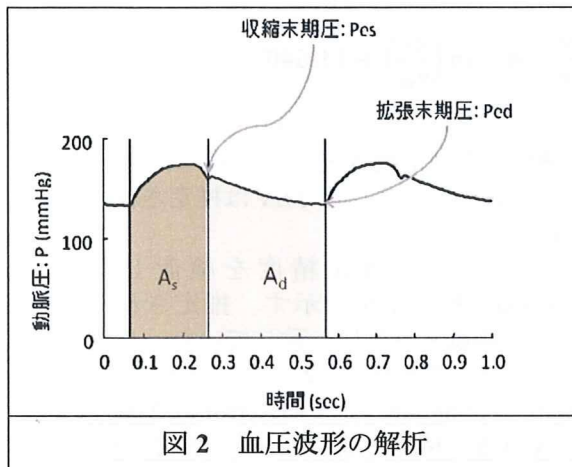


図2 血圧波形の解析

(大腿動脈血流波形を用いた相対的動脈コンプライアンスの推定)

式5の動脈コンプライアンス:Cを、非侵襲的に計測されるパラメータから推定する方法を検討した。推定に使用するパラメータには、血流に関連するパラメータが必要と考えられた。表在動脈のドップラー流速・流量は、臨床的に計測することが容易である。表在動脈のなかでも比較的動脈径が大きくドップラー信号のサンプリングが安定して行え、仰臥位の患者にも安定してプローブが固定可能と考えられたのが大腿動脈である。大動脈血圧値と大腿動脈血流量値、およびそれぞれの時間微分値を式1に当てはめて近似算出される大腿動脈レベルのコンプライアンス C_f と、動脈コンプライアンス:Cが相関すると仮定、その関係から動脈コンプライアンス:Cが逆算推定可能か検討した。

(実験方法)

雑種成犬計18頭を用い実験した。実験は「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針(平成18年文部科学省告示第71号)」に則って行った。麻酔(静脈麻酔+吸入麻酔)下に、犬は気管内挿管し人工呼吸管理を行った。

犬の大腿動脈のドップラー流速を、ドップラー流速計(SCPD-10, プライムテック)を用いて計測し、大腿動脈血流量を算出した。

血圧は、高精度カテーテル血圧計を、下行大動脈、橈骨動脈に留置し計測した。胸部正中切開により心臓に到達し、上行大動脈に超音波流量計(Transonic)を装着し大動脈血流量を計測した。表面心電図を採取し心拍数を計測した。時系列信号(図6)はブレアンプで増幅した後、200Hz/12bitでアナログ→デジタル変換し、データ解析用コンピュータ(PANASONIC:CF-W7)に保存し、Off-lineで解析した。

①低分子デキストラン投与による容量負荷・脱血による容量減少、②特異的徐脈薬投与と心房ペーシングにより心拍数を広範囲に変化、③血管拡張剤(SNP)投与による後負荷減少、④強心剤(Dobutamine)投与による心機能増強、⑤血管収縮剤(Noradrenarine)投与による後負荷増加、⑥ベータ遮断薬(Inderal)投与・冠動脈塞栓による心機能低下、を施行して心拍出量を大きく変化させデータを採取した。

実験方法

犬 18頭 20-25kg
麻酔・開胸・人工呼吸

心電図

胸部下行大動脈血圧(ミラーカテ)
とう骨動脈圧(ミラーカテ)

上行大動脈流量(超音波伝播時間血流計)

大腿動脈流量(超音波流量計:埋め込み型プローブあるいは体表プローブ)

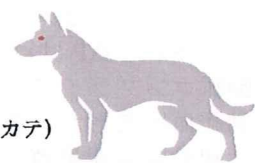


図3 実験方法

(データ解析方法)

式5左辺の分子SVは、時間平均大動脈流量を心拍数で除して算出した。

式5左辺の分母 ΔP は、血圧波形から、式1-4を用いて算出される。実際の臨床現場では、図1のウインドケッセルモデルに規定される大動脈入口部の大動脈血圧は得られず、橈骨動脈血圧のみとなる。しかしながら大動脈血

圧波形と橈骨動脈圧波形は大きく異なっていることが知られている。よってまず橈骨動脈血圧から中枢大動脈圧を推定するアルゴリズムを確立した。アルゴリズムは ARX モデルに準拠し、線形回帰モデルにより作成した。AD サンプルングは 200Hz で行っている (5 ms) ので、各時点の中枢大動脈圧: AoP(t) と、その前後 10 時点の橈骨動脈圧: RaP(t) を以下の式 6 で関係づけた。

$$\text{AoP}(t) = \sum_{n=0}^{40} C(n) \cdot \text{RaP}(t+n-20) \quad \text{式 6}$$

各時点の係数 C(i) は、同時に記録される大動脈圧波形および橈骨動脈圧から最小二乗法を用いて求めることができる。この係数を用いて橈骨動脈圧から推定された大動脈圧は、高い精度で中枢大動脈圧波形を推定し得た。

臨床では、個々の例で大動脈圧と橈骨動脈圧を同時記録し係数 C(i) を決定することはできない。係数 C(i) は、個体間の平均的係数を用いても個々の例において比較的良好な推定精度で中枢動脈圧を推定しうる。犬 9 頭において C(i) の平均値を算出し、その平均係数を用いて橈骨動脈圧波形から大動脈圧波形を推定すると、良好な精度で中枢大動脈圧波形を推定し得ることを確認した。

9 例における推定大動脈圧と実測値の誤差の平均値は 0.02 ± 4.23 mmHg であり、平均的係数 C(i) を用いることとした。また 9 例においてこのようにして橈骨動脈圧波形から算出された大動脈圧波形から式 1-4 を用いて算出される ΔP は、実測大動脈圧波形から算出した ΔP と良好に一致していた。

以上より、SV と ΔP は算出することができ、相対的動脈コンプライアンス: kC が得られる。

橈骨動脈血圧波形から推定される大動脈血圧値と大腿動脈血流量値、およびそれぞれの時間微分値を式 1 にあてはめて最小二乗法により近似し、大腿動脈レベルのコンプライアンス C_f を算出した。

6 例において、心拍数は 73-157 bpm の範囲で変化させ(平均値 100 ± 15 bpm)、橈骨動脈圧は 58-179 mmHg の範囲で変化させ(平均値 107 ± 17 mmHg)、心拍出量は 1712-5454 ml/min の範囲で変化させた(平均値 3001 ± 635 ml/min)。時系列データは 30 秒間を一区切りとし、それぞれのパラメータは心電図 R 波に基づき同期加算し ΔP 、SV、 C_f を算出した。1 例あたり平均 105 個のデータセットで解析、6 例で 631 個のデータセットで解析した。

最終的な CO の推定精度は、Bland-Altman 解析を用いて検討した。横軸に推定された CO(COest) と実測 CO の平均値、縦軸に推定誤差(CO-COest) をプロットした。誤差の標準偏差の 2 倍(2SD) の平均 CO に対する割合(%error) を算出し、推定精度の尺度とした。

C. 研究結果

6 例において、 $SV/\Delta P (=k \cdot C)$ と C_f は全例で良好な相関を示し、対数関数により近似できた。コンプライアンスの圧依存性から、 C_f を収縮末期圧(P_{es}) で補正すると、有意ではないが相関は改善した。

$SV/\Delta P (=kC)$ と C_f/P_{es} の関係は 6 例において、以下の標準対数関数で近似し得た。

$$\frac{SV}{\Delta P} = A \cdot \ln \left(\frac{C_f}{P_{es}} \right) + 11.648$$

これより、1 時点において CO そして SV を実測し、個体固有の定数 A を校正すれば、 ΔP 、 C_f 、 P_{es} は実測していけるので SV は推定され、CO を算出できる。

図 4 に CO の推定精度を検討した Bland-Altman 解析結果を示す。推定された COest は実測値と良好に一致していた。1 例 Dog5 において推定誤差が大きかったものの、平均誤差は -20ml/min で、平均 %error は 27% と良好で、CO 推定精度の基準 %error である 30% 以下であった。

D. 考察

今回、これまで過去に報告されていない、まったく新しい方法で心拍出量を推定することを試みた。今回の方法は、大動脈圧と大腿動脈流量の時系列データから、大動脈コンプライアンスを推定し心拍出量を推定した。用いる信号は、橈骨動脈血圧と大腿動脈のドップラー血流量であり臨床でも一般的に用いられている、あるいは非侵襲的に採取することができる。推定精度は概ね良好であり、すぐにも臨床応用可能と考える。

