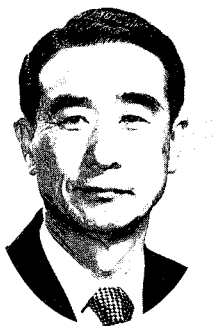
# 年　報

## 8　号

目　　次

設立の趣意…… 2
役員・評議員および事業の概要…… 3
Ⅰ．技術開発に対する助成事業…… 4
技術開発研究助成金贈呈式の開催状況…… 6
Ⅱ．技術交流に関する支援事業…… 11
平成３年度（第８回）技術開発助成研究成果報告…… 15
平成５年度技術交流助成成果報告…… 76
技術開発に関する研究助成状況……107
技術交流に関する助成状況……114

# 設立の趣意



中谷太郎初代理事長

わが国経済社会の高度化は、1970年代以降急速に進展しています。これは、わが国の唯一の資源でもある恵まれた頭脳資源を、十分に活用することで達成されたものです。特にコンピュータを初めとするエレクトロニクス技術の発展が重要な役割を果してきました。

これらのエレクトロニクス技術の発展は、優れた電子計測技術の基盤の確立が無くしてはありえません。今後わが国のエレクトロニクス技術の一層の発展を実現する上で、電子計測技術基盤の一層の強化が大切であります。電子計測機器がエレクトロニクスのマザー・ツールであるといわれる所似でもあります。

政府におかれましても、その重要性を十分認識され、電子計測技術基盤の確立のためにいろいろな施策を展開されております。

このような客観的諸情勢から東亜医用電子株式会社の創立者、故中谷太郎初代理事長は、電子計測技術の発展を推進し、産業基盤の確立に貢献することを強く念願され、昭和59年4月に財団法人「中谷電子計測技術振興財団」が設立されました。

当財団は、技術開発・技術交流の推進、技術動向等の調査研究等を行うことにより、電子計測技術の基盤の確立に微力をつくす所存でございます。このような主旨をご理解の上、当財団にご指導、ご協力を賜りますようお願い申し上げます。

財団法人 中谷電子計測技術振興財団

設立年月日　　昭和59年４月24日
基　　金　　６億４千万円

# 役員

理事長
木村英一　前大阪市立大学学長・名誉教授
専務理事
橋本禮造　東亜医用電子株式会社　代表取締役社長
理　事
梅垣健三　元奈良県立医科大学学長・名誉教授
宇都宮敏男　東京理科大学理工学部教授　東京大学名誉教授
三輪史朗　(財)冲中記念成人病研究所所長
中谷　正　東亜医用電子株式会社　監査役
伊藤健一　当財団　事務局長
監　事
麻植　茂　公認会計士
本田親彦　公認会計士

# 評議員

川越裕也　東大阪市立中央病院院長
藤井克彦　大阪大学名誉教授
斎藤正男　東京電機大学工学部教授・東京大学名誉教授
屋形　稔　新潟大学名誉教授
八幡義人　川崎医科大学内科学教授
太田有郷　東亜医用電子株式会社　常務取締役
家次　恒　東亜医用電子株式会社　常務取締役

# 事業の概要

電子計測技術の発展を推進し、産業基盤の確立を図ることにより、わが国経済社会の発展および国民生活の向上に資することを目的として、次の事業を行います。

■電子計測技術分野における技術開発に対する助成
電子計測技術分野における先導的技術開発活動を促進するため、これに助成します。

■電子計測技術分野における技術動向等の調査研究に対する助成
電子計測技術分野の実態および種々の問題についての調査研究に対して助成します。

■電子計測技術分野における技術交流に関する支援
電子計測技術分野における技術の交流を推進するため、内外の研究者等の交流に対する助成、シンポジウムの開催等を行います。

■電子計測技術に関する情報の収集及び提供
電子計測技術に関する情報文献、資料等を収集整理し、その広汎な利用を図るための種々の活動を行います。

# Ⅰ技術開発に対する助成事業

国際経済社会において、大きな役割を果している我が国にとって、国際的協調をはかりつつ、経済産業の発展を進めてゆくには、新たな局面に対処するための産業構造の変換をはかるとともに先導的技術開発の創出が急がれている。

このため、当財団においては、中核事業として電子計測技術分野における先導的技術開発活動を促進するため、大学及びこれに準ずる研究機関に対して研究助成を昭和59年度から実施してきた。その概要を次に述べる。

## 1．助成対象研究の募集

産業技術の共通的・基盤的技術である電子計測技術は極めて広汎な分野に亘るが、その中で、健康で明るい人間社会を築くために重要な役割を果すと考えられる技術開発分野として、理学・工学と医学・生物学の境界領域としての学際的研究である「生体に関する電子計測技術」の進展がますます要請されている。

かかる状況を勘案し、当財団では対象を次のように定めて、毎年９月末日を締切りとして助成対象研究を募集してきた。

対象研究課題　生体に関する電子計測技術

助成対象　独創的な研究であって、実用化が期待されるもの。または、実用化のための基盤技術となるもの。

## 2．審査委員会

応募のあった助成研究申請書の内容を、内藤正委員長ほか７名の学識経験者からなる審査委員会において、再三にわたる慎重かつ、厳正な審査が行われ、助成対象研究テーマが選ばれた。

## 3．研究助成金の贈呈式

審査委員会の審査を経て選出された夫々の研究開発テーマの研究責任者に対して、技術開発研究助成金の贈呈式を昭和59年度より毎年、芝浜松町にある世界貿易センタービルにおいて、多数の関係者、来賓を迎えて盛大かつ厳粛裡にとり行っている。

この際、各研究者より研究内容の概要を発表していただいているが、好評を博している。

また、研究助成金の贈呈式後、祝賀を含めて、記念懇談会を開催し、相互に、よろこびと意見の交歓をしあった。

平成５年度の研究助成金の贈呈については次のとおりである。

| 年　度 | 贈呈式年月日 | 助成件数 | 助成金総額 |
|---|---|---|---|
| 平成５年度 | 平成６年２月25日 | 11件 | 2,100万円 |

# 第10回（平成５年度）技術開発研究助成対象研究

| 研　究　題　目 | 研究責任者<br>氏　名 | 所属機関名職名 | 研究助成金額<br>（万円） |
|---|---|---|---|
| 散乱光による粒子計測法を用いた血小板凝集能測定器の開発 | 尾崎由基男 | 山梨医科大学医学部<br>臨床検査医学講座<br>助教授 | ２５０ |
| 超音波による動脈壁上の微小振動の計測に基づく早期動脈硬化症の非侵襲的診断装置 | 金井　浩 | 東北大学工学部<br>電気工学科　助教授 | ２２０ |
| 光音響分光法による高次生体機能の非侵襲的観測・評価に関する研究 | 松田　甚一 | 長岡技術科学大学工学部<br>教授 | ２００ |
| 超音波ＣＴの開発と医用画像三次元再構成による三次元計測 | 橋本　大定 | 東京警察病院<br>外科部長 | ２００ |
| キャピラリー電気泳動法によるアポトーシス時の断片化したＤＮＡの測定 | 丸山　征郎 | 鹿児島大学医学部<br>臨床検査医学講座<br>教授 | ２００ |
| 骨格筋の粘性・弾性係数計測システムの開発と収縮特性評価への応用 | 赤澤　堅造 | 神戸大学工学部<br>情報知能工学科　教授 | ２００ |
| 脳神経外科手術における運動機能のモニタリングの開発 | 桐野　高明 | 東京大学医学部<br>脳神経外科　教授 | ２００ |
| 核磁気共鳴による体内温度分布の無侵襲画像化法に関する研究 | 黒田　輝 | 大阪市立大学工学部<br>電気工学科　助手 | １８０ |
| スリット・スキャン・フローサイトメータによるＤＮＡ診断法の開発 | 野口　義夫 | 佐賀大学理工学部<br>電子工学科　教授 | １５０ |
| 血管内超音波法を用いた生体内での動脈硬化病変性状の定量的診断法の開発 | 増山　理 | 大阪大学医学部附属病院<br>第一内科　医員 | １５０ |
| 光ピンセットを用いて細胞膜蛋白分子間の相互作用力を計測する技術 | 辰巳　仁史 | 東京医科歯科大学<br>難治疾患研究所　助手 | １５０ |

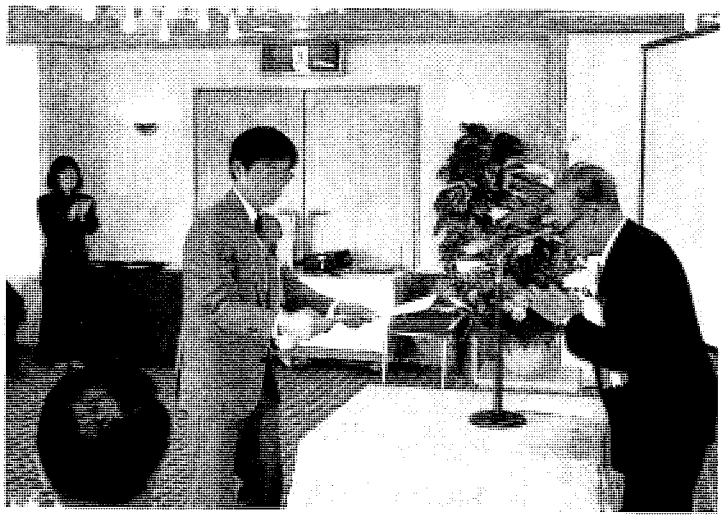
# 技術開発研究助成金贈呈式の開催状況

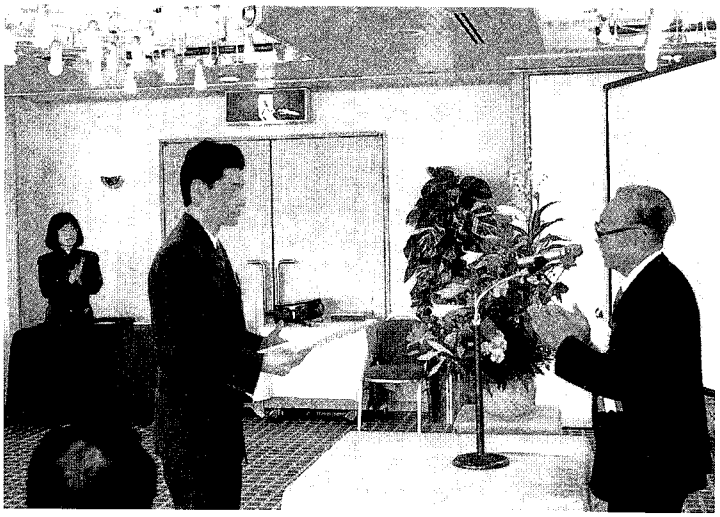
ご挨拶する
木村理事長

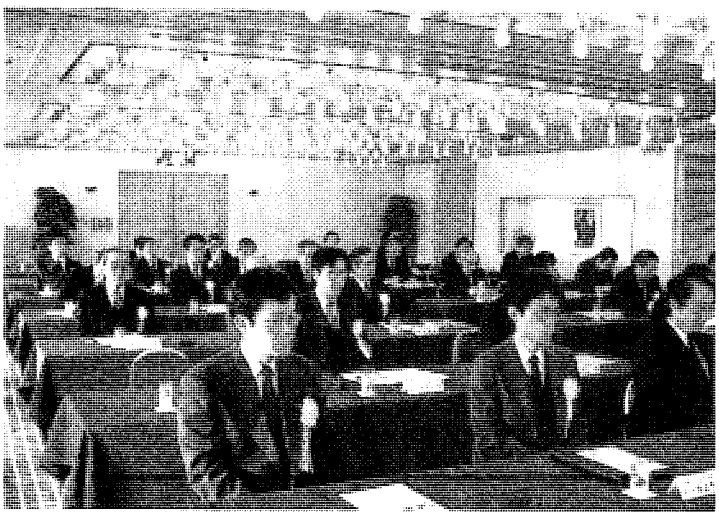
審査経過を報告する
根本審査委員

受賞者を代表してご挨拶する
橋本外科部長

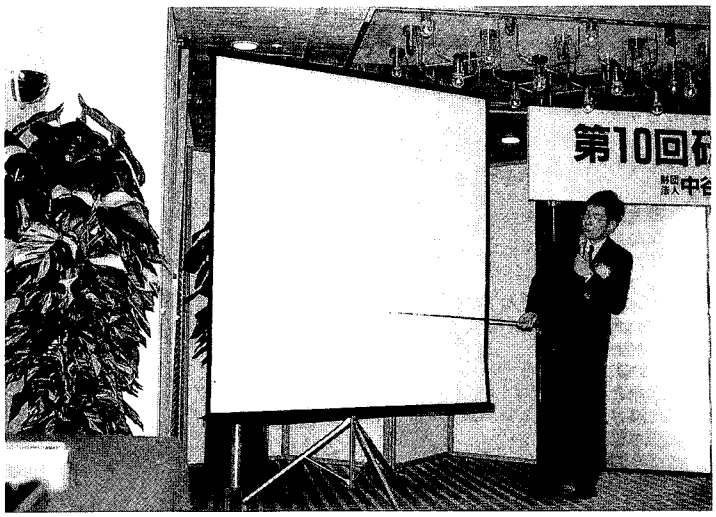
# 贈 呈 書 の 授 与

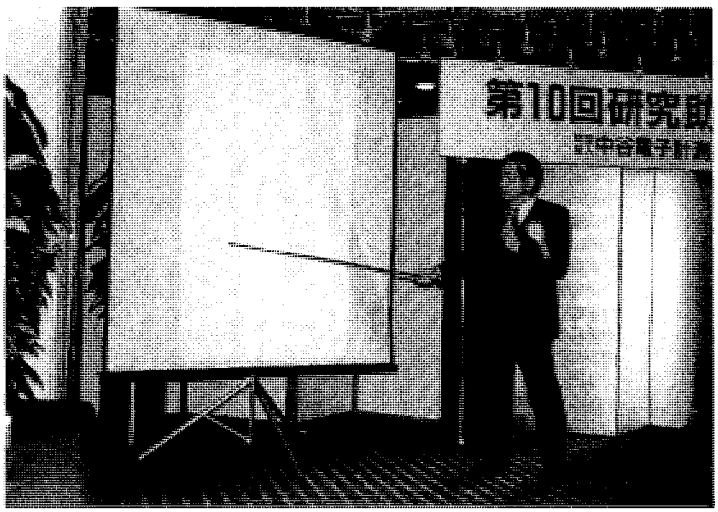






# 研究計画の発表



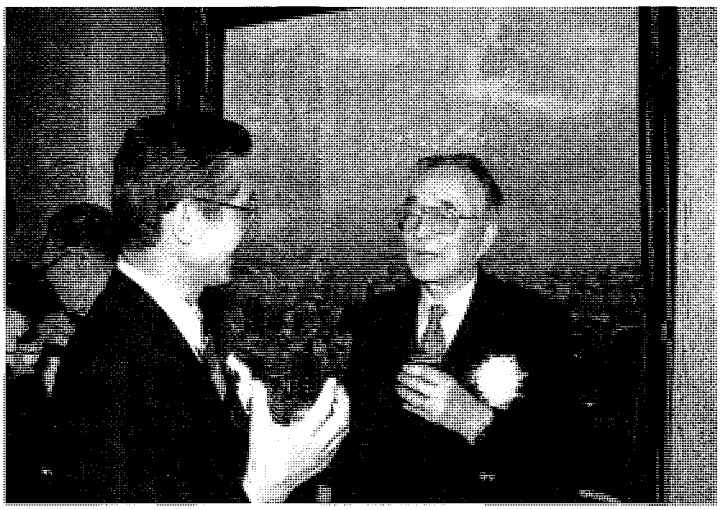



# 記　念　懇　親　会

ご挨拶する橋本社長

ご祝詞をのべられる
中島電子機器課長

乾杯の音頭をとられる
宇都宮理事



## II 技術交流に関する支援事業

### 1．技術交流助成事業

電子計測技術を促進するために、国際化時代に対応して、内外の研究者相互の先端技術の国際的交流が不可欠である。このため次のとおり、平成5年度は国際的会議等への出席者に対して助成を行った。

