

IV. 研究成果の刊行物・別刷

植込み型除細動器用致死性不整脈検出 アルゴリズムの高速・高精度化

阿部 誠*・テルマ ケイコ スガイ**・吉澤 誠***
本間 経康***・杉田 典大*・清水 一夫†・後藤 萌†
稲垣 正司††・杉町 勝††・砂川 賢二†††

High Speed and High Accuracy Detection Algorithm of Life-threatening Arrhythmias for Implantable Cardioverter-Defibrillator

Makoto ABE,* Telma Keiko SUGAI,** Makoto YOSHIZAWA,*** Noriyasu HOMMA,***
Norihiro SUGITA,* Kazuo SHIMIZU,† Moe GOTO,† Masashi INAGAKI,††
Masaru SUGIMACHI,†† Kenji SUNAGAWA†††

Abstract The implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is an effective therapeutic device for rescuing patients with cardiac diseases from death caused by life-threatening arrhythmias. The authors previously have proposed a detection algorithm of life-threatening arrhythmia with a multiple regression model. In this research, we have developed the algorithm so as to accurately classify cardiac rhythms and to reduce in the computational time with a microcontroller used in the ICD. The experimental results showed that the proposed method kept a high accuracy to detect cardiac rhythms. In addition, the validation of implementation of the proposed algorithm in the microcontroller indicated that the result of detection of cardiac rhythms could be attained within computational time of 60 ms. For the practical application, it is necessary to evaluate the power consumption of the ICD working with the proposed method.

Keywords : arrhythmia, implantable cardioverter-defibrillator, intracardiac electrocardiogram, multiple regression model.

1. はじめに

近年、日本における突然死者数は10万~11万人におよび[1]、年々増加の傾向にあると予想され、その対策は医学的のみならず社会的な課題となっている。突然死の中でも急性心筋梗塞、狭心症、不整脈、心筋疾患、弁膜症、心不全などの心血管系疾患に起因するものを心臓突然死といい、突然死の死亡原因として全体のおよそ6割~7割を占めるといわれている[1]。

心臓突然死において心臓が停止する直接の原因は、心室頻拍 (VT: Ventricular Tachycardia) や心室細動 (VF: Ventricular Fibrillation) といわれる心室性頻脈性不整脈であり、全体の80~90%を占める[2, 3]。このような致死性不整脈は再発率が高いといわれており、致死性不整脈発作を起こした患者の再発後の早期治療システムが必要であると言える。そこで、1960年代にMirowskiらにより植込み型除細動器 (ICD: Implantable Cardioverter Defibril-

生体医工学シンポジウム 2011 発表 (2011年9月, 長野)
2011年7月29日受付, 2011年10月12日改訂
Received July 29, 2011; revised October 12, 2011.

* 東北大学大学院工学研究科
Graduate School of Engineering, Tohoku University

** 東北大学大学院医工学研究科
Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University

*** 東北大学サイバーサイエンスセンター
Cyberscience Center, Tohoku University

† オリンパス株式会社
Olympus Corporation

†† 国立循環器病研究センター研究所
National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

††† 九州大学大学院医学研究院
Graduate School of Medicine, Kyushu University

lator) と呼ばれる装置が提唱され、実用化に至っている [4].

現在は洞性頻拍および上室性不整脈 (SVT: supraventricular tachyarrhythmia) などの致死性でない不整脈に対する誤作動を防ぐため、心房内電位もモニタすることで致死性不整脈の鑑別をより確実にを行う第5世代 ICD が臨床使用されている [5]. しかし、既存の ICD における不整脈検出アルゴリズムでは、主として心電図 (ECG: electrocardiogram) の時間間隔情報に基づいて VF や VT の発生検出を行っているものがほとんどであり、VF と VT を確実に区別することが困難である。また、一方で ICD が致死性ではない不整脈を誤認して不適切な治療が行われることがあり、致死性不整脈を的確に検出する ICD の開発が急務とされている [6, 7].

これに対して、われわれの研究グループでは、複数の心内心電図信号 (IECG: Intracardiac electrocardiogram) から2次元統計量などの14個の指標を求め、それらを説明変数とし、不整脈の種類を目的変数とする重回帰モデルを用いる方法を提案し、高精度かつ早期の不整脈検出が可能であることを示した [8, 9].

一方、電池の寿命を長くすることが重要である ICD への実装を考慮すると、心調律の監視時における電力消費を抑えるとともに、抗頻拍ペーシングやカーディオバージョンといった電気的治療の誤作動を少なくすることが、実装上重要な課題である。

そこで本研究では、先行研究で提案した方法を改良し、高速演算が可能でかつ高精度の検出が可能なアルゴリズムへの変更を行った。また、ICD で使用されるマイクロコントローラ (以下マイコンと略す) において、実際に提案アルゴリズムが機能するかどうか、主として計算時間の側面から検証した。

2. 方法

2.1 実験データとその処理

本研究では、先行研究 [9] と同様に、5頭の成犬を対象とした急性実験のデータを用いた。データは、左心室内、右心室内、および右心房内において取得した心内心電図であり、250 Hz にて再サンプリングを行ったものを用いた。なお、不整脈の自然発生を計測するのは困難であるため、電気刺激によって SVT、VT および VF を模擬した。なお、データには1度だけ自然発生した VF も含まれている。

最初に、取得した心内心電図データに対して、0.8 Hz~40 Hz の帯域通過型フィルタを用いてノイズ成分を除去した。フィルタ処理後、図1に示すように、1sの長さの窓を用いて0.2sずつシフトさせながらデータを抽出した。それぞれの心調律における窓の個数を表1に示す。本研究では、窓ごとに心内心電図の特徴量に基づく指標を

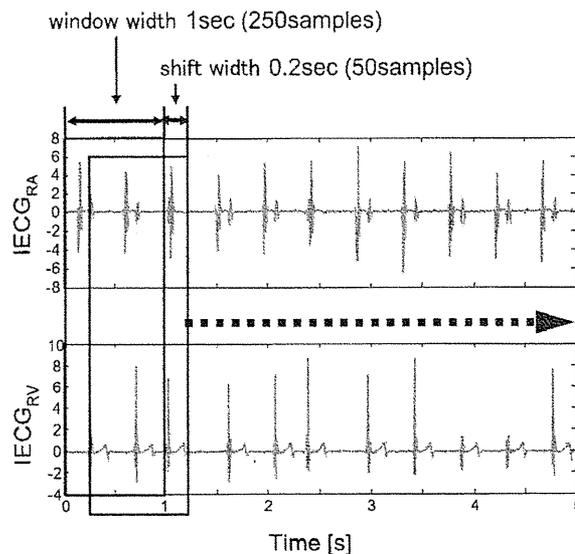


図1 1sの長さの窓を用いて0.2sずつシフトさせるデータの抽出

Fig. 1 Data acquisition using a 1s long window shifting every 0.2s.

表1 各心調律の窓の個数とデータの時間長

Table 1 Summary of IECGs data.

	Number of windows	Total duration [s]
SR	3509	728.2
SVT	284	61.6
VT	474	102
VF	954	199.6

算出した。

(倫理面への配慮)

実験に用いた成犬は、国立循環器病研究センター研究所の倫理委員会の規定に従って適切に管理され、実験は苦痛を与えない麻酔下で行われた。

2.2 不整脈の分類

本研究では、4種類の心調律の状態 SR, SVT, VT および VF の判別を行うために、次のような、心内心電図の特徴量より得られる複数の指標を入力とした重回帰モデルに基づく方法を用いた [9].

いま、上述のデータ窓における0.2sの各シフトによって増加する離散時間を k とする。各データに対して、後述する m 個の指標を求め、これらを要素とする $m \times 1$ ベクトルを $\mathbf{x}(k)$ とおく。また、4種類の心調律の種類 SR, SVT, VT, および VF に対応する番号をそれぞれ $i=1, \dots, 4$ とするとき、心調律の分類を

$$y_i(k) = \begin{cases} 1 & (i\text{番目の心調律に該当}) \\ 0 & (i\text{番目の心調律に該当せず}) \end{cases} \quad (1)$$

で表す。 $y_i(k)$ を要素とする 4×1 ベクトル $\mathbf{y}(k) = [y_1(k),$

..., $y_4(k)]^T$ を検出ベクトルと呼ぶこととする。

データベクトル $x(k)$ を説明変数とし、検出ベクトル $y(k)$ を目的変数とする重回帰モデルを

$$y(k) = Ax(k) + e(k) \quad (2)$$

で表す。ここで、 A は $4 \times m$ 行列であり、 4×1 ベクトル $e(k)$ は残差である。

本研究では、指標の数を $m=14$ 、データ窓の個数を $K=400$ として、最小二乗法により (2) 式の重回帰モデルの係数行列 A を計算した。

運用時には、逐次的に計算した各指標から作られる $x(k)$ を、(2) 式で $e(k)=0$ としたモデルに入力し、SR, SVT, VT, および VF に対応する 4 つの目的変数 $y_i(k)$ の推定値として検出結果ベクトル $\hat{y}(k)$ を計算する。それらの中の最大値に対応する心調律の番号 i を、その時の心調律の種類として判定する。