E. 結論

心拍出量を、末梢動脈の血圧波形と血流波形から非侵襲的にモニタ可能なシステムを開発した。

F. 健康危険情報

なし

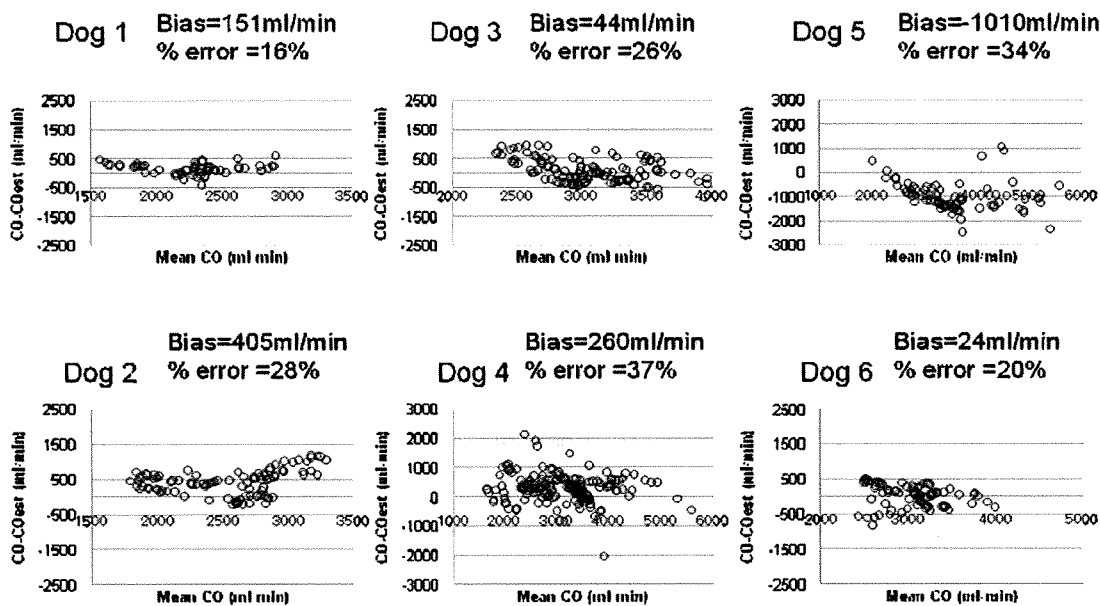


図4 心拍出量の推定精度

G.研究発表

G-1.論文

上村和紀, 杉町勝, 砂川賢二. 急性心不全におけるコンピュータ制御による包括的な循環管理 医学のあゆみ 232(5); 564-569, 2010.

H.知的所有権の取得状況

上村和紀, 神谷厚範, 杉町勝, 砂川賢二. 發明等の名称: 心疾患治療システム ロシア特許登録 (登録番号 2373960) 登録日 2009年11月27日

G-2.学会発表

1. 上村和紀, 稲垣正司, 清水一夫, 根本和人, 杉町勝. 除細動器・心臓再同期装置に組み込み可能な、心拍出量モニターシステム 第48回日本生体医工学大会 2009年5月24日 東京
2. 上村和紀, 鄭燦, 李梅花, 杉町勝. 迷走神経を、3日間電気刺激するだけで冠再灌流された心筋梗塞後の心臓リモデリングを改善できる 第48回日本生体医工学大会2009年5月24日 東京
3. 上村和紀, 杉町勝, 砂川賢二. 心臓機能と循環の統合的理解の進歩—コンピュータ制御が可能になった血行動態と心臓エネルギー代謝— 第30回日本循環制御医学会総会 2009年6月12日 鹿児島
4. 上村和紀, 杉町勝. Peak systolic mitral annulus velocity depends on status of ventriculo-arterial coupling. 第74回日本循環器学会総会・学術集会 2010年3月6日 京都

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発
バイオニックナノインプラント・ナノペーシングシステムのための情報通信技術の研究開発

分担研究者 河野 隆二（横浜国立大学 教授）

研究要旨：

本報告では、ナノテクノロジーを用いた医療の新しい分野であるナノメディスンにおける分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療のための無線情報通信技術の研究成果をまとめた。ボディエリアネットワークのための医療用通信に特化した通信方式の開発、およびウェアラブルデバイス間ネットワークの通信に適した通信方式および、電磁波を利用した温熱治療（ハイパーサーミア）についても検討を行ったので、合わせて報告する。

A. 研究目的・背景

本研究では、ナノテクノロジーを用いた医療の新しい分野である分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療のための無線情報通信技術の基盤技術を開発することを目的とする。本研究は主に体内通信及び、病院内における無線通信に対して本研究室で進めてきている研究成果をまとめたものである。バイオニックナノメディスンにおける無線通信における通信環境は2つ考えられる。その内の1つである体内通信として仮定しているのは、心臓ペースメーカーのように体内に装置を複数個置いて、それら装置間の通信を示すものである。特に、心不全患者の症状が発症した場合、それをすぐに検出し、通信を行わねばならない。この通信の信頼度を向上させることによって従来に比べて患者の健康を保つこと、またはより効果的に監視することが可能となる。また、装置が無線となってそれぞれを線で結ぶ必要が無い。もう1つは体外通信である。これは体内の装置と体外の装置の通信である。これは

病院内において患者の様子を常にチェックする上で必要なことと思われる。すなわち、体外装置が複数の患者の体内装置に対して無線アクセスする事でそれぞれの患者を同時に監視することが出来る。これは特に有線における場合と異なり、適応範囲、適応患者数が大幅に増えることが予測される。また、医療用無線通信であることを考慮すると一般の無線に比べてさらに信頼性の高い通信が要求される。

以上の課題に対して従来の無線通信の技術を応用することが比較的簡易なアプローチとして考えられる。本報告書ではこのアプローチを選択する。

まず、センサ機能を搭載した超小型無線通信機器(以下ノード)を生体内に複数埋め込み、各ノードでセンサネットワークを形成し、生体内情報の取得や体外の受信機への情報の送信などを行う場合において検討する必要がある。

さらに、近年注目を集めているウェアラブル WBAN(Wireless Body Area Network)で

は、インプラントではなく体表に装着したデバイス間の無線通信を考えるが、常時体に装着することが考えられるため長時間の稼動が可能であることが望ましく、さらに、応用的な利用を考慮すると高速な通信が必要になる。またウェアラブル WBAN では、長時間の通信を行うという前提から熱的影響を SAR(Specific Absorption Rate/比吸収率)により考慮する必要がある。

B. 研究方法概略

上記に示した課題に対して、現在、特に注目されている通信技術である Ultra Wide Band (UWB)無線を用いて検討を行う。通信を行う際の人体への影響として、熱効果を考慮した通信方式の評価を行う。さらに、元来高い測距精度を持つ UWB を用いた位置推定方式を生体に適用させるために、生体での電波伝搬を考慮した方式の検討を行っていく。

よって本報告は、UWB 無線通信に基づき、生体への熱影響を考慮した通信方式の検討、および体内埋め込みデバイスの位置推定方式の検討により構成する。その中でも個別に問題となりうる事項をとりあげその解決策を示していく。

UWB 通信は最近の無線通信分野において最も注目を浴びている技術である。メリットとしては超高速伝送が可能であること、非常に性能の高い測距が可能であること、パルスを用いて通信を行うためハードウェア的に簡素に実現できること、さらにキャリアを用いずにパルスを用いるため低消費電力で通信が可能となる通信方式である点が挙げられる。生体への熱影響を考慮した通信方式は、電磁波が人体に与える影響として、熱効果に着目し、送信した信号による発熱を議論するために、安全基準を定め、それに基づいた評価モデルを設定する。このモデルに従い、通信方

式の比較を行う。

体内埋め込みデバイスの位置推定では、UWB 方式を用いた TOA (Time Of Arrival) 方式の位置推定を行う。しかし、生体内においては組織ごとに伝搬速度が異なってくることに加えて、組織が複雑に存在しているために部位によって伝搬速度が異なってくるといった特徴があるために、TOA 方式での位置推定を行う場合には体内における伝搬速度を推定する必要が生じる。そこで、本研究では体内の伝搬速度を推定することで TOA 方式による位置推定の検討を行う。

C. 研究結果および考察

C-1. 物理層における誤り制御法の検討：医療用における Hybrid ARQ と非医療用における FEC を使用した通信方式

C-1-1. 個別目的

ボディエリアネットワークは複数の通信が人体周辺の同一時刻、同一場所において行われるものであり、それぞれの必要条件を保証する必要がある。非医療用通信において、断続的なデータストリーミングを行う間、医療用通信が干渉波に強く高信頼、高セキュリティであることが必要とされる。