これらの会議等において活潑な技術交流活動が行われた。

**技術交流に関する助成金贈呈者**

| 氏　名 | 機関・職 | 会議名 | 時期 | 国名 |
|---|---|---|---|---|
| 柴田　昭 | 新潟大学医学部長 | 第27回マレーシヤ・シンガポール医学総会 | 平成5年8月 | マレーシヤ・クアラルンプール |
| 猪狩　淳 | 順天堂大学医学部教授 | 第18回国際化学療法学会 | 7月 | スエーデン・ストックホルム |
| 河盛隆造 | 大阪大学医学部講師 | インシュリンに関するBanting and Bestシンポジウム | 6月 | カナダ・トロント |
| 佐藤俊輔 | 大阪大学基礎工学部教授 | IMIA-IFMBE 生体信号の解釈に関する研究集会 | 8月 | デンマーク・アールボー |
| 濱崎直孝 | 九州大学医学部教授 | ゴードン研究国際会議 | 8月 | アメリカ・ニューハンプシャー |
| 高木　康 | 昭和大学医学部助教授 | 第17回世界解剖、臨床病理学会連合会議 | 10月 | メキシコ・アカプルコ |
| 清水　章 | 大阪医科大学医学部教授 | 第15回国際臨床化学会議 | 11月 | オーストラリア・メルボルン |
| 木村　総 | 昭和大学医学部臨床病理学助手 | 第17回国際臨床病理学会総会 | 10月 | メキシコ・アカプルコ |
| 岡部紘明 | 熊本大学医学部教授 | 第15回国際臨床化学会<br>第6回アジア・太平洋臨床化学会 | 11月 | オーストラリア・メルボルン |
| 鈴木　淳 | 電子技術総合研究所材料部研究員 | 第15回アモルファス半導体国際会議 | 9月 | イギリス・ケンブリッジ |
| 佐々木匡秀 | 高知医科大学医学部教授 | 第15回国際臨床化学会議 | 11月 | オーストラリア・メルボルン |

| 氏　　名 | 機関・職 | 会　議　名 | 時期 | 国　　名 |
|---|---|---|---|---|
| 大垣英明 | 電子技術総合研究所<br>主任研究官 | 1993年原子核科学及び医用画像に関する合同会議 | 11月 | アメリカ<br>・<br>サンフランシスコ |
| 河野均也 | 日本大学医学部<br>教授 | 第15回国際臨床化学会議 | 11月 | オーストラリア<br>・<br>メルボルン |
| 中山　貫 | 計量研究所<br>主席研究官 | アボガドロ定数およびシリコンによるモルの現示に関する国際研究集会 | 平成<br>6年<br>3月 | イタリア<br>・<br>トリノ |
| 関口　進 | 防衛医科大学校<br>教授 | 第72回米国臨床病理学会春季大会 | 平成<br>6年<br>4月 | アメリカ<br>・<br>シアトル |

## 2．技術交流研究会

理学、工学と医学、生物学との境界領域にある学際的研究は、医用生体工学をはじめバイオテクノロジー等、広くそのニーズがますます隆まっている。

このため、かかる分野における共通的、基盤技術である「生体電子計測技術」に関する研究課題について、関連する専門家の研究者が交流し、ニーズ、シーズに関して討議し、今後の方向等を探求することを目的として、当財団内に、生体電子計測研究会を昭和60年12月に設置した。

本研究会は、懇談会方式にて年間4回程度開催し、開催にあたっては、医学・生物学と理・工学関係の話題提供者を交互に定めて自由活達に討議を進めてきている。研究会のメンバーは、下記のとおりである。

以下に平成5年度の研究会の開催状況を示す。

**生体電子計測研究会メンバー**（50音順：敬称略）

| | |
|---|---|
| 伊　関　　洋 | 東京女子医科大学　脳神経センター医長 |
| 岡　井　　治 | 杏林大学保健学部　臨床生理　教授 |
| 小　野　哲　章 | 日本工学院専門学校　メディカルエンジニア科　科長 |
| 川　上　憲　司 | 東京慈恵会医科大学　放射線医学教室　助教授 |
| 関　谷　富　男 | 防衛医科大学校　医学教育部長付　講師 |
| 多　氣　昌　生 | 東京都立大学工学部　電気工学科　助教授 |
| 辻　　隆　之 | 国立循環器病センター研究所　実験治療開発部長 |
| 土　肥　健　純 | 東京大学工学部　精密機械工学科　教授 |
| 橋　本　大　定 | 東京警察病院　外科部長 |
| 舟　久　保　登 | 東京都立科学技術大学　電子システム工学科　教授 |
| 宮脇富士夫 | 国立循環器病センター研究所　実験治療開発部　実験外科研究室長 |
| 守　谷　哲　郎 | 通商産業省　電子技術総合研究所<br>超分子部　主任研究官 |
| 山　下　　衛 | 筑波大学臨床医学系　救急部　部長(助教授) |
| 渡　辺　　瞭 | 鈴鹿医療科学技術大学　医用工学部　医用電子工学科　教授 |
| 渡　辺　　敏 | 北里大学医学部　麻酔科学　教授 |

| 開催年月日 | 研　究　課　題 | 講　演　者 |
| --- | --- | --- |
| 平成５年<br>６月19日 | 脳外科の手術支援 | 東京女子医科大学<br>脳神経センター医長<br>伊関　洋氏 |
| 平成５年<br>９月11日 | マンマシンインターフェイス | 東京大学工学部　機械<br>情報工学科　助教授<br>広瀬　通孝氏 |
| 平成５年<br>11月６日 | 院内感染 | 東京大学医学部<br>手術部　教授<br>小林　寛伊氏 |
| 平成６年<br>３月19日 | 最新の回転デジタル血管撮影およびメタリックステントについて | 日本医科大学放射線科教授<br>隈崎　達夫氏 |

# 平成３年度（第８回）
# 技術開発助成研究成果報告

動脈硬化症診断のための血管モデルの構築と計測技術の研究開発 …… 16
極微小電極ボルタンメトリーを用いるin vivo カテコールアミン
センサの開発 …… 20
電気化学発光法を用いた生体内物質の連続計測技術の開発 …… 27
瞳孔筋系の逆モデルに基づく無重力環境下の自律神経活動推定に
関する研究 …… 31
超解像超音波断層法の開発と不可視情報の可視化 …… 36
心室容積計測用コンダクタンスカテーテルの絶対容積キャリ
ブレーション法の開発 …… 43
脳内温度分布観測のための誘電率精密測定 …… 47
マイクロ波を用いた非接触生体微小変位測定装置の開発と臨床応用 …… 52
時間分解顕微蛍光ファイバースコープの開発とヒト歯牙診断
への応用 …… 56
部分空間法による顕微分光画像解析 …… 61
長時間血圧・心電図・身体活動度同時モニタリング装置の開発 …… 65
赤血球異常症診断プロトコールの研究開発 …… 75

顔写真は研究責任者です。

# 動脈硬化症診断のための血管モデルの構築と計測技術の研究開発

研究責任者　新潟大学医学部検査診断学教室　教授　岡田正彦
共同研究者　新潟大学医学部検査診断学教室　講師　杉田収
新潟大学医学部検査診断学教室　助手　山田俊幸
新潟大学医学部検査診断学教室　助教授　松戸隆之


## 1．まえがき

わが国の三大死亡原因の内，2位と3位を心臓と脳の血管障害が占めていることから，日本人の多くが血管の破綻にもとづく疾病で死亡していることになる。近年，糖尿病が増加しているが，網膜症，腎症，心筋梗塞など悲惨な合併症の多くが血管障害によるものである。

成人の動脈硬化症を中心とする血管障害では，病理学的変化の多くが非可逆的である。最近，強力な脂質代謝改善剤がいくつか開発され，動脈硬化巣がいくぶん退縮したとの報告もあるあるが，基本的には治らない。米国を中心に行われてきた大規模な疫学調査においても，薬物治療によって血中のコレステロール値は低下しても，寿命を延ばすことはできないというデータが多い。したがって，血管障害では，特に予防が大切となる。

血管障害の研究は最近著しく進歩し，血管内皮細胞の役割[1]，変性脂質の意義[2]，マクロファージの性質などがしだいに明かとなってきている。しかし，動脈硬化巣の初期病変がどのようにして起るのか，脂質のどのような変性が悪いのか，マクロファージはどこを通り，なぜ病巣に集るのか，など本質的な問題の多くがまだ未解決のままである。

これら一連の問題には血管壁に加わるずり応力が大きく関わっていることが示唆されている[3]。そこで，本研究では，まず生体と同じ条件の拍動流を発生させる装置の開発を試み，種々の検討を行った。また，流量，圧力，波形，温度，pHなどを各種物理特性とともにずり応力をリアルタイムで計測するソフトウエアについて検討を行った。さらに，ずり応力負荷のもとで，変性脂質を作用させるための基礎的実験などを行った。以下，その結果について報告する。

## 2．血管モデル

動脈硬化巣は血管の分岐部に多いことが知られている。特に，分岐の角度が90°に近いほど発生しやすいという[3]。そこで，まず内径8㎜のガラス管で，種々の分岐角度をもつ血管のモデルを作成した（Fig. 1）。このガラス管を

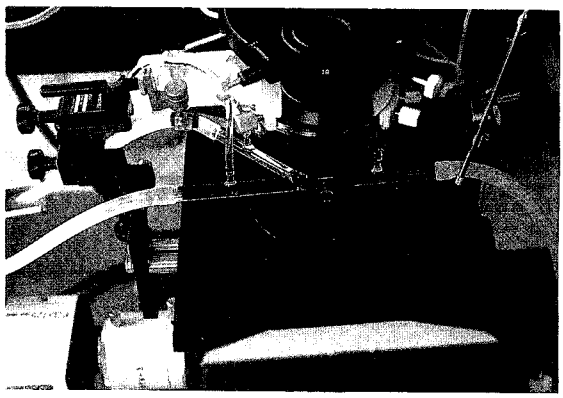


Fig. 1　A model of the arterial branches made of glass tube.

豚の大動脈により採取した内皮細胞または平滑筋の浮游液で満たし，内面全体に拡がるまで培養を行った。Fig. 2は培養後，免疫組織化学的方法で第VIII因子関連抗原を染色した内皮細胞である。Fig. 3は同じく筋線維アクチンを染めた平滑筋細胞である。以下，これを血管モデルと呼ぶ。また，この血管モデルは，ビデオカメラを接続した倒立型顕微鏡のステージに装着することによって，内面を連続的に観察できるようにした。

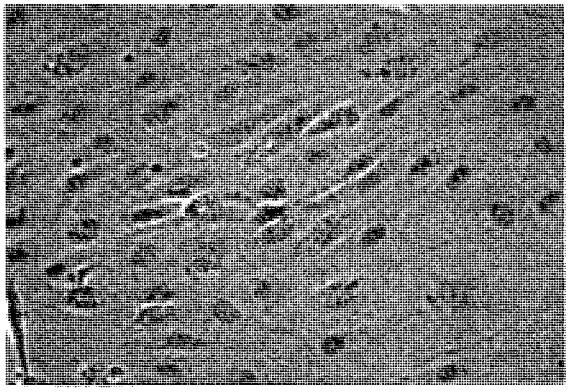


Fig. 2 Cultured porcine endothelial cells that were characterized by positive staining with immunohistochemical technique for von willebrand factor.

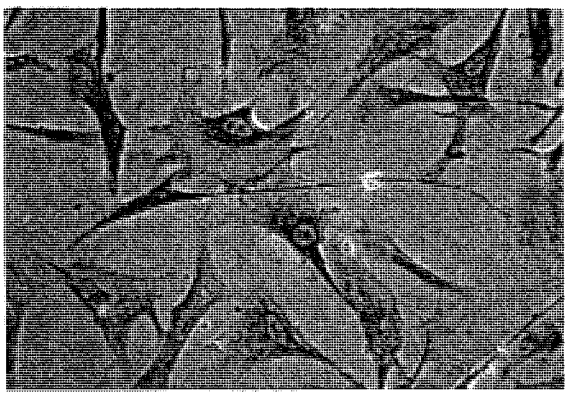


Fig. 3 Smooth muscle cells with positive staining for muscle actins.