全部で W 個のデータ窓から無作為に K 個のトレーニングデータを選択し、重回帰モデルの推定に用いた。なお、 $W-K$ 個のデータはテストデータとして、推定された重回帰モデルの妥当性を検証するために用いた。

2.3 心内心電図に基づく指標

本研究では、重回帰モデルの入力として、先行研究 [9] と同様、以下に示す 14 個の特徴量を用いたが、計算アルゴリズムを変更することで高速化を図った。

1) ヒストグラムに基づく指標 (Histogram)

心房と心室での心電図信号の独立性を指標として利用するために、2 種類の心電図に対して、5 個 \times 5 個のビンで表される 2 次元のヒストグラムである同時度数分布を求め、そこから Pearson の χ^2 統計量を計算した [8]。また、2 つの心電図信号の不規則性を標準偏差 σ で評価した。

本研究では、左心室内心電図 $IECG_{LV}$ と右心室内心電図 $IECG_{RV}$ 、および右心房内心電図 $IECG_{RA}$ と右心室内心電図 $IECG_{RV}$ の組み合わせに対して、それぞれ χ^2 統計量および σ を求めた。

2) 心周期に基づく指標 (Period)

心電図から得られる一般的な指標として心周期の算出を行った。従来法では、心電図にノイズが多く含まれた場合でも R 波が検出できるように、自己相関関数から算出する方法を用いてきたが、本研究では乗算の計算量を考慮して、心電図信号の一次微分の値を用いて R 波を検出し、心周期を求めた。

$IECG_{LV}$ 、 $IECG_{RV}$ および $IECG_{RA}$ からそれぞれの心周期 $Period_{LV}$ 、 $Period_{RV}$ および $Period_{RA}$ を算出した。さらに、 $Period_{RV}$ とそれ以外の心周期との比として $Period_{LV}/Period_{RV}$ と $Period_{RA}/Period_{RV}$ を算出した。

3) 相対的遅れ時間による指標 (Delay)

2 つの心電図における相対的な遅れ時間を指標として算出した。従来法では、2 つの心電図間の相互相関関数を用いて算出していたが、本研究では Period の算出時に得ら

れる R 波の時間情報を用いることで計算時間を節約した。

$IECG_{RV}$ を基準信号とし、 $IECG_{RA}$ から $IECG_{RV}$ までの遅れ時間および $IECG_{RV}$ から $IECG_{LV}$ までの遅れ時間を指標として用いた。

4) 心電図の同時分布に基づく複素数平面から得られる指標 (Complex)

2 つの心電図をそれぞれ実部と虚部とする複素数と見なし、その偏角と絶対値に関する指標を求める。いま複素数 Z を

$$Z = IECG_{RV} + i \cdot IECG_{LV} \quad (3)$$

と定義する。ここで i は虚数単位である。

Z の偏角のうち、第 1 四分位点と第 3 四分位点をそれぞれ指標として求めた。ただし、四分位点の算出には中央値ではなく平均値を用いることで、近似的に求めた。また、脱分極の長さを

$$|Z| > 0.05 \cdot \max_{\text{心周期内}} |Z| \quad (4)$$

となるサンプル点の個数で近似し、指標とした。なお、偏角の算出に必要な逆正接 (arctan) 演算については、計算時間の短縮のために、ライブラリ関数を用いずにルックアップテーブルを用いて行った。

2.4 時系列解析を用いた不整脈検出

先行研究 [9] における不整脈の分類方法では、窓ごとの分類であるため、臨床的に不自然な判定がされる場合がある。例えば、SR と判定された窓が連続する中、一つだけ VF と判定される窓があるということが起こりうる。そこで、本研究では、ある判定対象である k 番目の窓に対して、その窓から過去 n 個の窓の情報を用いることで、臨床的により妥当な判定を行う方法を提案する。

一つの方法として、判定対象の窓において、過去 n 個の判定結果との多数決関数を用いる方法が考えられる。この方法により、判定結果が急激に変化するような誤判定を減らすことが可能であると推察される。

他の方法として、検出結果ベクトルの値 $\hat{y}(k)$ の移動平均を算出し、判定を行う方法が考えられる。これにより、現在の判定結果に対して過去の判定結果の影響を及ぼすことで、誤判定を減らすことができると推察される。

2.5 検出性能の評価方法

高速化を図った提案アルゴリズムの有効性を評価するために、 $W=5221$ 個のデータ窓から、無作為に $K=400$ 個の窓で区切られたトレーニングデータを選択し、残りの 4821 個のデータはテストデータとして心調律の分類を行った。さらに、提案方法のロバスト性を評価するため、この操作を 100 回繰り返し行った。

トレーニングデータによって得られた重回帰モデルの分類性能の評価を行うため、テストデータの分類結果におけるそれぞれの心調律の感度と特異度を算出し、ROC (receiver operating characteristic) 曲線における曲線下

の面積 ROCA (area under the ROC) を算出した。ROCA はその値が 1 に近いほど、分類器としての有効性が高いといえる評価基準である。ROC 曲線のグラフは、2 値分類システムにおいて、縦軸が感度 (*Sensitivity*)、横軸が 1-特異度 (*Specificity*) で表される。*Specificity* と *Sensitivity* はそれぞれ

$$\text{Specificity} = \frac{TN}{TN+FP} \quad (5)$$

$$\text{Sensitivity} = \frac{TP}{TP+FN} \quad (6)$$

のように定義される。ここで、*TN* は true negative (真陰性) のデータの個数、*FP* は false positive (偽陽性) のデータの個数、*TP* は true positive (真陽性) のデータの個数、*FN* は false negative (偽陰性) のデータの個数を表す。

まず、高速化を図った提案アルゴリズムの有効性を検証するために、ROCA の値を用いて先行研究のアルゴリズムとの比較を行った。

次に、時系列解析を用いた不整脈検出性能の評価では、高速化を図った提案アルゴリズムにおける重回帰モデルを用いて検出結果ベクトルの値を算出した後、時系列解析を適用することで心調律を判定し、特異度および感度を算出した。

2.6 ICD への実装化

提案アルゴリズムの ICD への実装化について、計算時間の面から有用性の検証を行った。

ICD に実装するアルゴリズムについて、計算時間を考慮し、次のような構成とした。重回帰モデルの推定には多くの計算時間が必要であるため、パーソナルコンピュータ (PC) 上で MATLAB を使い、オフラインでモデル推定を行うものとした。実用上は、PC を用いて推定した重回帰モデルの係数をもとに、ICD 上で心調律の分類を行えばよい。そのため、ICD に実装する箇所は、心内心電図から 14 個の指標を計算する部分および重回帰モデルの係数を用いて心調律の分類を行う部分とした。

ICD への実装を検証するために、低消費電力で動作するマイコンとして MSP430 (テキサス・インスツルメンツ社) を用いた。また、開発環境として、Code Composer Essentials v3.1 (テキサス・インスツルメンツ社) を使用し、C 言語によるアルゴリズムの実装を行った。計算時間に関しては、Code Composer Essentials のデバッグ機能を用いることで検証を行った。

実装用に求められる仕様として、動作周波数 12 MHz のもとで、計算時間は、1つの窓から次の窓までのシフト時間である 0.2s をもとに、その半分の時間である 0.1s 以下とした。

3. 結 果

先行研究[9]のアルゴリズムを用いて分類を行った場合と提案方法を用いて分類を行った場合の、ROCA の平均値および分散による評価の比較結果を図 2 に示す。図中では、先行研究のアルゴリズムを Previous algorithm、Previous algorithm から Period と Delay の算出方法と Complex の算出方法を変更したものを Proposed algorithm として示した。ただし、4つの心調律への分類のうち、SR と SVT についてはいずれの場合でも ICD が作動しないため同じカテゴリーとして分類した。

次に、検出結果ベクトルの値に対し、多数決関数を用いたときの判定結果と移動平均を用いたときの判定結果における特異度の比較を図 3、感度の比較を図 4 に示す。ここで、Proposed algorithm において、心調律が正しく検出されるまでの時間が最大で 1.22s であったため、多数決および移動平均を行う窓の個数を判定対象の窓を含めて 14s 分、すなわち $n=2$ とした。

次に、提案アルゴリズムのうち、指標の算出部分と判定出力部分を MSP430 に搭載したところ、1つの窓におけるそれぞれの指標の計算時間は表 2 のようになった。全指標の計算時間は約 56ms であり、時系列解析を含む判定出力部分の計算時間は 1ms 未満であったため、合計で約 56ms であった。

4. 考 察

図 2 より、先行研究のアルゴリズムに比べて、ICD への実装化を考慮し高速化を図った提案アルゴリズムのほう

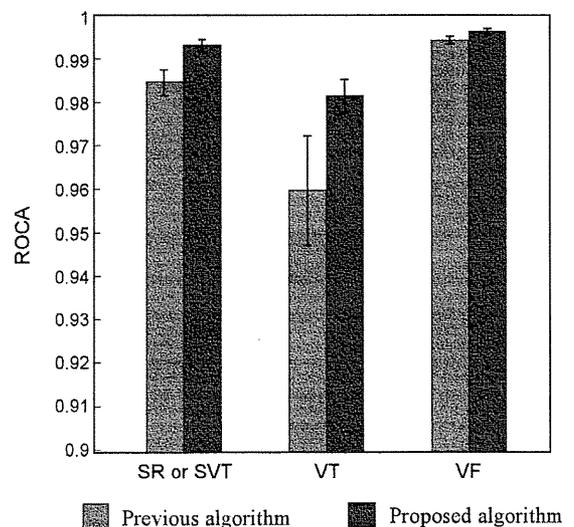


図 2 指標の計算アルゴリズムを変更して心調律の分類を行ったときの ROCA の比較。分類対象は左から、SR or SVT、VT および VF である。

Fig. 2 Classification of cardiac rhythms, which shows ROCA of SR or SVT, VT, and VF, in varying the algorithm of calculating indices.