C-1-2. 医療用、非医療用アプリケーションの要求を満たす提案：hybrid ARQ と FEC 通信方法

速度が要求される非医療用、信頼度が要求

表 C-1-1. QoS Requirement

Devices	Medical	Non-medical
Main usage	Storage medical data	Healthcare, Games, Emergency call
Bit error rate	$\leq 10^{-6}$	$\leq 10^{-3}$
Data rate	100k-10Mbps	1-10Mbps
Key requirement	Reliability	Latency

される医療用、これらの両方の条件を満足させるため、医療用、非医療用での誤り制御法を検討する。非医療用に関しては FEC(Forward Error Correction)方式を用い、医療用に関しては Hybrid ARQ (Automatic Retransmission Request)方式を用いることを提案する。FECにおいては、情報シンボルにおいて、チャネルノイズと受信機での干渉に対して、送信機で誤りを検出し、訂正するための誤り訂正符号をチャネル情報に応じて付加する。Hybrid ARQ とは、FEC と ARQ のコンビネーションであり、受信時において、復号処理およびエラー検出と訂正が行われる。そして、もしエラーが検出されたが訂正できない場合は、正しい信号が受信できるまで再送要求を出すという処理である。

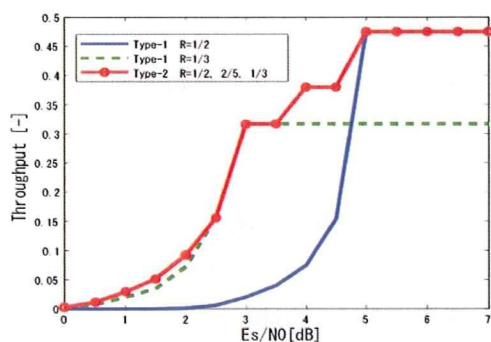


図 C-1-1. Type 1&2 のスループット : SNR に応じた Hybrid ARQ の結果 (modulation: BPSK, channel: AWGN, code rate: 1/2, 2/5, 1/3)

Hybrid ARQ の Type1 は同一の符号により再送し、Type2 はチャネル状態に応じてその都度符号を変更する。提案法において、本検討では Incremental Redundancy 法を使用する。これは再送ごとに誤り訂正符号を長くし、段階的に訂正能力を上げていく方式である。

C-1-3 シミュレーション検討方法

提案する誤り制御法は医療用か非医療用に応じて Hybrid ARQ とシンプル FEC を使い

分ける。更に、この使い分けは同一のデバイスにおいて行うことが可能である。医療用デバイスユーザーはスループットを犠牲にして信頼性が高い方式を用い、非医療用デバイスユーザーはディレイが少なくスループット優先の方式を使用するものとする。

スループット効率は $\eta = (1 - PER) \times K / N$ の式で表される。PER はパケットエラー率で、 K と N はそれぞれビット長と総送信ビット長を表している。スループット効率とは非エラー通信の平均を表している。医療用は、符号化によりパリティビットが送信されるのでデータレートはビットレートと同一にはならない。非医療用通信のため、データレートはビットレートと同一になる。比較対象として、畳み込み符号(符号化率 1/3)との比較を行う。シミュレーション諸元を以下に示す。

C-1-4 シミュレーション結果

図は Hybrid ARQ と FEC と比較した場合

表 C-1-2. 誤り訂正符号の性能評価

Simulation Specification

Channel	IEEE802.15.6 CM3 (on-body to on-body)
Mod demod	2PPM, Energy detection
Pulse shape, duration	Modulated RRC, 2nsec
Bit rate	2Mbps
CRC codes	CRC-CCITT (parity bits length=16bits)
FEC	GF(2 ⁴), (15, 7)RS codes, code rate=0.467. GF(2 ⁵), (31, 15)RS codes, code rate=0.484. Concatenated with Parent code rate 1/2, constraint length 3, Systematic RCPC codes
Decoding	Bounded distance decoding Hard decision Viterbi decoding
Block length	300 bits (containing CRC codeword)
Max number of retransmission	RS-based:1, concatenated-based:1,2,3

の BER とスループットの評価である。提案法である医療用では、非医療用に対して 3dB も案誤り制御法では医療用では最大 1Mbps、非医療用では最大 2Mbps の通信速度を達成している。符号化率 1/3 の場合、スループットが約 30%に劣化する。

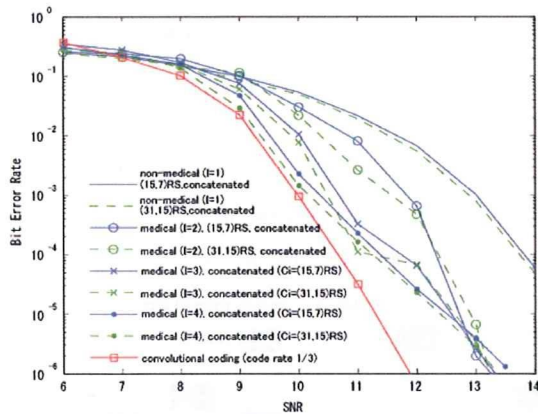


図 C-1-2. 医療用と非医療用での BER 評価 (CM3)

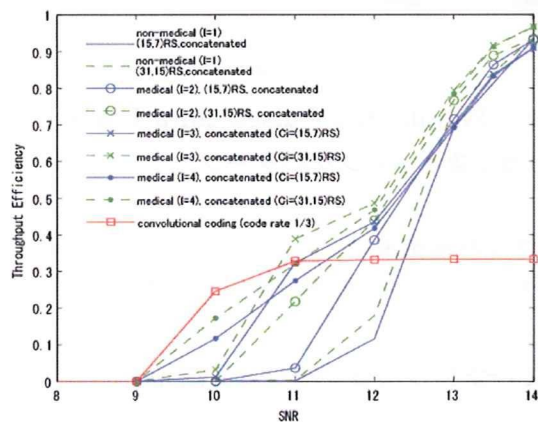


図 C-1-3. 医療用と非医療用でのスループット評価 (CM3)

C-1-5 結論

本検討では、心不全患者などに代表される医療用通信において、信号誤り発生時において再送制御を行う Hybrid ARQ を用いた送信によって、信頼度を高めた通信を行うことが可能とした。医療用の提案方式は非医療用に比べ、BER が 3dB 向上していることが確認できた。

C-2. 医療用・非医療用ウェアラブルボディエリアネットワークに適した UWB 無線通信方式に関する研究

C-2-1. 個別目的

ウェアラブル WBAN(Wireless Body Area Network) は、体表に装着された端末によって健康状態のモニタリングなどを行うヘルスケア応用やハンディキャップ補助応用など、健康及び医療支援分野をはじめとした医療用の使用法、また、ゲームや音楽などエンターテインメントに用いる非医療用の 2つの用途がある。そして、標準化にあたり、この 2つの使用法が両立できる方式が求められている。医療用の使用法では、信頼度の高い通信が要求され、非医療用として用いる場合には、高速通信が可能であることも求められる。本研究では、狭帯域通信システムからの干渉を低減できる Chirp-on-UWB 通信方式と、WBAN のユーザからの干渉を低減できる DS-UWB 通信方式とを組み合わせた Pulsed Chirp UWB 無線通信方式を提案し、この要求を実現する。高信頼度な通信を実現するために、使用周波数をサブバンド化し、ホッピング系列を用いて送信波形を作成し、そしてその送信波を同じデータで並列送信することで高信頼度な通信を実現する医療用の方式、また、同じように複数データで並列送信することで非医療用の高速通信方式も実現する。

C-2-2. Pulsed Chirp UWB 方式

提案する Pulsed Chirp UWB 方式は、使用周波数帯域を分割し、その分割された周波数帯に合わせて、系列によりチャープの傾きの正負を決定してパルスをチャープさせる。そして、それぞれのチャープパルス波形を直接拡散する方式である。使用周波数帯を決定する方法として、ホッピング系列を用いることで使用周波数帯の衝突を避け、直接拡散を行うことでさらなる特性改善を狙って作成を行

った。今回ホッピング系列として RS(Reed-Solomon)系列を用いた。具体的には次の式の通りである。

$$f(t) = \sum_{j=0}^{N_s-1} m_{i,j}(s_{i,j}(t - jT_f))$$

($c_{i,j} = 1$ の時 $m_{i,j} = 1, c_{i,j} = 0$ の時 $m_{i,j} = -1$)