### 3．定常流と拍動流の発生

この血管モデルに対して，3つの貯水槽をFig. 4のように配置し，ローラーポンプで培養液を循環させた(Fig. 5)。上下の貯水槽の間は150cmあり，約110mmHgの圧力を血管モデルに与えることができる。上部にある貯水槽の1つは，ローラーポンプによる振動を吸収するためである。3つの貯水槽の間は，内径10mmのシリコンチューブで接続した。

次に，血管モデルの上流側チューブに対しFig. 6に示す装置で周期的な圧迫を加えることで，培養液の流れを拍動流に変えた。この装置は，チューブを圧迫するカムとモーターから成っている。カムは，実際の脈波パターンを円形に展開させた図柄をコンピュータで作り，それに合せて削りだしたものである。本法により，外部からエネルギーを加えることになるため，拡張期圧60mmHg，収縮期圧130mmHg程度の圧変化が再現できた。

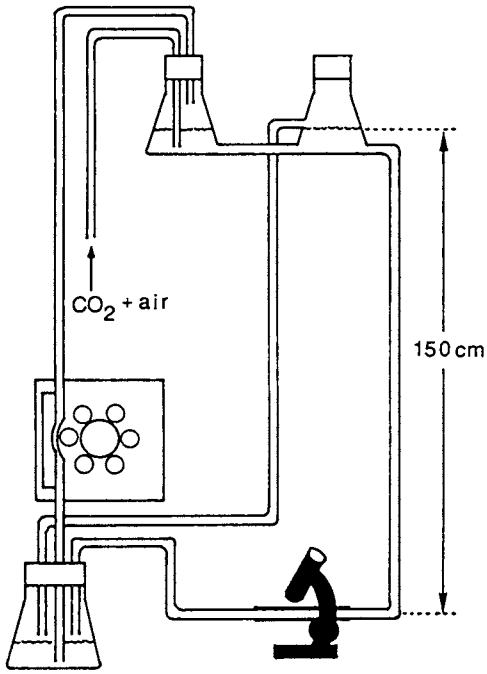



Fig. 4 Schematic diagram of the flow system that consists of two upper reservoirs and a lower one.

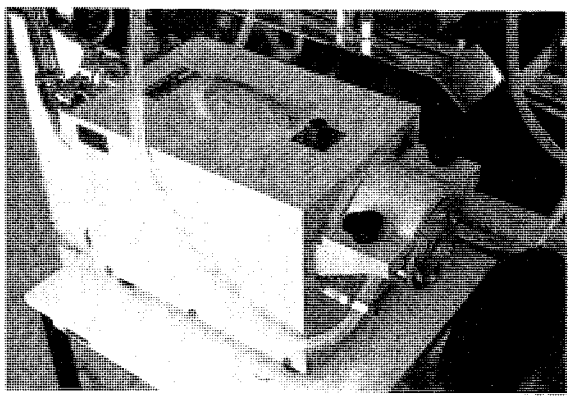


Fig. 5 The recirculation pump.

さらに，この貯水槽中の培養液に対して5％炭酸ガスと95％空気の混合ガスを泡立てるように加えることによってpHを一定にした。また，貯水槽の1つを加温することによって，培養液を細胞に適した37℃に保つようにした。

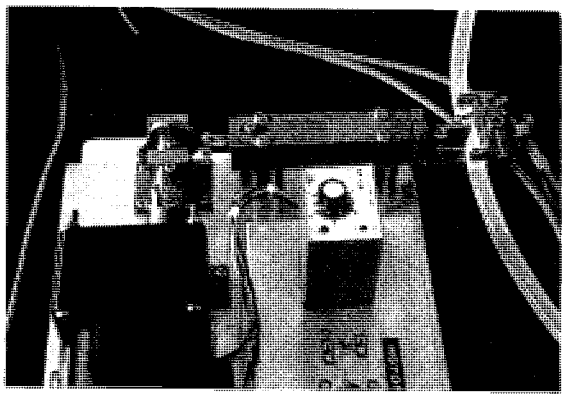


Fig. 6 The equipment for generating pulsatile flow.

**4．物理特性の計測**

培養液の循環回路に対して，pHメーター，電磁流量計，圧脈波計をセットし，各パラメータを連続的に計測できるようにした。Fig. 7に2チャンネルの圧脈波計出力の計測例を示す。データはすべてコンピュータ（NEC PC-9800）にオンラインで取り込み，ディスプレイ装置に表示するとともに，既報の方法に従って自動計測を行った[4]。また，これらのデータから，次式によって，ずり応力を求めた。

$$\tau=\frac{4\eta Q}{\pi r^3}$$

ただし，$\tau$はずり応力（dyn/cm²），$\eta$は培養液の粘度（poise），Qは流量（cm³/sec），rは血管モデルの半径（cm）である。Fig. 8は，試作した実験システムの全景である。

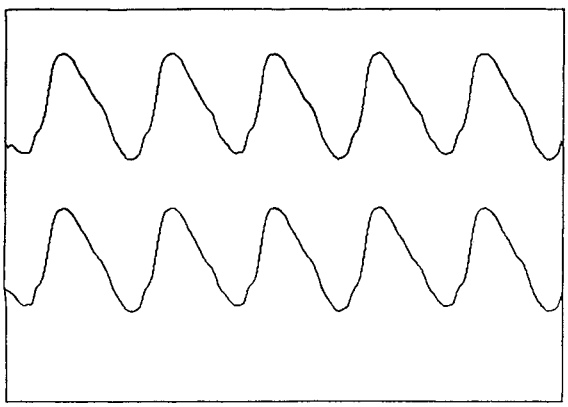


Fig. 7 Example display of generated pulse waves.

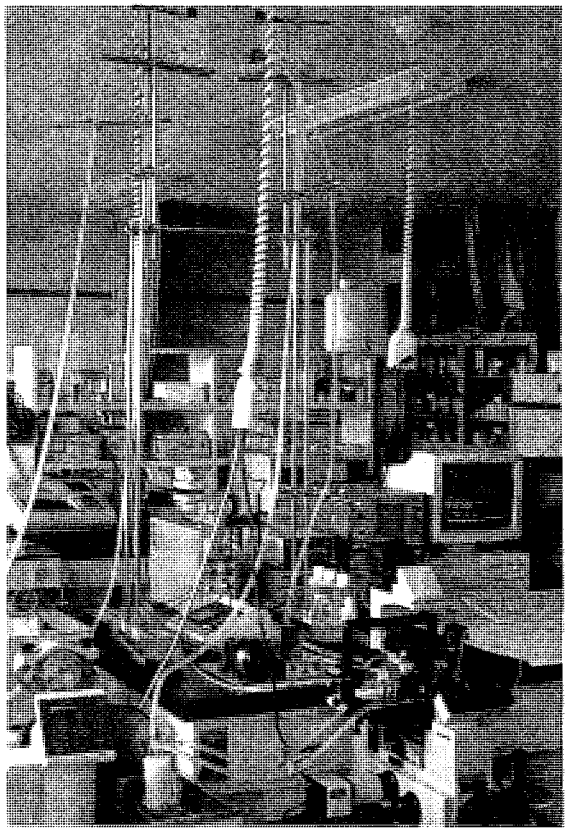


Fig. 8 Overview of the proposed system.

**5．過酸化脂質の作成と計測**

動脈硬化症には血清コレステロールが深く関わっていることは確かであるが，ただ値が高いだけでは発症するとは限らない。最近，コレステロールを中心とする血清脂質の化学的な修飾が重要な意味をもつことが分ってきた[2]。そこで，我々は，高脂血症患者の透析治療に使用した低比重リポ蛋白（LDL）吸着カラム（リポソーバー®，鐘淵化学）より同物質を採取し，紫外線照射を行った。LDLは，動脈硬化症発症に直接関与する脂質の1つである。過酸化脂質の測定は，八木別法による定量用キットであるデタミナーLPO®（協和メディクス）にもとずいて行った。なお，本研究では，同法を改良することにより高い感度で測定を行うことができた。最終的に，1～596 nmol/mlと幅広い範囲の値を示すLDLを得ることに成功した。

**6．化学発光によるLDLの追跡**

従来，細胞レベルの微量物質の測定する際，標識物質としてラジオアイソトープを用いる方法が一般的であった。しかし，放射線被曝の問題があることから，実験場所の制約など種々の不便さがある。そこで，本研究では，

化学発光物質の１つであるアクリディニュームエステルを用いてLDLが内皮細胞に取り込まれる過程を追跡する方法を検討した。その結果，アイソトープを用いた方法[5]と同等の計測値を得ることができた。

## 7．まとめ

本研究で得た成果は，以下の通りである。

1．生体における血流とほぼ同じ特性をもつ拍動流を再現することができた。
2．培養技術によって，動物の血管細胞を移植した血管モデルを作る方法を確立した。
3．培養液の流れに対して，圧力，流量，ずり応力，pHをリアルタイムで計測するコンピュータソフトウエアを作成した。
4．従来の方法を改良することにより，過酸化脂質の作成と測定をより高い精度で行うことができた。
5．化学発光の原理を利用して，LDLの内皮細胞への取り込みを追跡する方法を開発した。

今回の研究は，動脈硬化症の発症メカニズムを研究するための各種計測手段を確立することにあった。今後は，最終的な目標に向かって，これら技術を駆使した研究を続けていく予定である。

最後に，本研究を進める上で多大なご援助を頂いた中谷電子計測技術振興財団に深く感謝する。

## 参考文献

(1) R.F. Furchgott and J.V. Zawadzki: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, Nature, 288, 373-376, 1980
(2) N. Kalant, et al.: Effects of copper and histidine on oxidative modification of low density lipoprotein and its subsequent binding to collagen. Arterioscler. Thromb., 11, 1322-1329, 1991
(3) M.R. Roach and N. Brown: What protect arm arteries from atherosclerosis?. Biofluid Mechanics (D. Liepsch Eds.), Springer-Verlag, Berlin, 7-16, 1990
(4) M. Okada: Possible determinants of pulse-wave velocity in vivo. IEEE Trans. Biomed. Eng., 35, 357-361, 1988
(5) O. Stein and Y. Stein: Bovine endothelial cells display macrophage-like proterties towards acetylated $^{125}$I-labelled low density lipoprotein. Biochim. Biophys. Acta, 620, 631-635, 1980

## 発表論文

(1) M. Okada: A simple method for estimating red blood cell deformability using centrifugation. Biorheology, 29, p. 58, 1992
(2) O. Sugita, T. Yamada, T. Matsuto and M. Okada: Preparation of LDL from dextran-sulfate cellulose column after plasmapheresis. Progress in Clinical Biochemistry, Elsevier Science Publishers, Tokyo, 467-468, 1992
(3) 杉田収, 岡田正彦, 松戸隆之, 山田朋子, J. Dissanayake: ヒト血清過酸化脂質値の変動要因. 臨床病理. 41捕冊, p.62, 1993
(4) 岡田正彦，杉田収，松戸隆之，藍紅星，牧野優子：血管内皮細胞機能の研究を目的とした拍動流の発生法. 臨床病理. 41補冊, p.383, 1993
(5) 杉田収，岡田正彦，木村聡，松戸隆之：ヒト血清過酸化脂質測定法の改良. 臨床病理. 41, 914-918, 1993
(6) T. Yamada, O. Sugita, M. Okada, T. Matsuto, and S. Kimura: Use of a chemiluminescent acridinium ester label for cellular uptake assay of low density lipoprotein. Ann. Clin. Biochem.,30,490-491,1993
(7) M. Okada, O. Sugita, Y. Makino, T. Matsuto, and Lan Hongxing: A system for generating pulsatile flow and shear stress to investigate cultured vascular cell functions. Proceedings of 15th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicne and Biology Society, IEEE Press, New York, 992-993, 1993

# 極微小電極ボルタンメトリーを用いるin vivo カテコールアミンセンサの開発

研究責任者　東京工業大学大学院総合理工学研究科　助教授　大　坂　武　男
共同研究者　東京工業大学大学院総合理工学研究科　教授　徳　田　耕　一
東京工業大学生命理工学部　教授　赤　池　敏　宏
東京工業大学大学院総合理工学研究科　助手　北　村　房　男
東京工業大学大学院総合理工学研究科　助手　岡　島　武　義


## 1．まえがき

哺乳類の脳内でのカテコールアミン系神経伝達のメカニズム，神経伝達作用のダイナミクス等の解明および中枢カテコールアミン系と関連している様々な疾患の臨床検査の向上のために，生体組織に対して非破壊的なin vivoカテコールアミンセンサの開発が，強く要望されている。カテコールアミンおよびその代謝産物の高感度測定法として，放射性同位体標識酵素分析法，・高速液体クロマトグラフィー分光法などが従来用いられている。しかしながら，これらのin vitro測定法は，高価で，再現性が悪く，測定に長時間を要し，そして多くの試料を必要とする。直接的なin vivo測定においては，従来のin vitro測定法の問題点を解決できるばかりでなく，生体の生理的・病理的動態観察も可能となる。

サブミクロンからミクロンの大きさの極微小電極を用いるin vivoボルタンメトリー法は，この目的に適った有用なアプローチのひとつと期待できる。しかも，生体組織の特定部位でのカテコールアミンのセンシングも可能である。こうして，極微小電極を用いるin vivoカテコールアミン電気化学センサに関する基礎および応用の両面からの研究がさかんに行われている[1]。しかしながら，タンパク質や反応生成物の吸着などによる電極活性の低下（〝電極のpoisoning〟），それに伴う再現性と感度の低下，そして，他の多くの酸化されやすい物質（アスコルビン酸，尿酸，代謝産物）からの妨害（低い選択性）の問題が未解決であり，まだ実用化に至っていない。

そこで，本研究では，カテコールアミンのin vivo測定法として，極微小電極を用いるin vivoボルタンメトリー法を開発するための基礎研究を行う。in vivoセンサの実用化において解決しなければならない問題点として，電極のpoisoningの解決，再現性および感度の向上，そして妨害物質の影響をなくすこと，すなわち選択性の向上があげられる。そのために，我々が最近開発した〝電極表面の電気化学的前処理法〟および〝高感度電気化学測定法〟を適用する。

## 2．内容および成果

### 2．1．電極表面の電気化学的前処理

#### 2．1．1 弱い処理と強い処理

図1は，用いたカーボンファイバー微小円筒電極の模式図を示す。カーボンファイバー（東燃㈱，ピッチ系，直径9.5±0.4 μm）の断面は，その透過電子顕微鏡写真から，外側の円筒タマネギ状のbasal面と内部の放射線状構造のedge面からできていると言われている。電気化学測定は，リン酸塩緩衝溶液（PBS）（KCl（0.2gdm$^{-3}$），$KH_2PO_4$(0.2)，NaCl(8)，$Na_2HPO_4$(0.15)，PH7.4）中で，3電極システム（作用電極：カーボンファイバー電極，参照電極：飽和カロメル電極(SCE)，対極：白金巻線）で行われた[2]。サイクリックボルタンメトリー(CV)には，HECS 318高速ボルタンメトリーポテンショスタットおよびHECS 321B電位掃引装置（扶桑製作所）を用いた。クロノクーロメトリーはコンピュータで制御した電解装置を用いた。微分パルスボルタンメトリー(DPV）及びノーマルパルスボルタンメトリー（NPV）には，P-1100型ボルタンメトリー装置（㈱柳本製作所）を用いた。

電気化学的前処理としては，〝弱い処理〟と〝強い処理〟を用いた[3-5]。前者は，−0.3↔2.0V（vs. SCE）の電位範囲を200mVs$^{-1}$の電位掃引速度で3回掃引することを意味し，後者は電位掃引範囲が−0.3↔2.5Vで他の条件は弱い処理の場合と同じである(図1)。安定な応答特性を得るために，弱い処理および強い処理をした電極をさらに−0.1↔0.8Vの電位範囲で20mVs$^{-1}$で15分間電位掃引した。

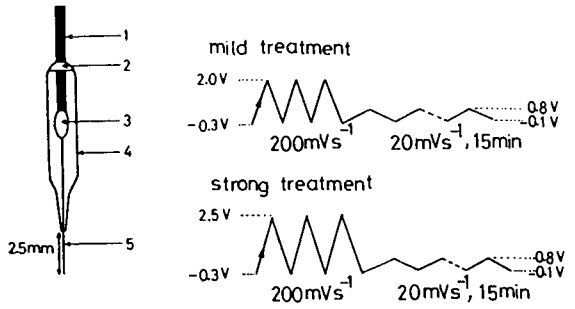



Fig. 1 Schematic depiction of carbon fiber electrode and its electrochemical pretreatments.
(1) lead wire, (2) epoxy resin, (3) electroconductive resin, (4) glass capillary, (5) carbon fiber (d = 9.5±0.4μm).