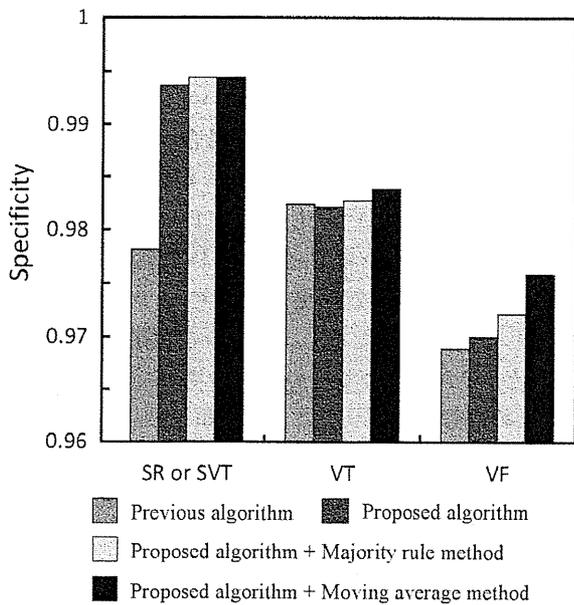


図 3 時系列解析を加えて心調律の分類を行ったときの従来法との特異度の比較。分類対象は左から、SR or SVT, VT および VF である。

Fig. 3 Classification of cardiac rhythms, which shows Specificity of SR or SVT, VT, and VF, in varying the algorithm of calculating indices and applying time series analysis.

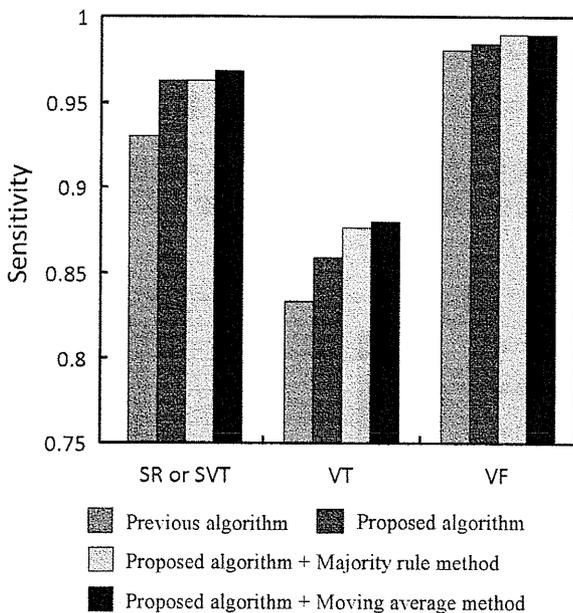


図 4 時系列解析を加えて心調律の分類を行ったときの従来法との感度の比較。分類対象は左から、SR or SVT, VT および VF である。

Fig. 4 Classification of cardiac rhythms, which shows Sensitivity of SR or SVT, VT, and VF, in varying the algorithm of calculating indices and applying time series analysis.

100 ms 以内という計算時間の仕様を満たすことが困難であることが確認されており、心電図の一次微分の値を用いて R 波を検出する方法のほうが有用であると考えられる。ただし、ICD への実装の際には、体動などのノイズによる R 波を誤検出する可能性があるため、アナログ回路によるフィルタの導入といった対策を今後検討する必要がある。

図 3, 図 4 より高速化を図ったアルゴリズムに加えて、時系列解析を用いることで、さらに検出結果における特異度と感度の上昇が確認された。特に、移動平均を用いた方法では、VT, VF の特異度と SR or SVT の感度の上昇が特徴的であった。この結果より、誤判定による ICD の誤作動を減少させる方法として有用であると考えられる。

一方、多数決関数を用いた方法においても、SR or SVT の特異度や VF の感度などの上昇が見られたが、移動平均を用いた方法ほど大きくはなかった。これは、移動平均を用いた方法では検出結果ベクトル $\hat{y}(k)$ の値を用いた解析方法であるのに対し、多数決関数を用いた方法では、分類結果そのものを用いた解析方法であるため、差異が生じると考えられる。これは、 $\hat{y}(k)$ の最大値の大きさによって分類の信頼性が変わってくるのが原因であると考えられる。提案法では (0, 1) の二値分類であるため、推定値 $\hat{y}(k)$ の最大値が 1 に近いときの分類結果の方が信頼性は高く、誤検出の可能性が低くなる。この特徴から、移動平均を用いた方法では、 $\hat{y}(k)$ の値の更新を行うため、信頼性の低い、すなわち最大値が小さな値も更新するので、信頼性の改善が望める。一方、多数決関数を用いた方法では、 $\hat{y}(k)$ の値そのものではなく、そこから得られる分類結果を用いているため、移動平均を用いた方法に比べて不利であると推察される。

マイコンを用いた計算時間の評価に関しては、表 2 の結果より、約 56 ms という計算時間は求められる仕様の約 60% であることがわかる。この結果から、提案アルゴリズムでは、不整脈の早期検出が可能となり、心調律の監視時における電力消費を抑えることができる。また、仕様に対して余裕があるため、今後のアルゴリズムの改良に伴う計算量の変化に対して柔軟に対応できると考えられる。

以上のように、高速化・高精度化を図った提案アルゴリズムの ICD への実装は有効性が高いと考えられる。一方で、次のような問題点を抱えている。本研究で分類の対象とした不整脈は、種類が限定的であり、データ数も十分とは言えない。そのため、今後は誤検出を誘発する可能性のある不整脈やより多くの不整脈データを取得し、アルゴリズムの有効性を検証する必要がある。

さらに、ヒトを対象とした実用面では次のような問題点を抱えている。本研究では 3ch の心内心電図データを用いているが、デバイスの仕様等で 2ch のデータしか得られない場合、重回帰モデル推定用の指標をすべて計算する

が、検出性能が高く、ROCA の値として 0.98 以上であった。特に、心周期 (Period) と遅れ (Delay) を算出するアルゴリズムについて、相関関数を用いた従来法では、

表2 指標を算出するために必要な計算時間
Table 2 Computational time of calculating indices.

Index	Histogram	Period	Delay	Complex
Computational time[ms]	18	5	<1	32

ことはできない。そのため、先行研究[9]の結果が述べているように、指標の個数の減少により、約1~10%程度ROCAの値が低下する可能性がある。それゆえ、検出性能を保つためにさらなるアルゴリズムの変更が必要となると考えられる。

5. おわりに

本研究では、心内心電図から得られる複数の指標を用いた重回帰モデルを用いて4つの心調律(SR, SVT, VT, VF)に分類する方法において、従来法のアルゴリズムから高速化を図ったアルゴリズムへと変更を行っても、検出性能を低下させることなく実装可能であることが示された。さらに、ICDへの実装を想定したマイコン上で、提案アルゴリズムを約56msの計算時間によって実現できることが示された。

今後は、計測環境におけるアルゴリズムの変更の影響を検証する必要がある。さらには、不整脈の種類やデータ数を増やしての検証、ヒトを対象としたICDへの実装化に向けた心内心電図のチャンネル数を変更させたときの提案方法の有効性の検証、さらなる高精度化を目指したアルゴリズムの提案などを行うことが重要であると考えられる。

文 献

1. 笠貫宏: 植込み型除細動器(ICD)の歴史. 日本心臓ペースンク・電気生理学会, 植込み型除細動器調査委員会編, 植込み型除細動器の臨床. 医学書院, 東京, 1998, p. 1.
2. 杉本恒明: 突然死と不整脈. 杉本恒明編, 不整脈学. 南江堂, 東京, 1992, pp. 12-14.
3. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF: Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J.* **117**(1): 151-159, 1989.
4. Mirowski M, Mower MM, Reid PR: The automatic implantable defibrillator. *Am Heart J.* **100** (6), pt. 2: 1089-1092, 1980.
5. 大西哲, 笠貫宏: ICDの原理と構造. 田中茂夫編, 心臓ペースメーカー・植込み型除細動器. メジカルビュー社, 東京, 2001, pp. 154-171.
6. Aliot E, Nitzsche R, Ripart A: Arrhythmia detection by dual-chamber implantable cardioverter defibrillators. A review of current algorithms. *Europace.* **6**: 273-286, 2004.
7. Nanthakumar K, Paquette M, Newman D, Deno DC, Malden L, Gunderson B, Gilkerson J, Greene M, Heng D, Dorian P: Inappropriate therapy from atrial fibrillation and sinus tachycardia in automated implantable cardioverter defibrillators. *Am Heart J.* **139**: 797-803, 2000.
8. Yoshizawa M, Kinoshita H, Sugai TK, Shimizu K, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K: Detection algorithm of

fatal Arrhythmias for implantable cardioverter defibrillators using joint probability. *Proc. of the Tohoku University Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Center*, pp. 399-410, 2009.