この時、 $C_{i,j}$ はユーザ I に割り当てられた PN 系列であり、 N_s は PN 系列の系列長である。また $S_{i,j}$ はユーザ I の j 番目の Chirp パルス波形である。また、使用する周波数帯を分割した周波数サブバンドを f_1, f_2, \dots とすると、

$$f_{user i} = (f_{ni(1)}, f_{ni(2)}, \dots)$$

となる。この時、 $f_{ni(1)}$ は user I に割り当てられたホッピング系列における 1 番目の値のサブバンドを意味している。

このようにすることで、周波数帯での衝突を避け、直接拡散することにより多くの user に対応することができる。1 ユーザあたりが使用するサブバンド数により、single hop 方式と parallel hop 方式の 2 方式を提案した。

C-2-2-1. Single hop 方式

Single hop 方式の周波数分割とホッピングパターンの例を図 C-2-1 に示す。この方式では、1 ユーザが 1 タイムフレーム中に 1 つのサブバンドを使用する。1 つのサブバンドを使用するため、他の BAN ユーザの増加にともなう干渉ピコネット数の増加に対して、干渉を受ける割合が小さくなる。その一方、通信速度をあげるためにはパルス送信間隔を狭

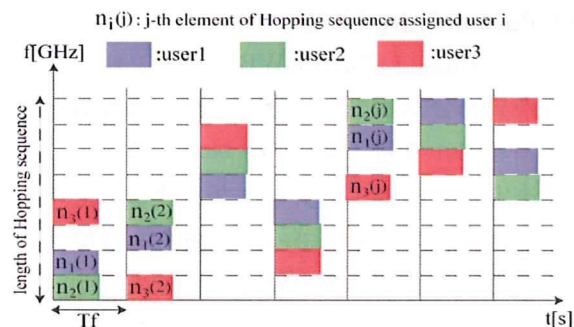


図 C-2-1. Single hop Pulsed chirp UWB 方式の周波数ホッピングパターン

める必要がある。

C-2-2-2. Parallel hop 方式

Parallel hop 方式の周波数分割とホッピングパターンの例を図 C-2-2 に示す。この方式は、1 ユーザが 1 タイムフレーム中に複数のサブバンドを使用する。複数のサブバンドを使用するため、医療用として高信頼度の通信の実現、さらに非医療用の高速通信をサブバンドで並列送信するデータを変更するだけで実現できる。その一方、干渉ピコネット数が増えたとき、複数のバンドを使用しているため、与干渉、被干渉ともに増加する。

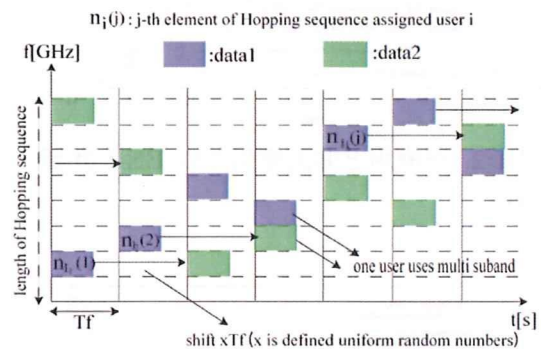


図 C-2-2. Parallel hop Pulsed chirp UWB 方式の周波数ホッピングパターン

C-2-3. 性能評価結果

表 C-2-1 に、今回の性能評価に用いたシ

表 C-2-1. シミュレーション諸元

Pulse shape	Root raised cosine roll-off pulse(roll-off rate 0.6)
Bit rate	Medical:1Mbps Non-medical:3Mbps
Frequency Band	3.2 - 4.8GHz
Sampling interval	0.08[ns]
No of coexisting BAN nodes for medical and non-medical use	8
Type of UWB	Pulse Duration
DS-UWB using Gold sequence with length 7	0.75ns
Proposed Pulsed Chirp UWB with FH using RS code with length 8	3.0ns
Channel model	15.6BAN CM3

ミュレーション諸元を示す。チャネルモデルは、IEEE 802.15.6 の CM3 を用いた。図 C-2-3 に Pulsed Chirp UWB 方式と DS-UWB、Chirp on UWB 方式の比較評価を示す。従来の2方式と比較して、高 SIR 領域での特性改善が確認できた。図 C-2-4 に干渉ピコネット数を変えた場合の single hop 方式, parallel hop 方式の特性を示す。干渉ピコネット数が3のときに、Parallel hop 方式に 1dB 程度特性改善が得られる。また、図 C-2-5 に干渉ピコネット数の違いによる parallel hop 方式の性能比較を示した。この図から、Parallel hop 方式は干渉ピコネット数が少ないときに特に性能改善効果が得られることがわかる。

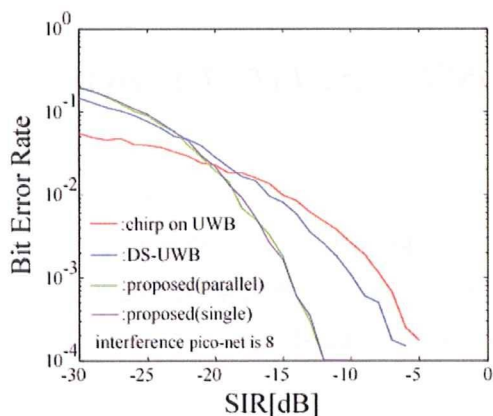


図 C-2-3. BER 特性評価(Pulsed Chirp UWB 方式、DS-UWB 方式、Chirp on UWB 方式)

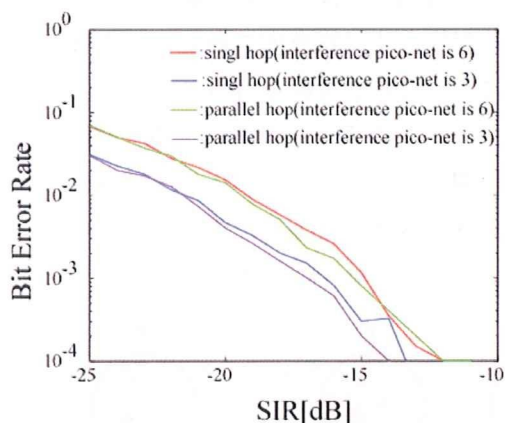


図 C-2-4. 干渉ピコネット数の違いによる BER 特性比較(Single hop 方式、Parallel hop 方式)

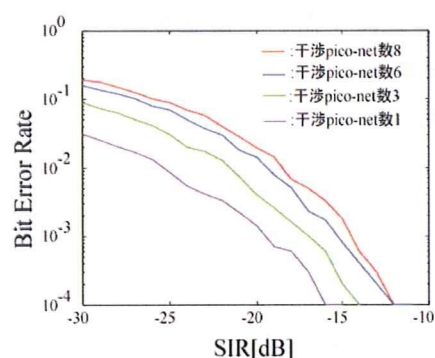


図 C-2-5. 干渉ピコネット数の違いによる BER 特性比較(Single hop 方式、Parallel hop 方式)

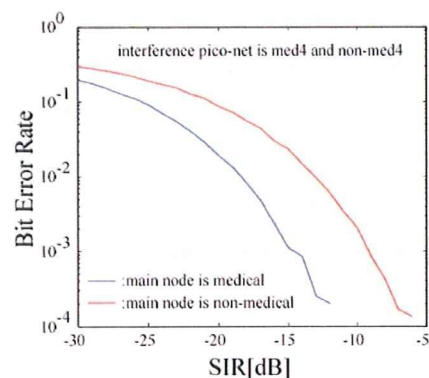


図 C-2-6. 干渉源が医療用、非医療用の混在環境のときの BER 特性

図 C-2-6 に、干渉源が医療用と非医療用の両方が存在した場合の特性を示す。特別な対策をする必要なく受信方法さえ変更すれば混在環境でも通信可能であり、また、医療用の特性が混在環境によって大きく低下することがないことがわかる。

C-2-4. 結論

ホッピング系列を用いた Pulsed Chirp UWB 方式により、高信頼度な可能であることを確認した。また、複数のサブバンドを使用することで医療用の高信頼性通信と、非医療用の高速通信を両立する方法を提案し、既存の DS-UWB 方式、Chirp-on-UWB 方式よりも特性が改善されることを示した。

C-3. 時間反転波を用いた電磁波ハイパーサーミアの研究

C-3-1. 個別目的

現在、日本での死亡原因で1位であるのはガンによるものである。特に女性の場合は乳ガンによる死亡率の上昇は近年顕著になってきており、年々増加傾向にある。

ガンに対する治療方法としては手術、抗がん剤、化学療法と様々であるがいずれも人体への侵襲性は大きいものである。患者のQoL (Quality Of Life)を向上するという観点からの治療方法は非常に重要であり、そのため侵襲性の低い治療法の要求は高いものである。