2．1．2 ドーパミン（DA）の電気化学応答

図2Aは，弱い処理した電極での0.1mM DAのサイクリックボルタモグラムを示す。遅い掃引速度で得られたボルタモグラムは，微小電極の特徴であるS字型の定常状態電流－電位曲線となった。掃引速度の増加とともに，波形はS字型（球面拡散）からピークをもった形（線形拡散）へ変化し，拡散支配の微小電極特有の性質を示した。ピーク電流値の電位掃引速度依存性の解析より，DAの拡散係数は$6.0\times10^{-6}$cm²s⁻¹と評価された。これは，直径1mmのグラッシーカーボン円盤回転電極で測定した値（$6.5\times10^{-6}$cm²s⁻¹）とよく一致し，弱い処理した電極の表面積が幾何学面積にほぼ等しいことが明らかとなった。この場合，ピーク電流と濃度は良い直線関係を示し，DAの定量に応用することが可能であることがわかった（図3A）。

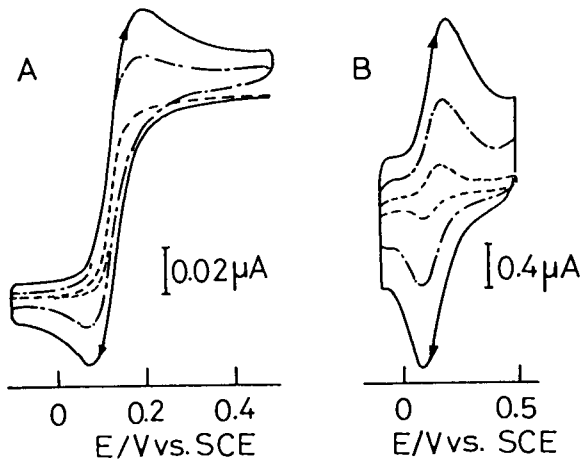



Fig. 2 Cyclic voltammograms at the carbon fiber electrodes (A) mildly pretreated and (B) strongly pretreated for 0.1 mM DA in PBS, pH 7.4. Potential sweep rate: (・・・・)20, (—・—), 100 (———) 200 mVs⁻¹.

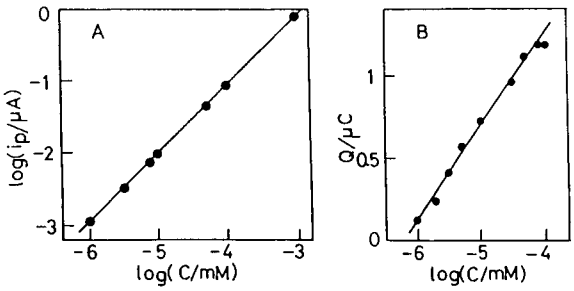



Fig. 3 (A) Correlation between anodic peak current ($i_p$) at the electrodes mildly pretreated and concentration of DA. Potential Sweep rate: 50 mVs⁻¹. (B) Correlation between amount (Q) of DA adsorbed on the electrodes strongly pretreated and its bulk concentration.

強い処理した電極では，上述の弱い処理の場合と異なり，遅い掃引速度（10mVs⁻¹）でも明らかにピークが観察され（図2B），しかもこのピーク電流値と掃引速度との関係は拡散律速の理論式には全く従わず，高い掃引速度ではピーク電流値は予想よりもはるかに大きい。これらの結果は，DAが電極に吸着し，表面でのDAの濃縮が起こっていることを示唆する。DAのサイクリックボルタモグラムを測定した電極を十分に水洗し，DAを含まないPBSに移して電位掃引すると，DAの明瞭な応答ピークが観察された。この事実もまた，DAの電極への強い吸着を支持する。

強い処理した電極でのDAの検量線（図3B）から明らかなように，$1\times10^{-6}$～$8\times10^{-5}$Mの範囲で，DAの電極への吸着量(DA のサイクリックボルタモグラムの酸化ピーク電流値の積分として評価される）は濃度の対数とよい直線関係を示し，強い処理した電極をDAの定量に用いることができる。

2．1．3 交流インピーダンス測定による電極表面のキャラクタリゼーション

電気化学的前処理した電極のインピーダンス及びアドミッタンスの軌跡は，一定の角度で回転していることがわかった（図4）。この場合の回転角度は，前処理の上端電位（$E_{upper}$）に依存し，前処理が強いほど回転角度は大きくなった。インピーダンス及びアドミッタンス軌跡の回転は電極表面の粗面化によると推定される[6]。また，電気二重層容量（$C_{dl}$）も$E_{upper}$に依存し，$E_{upper}$が高

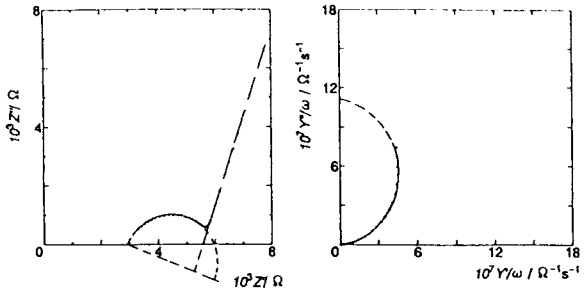
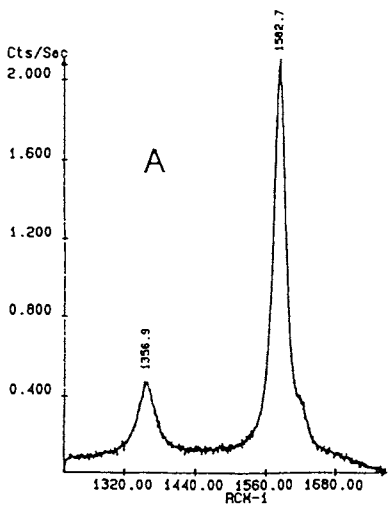



Fig. 4 Typical impedance and admittance plots for the oxidation of DA at the electrode strongly pretreated.

いほど$C_{dl}$は大きくなった。また，電極表面の零電荷点（PZC）は$E_{upper}$が増大するにつれて正方向へ移動した。この結果もまた，電気化学的前処理を施したカーボンファイバー電極の表面には負の電荷が生じていることを示唆する。強い処理をした電極でのDAの電極反応は吸着を経て起こり，この吸着過程はアスコルビン酸（AA）の共存によって影響されない。

2．1．4 ラマンスペクトル測定による電極表面のキャラクタリゼーション

図5は，カーボンファイバー電極表面のラマンスペクトルを示す。1357cm$^{-1}$及び1583cm$^{-1}$のピークはそれぞれedge面及びbasal面に相当する[7]。前処理を強くすると，edge面のピークが大きくなり，basal面のそれは小さくなる。これは，電気化学的前処理によってカーボンファイバーの外部のbasal面が剥離され，内部のedge面が露出して表面を粗面化したことによると考えられる。



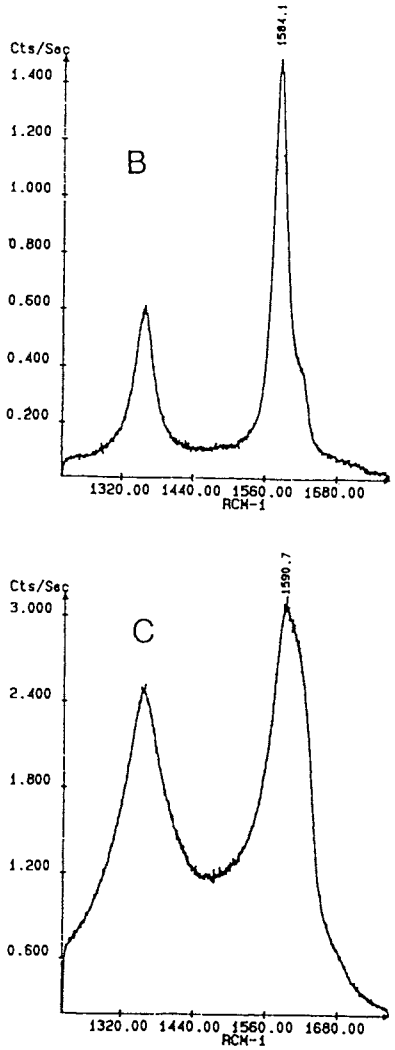




Fig. 5 Raman spectra for the electrodes (A) untreated, (B) mildly pretreated and (C)strongly pretreated.

2．2 3，4－ジヒドロキシフェニルアラニン（DOPA），3，4－ジヒドロキシフェニル酢酸（DOPAC）及びアスコルビン酸（AA）共存下でのDA検出

2．2．1 CVによる評価

図6Aは，弱い処理したカーボンファイバー電極で得られたDA, DOPA, DOPAC及びAAの典型的なサイクリックボルタモグラムを示す。いずれの場合もS字型のボルタモグラムが得られ，電極反応の可逆性は次の順序で減少した：DA（可逆）＞DOPA＞DOPAC＞AA．このことは，処理した電極の表面がアニオン性の官能基（カルボキシル基，カルボニル基，水酸基など）を有している

ことに関係づけられ，電極表面へのアニオン種の接近が静電的に妨げられていることによると考えられる。DA, DOPA, DOPAC及びAAのpKaの値はそれぞれ10.6, 8.72(2.32)，4.22及び4.19であり[3]，用いたPBS中(pH7.4) においてはDAはプロトン付加したカチオン種，DOPAは中性の双性イオン，そしてDOPAとAAは脱プロトン化したアニオン種である。強い処理した電極でのDAの電流応答は，弱い処理した場合のそれと比べて著しく大きく，DAが電極表面に強く吸着していることを示している（図6 B)。これに対して，アニオンであるDOPAとAAの電流応答は小さい。

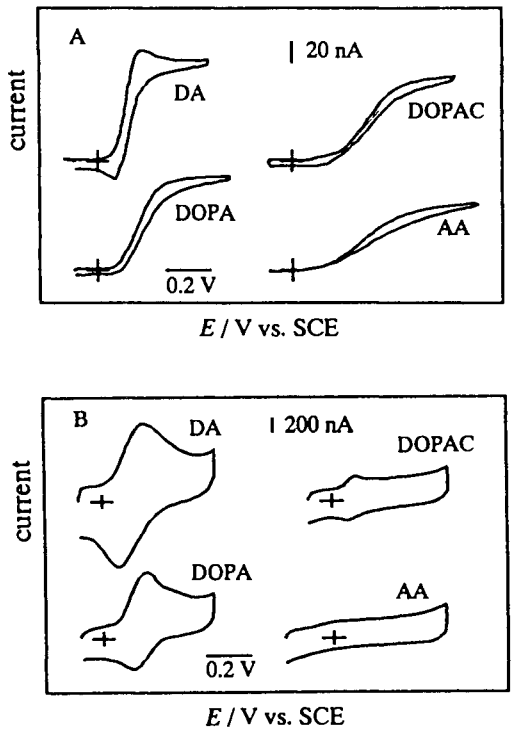



Fig. 6 Cyclic voltammograms at the electrodes (A) mildly pretreated and (B) strongly pretreated for DA, DOPA, DOPA and AA in PBS, pH 7.4. Concentration of each species is 0.1 mM. Potential sweep rate is 100 $mVs^{-1}$.

2．2．2 DPVによる評価

図7および図8は，DA, DOPA及びDOPACの典型的なDPV及びNPVを示す。DOPAの共存下でもDAのNPVの波高は，DA単独の場合のそれと同じであり，30 μM以下のDOPAの存在下で，DAの再現性良い定量が可能である。なお，ラットの脳内のDOPAの最高濃度は1 μM程度である[9]。DOPACはDOPAよりも電極反応の可逆性は低い。DAとDOPACの共存下では，DOPACの応答はNPV及びDPV上でショルダーとして観察される。しかしながら，DAのNPVのピーク波高は，DOPACの濃度が50μMまでそれに無関係であり，しかもDAとDOPACの同時定量が可能であることがわかった（図9)。

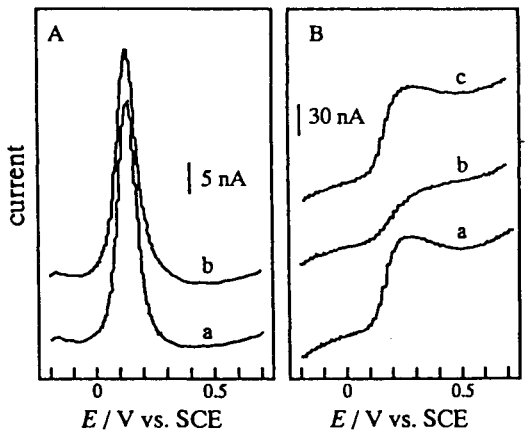



Fig. 7 Differential pulse (A) and normal pulse voltammograms (B) for DA and DOPA at the electrodes mildly pretreated. (A-a): 20μM DA, (A-b): 20μM DA + 10μM DOPA, (B-a): 20μM DA, (B-b): 10μM DOPA and (B-c): 20 μM DA + 10μM DOPA. Pulse height: 50 mV, potential sweep rate: 10 $mVs^{-1}$, pulse width: 50 ms and pulse interval: 1 s.