9. 阿部誠, テルマ ケイコ スガイ, 吉澤誠, 山家智之, 清水一夫, 後藤萌, 稲垣正司, 杉町勝, 砂川賢二: 重回帰分析を用いた致死性不整脈検出アルゴリズムに関する検討. *生体医工学.* **48**(6): 577-583, 2010.

阿部 誠 (アベ マコト)

2009年東北大学大学院工学研究科博士後期課程修了。同年同大学サイバーサイエンスセンター厚生科研費研究員, 11年同大学大学院工学研究科助教, 現在に至る。映像の生体影響評価, 致死性不整脈検出アルゴリズムの開発に関する研究に従事。

IEEE, 電気学会の会員。



テルマ ケイコ スガイ (テルマ ケイコ スガイ)

2011年東北大学大学院医工学研究科博士後期課程修了。致死性不整脈検出アルゴリズムの開発, 補助人工心臓装着時における心機能推定に関する研究に従事。

IEEEの学生会員。



吉澤 誠 (ヨシザワ マコト)

1983年東北大学大学院工学研究科博士後期課程修了。同大学工学部通信工学科助手, 助教, 豊橋技術科学大学知識情報工学系助教, 東北大学大学院情報科学研究科助教, 同大学情報シナジーセンター教授を経て, 現在, 東北大学サイバーサイエンスセンター教授。モバイル健診装置の開発, 人工心臓の制御等の研究に従事。

IEEE, 日本生体医工学会, 日本・米国人工臓器学会等の会員。



本間 経康 (ホンマ ノリヤス)

1995年東北大学大学院工学研究科博士後期課程修了。00年Saskatchewan大学客員教授などを経て, 03年東北大学医学部助教授, 08年同大学サイバーサイエンスセンター准教授, 現在に至る。最適制御, 複雑系, 脳科学, 医用画像等の研究に従事。

IEEE, 計測自動制御学会の会員。



杉田 典大 (スギタ ノリヒロ)

2004 年東北大学大学院工学研究科博士後期課程修了。05 年, 21 世紀 COE フェロー, 06 年, 同大学工学研究科助手, 助教を経て, 現在, 同大学大学院工学研究科准教授。モバイル健診装置の開発, 映像等の生体影響評価に関する研究等に従事。

日本遠隔医療学会, 計測自動制御学会の会員。



稲垣 正司 (イナガキ マサシ)

1987 年千葉大学医学部卒業。同年同大学医学部附属病院勤務, 91 年国立循環器病センター内科心臓部門, 96 年同研究所循環動態機能部研究員を経て, 現在, 国立循環器病研究センター研究所循環動態制御部室長。専門分野は循環器病学, 不整脈学。

日本循環器学会, 日本心電学会, 日本内科学会等の会員。



清水 一夫 (シミズ カズオ)

1983 年長岡技術科学大学大学院電気電子システム専攻科修了。88 年オリンパス株式会社 中途入社第 2 開発部所属, 98 年同社新事業推進本部 DM-pj グループリーダー (課長), 2005 年同社研究開発企画部課長を経て, 現在, オリンパス株式会社医療技術開発本部医療探索部部長。医療機器の研究開発に従事。

不整脈学会の会員。



杉町 勝 (スギマチ マサル)

1984 年九州大学医学部卒業, 92 年論文博士取得。同年, 国立循環器病センター研究所室長, 2004 年同研究所部長を経て, 現在, 国立循環器病研究センター研究所循環動態制御部部長。心臓力学, 循環動態, 循環制御の研究, 医療機器開発等に従事。

日本循環器学会, 日本生体医工学会, 日本循環制御医学会, 日本心電学会, 計測自動制御学会, IEEE EMBS 等の会員。



後藤 萌 (ゴトウ モエ)

2009 年東京大学大学院工学研究科修士課程修了。同年, オリンパス株式会社入社。現在, オリンパス株式会社医療技術開発本部医療探索部研究員。専門分野は生体信号処理。



砂川 賢二 (スナガワ ケンジ)

1974 年九州大学医学部卒業。論文博士取得。同大学医学部循環器内科医員, ジョンズホプキンス大学医学部研究生, 講師, 助教授, 九州大学医学部助手, 講師, 国立循環器病センター研究所循環動態機能部長を経て, 現在, 九州大学大学院医学研究院循環器内科教授。専門分野はバイオニック心臓病学, 心血管の力学等。

日本内科学会, 日本循環器学会, 日本生体医工学会, IEEE EMBS 等の会員。



情報通信技術 (ICT) は医療福祉問題の救世主か？

吉澤 誠*・杉田 典大**・阿部 誠**・西條 芳文***
本間 経康*・金野 敏†・山家 智之†・仁田 新一††

Is Information and Communication Technology (ICT) a Savior?

Makoto YOSHIZAWA,* Norihiro SUGITA,** Makoto ABE,** Yoshifumi SAJJO,***
Noriyasu HOMMA,* Satoshi KONNO,† Tomoyuki YAMBE,† Shin-ichi NITTA††

1. はじめに

数十年先の未来は予測しにくい。しかし、人口構成の推移だけは例外で、ほぼ確実な予測ができる。すなわち、少子高齢化が日本の医療における最大の課題であり、革命的な改革がなければ、医療保険制度ばかりでなく国の財政自体が確実に崩壊する。

すでにわが国では、医療サービスの地域格差が著しくなりつつある。特に過疎化が著しい東北地方では、多くの地方中核病院が医師不足によって存立の危機に陥っている。しかし、医師の絶対数を増やすことは医療費抑制に結びつかない。賢明な生体医工学会会員であれば先刻ご承知のように、問題の解決策のひとつとして有望なのは、医療サービスにおける情報通信技術 (ICT) の活用である。

本稿では、医療における ICT の応用に関する東北大学における取り組みを紹介するとともに、この分野における今後の生体医工学会への期待について述べる。

2. ICT は医療福祉問題の救世主か？

ICT は医療福祉問題の救世主のように思われている。しかし、インターネットやモバイル通信がこれほど普及しつつあるにもかかわらず、遠隔医療の進展速度は遅い。

著者は 2001 年の BME に解説「IT 革命が加速する人工臓器の計測・制御・通信の未来」[1] を著し、「今のとこ

ろ、人工臓器の IT 化を進めるための最もよい近道は、人工臓器より抵抗が少なく、超高齢化社会となって利用者の増大が予想される在宅医療の IT 化と協力することである」と述べた。今から 10 年前のことである。そのころと比べて現在では民間の情報通信環境は格段の進歩を遂げている。モバイル通信のスピードは 3G や WiMAX の登場で数十 Mbps 程度となり、携帯電話の多くはスマートフォンやタブレット型 PC に移行しつつある。しかし、本格的な遠隔医療は未だ実現されていない。

過疎地域で病院に出向くことが困難な高齢者には ICT を使った遠隔医療が有用であることについては誰でも賛成するだろう。しかし今のところ、遠隔医療は特定の慢性疾患で再診のときに限り認められているに過ぎない。

遠隔医療の進展を促すには法律や制度の変更が必要である。それには医師や医療機関との調整、医療保険制度との整合性維持、介護分野との連携など、厄介な問題が山積している。また、ICT の導入が本当に医療福祉費の爆発の抑制に寄与するのかという問題がある。

これまで各省の補助金により各地で多くの遠隔医療実験が行われてきた。しかし、補助金が途絶えると消えてしまう事例が多かった。今のところ遠隔医療は儲からないし、遠隔医療に身銭を切る患者はあまり多くないからだろう。

3. 東北地方での取り組み

東北大学では、2003 年 4 月から加齢医学研究所に臨床医工学寄附研究部門を設置し、遠隔医療を中心とした「IT 外来構想」の実現に向けた研究に取り組んできた。さらに、東北大学、宮城県および仙台市は、2007 年 10 月から ICT に基づく先進予防型健康社会を目指した「広域仙台地域知的クラスター創成事業 (第 II 期)」(2010 年度か

* 東北大学サイバーサイエンスセンター先端情報技術研究部

** 東北大学大学院工学研究科

*** 東北大学大学院医工学研究科

† 東北大学加齢医学研究所

†† (社)医療福祉事業推進機構

ら諸事情により「地域イノベーションクラスター事業」[2]に名称変更)を展開している。

この一環として著者らは、2009年3月4日に関係企業とともに「モバイル環境における医療情報通信システム開発コンソーシアム」を設立し、高画質映像を中心とした生体情報を、携帯電話、PHS、WiMAXなどのモバイル通信系を利用することにより、いつでもどこでも簡便に伝送することのできる、**図1**および**図2**のような遠隔医療システム「電子診療鞆」の開発を開始した[3,4]。