そこで最近ではハイパーサーミアと呼ばれる温熱療法が注目されている。そこで、電磁波を用いたハイパーサーミアに注目し、焦点を集中させる手法として時間反転波を用いてその評価・解析を行った。

C-3-2. 個別方法

ハイパーサーミアとは、ガン細胞が正常細胞に比べて血流量が少なく、42.5[°C]以上という正常細胞に比べて低い温度で死滅するという特徴を利用した治療方法である。しかし現在実用化されている方法としては、正常細胞も含めた広範囲を加温する方法であり、侵襲性は高いものである。これに対しガンのみが温まり、他の正常細胞には影響が少ないようにする方法が求められている。

そこで、ガンに対して集中的に電磁波を集中させる方法として時間反転波という方法がある。これは体外の一つのアンテナよりパイロット信号を送信する。その信号は乳房内を伝搬し、ガンによって散乱される。その後方散乱波を体外に設置した送受信点で受信する。この受信波に対して時間反転処理を行って再送信する。これによって送信された時間反転波は媒質内を逆伝搬し、散乱が最も強く生じ

た点に対して電磁波が集中する。この方法を採用し、実際のガンに送る場合での影響について解析を計算機シミュレーションによって行った。

C-3-3. 温度上昇の評価方法

SARは電磁波による人体への影響を表す指標であり、次の式で表される。

$$SAR = \frac{\sigma}{\rho} E^2 [W/kg] \quad (1)$$

さらに、このSARの分布を用いて温度上昇を評価するために次に示す生体熱輸送方程式を用いる。生体熱輸送方程式は以下の式で表すことができる。

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \kappa \nabla^2 T - \rho \rho_b c_b F (T - T_b) + \rho SAR \quad (2)$$

(2)式において、 T : 温度[°C]、 t : 時間[s]、 ρ : 生体組織の密度[kg/m³]、 c : 生体組織の比熱[J/kg°C]、 κ : 生体組織の熱伝導率[W/m°C]、 F : 血液の流量率[m³/kg/s]を表す。

C-3-4. 焦点形成方法について

焦点形成方法として時間反転波という方法を採用する。時間反転波について説明する。

この焦点形成方法は媒質内で散乱された後方散乱波について時間反転を行うことによりマッチドフィルタの原理と同様に空間、時間について相関を取っているというように考えられ、最も強く散乱した地点に電磁波が集中するものである。その手順を次に示す。

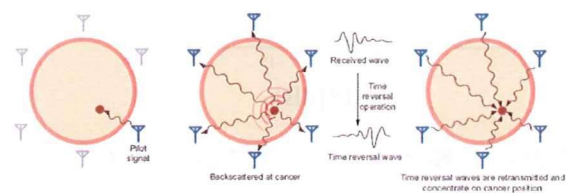


図 C-3-1. 時間反転波の手順図

しかし時間反転波には時間反転した際に位相は補償されるが減衰は補償されないという欠点がある。生体は分散性の減衰の特性がある媒質である。よって生体にそのまま時間反転を適用すると減衰によって結果が悪化してしまう。そのため減衰を補償する方法を用いる。

減衰補償方法として生体での減衰をまず推定する。実際には生体の減衰量はわからないために平均の電気定数を用いて推定を行う。この推定した減衰量の逆特性をかけることによって補償を行っている。実際には補償は周波数領域で行い、短時間フーリエ変換をもちいて周波数領域に変換を行う。短時間フーリエ変換を行うことによって簡易な時間依存のフィルタとなっている。以下に減衰補償のブロック図を示す。

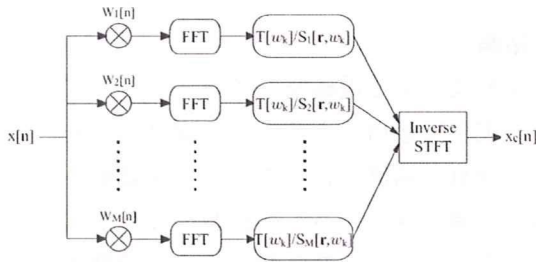


図 C-3-2. 減衰補償のブロック図

このモデルのように時間反転波を伝搬させ、減衰補償を行って時間反転波をFDTD法による電磁界解析シミュレーションを行うことによってモデルの電界分布を算出し、それよりSARおよび温度分布を算出して評価を行っていく。

C-3-5. 研究結果

C-3-5-1. 単一のガンの場合について

構造が比較的体内では簡易であるということから、モデルは乳がんを模したものとし、それぞれの媒質は均一媒質としてシミュレーションを行い、シミュレーションモデルは以

下のようにした。

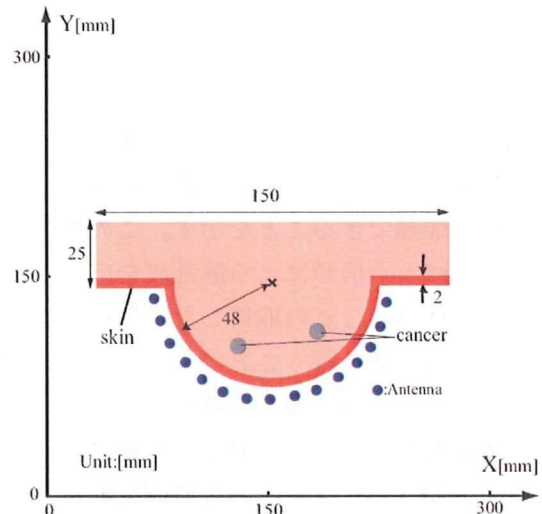


図 C-3-3. 乳癌シミュレーションモデル

今回の場合はガンの中心は(329, 339)とし、ガンの直径は4mmとした。このときの温度分布の結果について示す。

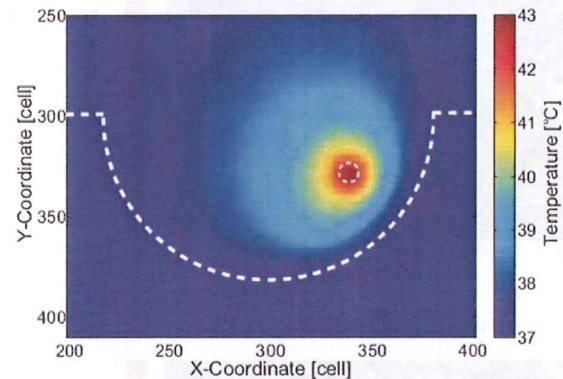


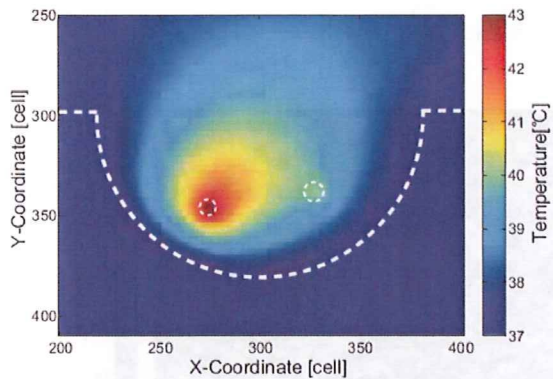
図 C-3-4. 時間反転波による温度分布

結果から、がん部分では要求される温度である 42.5[°C]以上ということが達成できているということがわかり、さらにその他の正常部位においては 44[°C]以下となり温度上昇による影響が少ないということがいえる。

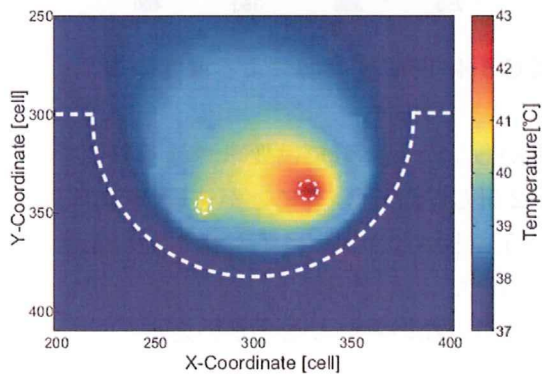
C-3-5-2. 複数のガンの場合について

またモデルに複数のガンが含まれる場合についても検討を行った。複数のガンが含まれる場合にはそれぞれのガンからの散乱波が合

わせて到来するためにガンからの散乱波を分離してやるという操作が必要となる。そこで特異値分解を応用した DORT と呼ばれる手法を適用し、さらに送信点の選択も行った DORT based antenna selection method という方法を提案し、正常細胞への影響を低減してがん細胞を加熱できることを示す。この提案手法はパイロット信号による散乱波を応答行列によって取得し、この取得した応答行列に対して特異値分解を行うことによってそれぞれの散乱点からの散乱波を分離する。この分離した散乱波をそれぞれの対応する癌に近い 7 点から送信することによって時間反転を行う。この方法によってそれぞれのガンに対して焦点を集中させるということが可能となる。