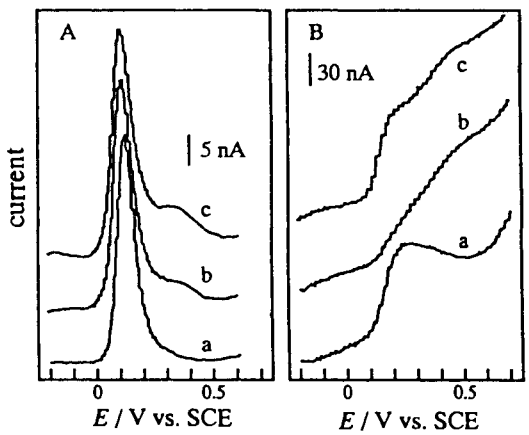



Fig. 8 Differential pulse (A) and normal pulse voltammograms (B) for DA and DOPAC at the electrodes mildly pretreated. (A-a): 20 μM DA, (A-b): 20μM DA + 10μM DOPAC, (A-c): 20μM DA + 20μM DOPAC, (B-a): 20 μM DA, (B-b): 20μM DOPAC and (B-c): 20 μM DA + 20μM DOPAC. Differential pulse conditions are the same as in Fig.7.

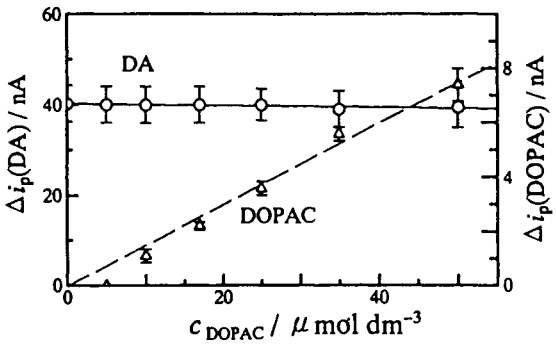



Fig. 9 Dependence of the differential pulse voltammetric currents for DA and DOPAC at the mildly treated electrodes on the DOPAC concentration. The concentration of DA is 20 μM.

AAの電極反応は調べた化学種の中では最とも非可逆であるが，細胞外体液中には最高0.2mM程度存在し，ここで調べたカテコールアミンと比べはるかに濃度が高い。図10は，種々の濃度のDAの存在下でのAAのDPVを示す。DAとAAに対するボルタモグラムは重なっているが，DAに対する応答値は0.1V付近でのショルダーとして評価できる。0.2mMのAAの存在下で，90μM以上のDAの定量が検量線なしで可能であることがわかった。この場合，90μM以下のDAの定量には検量線が必要となる。

DOPAC及びDOPAの存在下で，強い処理した電極でのDAに対するDPVの電流値(図11)は，弱い処理した場合(図7)に比べて著しく大きい。20μMのDAに対するDPVのピーク電流応答は，25μM以下のDOPAC及び20μM以下のDOPAの存在下でほぼ一定であった(図12)。図11のB-aから明らかなように，DOPA単独では電流応答が観察されるが，DAとの共存下では20μMまでのDOPAの存在に関係なくDAの定量が可能であることがわかった。これは，カチオンであるDAが中性のDOPAに代って電極表面に強く吸着することによる。

図13から明らかなように，AAのDPV応答は非常に小さい。これは，強い処理をした電極表面は多数のアニオン性官能基を有しており，アニオンであるAAを静電的に強く反発していることによる。2μMのDAのDPVピーク電流値は，0.2mMまでのAAの存在に無関係であった。

以上，DAに対するカーボンファイバー電極の高感度と高選択性は，電極表面の強い処理によって実現できることがわかった。10nM以上のDAの定量が可能である。この感度の増大は，DAの電極表面への強い吸着に基づいている。しかしながら，DAの濃度と△ipとの間には直線関係はみられず（図14），DAの正確な定量には検量線が必要となる。in vivo測定に適用するには，この点を考慮しなければならない。

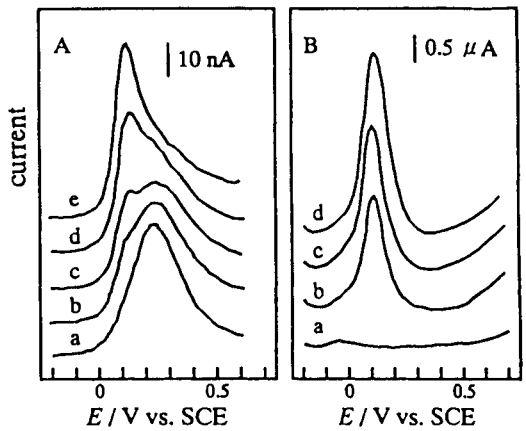



Fig.10 DPV for 0.2 mM AA in the absence and the presence of DA at the electrodes mildly (A) and strongly (B) pretreated. (A-a): 200μM AA, (A-b): (A-a) + 2μM DA, (A-c): (A-a) + 5μM DA. (A-d): (A-a) + 10μM DA, (A-e): (A-a) + 20μM DA, (B-a): 200μM AA, (B-b): (B-a) + 2μM DA, (B-c): (B-a) + 5 μM DA, and (B-d): (B-a) + 10μM DA. Pulse height: 50 mV, potential sweep rate: 20 mVs$^{-1}$, pulse width: 50 ms, pulse interval: 0.2 s.

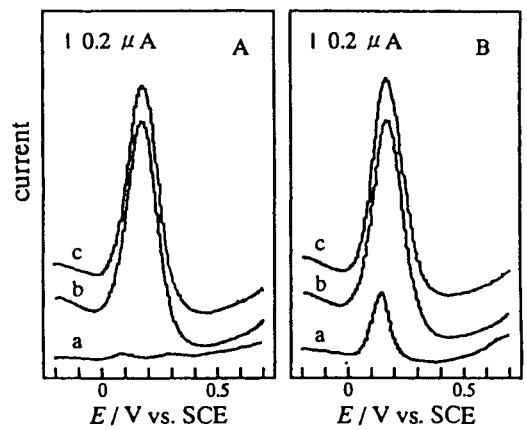



Fig.11 DPV for DA with DOPAC (A) and DA with DOPA (B) at the electrodes strongly pretreated. (A-a): 25μM DOPAC, (A-b) and (B-b): 20 μM DA, (A-c): 20μ DA + 25μM DOPAC, (B-a): 10 μM DOPA, (B-c): 20μM DA + 10 μDOPA. Differential pulse conditions are the same as in Fig. 7.

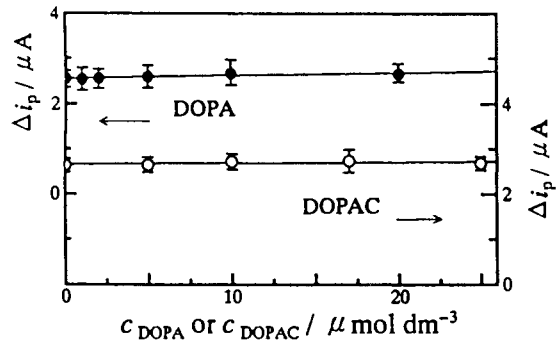



Fig.12 Effect of DOPAC and DOPA concentrations on the DPV peak current for DA at the electrodes strongly pretreated. Concentration of DA is 20μM. Differential pulse conditions are the same as in Fig.7.

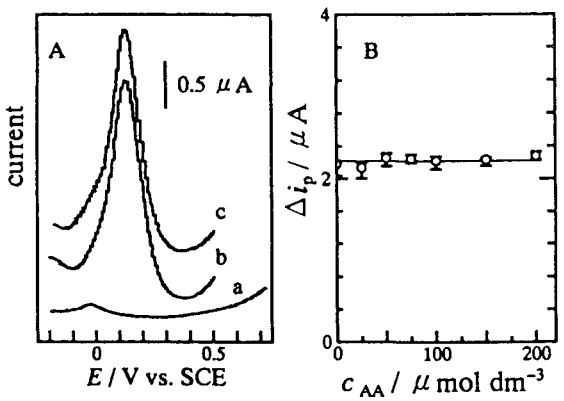



Fig.13 DPV for 0.2 mM AA and for DA (A) and the effect of AA concentration on the DPV peak current for 2μM DA (B) at the electrodes strongly pretreated. (A-a): 0.2mM AA, (A-b): 2μM DA, (A-c): 2μM DA + 0.2 mM AA.

## 3．まとめ

カーボンファイバー円筒微小電極（直径9.5μm）の"電気化学的前処理"によって，DOPAC及びDOPAの妨害なしに，DAを再現性よく定量できることが明らかになった。高濃度のAAの存在下でのDAの直接定量には，検量線が必要である。DAに対する高い感度と高い選択性は，"強い処理" をした電極を用いることによって達成できる。しかしながら，濃度と電流応答との間には直接関係が得られず，DAのin vivo測定で得られるデータの解釈においては，この点を注意する必要がある。本研究で確立した電気化学的前処理法と電極表面の化学修飾法[10]との併用によって，より高い感度と選択性を有するin vivoカテコールアミンセンサ用微小カーボンファイバー電極の作製が可能になると期待される。

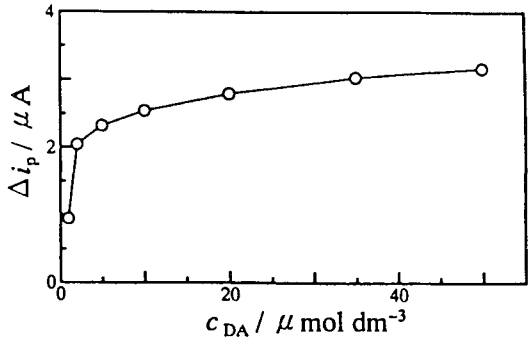



Fig.14 Dependence of DPV peak current for DA on the bulk concentration of DA in the presence of 0.2 mM AA, 10μM DOPAC and 1μM DOPA at the electrodes strongly pretreated.

最後に，本研究を進める上で多大なご援助を頂いた中谷電子計測技術振興財団に深く感謝致します。

## 参考文献

(1) 例えば，A.P.F. Turner, I. Karube and G. Wilson (Eds.), "Biosensors - Fundamentals and Applications -", Oxford University Press (1987).
(2) 例えば，逢坂哲弥，小山昇，大坂武男，"電気化学法－基礎測定マニュアル－"，講談社サイエンティフィック (1989).
(3) S. Sujaritvanichong, K. Aoki, K. Tokuda and H. Matsuda, J. Electroanal, Chem., 182. 267(1985).
(4) A.C. Michael and J.B. Justice, Jr., Anal. Chem., 59, 405(1987).
(5) J.-X. Feng. M. Brazell, K. Renner, R. Kasser and R.N. Adams, Anal. Chem., 59. 1863(1987).
(6) G.J. Brug. A.L.G. Van den Eeden, M. Sluyters-Behbach and J.H. Sluyters, J. Electroanal. Chem., 176. 275(1984).
(7) R. Bowling, R.T. Packard and R.L. McCreery, Langmuir, 5. 683(1989).
(8) L.A. Coury, Jr., E.W. Huber and W.R. Heineman, "Biotechnology Series 12： Applied Biosensors" (Ed. D.L. Wise), Butterworths (1989).
(9) S. Hafize, Z.L. Kruk and J.A. Stamford, J. Electroanal. Chem., 283. 125(1990).
(10) 例えば，R.W. Murray (Ed.), "Molecular Design of Electrode Surfaces", John Wiley & Sons (1992).

**発表論文**


(1) H.-T. Xu, F. Kitamura, T. Ohsaka and K. Tokuda: Effect of the Electrochemical Pretreatments on Carbon Fiber Electorodes for Detection of Dopamine in the Presence of Ascorbic Acid and/or Metabolites; J. Electrochem. Soc. Jpn., 60. 1068-1074(1992).

(2) O. Hatozaki, T. Ohsaka and N. Oyama: Charge-Transport Properties of Polymer Complex Films Composed of Poly(alkylene viologen) and Poly(p-styrenesulfonate): J. Phys, Chem., 96, 19492 — 10497(1992).

(3) T. Okajima, H. Sakurai, N. Oyama, K. Tokuda and T. Ohsaka: Piezoelectric Admittance Measurements of Poly(vinyl alcochol)/Montmorillonite Clay Composite Film-Coated Quartz Crystal Oscillators: Bull. Chem. Sec. Jpn., 65, 1884-1890(1992).

(4) T. Watanabe, K. Tokuda and T. Ohsaka: Electrocatalytic Activity of Electropolymerized Films of o-Phenylenediamine for $O_2$ Reduction: J. Electrochem. Soc. Jpn., 60, 455-461(1992).

(5) T. Okajima, H. Sakurai, N. Oyama, K. Tokuda and T. Ohsaka: Electrode Kinetics of $[Ru(NH_3)_6]^{3+/2+}$ Couple Confined in Montmorillonite Clay/Poly(vinkyl alcohol) Composite Films on Graphite Electrodes and Film Permeation of Electroactive Solution Species: Electrochim. Acta, 37, 1865-1872(1992).

(6) N. Oyama and T. Ohsaka: Molecular Design of Electrode Surfaces, John Wiley & Sons, Inc. R.W. Murray (Ed.), 333-402(1992).

(7) F. Kitamura, T. Ohsaka and K. Tokuda: In situ Infrared Reflection Absorption Spectra of Heptyl Viologen Adsorbed on a Mercury Electrode Surface; J. Electroanal. Chem., 353, 323-328(1993).

(8) F. Kitamura, T. Ohsaka and K. Tokuda: Adsorption Behavior of Viologen Derivatives on Hanging Mercury Electrde Surfaces; J. Electroanal. Chem., 347, 371-381(1993).

(9) T. Okajima, H. Sakurai, N. Oyama, K. Tokuda and T. Ohsaka: Electrical Equivalent Circuit Parameters for Montmorillonite Clay Film-Coated Quartz Crystal Oscillators in Contact with Air, Moisture and Electrolyte Solutions; Electrochim. Acta, 38, 747-756(1993).

(10) M. Tsushima, K. Tokuda and T. Ohsaka: A Spectroscopic Study on Disproportionation of Superoxide Ion Electrogenerated in Acetonitrile; J. Deuterium Sci., 3, 47-54(1993).

(11) T. Ohsaka, F, Matsumoto, F. Kitamura and K. Tokuda: One-and Two-Electron Reduction of Molecular Oxygen Based on Electrode Surface Modification in Alkaline Aqueous Media; J. Electrochem. Soc. Jpn., 61, 763-766(1993).