他の遠隔医療システムでは患者宅に医療端末を据え置くタイプが多いのに対して、電子診療鞆は訪問診療向けのシステムである。

2006年度の医療保険制度の改正により、24時間体制で往診や訪問看護を実施するための診療所を普及させるための仕組みとして「在宅療養支援診療所」制度が始まった。しかし、小規模の診療所の場合、医師が24時間365日の不眠不休の体制を強いられる可能性があるなど労働環境が苛酷であるばかりでなく、訪問看護ステーションとの連携などにかかるコストが大きい上、患者宅への移動時間が診療効率を落としている。

電子診療鞆は、このような状況を改善するためのもので

あり、これを持参した看護師が医師の代わりに患者宅を訪問し、病院や診療所にいる医師と在宅患者との間の等価的な対面診療環境を実現できる。

もし、すべての家庭で固定インターネット回線が使えるのであれば、既存のテレビ会議システムやSkypeなどの家庭向けテレビ電話システムに医療用データを伝送する機能を付加するだけで対面診療や遠隔見守りに近い環境が実現できる。据え置き型のヘルスケア装置はこのようなタイプのものである。

これに対して電子診療鞆では、モバイル通信環境を利用することで、固定インターネットが使えない独居高齢者宅や救急車などでも、ハイビジョン画質の超音波エコー像などに基づく遠隔医療を実現しようとするものである。患者自身や家族に医療機器を操作させることが法的にも技術的にも困難であり看護師が赴くことが前提であるのであれば、高価な機器を各家庭に据え置く必要はなく、本装置のような形態の方が普及しやすい可能性がある。

また、電子診療鞆では中央サーバを介したデータ伝送を行うため、一般のインターネット回線に接続された認証を受けたPCを利用することによりセキュアな形で複数の医師によるデータ共有が可能である。

すなわち、電子診療鞆を利用する対象は、訪問診療や在宅医療を行う診療所、これらと関係の深い地域連携病院、および訪問看護ステーションなどの医療事業者等であることが想定される。ただし、高速化が進みつつあるモバイル通信の利点を生かし、生体計測用端末装置の組み合わせを変更することにより、離島、僻地、集団健診、イベント会場、救急車、災害現場などに利用フィールドを拡げることが可能であると思われる。また、電子診療鞆は単独で利用するばかりでなく、患者データベース、医師間連携システム、電子カルテシステムと連携することでより効率的なシステムとなる可能性がある。

2009年からこれまで、著者らは宮城県内の複数の診療所と中核病院や沖縄県宮古島において電子診療鞆の実証実験を行ってきた。その結果、システム全体について医師・看護師の診断に関する評価は高いが、操作性のさらなる改善が必要であることが指摘された。また、患者がこのような電子機器による遠隔診断を受け入れてくれるかどうかについても危惧していたが、実際に不安感を抱いた患者はほとんどいなかった。これは、このシステムでは看護師が必ず付き添うからであると思われる。

電子診療鞆の大きな問題は通信環境が一定しないことである。すなわち、モバイル通信ネットワークのトラフィックが混んでデータ伝送に時間がかかると受信側で画像の遅延やフリーズが生じる可能性がある。これは、使用している地域、時間帯、モバイル通信ネットワークの種類等に大きく依存しており、特に救急車などでの運用にあたっては事前の調査が必要である。また、ネットワークの混み具

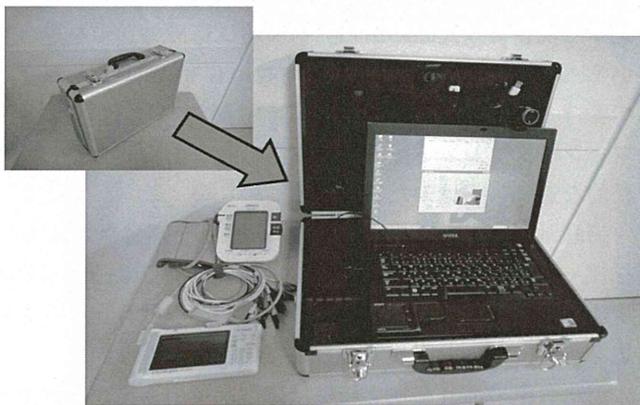


図1 電子診療鞆の外観[4].



図2 電子診療鞆の実証実験[4].

合によって画質を動的に変化させたり、使用するキャリアを切り替えるなどの機能も必要であろう。

電子診療鞆の展開と評価. 日本遠隔医療学会雑誌. 6(2): 207-210, 2010.

4. これからの生体医工学会に期待するもの

どの学会でも苦勞しているのは若い学生を如何にして学会に引き付けるかということである。東北大学では 2008 年度に大学院医工学研究科が創設され、工学部情報知能システム総合学科にメディカルバイオエレクトロニクス・コースができて以来、「医工学をやりたい」と応募する学生が増えてきた。このような傾向が生体医工学会にも波及するとよいと思われる。しかし、出口の段階で彼らを受け入れてくれる医療関係企業が増えないと後々問題となる。

今後、ICT あるいは医工学自体が、本当に医療福祉問題の解決手段になって行けば、情報通信系を問わず工学系の学生や技術者が新たに生体医工学会に入会する可能性も高まるだろう。

しかしそのためには、生体医工学会や遠隔医療学会などが主体となり、遠隔医療などの医工学的な先端医療がごく普通の医療であると認められるように、政府省庁・医療関係者に働きかけていくことが望まれる。

5. おわりに

最近、携帯電話より一回り程度大きい超小型の超音波診断装置が発売され、開業医が往診の際によく使用しているという。確かに往診先で超音波診断ができることは画期的である。しかしそれ以上に、この装置を媒介として医師と患者との間の会話が増えたということが予想外の効果のようである。

上述した電子診療鞆は医師ではなく看護師が患者宅に持参し、診療所にいる医師との間で通信をするシステムである。しかし患者にとっては、生身の医師に往診に来てもらって直に会話できることが最もよい。

言うまでもなく、ICT は医療福祉にとって有効なものであるが万能ではない。医工学を志す者は心得ておくべきことと思う。

文 献

1. 吉澤誠, 田中明, 阿部健一, 竹田宏, 山家智之, 仁田新一: IT 革命が加速する人工臓器の計測・制御・通信の未来. BME, 15(4): 16-22, 2001.
2. http://www.mext.go.jp/component/a_menu/science/micro_detail/_icsFiles/afieldfile/2010/10/07/1297967_8.pdf
3. Yoshizawa M, Yambe T, Konno S, Saijo Y, Sugita N, Sugai T K, Abe M, Sonobe T, Katahira Y, Nitta S: A mobile communications system for home-visit medical services: The Electronic Doctor's Bag. 32nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. (CD-ROM), Buenos Aires, Argentina, 2010.
4. 杉田典大, 吉澤誠, 山家智之, 西條芳文, 金野敏, 仁田新一:

吉澤 誠 (ヨシザワ マコト)

1978 年東北大学大学院工学研究科博士後期課程修了。工学博士。東北大学工学部助手, 助教授, 豊橋技術科学大学工学部助教授, 東北大学大学院情報科学研究科助教授を経て, 2000 年情報シナジーセンター教授, 2008 年サイバーサイエンスセンター教授, 1999 年米国ジョージア州ホプキンス大学医学研究所および米国ベラー医科大学医学部客員研究員。人工心臓の知的制御・監視, バーチャルリアリティの医療応用, 映像の生体影響評価に関する研究などに従事。計測自動制御学会評議員, 日本生体医工学会評議員, IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 理事。



NANO-BIOMEDICAL ENGINEERING 2012

**Proceedings of the Tohoku University
Global Centre of Excellence Programme**

**Global Nano-Biomedical Engineering
Education and Research Network Centre**

Sakura Hall, Tohoku University,
Sendai Japan, 5 – 6 March 2012

Editor

Takami Yamaguchi, MD PhD

School of Biomedical Engineering, Tohoku University

Published by

Imperial College Press
57 Shelton Street
Covent Garden
London WC2H 9HE

Distributed by

World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.

5 Toh Tuck Link, Singapore 596224

USA office: 27 Warren Street, Suite 401-402, Hackensack, NJ 07601

UK office: 57 Shelton Street, Covent Garden, London WC2H 9HE

British Library Cataloguing-in-Publication Data

A catalogue record for this book is available from the British Library.

NANO-BIOMEDICAL ENGINEERING 2012

Proceedings of the Tohoku University Global Centre of Excellence Programme

Copyright © 2012 by Imperial College Press

All rights reserved. This book, or parts thereof, may not be reproduced in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or any information storage and retrieval system now known or to be invented, without written permission from the Publisher.

For photocopying of material in this volume, please pay a copying fee through the Copyright Clearance Center, Inc., 222 Rosewood Drive, Danvers, MA 01923, USA. In this case permission to photocopy is not required from the publisher.

ISBN-13 978-1-84816-905-0
ISBN-10 1-84816-905-1

Printed in Singapore by Mainland Press Pte Ltd.