(a) 左側のガンについて



(b) 右側のガンについて

図 C-3-5. 複数がんの場合の温度分布

以上のように複数のガンの場合に対しても提案手法を用いることによってそれぞれのガ

ンに対して温度が集中させられることがわかる。

C-3-6. 考察

時間反転波を用いた電磁波ハイパーサーミアについて減衰の補償を行うことによって温度上昇が得られることを確認し、補償を行わない場合に比べて正常細胞への影響が少なくなることがわかった。さらに複数の場合については提案手法を用いることによってそれぞれのガンに対して焦点が集められることを確認し、それぞれに対して焦点を集中させられることを確認した。

実際に実現されていく上での今後の検討課題としては、まずは実験を行い、本当の人体での影響を見るという必要はある。さらに乳がんのみを対象としているために他の部位への適用を考えるとということがあげられる。

C-3-7 結論

時間反転波による電磁波ハイパーサーミアについて実際に適用できるという温度分布を得られ、減衰の補償を行うことで正常細胞への影響を低減できた。さらに複数のガンが含まれる場合においても散乱波をうまく分離することで侵襲性をおさえ加温を行えるということがわかった。

D. 健康危険情報

なし

E. 研究発表

E-1. 論文

- (1) Keisuke Sodeyama, Koji Ishibashi, Ryuji Kohno. "An Analysis of Interference Mitigation Capability of Low Duty-Cycle UWB Communications in the Presence of

Wideband OFDM System” Wireless Personal Communications Journal, Springer, Online First, DOI: 10.1007/s11277-009-9713-4 (2009-04) 査読あり

- (2) Haruka Suzuki, Marco Hernandez, Ryuji Kohno. "Hybrid ARQ Error-Controlling Scheme for Robust and Efficient Transmission of a UWB Body Area Network" IEICE on Communications, Vol.E93-B, No.04, Apr. 2010 (accepted) 査読あり

E-2. 学会発表

E-2-1. 査読付き国際会議論文

- (1) Hideaki Miura, Ryuji Kohno. "Frequency Dependent Dispersion Compensation Method of Electromagnetic Waves Hyperthermia Using Time Reversal Waves" The 6th Conference of Asia Pacific Association for Medical Informatics 2009 (APAMI 2009), Hiroshima Japan, pp. P-65 (2009-11).
- (2) Hideki Mochizuki, Masayuki Hayashi, Ryuji Kohno. "Study on Medical and non-Medical UWB Transmission Schemes in Wearable Body Area Network" The 4th International Symposium on Medical Information and Communication Technology (ISMICT 2010), Taipei, Taiwan (2010-03)
- (3) Haruka Suzuki, Marco Hernandez, Ryuji Kohno. "Hybrid ARQ

Error-Controlling Scheme for Robust and Efficient Transmission of a UWB Body Area Network" The 4th International Symposium on Medical Information and Communication Technology (ISMICT2010), Taipei, Taiwan (2010-03)

E-2-2. 研究会・国内シンポジウム論文

- (1) 鈴木晴香, 林雅之, 河野隆二. "医療・非医療用ボディアエリアネットワークに適した Hybrid ARQ Type2 誤り制御法" A-5-11, 電子情報通信学会ソサイエティ大会, (2009-09) 査読無し
- (2) 望月英希, 河野隆二. "WBAN に適した高信頼度医療用通信方式の研究" A-5-10, 電子情報通信学会ソサイエティ大会, (2009-09) 査読無し
- (3) 三浦英朗, 河野隆二. "時間反転波による電磁波ハイパーサーミアの減衰補償法の検討" A-5-12, 電子情報通信学会ソサイエティ大会 2009, (2009-09) 査読無し
- (4) 望月英希, 林雅之, 河野隆二. "WBAN環境下における医療用・非医療用 Pulsed Chirp UWB方式の特性評価" 第32回情報理論とその応用シンポジウム (SITA2009), 山口, pp.787-792 (2009-12) 査読無し
- (5) 三浦英朗, 河野隆二. "複数のガンがある場合の時間反転波による電磁波ハイパーサーミアについての検討" 第3回医療情報通信技術研究会 (MICT), no.3, pp.19-26 (2010-01) 査読無し
- (6) 鈴木晴香, Marco Hernandez, 河野隆二. "UWB無線通信を用いたウェア

ラブルボディアエリアネットワークの
ためのHybrid ARQ による誤り制御
に関する検討” 電子情報通信学会総
合大会 2010, 東北大学, 仙台,
(2010-03) 査読無し

E-3 新聞報道

なし

F. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
平成 21 年度分担研究報告書

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発
バイオマイクロ燃料電池の開発

分担研究者 西澤 松彦（東北大学大学院工学研究科 教授）

研究要旨：

分散型ナノ植え込み機器の駆動電源として、生体内埋め込み型の「バイオマイクロ燃料電池」の研究開発を行っている。最終年度は、よりシンプルかつ出力性能に優れた電極を作製するため、酵素修飾および電極構造の改善を行った。すなわち、グルコース酸化に用いられるメディエータを介さない酵素電極(アノード)、酸素供給の高効率化に向けた空気極(カソード)を作製したことにある。また、電池寿命を改善すべく、自動的に時差発電を行えるシステムの開発を行った。本システムを用いることで、電池の長寿命化に成功した。最後に、血管および皮下の血液を用いて発電を試みるための針型電池の試作を行った。血液における発電は、電極性能を劣化させる様々な因子(アスコルビン酸、尿酸、免疫・炎症反応に伴うタンパク質)が含まれるため、生体適合性の高い分子で電極を被覆する必要があった。また、針電極の要求仕様として、金属材料のような高硬度が刺入の際に求められるが、それと同時に血中成分との反応を防ぐための金属針の絶縁が求められた。上記の課題を克服することにより、血液発電型電池としての性能を改善することに成功した。

A.研究目的

本研究は、生体内で長期使用が可能なグルコース/酸素型のバイオ燃料電池の構築を目的としている。特に生体毒性が懸念される物質を一切使用しないことを開発方針とする。昨年度までに、電池構成、電極の表面処理、時差発電システム、自動直列化システムの検討を行った。これにより、電池の完全有機物化や電極表面の不活性化、安定化の指針となるような結果を得た。

最終年度は、これまで培った検証結果を踏まえ、以下3点について取り組んだ。

- ① アノード・カソード電極性能の改善
- ② 時差発電機構における時差間隔の制御

③ 針型電極における表面処理

B. 研究方法

B-1. アノード・カソード電極性能の改善

(1) GDH/NAD⁺/KB 修飾電極(アノード)

本実験では、電極酵素に用いたグルコースデヒドロゲナーゼ(GDH)のグルコース酸化を評価した。GDHは、分子量が28kDaと小さく、電極への電子授受に対し有利に働くが、GDHがグルコースと反応を行うためには、補酵素であるNAD⁺を必要とする。一般に、このNAD⁺はグルコースの酸化エネルギーによってNADHへとすぐさま変えられるため、電極ではこのNADHからの酸化電子を検出さ

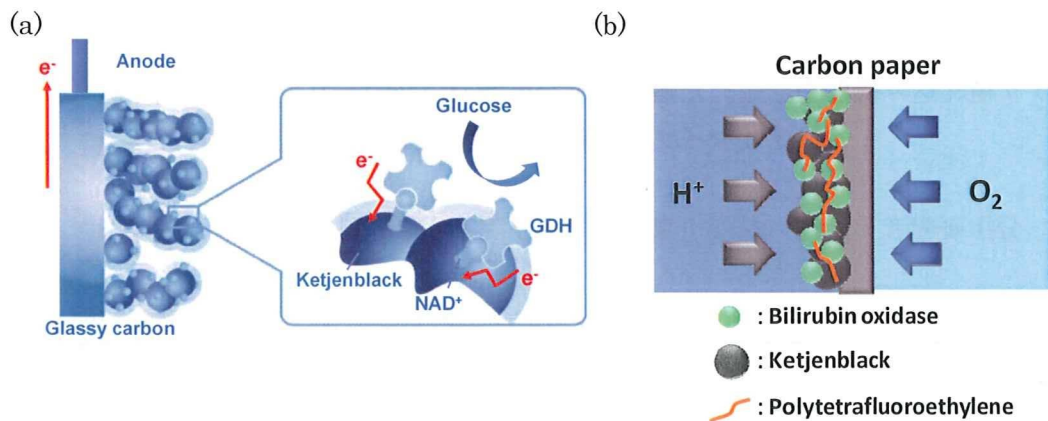


図 B-1 酵素電極(アノード)および空気電極(カソード)