(12) T. Ohsaka, M. Tsushima and K. Tokuda: Reaction Entropies for the $O_2/O_2^-$ Redox Couple in Aprotic Solvents; Bioelectrochem. & Bioenerg., 31, 289-300(1993).

(13) T. Ohsaka, K. Tanaka and K. Tokuda: Electrocatalysis of Poly(thionine)-modified Electrdes for Oxidation of Reduced Nicotinamide Adnine Dinucleotide; J. Chem. Soc. Chem. Commun., No.3, 222-224(1993).

(14) K. Tanaka, K. Tokuda and T. Ohsaka: An Excellent Electrocatalysis of Poly(phenosafranine)-modified Electrodes for Oxidation of Reduced $\beta$-Nicotinamide Adenine Dinucleotide, J. Chem. Soc., Chem. Commun., No.23, 1770-1772(1993).

(15) K. Tanaka, S. Ikeda, N. Oyama, K. Tokuda and T. Ohsaka: Preparation of Poly(thionine)-modified Electrode and Its Application to an Electrochemical Detector for the Flow-Injection Analysis of NADH; Anal. Sci., 9, 783-789(1993).

(16) H.-T. Xu. F. Kitamura, T. Ohsaka and K. Tokuda: Electrochemical Treatments and Surface Characterization of Carbon Fiber Electrodes Used in the Analysis of Dopamine; Anal.Sci., in press.

(17) F.Matsumoto, T.Okajima, K.Tokuda and T.Ohsaka: Dismutation of Superoxide Ion in $H_2O$ and $D_2O$; J. Deuterium Sci., 3, 95-100(1993).

(18) M.Tsushima, K.Tokuda and T.Ohsaka: Use of Hydrodynamic Chronocoulometry for Simultaneous Determination of Diffusion Coefficients and Concentration of Dioxygen in Various Media; Andl. Chem., submitted.

(19) H.-T.Xu, F.Kitamura, T.Ohsaka and K.Tokuda: Characterizatino of the Surface Functionsl Groups of Carbon Fiber Electrodes by Chmical Modification Methods; in preparation.

(20) H.-T.Xu, F.Kitamura, T.Ohsaka and K.Tokuda: Simultaneous Determination of Dopamine and Ascorbic Acid at poly(3-methylthionine)/Polypyrrole Bilayer coated Carbon Fiber Electrodes; And. Sci., in press.

# 電気化学発光法を用いた生体内物質の連続計測技術の開発

研究責任者　早稲田大学理工学部応用化学科　教授　酒井清孝
共同研究者　早稲田大学理工学総合研究センター　特別研究員　金森敏幸
早稲田大学理工学部応用化学科　助手　吉見靖男

## 1．まえがき

生体内の生化学物質量の変化を監視することは，患者の様態の変化を把握し，最適な治療を施すために重要である。生化学物質量監視のためには血液や組織液などの体液の生化学物質濃度の連続測定が不可欠である。監視の目的は体内の生化学物質量の相対的な変動の検知である。したがって，監視用の連続測定技術には，検査用分析装置ほどの精度は要求されないが，同一濃度の試料に対する経時的なデータの再現性，すなわち測定の高い安定性が要求される。また監視法には患者からの連続的な，あるいは頻繁な体液採取が不可欠である。したがって長時間にわたって監視を行うためには体液の消費量を極力抑えるべく，微量の体液試料の生化学物質濃度を正確に定量する能力が連続測定法に求められる。

生化学物質を特定の酵素で過酸化水素に変換し，3－アミノフタルヒドラジド（ルミノール）と反応させ，生ずる光の強度を計測する方法，すなわち化学発光法は，高感度な生化学物質定量法としてよく知られている。この方法を用いれば，微量な体液試料を希釈して分析することにより，その生化学物質濃度が測定できる。この化学発光法はすでに微量な試料の検査法として実用化されているが[1]，過酸化水素溶液とルミノール溶液の混合の状態の影響を大きく受けるため，安定性の高いデータを得ることが非常に困難であり，いまだに生体内生化学物質量監視への応用例は皆無である。我々はルミノールと過酸化水素の電気化学反応によって生ずる発光（電気化学発光）の強度から過酸化水素を定量するVan Dykeの方法[2]を改良し，過酸化水素溶液とルミノール溶液を完全に混合した後で，発光反応を開始させることが可能な化学発光法（電気化学発光法）を開発した。電気化学発光は，現象としては古くから知られていたが[3,4]，過酸化水素の定量法として用いられた例はVan Dykeの研究のみである。溶液を完全混合して透明電極を用いて過酸化水素を定量する方法の感度，および安定性について検討した結果を報告する。

## 2．内容および成果

### 2．1　実験方法

作成した電気化学発光フローセルをFigure 1に示す。透明電極（旭硝子，東京）を作用電極（陽極）および窓板として用いた。用いた透明電極は表面をスズとインジウムの酸化物で修飾することによって導電性を与えられたガラス板であり，金と比較すると酸化による劣化を起こしにくく，陽極としての安定性に優れている。したがってこのフローセルは作用電極に金の網を用いたVan Dykeのフローセルよりも安定性が優れている。また透明電極の透過性は金属よりも遙かに高いため，反応で生じた光を効率よく検出できる。対極としてはステンレスチューブ（内径0.8mm，長さ10cm）を用いた。反応室の，長さは24mm，幅は2mm，厚みは2mm，容積は48$\mu$lとした。有効な作用電極の面積は48mm$^2$であった。この電気化学発

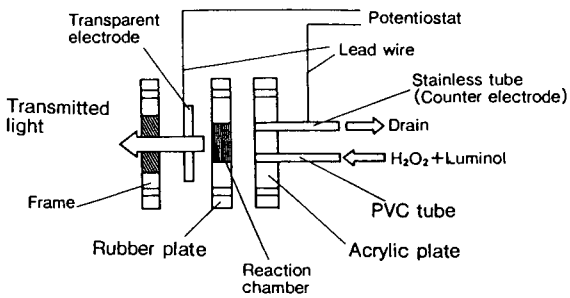



Figure 1　Schematic of an electrochemiluminescence flow cell using an optically transparent electrode

光フローセルをFigure 2のように二重の暗箱の中に設置して，電気化学発光検出器を作成した。フローセルから発せられた光の強度は，−990Vの電圧を印加された光電子増倍管（R269，浜松ホトニクス）によって光電流の強度に変換された。光電流の大きさはデジタルピコアンメーター（AM-27A，東亜電波）で測定した。作用極の電位はポテンシオスタット（HA-501，北斗電工）によって参照電極としての飽和カロメル電極に対して0.40Vに保った。飽和カロメル電極は電気化学発光検出器から排出された試験液の中に浸漬された。ポテンシオスタットの暴走を防ぐために，作用極と対極に接続された電極も同様に排出された試験液の中に浸漬した。配管には内径1㎜の塩化ビニールチューブを用いた。すべての実験の

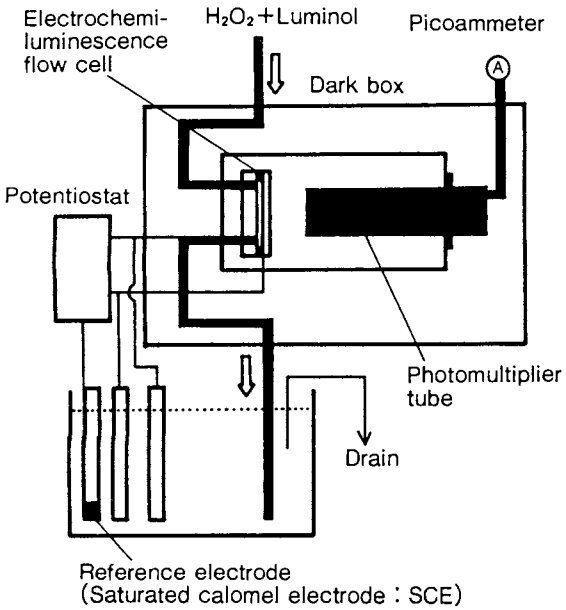



Figure 2　Schematic of a device for determination of hydrogen peroxide with luminol by electrochemiluminescence

操作温度は298±1Kで，気圧は1atmに設定した。

ルミノール（和光純薬）0.6gと炭酸ナトリウム21.2gは約200mlの純水で溶かし，全容積が2000mlになるまで定容した。この溶液はルミノール濃度が1.7mM で，pHは298Kにおいて10.8になった。ルミノール溶液は，3日間冷蔵し，化学的に安定化してから実験に使用した。

市販の過酸化水素溶液（三菱瓦斯化学工業）は，予め過マンガン酸カリウムの滴定によって正確な濃度を測定した。この市販の過酸化水素溶液を希釈することによって，1～100μMの範囲の任意濃度の過酸化水素標準液を調製した。

過酸化水素標準溶液と1.7mMのルミノール溶液はFigure 3に示す様に連続的に混合しながら電気化学発光フローセルの中に流入した。ルミノールと過酸化水素の溶液は合流した後，コイル状に巻かれた長さ100cm，内径1㎜の塩化ビニールチューブの中を通過し，完全に混合された。試験液の供給にはペリスタリティクポンプ（SJ-1220，ATTO）を用い，供給速度は過酸化水素側を1.2ml/min，ルミノール側を1.3ml/minとした。作用極電位を飽和カロメル電極に対して0.40Vに設定して，本法による過酸化水素濃度測定可能範囲を評価した。

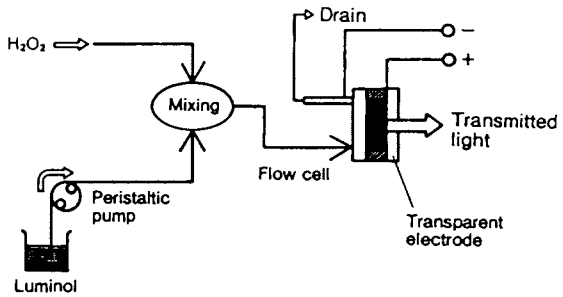



Figure 3　A method for continuous determination of hydrogen peroxide with luminol by electrochemiluminescence

2．2　過酸化水素濃度と電気化学発光強度

過酸化水素濃度と電気化学発光強度に相当する光電流強度の関係をFigure 4に結果を示す。0～10μMの範囲の過酸化水素濃度と電気化学発光強度において，良好な直線関係が確認された（相関係数0.998）。過酸化水素定量可能範囲は1.0～10μMと判断した。この結果は，もし試験液中のグルコースを100%過酸化水素に変換する反応器をこの装置に接続すれば，電気化学発光強度の測定によって20～200μg/dlのグルコースが定量できる。このグルコース濃度範囲は血糖値過剰状態および正常状態における糖尿病患者の血漿の濃度範囲（50～500mg/dl）の2,500分の1に相当する。したがって，採取される血漿を2,500倍に希釈して，血漿中のグルコースを完全に過酸化水素に変換し，過酸化水素を本装置で定量することにより，糖尿病患者の血糖値管理を少ない血液採取量で連続して行うことができる。この様に，本装置はわずかな体液採取量で体内の生化学物質量を監視できる連続測定装置として期待できる。また電気化学発光強度の測定を1minごとに20回サンプリングした結果，測定値の変動係数はすべて1.4%以下であった。この測定値の変動は，ほとんど電流に対する電気ノイズによるものであり，電気化学発光の強度は非常に安定している。

しかし，過酸化水素濃度が0μMの場合でも，無視できない強度の電気化学発光（バックグラウンド発光）が検出された。したがって，低濃度範囲の過酸化水素濃度を

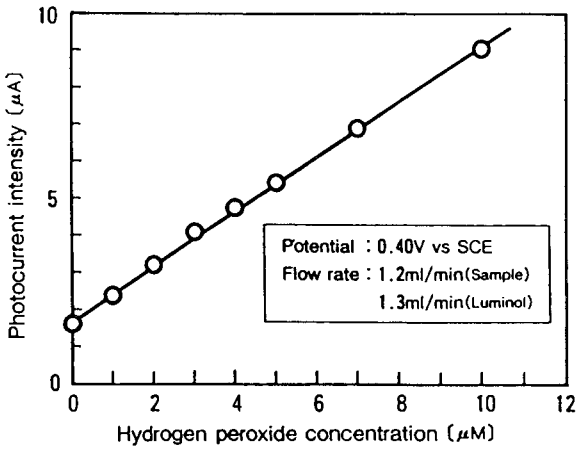



Figure 4 Dependence of photocurrent intensity on hydrogen peroxide concentration

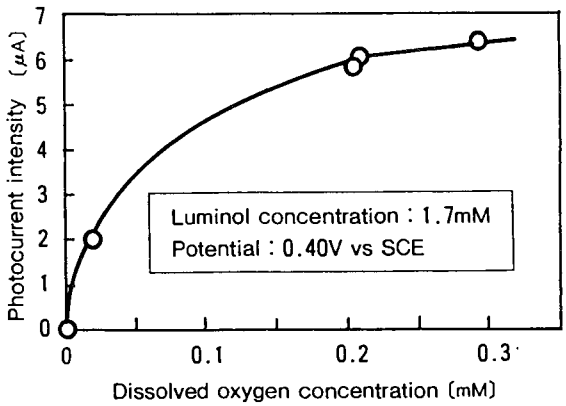



Figure 5 Dependence of background electrochemiluminescence intensity on dissolved oxygen concentration of test solution

決定するためには，測定された発光強度から，バックグラウンド発光の強度を差し引いて補正しなければならない。その際，バックグラウンド発光が大きいと，その測定値の変動が過酸化水素濃度測定値に影響を与える。そこで以降，バックグラウンド発光の変動が過酸化水素濃度に与える影響を小さくする，あるいはバックグラウンド発光の強度を抑えるための操作条件を検討した。

2．3　バックグラウンド発光強度と試験液中溶存酸素濃度の相関

1.7mM のルミノール溶液の溶存酸素濃度を溶存酸素メーター(DO-25A，東亜電波，東京)で測定しながら電気化学発光検出器へ流入させ，バックグラウンド発光強度と溶存酸素濃度の相関を調べた結果をFigure 5に示す。溶存酸素濃度が増大するにつれてバックグラウンド発光が増大する。この結果よりバックグラウンド発光は，ルミノールと溶存酸素の電極反応によって生じた発光[5]であることが判明した。本実験の操作条件である気圧1atmで温度298Kにおいては試験液中の溶存酸素濃度は通常約3mMであり，バックグラウンド発光の強度はほとんど飽和に達しているため，溶存酸素濃度の影響は大きくない。そして過酸化水素の濃度に影響を与えずにバックグラウンド発光の強度が無視できる程度になるまで溶存酸素を試験液から除去することは技術的に困難である。また溶存酸素は生化学物質を過酸化水素へ変換するのに必要なため，生化学物質の定量を目的とした場合，溶存酸素を試験液から除去することはできない。したがって，電気化学発光によって，信頼性のある過酸化水素濃度の測定値を得るためには，バックグラウンド発光の強度を頻繁に計測し，補正して過酸化水素濃度を決定する方法が望ましい。