PREFACE

It is my great pleasure to publish this bound compilation of the achievements of our Tohoku University Global Centre of Excellence (GCOE) Programme from 2007 to 2011 titled "Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre". The programme was promoted by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology of Japan and succeeded the 21st Century COE Programme. We at Tohoku University were awarded consecutive 21st Century COE and GCOE programmes in biomedical engineering, and ours was the only programme in this field to be awarded both. Moreover, during the current GCOE programme, the Graduate School of Biomedical Engineering was inaugurated at Tohoku University based on these activities in 2009. The Graduate School of Biomedical Engineering is the first and only purpose-built independent graduate school for biomedical engineering in Japan. This book comprises the final reports of the GCOE programme, including contributions from faculty, post-doctoral fellows, and students.

When we started the GCOE programme in 2007, we declared that nanoscale biomedical engineering is undoubtedly the most rapidly growing field of engineering and will become the most important one because of the incredibly rapid developments in science and technology in this area, especially the biological sciences. With the accelerating growth of biological engineering studies, we believe that we have played a pivotal role with our cross-disciplinary studies involving engineering and biology. It would be our great pleasure if those who read this book can benefit from our multi- and inter-disciplinary studies.

Both Tohoku University and the city of Sendai were gravely damaged by the East Japan Earthquake of 11 March 2011. The engineering school campus, which is located atop hills west of the city, was partially destroyed. The Electronics and Communications, Material Sciences, and Civil Engineering Departments were seriously damaged, disrupting the biomedical engineering education and research activities conducted in those departments as part of our GCOE programme for several months. Nevertheless, we are delighted to announce that activities returned to almost normal by the end of the 2011 academic year, and we ultimately produced more excellent graduates that year.

When we were affected by the disaster, many friends and colleagues worldwide expressed their sympathy and took action to help us. We are

Development of Passive Type Double Wheel Caster Unit Based on Feasible Braking Force and Moment Set <i>Masao Saida, Yasuhisa Hirata and Kazuhiro Kosuge</i>	480
Swing Phase Support using A Cooperative Walking Support System <i>Shinji Suzuki, Yasuhisa Hirata and Kazuhiro Kosuge</i>	486
A Distributed Autonomous System for Maneuvering a Vehicle with Nonholonomic Constraints <i>Naoaki Yonezawa, Kazuhiro Kosuge, Yasuhisa Hirata, Yusuke Sugahara, Takashi Kanbayashi and Koki Suszuki</i>	493
Electrical Power Generation from Biochemical Energy with Self-Regulating Enzyme-Nanotube Ensemble Films <i>Syuhei Yoshino, Takeo Miyake and Matsuhiko Nishizawa</i>	499
Nano-Biointervention	
BRCA1 is involved in the Transcription-Coupled Repair of UV Lesions <i>Natsuko Chiba and Leizhen Wei</i>	509
Progress toward Transcutaneous Energy Transmission System for Next-Generation Medical Devices <i>Kentaro Furiya, Kentaro Kato, Tetsuya Takura, Fumihito Sato and Hidetoshi Matsuki</i>	520
Nanomedicine in Cancer: Development of Fluorescence Nano-Imaging to Visualize Mechanism of Cancer Metastasis in Vivo <i>Noriaki Ohuchi, Kohsuke Gonda, Hiroshi Tada, Masakazu Amari and Motohiro Takeda</i>	531
Application of Imitation Learning for Rehabilitation of Stroke Patients <i>Yutaka Oouchida and Shin-Ichi Izumi</i>	543
Development of New Artificial Internal Organs Based on the Nano Technology <i>Tomoyuki Yambe</i>	553
Methods for Estimating a Cross-Correlation Index of the Baroreflex System by using a Plethysmogram <i>Makoto Yoshizawa, Norihiro Sugita, Tomoyuki Yambe, Satoshi Konno, Telma Keiko Sugai, Makoto Abe, Noriyasu Homma and Shin-Ichi Nitta</i>	566
Detection of Life-Threatening Arrhythmias using Multiple Regression Model <i>Makoto Abe, Telma Keiko Sugai, Makoto Yoshizawa, Kazuo Shimizu, Moe Goto, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi and Kenji Sunagawa</i>	577

Silica Coating of Fluorescent Nanoparticles Prolongs Enhancement of Sentinel Lymph Nodes <i>Liman Cong, Motohiro Takeda, Yohei Hamanaka, Kohsuke Gonda, Mika Watanabe, Yoshio Kobayashi, Masaki Kobayashi and Noriaki Ohuchi</i>	587
In Vivo Molecular imaging of Vasculature in Ischemic Model Mice <i>Yoh Hamada, Kohsuke Gonda, Motohiro Takeda, Tomoyuki Yambe and Noriaki Ohuchi</i>	593
In Vivo Real-Time Tracking of Polymeric Micelles for Drug Delivery System Visualization <i>Yohei Hamanaka, Kohsuke Gonda, Kouichi Shiraishi, Masayuki Yokoyama, Motohiro Takeda and Noriaki Ohuchi</i>	599
Biological Effects of the Artificial Anal Sphincter in the Goat Model <i>Hongjian Liu, Yun Luo, Xiumin Zhang, Yasuyuki Shiraishi and Tomoyuki Yambe</i>	605
Regulation of BRCA1 and BARD1 Expression Levels in response to DNA Damage <i>Emiko Maseki, Manabu Shiono, Ayako Matsuzawa, Leizhen Wei, Risa Kashiwagi, Yumiko Furukawa, Shun Shibata, Hironori Mochiduki, Kei Kato and Natsuko Chiba</i>	613
Identification of a Novel Bard1-Interacting Protein and an Analysis of its Function in the Regulation of Mitosis <i>Ayako Matsuzawa, Leizhen Wei, Risa Kashiwagi, Shun Shibata, Hironori Mochiduki, Emiko Maseki, Yumiko Furukawa, Kei Kato, Manabu Shiono and Natsuko Chiba</i>	619
Use of Silica-Coated Nanoparticles as a Contrast Agent in Mice <i>Tomohiko Nakagawa, Kohsuke Gonda, Motohiro Takeda, Yoshio Kobayashi, Takashi Kamei and Noriaki Ohuchi</i>	625
Circulation Type Blood Vessel Simulators Made By Lithography <i>Takuma Nakano and Fumihito Arai</i>	633
Development of an Immunostaining method with Quantum Dots <i>Nobuchika Niizuma, Kohsuke Gonda, Hiroshi Tada, Songhua Li-Shishido, Hideo Higuchi and Noriaki Ohuchi</i>	642
Contribution of the Dorsal Premotor Cortex in Controlling Response Inhibition <i>Eizaburo Suzuki, Yutaka Oouchida and Shin-Ichi Izumi</i>	648
BRCA1 responds to DNA Damage induced by Laser-Irradiation <i>Leizhen Wei, Risa Kashiwagi, Yumiko Furukawa, Kei Kato and Natsuko Chiba</i>	655

- using photoplethysmography. In: *Nano-Biomedical Engineering 2009*, Imperial College Press, UK, 411–419 (2009).
4. J. Allen and A. Murray, Modelling the relationship between peripheral blood pressure and blood volume pulses using linear and neural network system identification techniques. *Physiological Measurement* **20**, 287–301 (1999).
 5. X. F. Teng and Y. T. Zhang, An evaluation of a PTT-based method for noninvasive and cuffless estimation of arterial blood pressure. *Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference*, New York, 6049–6052 (2006).
 6. J. Y. A. Foo, C. S. Lim and P. Wang, Evaluation of blood pressure changes using vascular transit time. *Physiological Measurement* **27**, 685–694 (2006).

DETECTION OF LIFE-THREATENING ARRHYTHMIAS USING MULTIPLE REGRESSION MODEL

MAKOTO ABE^{1)*}, TELMA KEIKO SUGAI²⁾, MAKOTO YOSHIZAWA^{3)†},
KAZUO SHIMIZU⁴⁾, MOE GOTO⁴⁾, MASASHI INAGAKI⁵⁾,
MASARU SUGIMACHI²⁾, KENJI SUNAGAWA⁶⁾

1) Graduate School of Engineering, Tohoku University, 6-3, Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8578, Japan

2) Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University, 6-3, Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8578, Japan

3) Research Division on Advanced Information Technology, Cyberscience Center, Tohoku University, 6-3, Aoba, Aramaki, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8578, Japan

4) Olympus Corporation, 2-3, Kuboyama-cho, Hachioji, Tokyo 192-8512, Japan

5) National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute, 5-7-1, Fujishirodai, Suita, Osaka 565-8565, Japan

6) Graduate School of Medicine, Kyushu University, 3-1-1, Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, Fukuoka 812-8582, Japan

The implantable cardioverter-defibrillator is an effective therapeutic device for saving patients with cardiac diseases from death caused by life-threatening arrhythmias such as ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. It is important to prevent the recurrence and treat these arrhythmias early and to accurately distinguish between a normal sinus rhythm, ventricular tachycardia, ventricular fibrillation, and supraventricular tachycardia. Therefore, in this study, we have proposed a multiple regression model based on information extracted from simultaneous intracardiac electrocardiograms in order to identify episodes of supraventricular tachycardia, ventricular tachycardia, and ventricular fibrillation. From the experimental results, we confirmed that life-threatening arrhythmias can be detected on the basis of indices obtained from simultaneous intracardiac electrocardiograms.