れる。しかしながら、この NADH の酸化は、過電圧を要するため、電池として電圧を稼げないという欠点があった。この過電圧を改善するために、当研究室では Vitamin K3 および Diaphorase のメディエータが使われた。これらのメディエータは、安全かつ安価なものであるが、電極構造を複雑化するという新たな問題が生じた。ここでは、電極構造をよりシンプルにすることを目的として、メディエータを使わない酵素と補酵素のみで構成された酵素電極を作製することを研究目的とする(図 B-1(a))。本研究では、酵素電極の作製方法、また電極としての性能をサイクリックボルタメトリーを用いて評価する。

(2) BOD/KB 修飾空気電極(カソード)

本実験では、大気中酸素を燃料に利用した空気電極の作製を行った(図 B-1(b))。カソード上に固定された酵素は、酸素を水へと還元する。溶液中の酸素の供給は、濃度 2~4 mM、拡散速度 $2 \times 10^{-5} \text{ cm}^2/\text{s}$ で制限される。一方、大気中の酸素は、濃度・拡散速度(濃度 10 mM、拡散速度 $2 \times 10^{-1} \text{ cm}^2/\text{s}$) 共に多くなるため、供給量を大幅に増やすことができる。ここでは、溶液中と大気中酸素を利用した際の電極性能の比較と効率的に大気中酸素を電極上で獲得するための電極構造に関して報告する。

B-2. 時差発電機構における時差間隔の制御

図 B-2 に時差発電システムを示す。本システムは、単セルにおける出力低下のタイミングに合わせて、次々と保存状態の電極を露出させることにより、デバイスから基準値以上の安定な電力を供給することを目指して設計された。保存電極の露出機構は、分解性フィ

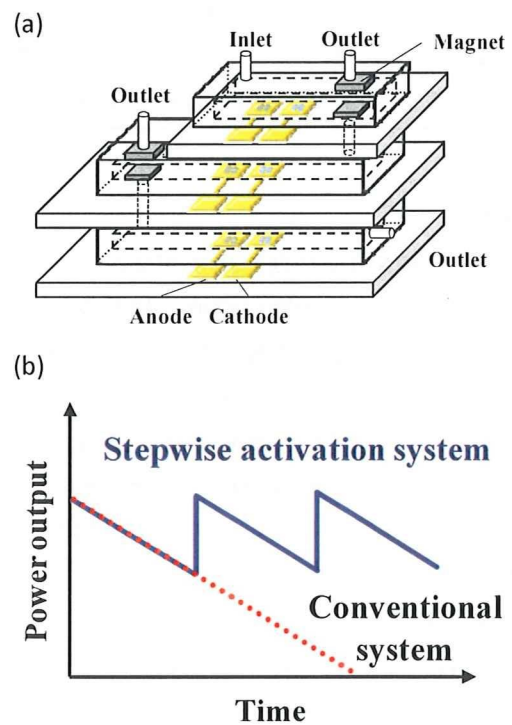


図 B-2 時差式発電システム

ルムの分解速度を制御することで、自動的に開放されるシステムを構築した。本研究では、材料の種類、分子量、構造をパラメータとして、開放までの時間を制御した。最後に時差発電による出力の安定化を評価した。

B-3. 針型電極の表面処理

埋め込み電源に要求される生体適合やデバイスへの血液採取は、電池出力同様、重要な課題である。本実験では、上記の課題を解決する針型電極の試作を行った(図 B-3)。市販の使い捨て針の先端内壁に対して、酵素をこれまでと同様の方法にて固定した。先に説明したように、針の絶縁および生体適合性の高分子を用いて針の被覆を行った。針型電極は、先端半径が小さく、電極面積を稼ぐことが困難とされるが、電極をアレイ化することで解決されると考えている。本針型電極を用いて、血清中で発電した試験結果を報告する。

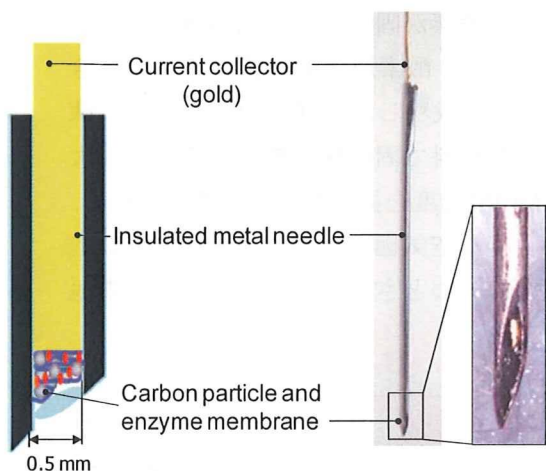


図 B-3 針型電極

C. 研究結果と D. 考察

C-1. 電極性能

(1) アノード評価 GDH は、グルコースの酸化と共に補酵素である NAD^+ を NADH へと還元する。従って、連続的にグルコースの酸化を電極で行うためには、 NAD^+ への回復が必

要となる。そこで、酵素を修飾する前に KB 電極での NADH 酸化を評価した。

図 C-1-1(a) にサイクリックボルタメトリーを用いて測定した NADH 酸化の電流・電位曲線を示す。本測定は、 1 mM NADH 溶液中で、異なるワーキング(GC 電極, KB 修飾電極, 活性化した KB 電極)を用いて行った。通常、 NADH の酸化は、図 C-1 (inset) に示されているように、過電圧(0.4 V vs Ag/AgCl)を必要となり、また最大電流は 6 nA と小さい。この問題に対し、我々は KB を電極表面に修飾することで、電流値の問題を解決した。また、KB 表面を混酸処理することで、過電圧の問題を解決した。結果、従来の GC 電極と比較して電流値を 10 倍大きくさせることに成功し、なおかつ酸化電位をトータル 0.5 V 負にシフトさせることに成功した。

続いて、この電極に対して酵素を修飾した電極でのサイクリックボルタモグラムを示す。グルコース濃度の増加と共に、酸化電流は増

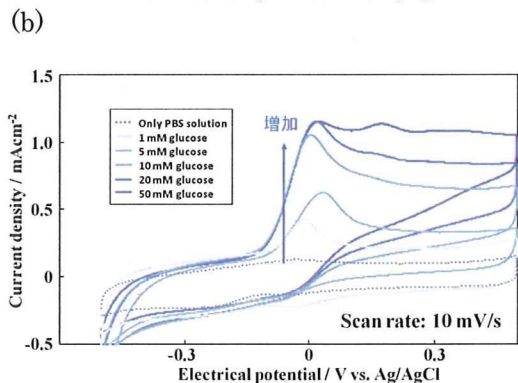
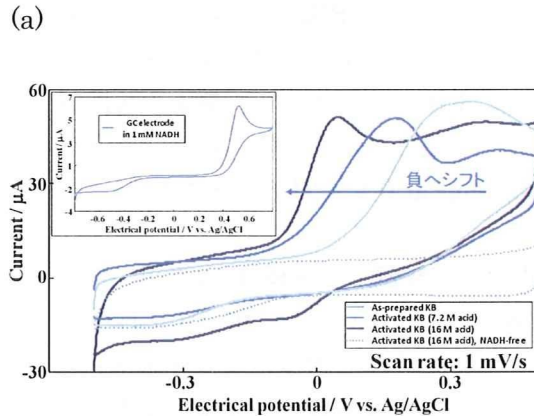