2．4　作用極の至適電位の決定

安定した過酸化水素定量を高感度で行うためには，過酸化水素に由来する発光（シグナル発光）の強度およびバックグラウンド発光の強度が，安定して測定できるだけの充分な大きさをもち，かつシグナル発光の強度が，バックグラウンド発光の強度に比べて充分大きくなければならない。この二つの条件を満たす作用極電位を求めた。0μMあるいは100μMの濃度の過酸化水素溶液と同体積の1.7mMルミノール溶液をビーカーの中で完全に混合したあと，任意の作用極電位に設定した電気化学発光検出器へ2.5ml/minの流量で流し，それぞれバックグラウンド発光強度およびシグナル発光の強度を測定した。

バックグラウンド発光およびシグナル発光の作用極電位依存性をFigure 6に示す。バックグラウンド発光，シグナル発光とも飽和カロメル電極に対して0.40Vで検出

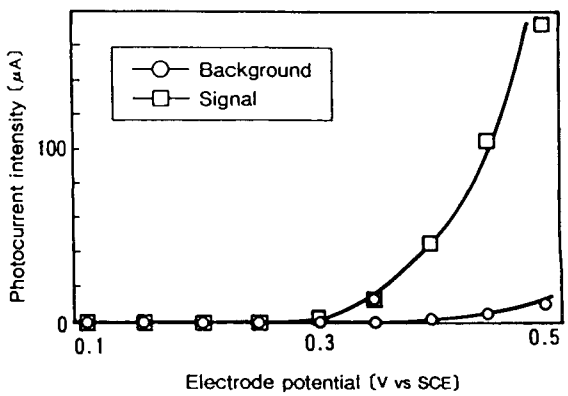



Figure 6 Values for background and signal electrochemiluminescence intensities as a function of electrode potential

に充分な発光強度を示した。バックグラウンド発光強度に対するシグナル発光強度の比率の作用極電位依存性をFigure 7に示す。シグナル発光／バックグラウンド発光の比率は，飽和カロメル電極に対して0.25Vで極大値を持ち，その電位以上では，比率は電位の増加にともなって減少することが分かった。以上の結果から我々は至適電極電位を飽和電極に対して0.40Vと決定した。この電位はFigure 4に示した過酸化水素濃度と電気化学発光強度の相関を確認した実験の操作条件である。

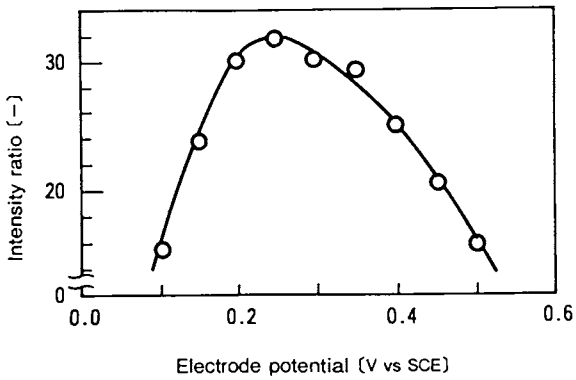



Figure 7　Ratio of signal to background electrochemiluminescence intensity as a function of electrode potential

### 3．結論

高感度でしかも安定性に優れた過酸化水素の連続定量はルミノールと過酸化水素の十分な混合の後で，透明の導電性ガラスを作用電極に用いて電気化学発光を生じさせ，導電性ガラスを通して，その強度を測定することで可能である。この方法によって，患者からの微量な体液採取で信頼性の高いデータが得られる理想的な体内生化学物質濃度の連続および常時の測定技術の実現が期待でき，監視にも応用が可能である。

最後に本研究を進める上で多大な御援助を頂いた中谷電子計測技術振興財団に深く感謝いたします。

### Literature Cited

1) Tabata, M., Fukunaga, C., Ohyabu, M., Murachi, T.: Highly Sensitive Flow Injection Analysis of Glucose and Uric Acid Serum using Immobilized Enzyme Column and Chemiluminescence. Journal of Applied Biochemistry 6, 251-258, 1984.

2) Van Dyke, D.A.: Applications of Electrocatalyzed Chemiluminescence of Luminol. PhD. Thesis, University of Illinois, USA, 1986.

3) Harvey, N. :Luminescence during Electrolysis. J. Phis. Chem. 33, 1456-1459, 1929.

4) Kuwana, T. :Electro-oxidation Followed by Light Emission. J. Electroanal. Chem. 6, 164-167, 1963.

5) Haapakka, K.E., Kankare, J.J. :The mechanism of the electrogenerated chemiluminescence of luminol in aqueous alkaline solution. Analytica Chimica Acta 138, 263-275, 1982.

### 発表論文

吉見靖男，酒井清孝：電気化学発光を利用した生体関連物質の高感度定量の可能性：ケミカルエンジニヤリング：37(2)，132-137，1992.

Yoshimi, Y., Himi, N., Kanamori, K. :Development of a noninvasive glucose sensor by electrochemiluminescence for clinical applications: Biochemical Engineering for 2001 (eds. Furusaki, S., Endo, I., Matsuno, R.), 629-632, Springer-Verlag, Tokyo, 1992.

吉見靖男，金森敏幸，酒井清孝：電気化学発光を利用した高感度型グルコースセンサの開発：人工臓器：21(3)，1109-1114，1992.

吉見靖男，酒井清孝：電気化学発光を利用した非侵襲型グルコースセンサの開発：医用電子と生体光学：30 (Suppl.) 301，1992.

Yoshimi, Y., Sakai, K. :Development of a sensitive method for continuous determination of hydrogen peroxide concentration by electrochemiluminescence: to be published in Trans IChemE, 71, 1993.

吉見靖男，酒井清孝：電気化学発光現象を利用した非侵襲型人工膵臓用グルコースセンサ：薬理と臨床：3(8)，1367-1369，1993.

# 瞳孔筋系の逆モデルに基づく無重力環境下の自律神経活動推定に関する研究

研究責任者　豊橋技術科学大学情報工学系　教授　臼井支朗
共同研究者　豊橋技術科学大学知識情報工学系　助手　神山斉己
豊橋技術科学大学　大学院生　平田豊
宇宙開発事業団　主任研究員　長岡俊治


## 1．目的

今世紀の科学技術の発展は，人類が宇宙空間という極めて特殊な環境へ進出することを可能にした。しかしながら，地球の重力環境の下で進化し発展を遂げた人類が，そうした特殊環境下に滞在し，生命活動を維持するためには，解決しなければならない多くの課題が残されている。中でも，微小重力環境によって引き起こされる生理的問題は未解決な部分が多く，人間の持つ恒常性(homeostasis)がそうした環境下でどのように機能するかが宇宙医学研究の焦点となっている。人間の恒常性の中核を担うのは自律神経系である。人間が生命活動を維持していく上で欠くことのできない，呼吸，消化，代謝，分泌，体温等の調節は自律神経系により無意識のうちに制御されている。したがって，重力環境の変化に伴うそうした自律神経系活動の観測，解析は，恒常性を含めた生体機能に関する様々な性質，およびそのメカニズム解明へつながることが期待される。

本研究では，航空機による微小重力実験により重力変化の自律神経系活動に及ぼす影響を調べ，宇宙医学の発展に寄与することを目的とする。そのためには，自律神経系活動を何等かの方法で評価する必要がある。しかし，現在のところ，自律神経系活動を直接観測することは極めて困難であり，血圧，心拍数，体温等その支配下にある器官の活動から間接的に観測されている。瞳孔もまた，そうした自律神経系に支配される器官の１つであり，その動きから自律神経系の活動を推定しようとする多くの試みが，主に臨床の分野でなされてきた。特に，赤外線ＴＶ瞳孔計の発達により，瞳孔反応は外部から容易に観測でき，新しい自律神経系活動の指標としての期待も大きい。しかし，従来の瞳孔計は大型で備え付け型のものであり，航空機実験のように振動が激しく，作業空間が非常に狭い環境においては実用的でない。こうした実験環境において信頼性の高いデータを得るには頭部に備え付けられるような携帯用超小型瞳孔計が必要となる。したがって，超小型瞳孔計の開発，実用化を計ることが本研究の第一目的となる。

さて，通常，間接的な方法により得られる自律神経系活動に関するデータは，その器官固有の特性を反映したものであり，自律神経系そのものの活動が直接得られるわけではない。従って，自律神経系本来の活動を詳細に調べるためには，器官固有の特性と自律神経系の特性を分離する手法が必要である。我々はこれまで自律神経入力に対して瞳孔径の変化を出力する，瞳孔筋系の非線形動力学モデルを構築し，その有効性を示してきた[1]。したがって，こうしたモデルを逆モデルと捉えることにより，計測データ（瞳孔反応）から瞳孔固有の特性を除去した，純粋な自律神経系活動を推定できる可能性がある。本研究はこうした生理工学的アプローチにより，重力変化に対する自律神経系活動の本質的性質の解明を目指すものである。

## 2．研究の内容および成果

### 2．1 航空機のパラボリックフライトにおける瞳孔光反射応答の計測

小型ジェット機による無重力環境は，いわゆる放物線飛行によって作り出される。すなわち，高度5000～6000ｍまで急上昇した後，推力を下げ，ボールを放り投げるように，高度1000～2000ｍ程度まで機体を自由落下させることによって人工的に作り出す環境である。実験飛行は，ダイヤモンドエアーサービス社の小型リアジェットMU300を用いて行った。被験者は20代の健康な男子１名とし，３日間に渡り１日約10回，合計27回のパラボリックフライトを行った。飛行プロファイルは，微小重力状態に入る前の過重力が2.3Gになるものと，1.3Gに抑え

られたものの2通りである。(図1)

こうした，航空機による微小重力実験に向け，まず，超小型瞳孔計の改良を行なった。最大の問題は，1→2→0→2→1という急激なG変化に対する安全な瞳孔計装着法の確立にあった。これに対し，浜松ホトニクスで最近開発された頭部にマウント可能な超小型瞳孔計をカーレーサ用のヘルメットに取り付け，一体化することにより，装着法の問題を解決した。

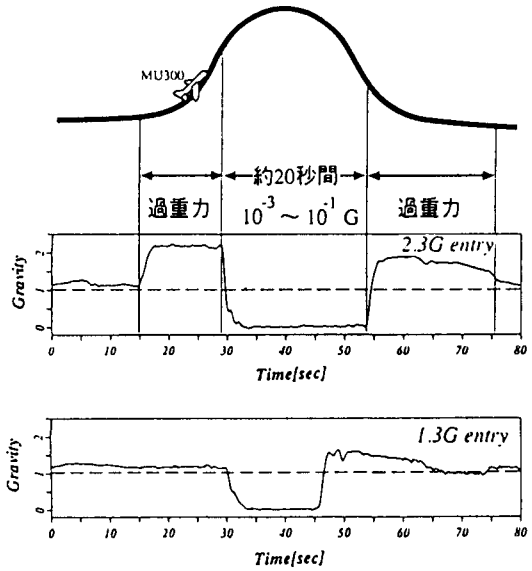


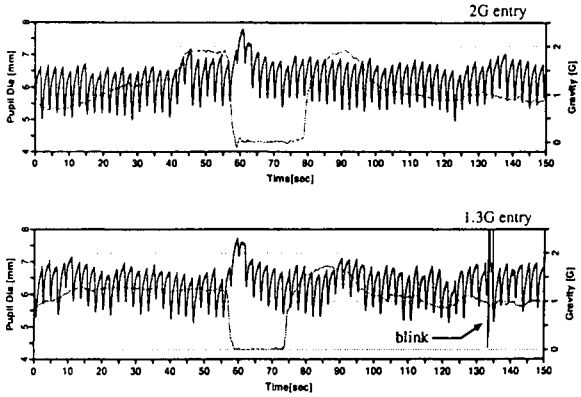

図1　パラボリックフライト実験

開発した瞳孔計により，ほとんど全てのパラボリック飛行において安定した瞳孔反応が記録できた。パラボリックフライト中にこうした瞳孔光反射応答の計測に成功したのはこれが世界ではじめてである。図2に弾道飛行中の重力変化（点線）に対する瞳孔直径（実線）の計測例を示す。重力変化に伴い瞳孔応答に明らかな変化が見られ，重力変化に対する自律神経系活動の変化が瞳孔応答に反映されているものと考えられる。

瞳孔応答のどのような特徴量に最も重力変化の影響が反映されるかを調べるため，各光刺激に対する応答から特徴パラメータ（初期瞳孔径，縮瞳量，反応遅れ時間，最大縮瞳速度，最大散瞳速度）を抽出し，重力変化との関係を調べた。その結果，重力変化時に全ての特徴パラメータに明確な変動が見られ，重力変化に対する自律神経系活動の変化がこうした瞳孔応答のパラメータに反映されていることが示唆された[2]。

2．2　瞳孔筋系の逆モデルによる自律神経系活動の推定

我々はこれまで，瞳孔の反応が自律神経系の活動をどのように反映するかを調べるため，自律神経系活動の特徴的性質の一つである日内変動（circadian rhythm: 自




実線：フラッシュ刺激に対する瞳孔直径変化.
点線：重力変化

図2　パラボリックフライト中の瞳孔光反射応答

律神経系の約24時間周期の活動変化）が瞳孔反応に現れるか否かを，血圧等，他の指標との相関解析により検討した。その結果，瞳孔フラッシュ応答のいくつかの動的パラメータは従来の自律神経系指標の活動と高い相関を持ち，明確な日内変動を示すことを明らかにした[3]。特に，瞳孔反応のパラメータは，従来の指標に比べ，著しく安定していることも明らかになった。

また，こうした実験結果を解析するため，従来の生理学や解剖学的知見から，虹彩の構造や瞳孔を制御する筋特性を盛り込んだ瞳孔筋系の新しい動力学モデルを構築した(図3[1])。このモデルは動特性を含め瞳孔系の非線