Keywords: implantable cardioverter-defibrillator, arrhythmia, multiple regression model

1. Introduction

The number of victims of sudden cardiac death is estimated to be ~70,000 per year in Japan and it is increasing continuously. A sudden cardiac death is

* Makoto Abe was a Tohoku University Global COE Research Assistant (2007-2008).

† Makoto Yoshizawa is a Tohoku University Global COE Member.

directly caused by life-threatening cardiac arrhythmia such as ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF). The survival rates for these arrhythmias decrease by 7–10% per minute; therefore, it is important to treat these arrhythmias early [1]. The implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is an effective therapeutic device for saving patients with cardiac diseases from death caused by life-threatening arrhythmia. However, the traditional algorithms used in ICD for detecting VF and VT are based almost only on the information for the cardiac period [2], thus making it difficult to accurately distinguish between a normal sinus rhythm, VT, VF, and supraventricular tachycardia (SVT).

Furthermore, the incidence of inappropriate ICD treatment has not reduced. A recent study found inappropriate VT detection in 14% of patients treated for secondary sudden cardiac death prevention and in 30% of patients treated for primary prevention [3]. Another study reported positive detection of VTs using modern, optimized ICD detection algorithms in only 60–70% of patients with spontaneous tachycardias [4]. These detection errors are related to different causes; for example, ventricular oversensing causes inappropriate therapy in up to 25% of patients [3].

In order to treat VF or VT accurately, it is necessary to improve the classification algorithms that can distinguish shockable cardiac rhythms from nonshockable cardiac rhythms. In addition, these algorithms should detect arrhythmias as fast as possible.

In this study, we have proposed a method based on information extracted from intracardiac electrocardiograms (IECGs) to identify episodes of SVT, VT, and VF. IECGs were measured from the left ventricle ($IECG_{LV}$), right ventricle ($IECG_{RV}$), and right atrium ($IECG_{RA}$). The arrhythmias were classified by inputting 14 input indices obtained from these IECGs to a multiple regression model. It was possible to identify life-threatening arrhythmias within a short time with a relatively high accuracy. The proposed method was validated by performing an animal experiment.

2. Methods

2.1. Data Description and Preprocessing

In this study, experimental data were obtained from five dogs (*in vivo*) in an acute experiment. IECGs were measured using leads from the left and right ventricles and the right atrium. These data were sampled at 200 Hz or 1 kHz and then resampled at 250 Hz. In addition, owing to the difficulty in measuring

spontaneous arrhythmia, SVT, VT, and VF were simulated as follows. SVT was simulated by right atrial pacing. VT was simulated by right or left ventricular pacing, and VF was induced by applying electrical stimuli after the R-wave of the surface electrocardiogram. The data also included one spontaneous VF episode.

First, a bandpass filter (0.8–40 Hz) was applied to the IECG signals in order to remove the noise component. After filtering, the data were analyzed using a moving data window with a length of 1.0 s and shift of 0.2 s, as shown in Fig. 1.

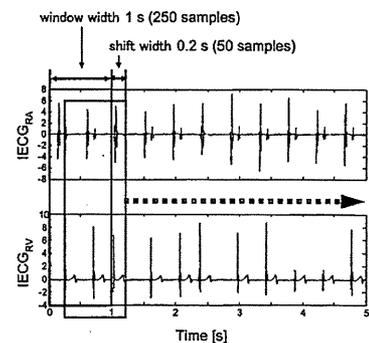


Figure 1. Data acquisition using 1-s-long window with 0.2-s shift

2.2. Classification

First, k is defined as the discrete time, which is increased by shifting window in every 0.2 s. Our multiple regression method is described as follows.

1. Let $x_1(k), x_2(k), \dots, x_m(k)$ be m feature variables extracted from IECGs signal at the k th window. Define a feature vector $\mathbf{x}(k)$ as $\mathbf{x}(k) = [x_1(k), x_2(k), \dots, x_m(k)]^T$.
2. Cardiac rhythms, SR, SVT, VT, and VF, are numbered from $i = 1$ to $i = 4$. The result of detection is described as follows:

$$y_i(k) = \begin{cases} 1 & \text{(if the sample belongs to the rhythm } i) \\ 0 & \text{(otherwise)} \end{cases} \quad (1)$$

Define the result of a detection vector $\mathbf{y}(k)$ as $\mathbf{y}(k) = [y_1(k), y_2(k), \dots, y_4(k)]^T$.

3. Assume that the feature vector $\mathbf{x}(k)$ is given as explanatory variable and $y(k)$ given as objective variable, a multiple regression model is described as follows:

$$y(k) = \mathbf{A}\mathbf{x}(k) + e(k), \quad (2)$$

where $4 \times m$ matrix \mathbf{A} is a regression coefficients matrix and 4×1 vector $e(k)$ is a disturbance term.

In this study, m was set to 14 and the number of windows K was set to 400 experimentally. The matrix \mathbf{A} was calculated by the least-squares method using Equation (2). A model for each rhythm according to Equation (1) was estimated by the training dataset. The same training dataset was used for the identification of the four models of rhythms.

2.3. Indices Based on IECGs

2.3.1. Histogram distribution

In order to evaluate the index of independence between the atrial ECG and the ventricular ECG, the simultaneous frequency distribution between pairs of IECGs is expressed by five times five bins, and the Pearson's χ^2 statistic was calculated from the distribution [5]. In addition, the dispersion of the histogram was calculated as the standard deviation (σ) of the counts in each bin of the histogram.

In this study, χ^2 statistic and σ were calculated from between $IECG_{LV}$ and $IECG_{RV}$ and from between $IECG_{RA}$ and $IECG_{RV}$, which gave us the four indices extracted from the histograms.

2.3.2. Cardiac periods

The periods (R-R intervals) were the only indices extracted from single IECGs. In general, the cardiac period is obtained from the R-R interval using an R-wave detection method. In this study, a method with an auto-correlation function was proposed to detect the R-wave even though IECGs included much noise. The period was approximated to the time of the first peak of the auto-correlation function of each IECG in the moving 1s- window.

The cardiac periods $Period_{LV}$, $Period_{RV}$, and $Period_{RA}$ were obtained from $IECG_{LV}$, $IECG_{RA}$, and $IECG_{RV}$, respectively. In addition, we calculated the ratio between $Period_{LV}$ and $Period_{RV}$ and between $Period_{RA}$ and $Period_{RV}$.

2.3.3. Relative delays

The relative delay was calculated from the cross-correlation function between two IECG signals. The relative delay from $IECG_{RA}$ to $IECG_{RV}$ and that from $IECG_{RA}$ to $IECG_{LV}$ were calculated.

The relative delays and the relative periods of IECGs reflect the atrioventricular conduction. If two IECGs synchronize, the delay is almost constant. While, if two IECGs are in condition of asynchronous, the delay is inconstant. The constancy of the R-P interval is known to be a reliable diagnostic criterion for VT.

2.3.4. Complex plain based on simultaneous distribution of IECGs

Finally, the main angle of the distribution of two IECGs and the length of the depolarization were considered.

In order to facilitate the calculations, a complex number Z was defined as follows:

$$Z = IECG_{RV} + i \cdot IECG_{LV}, \quad (3)$$

where i is the imaginary unit. The first and third quartile points of the angle of Z were used to represent the angle of the distribution. The main angle was bigger in VT events ($\sim 80^\circ$) than in SVTs ($\sim 50^\circ$).

The length of the depolarization was approximated to the count of point of

$$|Z| > 0.05 \cdot \max_{1s \text{ window}} |Z|. \quad (4)$$

In VF, the length was almost 250 (window length) because depolarization was produced during most of the cardiac cycle. On the other hand, the length was smaller in SR, when the R-R intervals are bigger, and intermediate in the tachycardia.

2.3.5. Validation

In order to assess the validity of the proposed method, n (from 100 to 600 every 100) windows were randomly selected for the training set and the remaining 5221 windows were used in the test set. In addition, the validation process was repeated 100 times so as to evaluate the robustness of the method.

All the indices were normalized in the training process. The same normalization coefficients were used to normalize the test set.

For the evaluation of the classifier, the area under the receiver operating characteristic (ROCA), the sensitivity, and the specificity were used. The closer

the *ROCA* value of the classifier is to 1, the more effective it is. The receiver operating characteristic (ROC) represents the sensitivity versus (1 - specificity) for a binary classifier system with a varying discrimination threshold. Sensitivity and specificity are defined in Eqs. (5) and (6), respectively.

$$Sensitivity = \frac{TP}{TP + FN} \quad (5)$$

$$Specificity = \frac{TN}{TN + FP} \quad (6)$$

where *TP* is the number of true positives, *FN* is the number of false negatives, *TN* is the number of true negatives, and *FP* is the number of false positives.

3. Results

In this study, even though the classification was performed with four models, one for each rhythm, the sensitivity and specificity were calculated by considering the SVT and SR as the same class, because in both cases, the ICD was not activated.