図 C-1-1 (a) NADH 酸化曲線, (b) グルコース酸化曲線

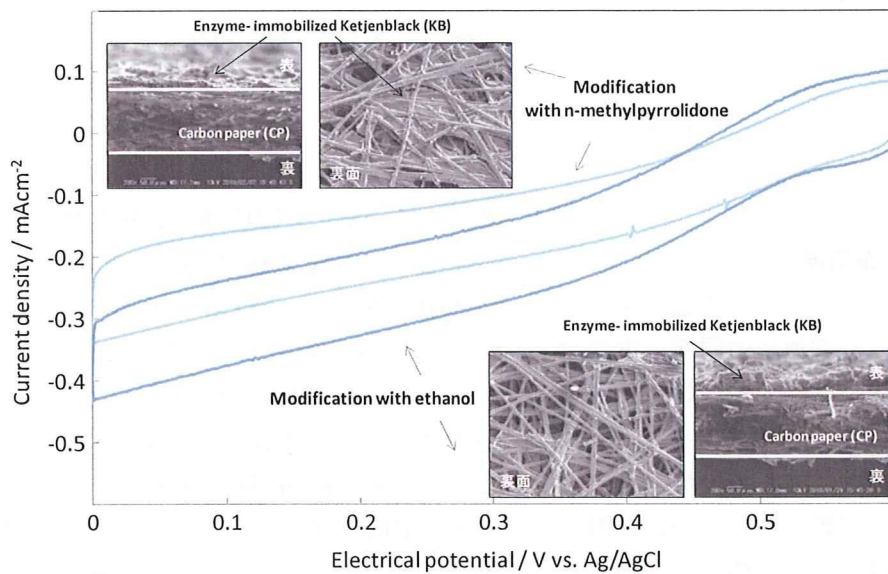


図 C-1-2 異なる溶媒で BOD/KB 修飾した空気極の特性

加し、20 mM 以上で飽和する。また 20 mM 以上の濃度では、正電位側に新たなピークが検出されるが、これは図 C-1 に示された低濃度条件下で酸処理されたサイトでの酸化ピークを反映していると考えられる。また、グルコースを含まない PBS 溶液に酵素修飾電極を浸漬すると、酸化ピークは検出されないことから、電極表面に固定した酵素の活性が維持されていることがわかる。最大電流として、11 mA/cm² at 0 V を得ることに成功した。

(2) カソード評価 空気極は、大気中からの酸素、溶液からのプロトン、酵素の活性中心からなる気体・液体・固体の三相界面を構築する必要がある。固体層への液体の浸透が増すと気体の浸透が抑制されることになるため、液体と気体の浸透度はトレードオフの関係にある。また、固体層の厚みも重要なことを以下で示す。図 C-1-2 は、有機溶媒に溶けたケッチェンブラックをカーボンペーパーに修飾し、酵素を本電極に固定した際の SEM 像を示す。有機溶媒の種類によって、ケッチェンブラック層が広がっていることがわかる。このような固体層の厚みが異なる電極による酸素還元電流は、図 C-1-2 に示されるように、

厚みの広がりや抑えられているほど高い電流値を示す。これは、固体層が薄くなったことにより、固体層への気体の浸透度が増えたためと考えられる。

さらに、PTFE を含むケッチェンブラックによって、酵素が固定された固体層を被覆することにより、酸素還元電流値を 4 倍に大きくすることに成功した(図 C-1-3)。これは、疎水性を含む材料で固体層を被覆することにより、溶液の浸透度を抑えたためと考えられる。

このような空気極は、バイオ燃料電池が抱える課題の一つとされていたカソードが電池

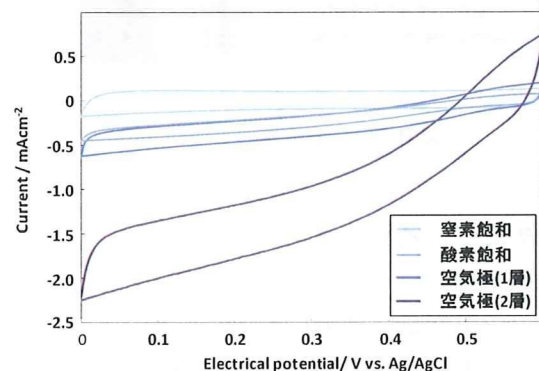


図 C-1-3 電極構造の異なる空気極の特性

出力を律速していた問題を解決するものである。

C-2. PLGA 薄膜を用いた時差発電

(1) 炭酸ガスを用いた PLGA 薄膜の接着法

図 B-2(a)に示したように、各セルは分解性材料を用いて接着させた磁石でカバーされることにより、特定の間、溶液から隔離される。

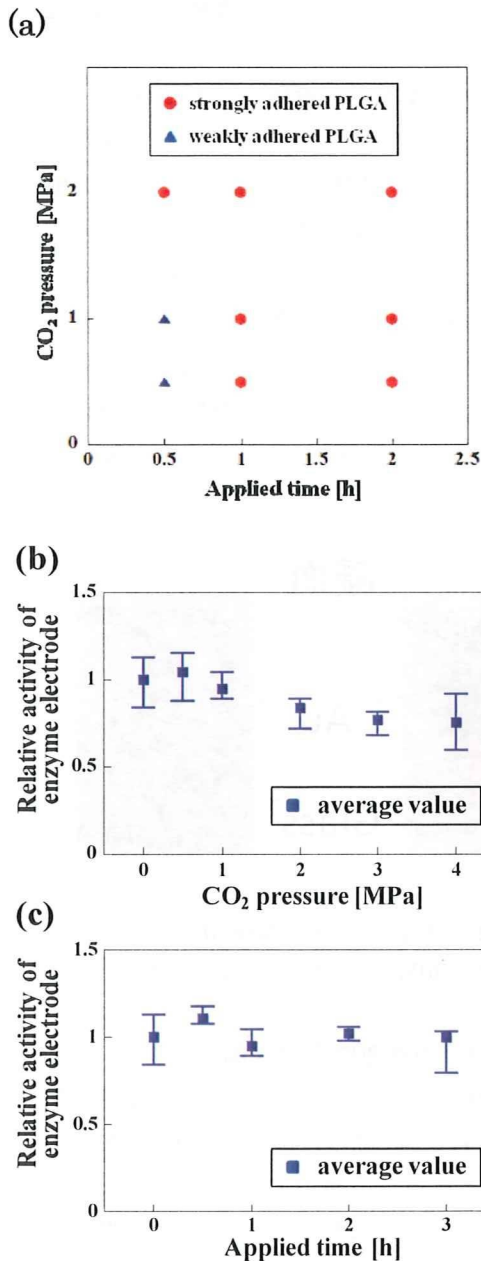


図 C-2-1 (a)PLGA の接着度合い, (b)酵素活性(ボンディング圧力変化), (c)酵素活性(ボンディング時間変化)

ここで、接着には、加熱や有機溶媒を必要と

する手法は、酵素の失活を招くため適さない。本実験では、炭酸ガスによる融着法を試みた。これは、超臨界状態に近い高压のCO₂ ガスが溶剤のように働き、PLGA の接着面を融解させることで接着させるものである。

図 C-2-1 に圧力と時間を変化させた際のカバーの接着度合いおよび電極酵素活性を評価した結果を示す。接着度合いは、ボンディング圧力、時間を延ばすことにより大きくなったが、酵素活性は、2MPa を越えると低下する。1MPa 以下での酵素活性は、時間に因らず維持される。従って、本手法では、ボンディング条件を 1MPa, 1 時間に設定した。

(2) 時差間隔の制御

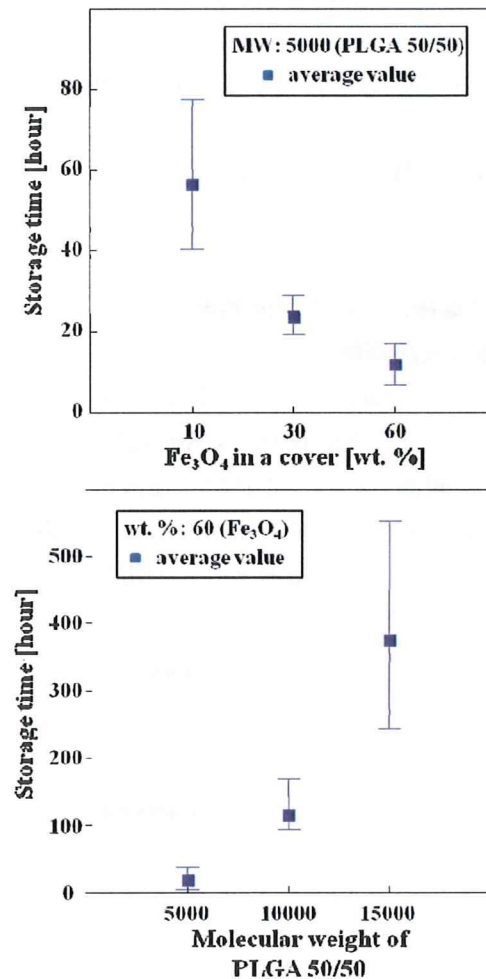


図 C-2-2 蓋開放時間間隔(a)磁性体濃度変化, (b)PLGA 分子量変化