Figures 2–4 show examples of measured signals and the corresponding output of the classifier obtained using the method described in section 2.2, before and at the beginning of different arrhythmias.

The validation results of classification by the linear regression method are listed in Table 1. Figure 5 shows the *ROCAs* of binary classification for each of the four models.

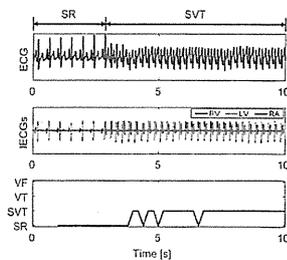


Figure 2. Example of surface ECG (top), IECGs (middle), and corresponding classifier output (bottom) at beginning of SVT episode.

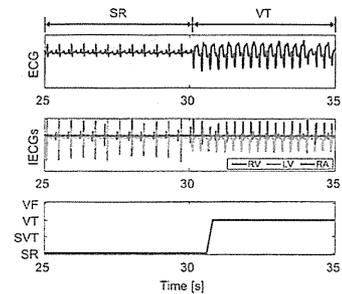


Figure 3. Example of surface ECG (top), IECGs (middle), and corresponding classifier output (bottom) at beginning of VT episode.

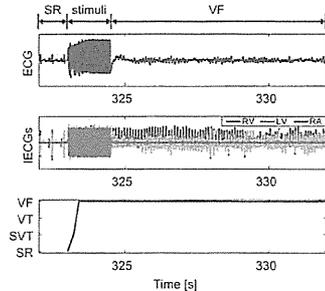


Figure 4. Example of surface ECG (top), IECGs (middle), and corresponding classifier output (bottom) at beginning of VF episode.

Table 1. Validation results for specificity and sensitivity of detection of each rhythm

	Specificity (%)	Sensitivity (%)
SR or SVT	98.3	96.8
VT	99.0	73.7
VF	97.4	97.4

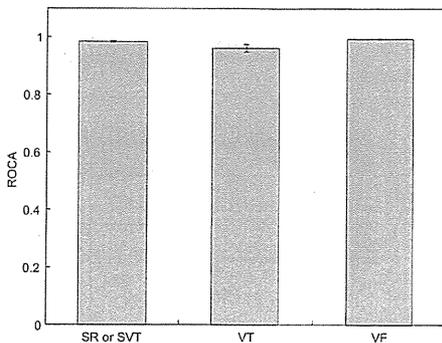


Figure 5. *ROCA* of model of each rhythm obtained from randomly selected training sets (the bars represent the mean value and the error bars represent the standard variation of *ROCA*).

4. Discussion

The results show that the proposed method could classify the cardiac rhythms SR, SVT, VT, and VF with high accuracy. In particular, Fig. 5 shows that the *ROCA* using the evaluated model was >0.94 .

The use of the χ^2 statistics and σ was evaluated in a previous phase of this study [5]. These two indices enable early detection of arrhythmias; however, the accuracy of detection using only these indices is lower than that of other conventional methods, which motivated us to use additional indices for detection. Another limitation of the previous study was that only the ventricular IECGs were used, and therefore, it was difficult to distinguish between SVT and VT. Using the same dataset as in the present study, the classification proposed in the previous study resulted in the sensitivity and the specificity of, respectively, 82.7% and 80.3% for SVT or SR, 66.5% and 85.1% for VT, and 79.9% and 99.4% for VF. Most of the misclassification was SVT being classified as VT. Thus, it should be noted that this would lead to unnecessary activation of the ICD. On the other hand, in the present study, sensitivity of the detection of life-threatening arrhythmias was $>73.7\%$ and specificity was $>96.8\%$. The low sensitivity in the detection of VTs is mostly due to the misclassification of VTs as SR or SVT.

The delay in the detection was ~ 1.2 s for SVTs, 1.6 s for VTs, and 1 s for VFs. Because VFs were preceded by an electrical stimulus, the delay in

detection could be evaluated in only one episode. These results indicate that life-threatening arrhythmias could be detected early by using the classification based on the proposed method. This early detection is mainly attributed to the short length of the window (1s length) used to extract the selected indices.

The validation using the training set, which was randomly selected, does not guarantee a uniform distribution of each rhythm in the training set, especially of rhythms with few available data (e.g., VT). This fact explains the high standard deviation in the *ROCAs* of the model of some rhythms. Furthermore, the distribution of each rhythm is not uniform in the validation set.

The main limitation of this study is that these results were obtained from a limited dataset. The algorithm should be evaluated using more data obtained under different conditions. Moreover, it is important to consider the computational and memory cost that each additional index presents.

5. Conclusion

We proposed a new algorithm for the detection of arrhythmias using ICDs. Each cardiac rhythm was classified by a multiple regression model using the indices obtained from IECG signals as inputs. The following indices were used: χ^2 statistics and standard deviation σ extracted from 2D histograms, period of each IECG and their relative ratio, delay between pairs of IECGs, main angle of distribution of two IECGs, and length of depolarization.

In the proposed method, four groups of cardiac rhythms were considered: SR, SVT, VT, and VF. The relative delay in the detection of life-threatening arrhythmias considerably affects the efficiency of the treatment. In this study, changes in the rhythms could be detected rapidly using short windows while maintaining the good performance of the classifier. The proposed method showed a sensitivity of at least 76.0% and specificity of at least 96.8% for a dataset including the data for five subjects. Thus, information from pairs of simultaneous electrocardiograms enables fast and accurate detection of arrhythmias.

Acknowledgments

Makoto Abe gratefully acknowledges the support of the Tohoku University Global COE Program: "Global Nano-Biomedical Engineering Network Centre."

References

1. American Heart Association, 2005 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 112, IV-35–IV-46 (2005).
2. A. Przybylska, R. Baranowska, J. J. Zebrowski and H. Szveda, Verification of implantable cardioverter defibrillator (ICD) interventions by nonlinear analysis of heart rate variability—preliminary results. *Europace* 6, 617–624 (2004).
3. C. W. Israel, How to avoid inappropriate therapy. *Current Opinion in Cardiology* 23, 65–71 (2008).
4. J. Gillberg, Detection of cardiac tachyarrhythmias in implantable devices. *Journal of Electrocardiology* 40, S123–S128 (2007).
5. H. Kinoshita, M. Yoshizawa, M. Inagaki, K. Uemura, M. Sugimachi and K. Sunagawa, Development of an algorithm for detection of fatal cardiac arrhythmia for implantable cardioverter-defibrillator using a self-organizing map. In *Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference*, New York, 4370–4373 (2006).

SILICA COATING OF FLUORESCENT NANOPARTICLES PROLONGS ENHANCEMENT OF SENTINEL LYMPH NODES

LIMAN CONG^{1)*}, MOTOHIRO TAKEDA¹⁾, YOHEI HAMANAKA^{2)†},
KOHSUKE GONDA¹⁾, MIKA WATANABE³⁾, YOSHIO KOBAYASHI⁴⁾,
MASAKI KOBAYASHI⁵⁾, NORIAKI OHUCHI^{1,2)‡}

1) Department of Nano-Medical Science, Graduate School of Medicine,
Tohoku University, 2-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan

2) Department of Surgical Oncology, Graduate School of Medicine,
Tohoku University, 1-1 Seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan

3) Department of Pathology, Tohoku University Hospital,
1-1 seiryō-machi, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japan

4) Department of Chemical Engineering, Graduate School of Engineering,
Ibaraki University, Hitachi 316-8511, Japan

5) Department of Electronics, Tohoku Institute of Technology,
- 35-1kasumi-cho, Yagiyama, Taihaku-ku, Sendai 982-8577, Japan

Sentinel lymph node biopsy (SLNB) was developed as a new modality in the surgical diagnosis of lymph node metastases. Dyes and radioisotopes are the major tracers for the detection of sentinel lymph nodes (SLN). However, dyes tend to infiltrate excessively into the interstitium due to their small molecular size (less than several nanometers), resulting in difficulties in maintaining a clear surgical field, whereas radioisotopes are available only in a limited number of hospitals. Fluorescent nanoparticles are suitable candidates as SLN tracers in solving these problems, because we can choose a suitable particle size and near-infrared fluorescence wavelengths. However, the use of nanoparticles involves safety issues and many attempts have been made to produce insulating coats to obviate these issues. In addition, the preparation of a uniform insulating layer is important to decrease quality variations in an SLN tracer. We succeeded in coating fluorescent polystyrene nanoparticles of 40-nm size with a uniform silica layer of 13-nm thickness by the modified Stöber method. The popliteal lymph node could be visualized using silica-coated nanoparticles injected into the rat foot. The application of silica-coated fluorescent nanoparticles was demonstrated for SLN mapping in an animal model. Together, the chemical, optical, and *in vivo* data presented in this study demonstrate the potential role of silica-coated fluorescent nanoparticles for imaging in medical treatments.

Key words: sentinel lymph node, silica-coated, fluorescent nanoparticle, imaging.

* Liman Cong was a Tohoku University Global COE Research Assistant (2007-2008).

† Yohei Hamanaka was a Tohoku University Global COE Research Assistant (2007-2010).

‡ Noriaki Ohuchi is a Tohoku University Global COE Member.