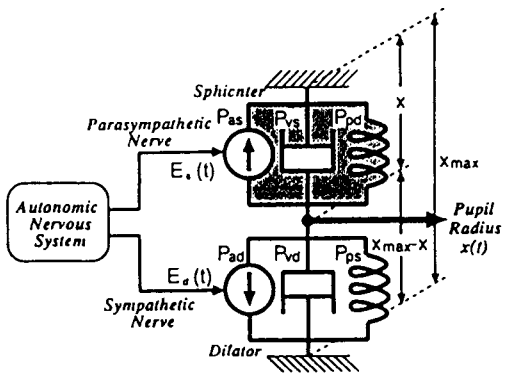



図3　瞳孔筋系の非線形動力学モデル

形性を反映する様々な特性を表現することができ，瞳孔の本質的性質を抽出しているモデルと考えられる。しがって，こうした瞳孔モデルの逆モデルを導出できれば，実験的に記録した瞳孔反応から自律神経系活動を推定することができる。以下では，そうした逆モデルによる自律神経系活動の推定法について述べ，その適用例として，

ステップ応答実験で得られたデータから自律神経入力の推定を行ない，推定結果が動物実験の結果と定性的に一致することを示す。

### 2．2．1 瞳孔筋系の逆モデル[4]

腕の関節角と同様，瞳孔径のように2種の拮抗筋の活動により運動のきまる系では，各々の筋に発生する張力の差が同じであれば同一の運動が起こる。すなわち，同一の運動を生成する2種の筋張力には種々の組合せが存在する。したがって，ある運動から各筋に発生した張力を求める逆問題の解は，一般に，一意に定まらない。しかし，瞳孔筋系の場合，(1)縮瞳筋と散瞳筋へ入力する交感神経と副交感神経活動は相反的な活動を示す，(2)両筋のむだ時間が異なる，という2つの性質により，瞳孔径の変化から各筋の張力が一意に求まり，筋を駆動する神経入力を推定することができる。

実際に逆モデルにより瞳孔応答から自律神経入力を推定できることを確認するため，順モデルに指数関数状（$Ae^{-Bt}$）に変化する自律神経入力を与え，その時の出力（瞳孔応答）に観測雑音として擬似正規白色雑音を付加し，これをテストデータとして逆モデルにより入力波形を推定した。図4上段左がテストデータであり，右(a)が

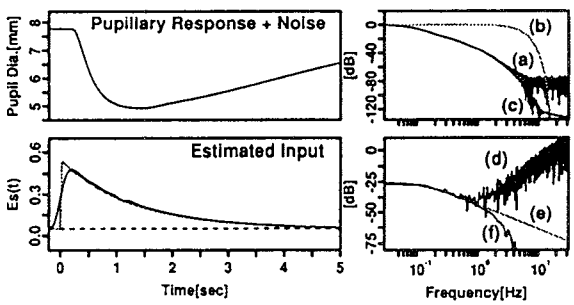



図4　瞳孔応答に観測雑音が重畳している場合の逆モデルによる自律神経入力推定の確認

そのパワースペクトルである。ここで，雑音のパワーレベルは後で扱う実験データとほぼ同様の−70dB程度となるように分散（$10^{-5}$mm$^2$）を設定した。図には5sec間の応答のみを示したが，パワースペクトルは応答が充分に整定する時間（34.13sec，データ点数4096）のデータからFFTにより求めた。下段右の(d)はこの応答から推定された入力のパワースペクトルであり，高域成分が真値((e))からずれ，大きく持ち上げられていることがわかる。これは入力推定過程に最高4階の微分操作が含まれるために高域の雑音成分が強調されたものである。こうした観測雑音による入力推定精度の悪化を防ぐには，まず，同一条件で測定したデータの加算平均処理が挙げられる。しかし，実験によっては加算のための充分な標本数が得られない場合もあり，そうした場合にはフィルタリングにより重畳した雑音の高域成分を除去することが考えられる。同図下段左は上段右(b)のような特性のローパスフィルタをかけ，(c)のように高域の雑音成分を除去した応答波形から推定した結果（実線）と真値（点線）である。これより，真値と比べ推定結果のピーク付近はフィルタリングの影響で多少鈍るが（フィルタリング後の推定結果のパワースペクトルは(f)），その特徴は充分に再現されていることがわかる。以上の結果から，瞳孔応答に観測雑音が重畳した場合にも，加算平均やフィルタリングにより予め雑音の高域成分を充分に低減することにより，多少高域の情報は失われるが，瞳孔応答から自律神経入力を良好に推定できることがわかる。

図5上段に暗順応状態で計測した種々の光強度におけるステップ応答を示す。ここで，各応答は同一条件で測定した20回の応答の平均である。同図下段にこれら各光

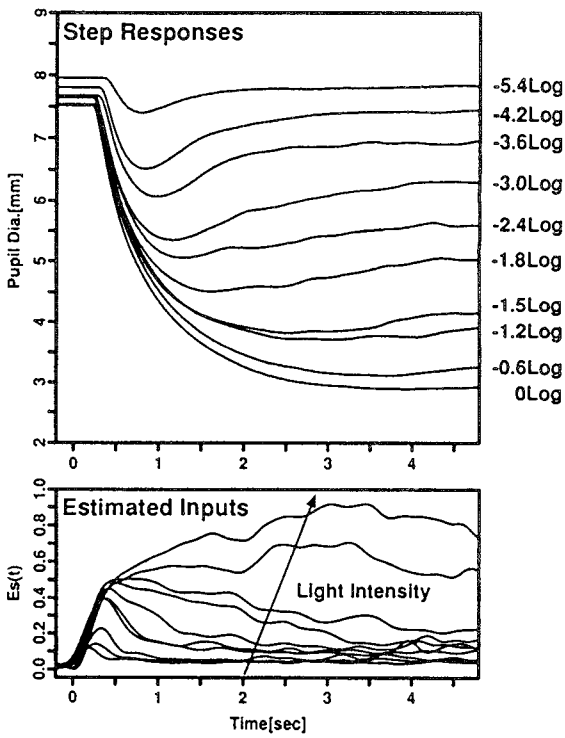



図5　種々の光強度のステップ応答実験結果（上段）と逆モデルによる自律神経入力（副交感神経）推定結果（下段）

強度のステップ応答から，逆モデルにより推定した自律神経入力（縮瞳筋への副交感神経入力$E_S(t)$）を示す。逆推定の際には，図4(b)と同一特性のローパスフィルタによりステップ応答波形に重畳した雑音の高域成分を除去

した。よって，推定結果の高域の情報は失われているが，光強度の違いにより，神経活動レベルの時間変化に特徴的な差異を見い出すことができる。すなわち，光強度が強い場合には持続的な活動レベルの増加が見られ，強度が弱い場合には一過性の信号となっている。こうした結果は，ステップ光照射時に瞳孔筋系へ入力される自律神経系活動を測定した動物実験の結果と定性的に一致する。図6(a)[6]は暗順応状態のウサギに種々の強度のステップ光を照射し，そのときの縮瞳筋へ入力される短毛様体神経（副交感神経）のスパイク発生頻度（モデルへの入力である神経活動レベルに比例した量）の時間変化を示したものである。図中，各波形の上の数値は刺激光強度

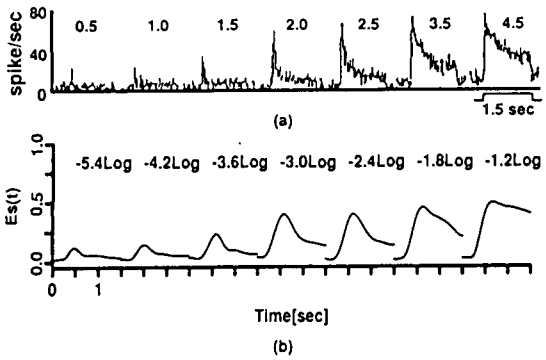



図6　種々の強度のステップ光刺激時のウサギ短毛様体神経（副交感神経）ONユニットのパルス発生頻度(a)とこれに対応させた図7下段の結果表示(b)

の対数値である。この図においても光強度が弱い場合には一過性の変化となり，強度が増すにつれ持続性の変化に移行していくことがわかる。また，各応答特性は図4で用いたような神経入力$Ae^{-Bt}$でほぼ近似できるものとすれば，光強度の増加に伴い，$A$は大きく，$B$は小さくなる傾向にあるといえる。より詳しく比較するために，(a)に合わせて図5下段の推定結果を各光強度に1.5秒ずつ表示したものを同図(b)に示す。(b)における各波形も，図4におけるフィルタリング後の推定結果と類似していることから，$Ae^{-Bt}$なる特性でほぼ近似できるものとすれば，光強度の増加に伴い$A$と$B$は(a)と同様の傾向を示していることがわかる。また，これと同様の動物実験から，光強度の対数と定常状態における神経活動レベル（刺激後0.4～1.4secのパルス発生頻度の平均値を定常状態の値としている）の関係がMichaelis-Mentenの式で表せることが示されている[5]。図5下段の推定結果の0.4～1.4sec間の平均値を各光強度毎にプロットしたものを図7に示す。これより，推定結果から得られる光強度と神経活動レベルの関係も点線で示したMichaelis-Mentenの

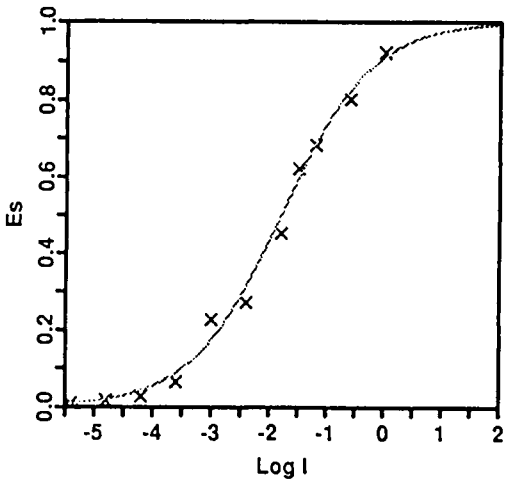



図7　入力推定結果から得られる定常状態における光強度と神経活動レベルの関係

特性で良好に近似できることがわかる（ヒトを対象とした場合，図5上段における0 Logの強度がほぼ限界であり，光強度がさらに強い場合の推定値を示すことは困難である）。以上の結果から，逆モデルによる図5下段の推定結果の妥当性が裏付けられる。したがって，こうした逆モデルを用いることにより，観測の容易な瞳孔応答から瞳孔筋系固有の特性を除去した純粋な自律神経系活動を推定することが可能となり，新たな非侵襲的自律神経系活動のモニタとして医療への応用も考えられる。今後，図2に示した航空機によるパラボリックフライト中の瞳孔光反射応答データにこうした手法を適用することによって，微小重力あるいは重力変化に伴う自律神経系活動の変化を詳しく調べる予定であり，宇宙医学への貢献が期待される。

## 3　まとめ

本研究では，重力変化に伴う自律神経系活動の変化を調べることを目的に，瞳孔を自律神経系活動のモニタとして捉え，航空機によるパラボリックフライト中に瞳孔光反射応答の計測を試みた。そのために，まず，頭部に装着可能なヘルメット一体型の携帯用超小型瞳孔計を開発した。この瞳孔計により，パラボリックフライトにおいて非常に安定した瞳孔応答の計測に世界で初めて成功した。

さらに，本研究では，こうしたパラボリックフライト中の瞳孔応答から瞳孔筋系の非線形な特性を除去した純粋な自律神経系活動を評価するために，瞳孔筋系の逆モデルによる自律神経活動推定法を提案した。この方法は，巧妙な生体制御の典型とも云える瞳孔制御のメカニズムを解明する上でも，中枢からの制御信号の評価を可能と

するものであり，重要な鍵となるものと考えられる。

また，今回実用化に成功した超小型瞳孔計により，これまで静止状態でしか行なえなかった瞳孔反応の測定が，被験者や測定系が動的に動く場合にも適用できるようになり，眼科・視覚生理といった医学の領域のみならず，生体制御，中枢機能の研究，あるいは〝心の窓〟として瞳孔の振る舞いに注目する心理学の分野においても大きく貢献できるものと考えられる。

**参考文献**


[1] 平田，臼井：瞳孔筋系の非線形動力学モデル，電子情報通信学会論文誌（DII），J77-D-II，1，*pp*.170-180(1994)

[2] *Usui, S., Hirata, Y. and Nagaoka, S.: "Pupillary Light Response during a Parabolic Flight", 40th International Congress of Aviation and Space Medicine, Tokyo, p.*141（1992）

[3] 臼井，信岡：日内リズムからみた自律神経活動と瞳孔光反射，日本ME学会専門別研究会研究報告集，Vol.1，No.2，21-22(1989)

[4] 平田，臼井：瞳孔筋系の逆モデルによる自律神経入力の推定，電子情報通信学会論文誌(DII),J77-D-II，1，*pp*.181-192(1994)

[5] *Inoue, T.: "The Response of Rabbit Ciliary Nerve to Luminance Intensity", Brain Res.,* 201. *pp.*206-209（1980）

[6] *Inoue, T. and Kiribuchi, T.: "Cortical and Subcortical Pathway for Pupillary Reactions in Rabbits", Jpn. J. Ophthalmol,* 29. *pp.*63-70（1985）


**発表論文**


(1) *Usui, S., Hirata, Y. and Nagaoka, S. : Pupillary Light Response during a Parabolic Flight, the* 40 *th International Congress of Aviation and Space Medicine, Tokyo, p.*141（1992）

(2) 臼井支朗，平田豊：パラボリックフライトにおける各種生体信号の解析，第5回宇宙医学シンポジウム，MERSS Report No.8，pp.42-47（1993）

(3) 平田豊，赤木一郎，臼井支朗，長岡俊治：弾動飛行中の瞳孔光反射応答の計測，平成4年度電気関係学会東海支部連合大会講演論文集，p.313（1992）

(4) *Usui, S. and Hirata, Y.: "Estimation of the Autonomic Nervous Input by the Inverse Dynamic Model for Human Pupillary Muscle Plant, the* 20 *th Pupil Colloquium, Iowa City. Iowa*（1993）

(5) 平田豊，臼井支朗：瞳孔筋系の逆モデルによる自律神経入力の推定，第14回バイオメカニズム学術講演会論文集，*pp.*133～136（1993）

(6) 平田豊，臼井支朗：瞳孔筋系の逆モデルと自律神経入力の推定，第8回生体・生理工学シンポジウム論文集，*pp*.295-300(1993)

(7) 平田豊，臼井支朗：瞳孔筋系の逆モデルによる自律神経入力の推定，電子情報通信学会論文誌(DII)J77-D-II，*pp*.181-192(1994)

# 超解像超音波断層法の開発と不可視情報の可視化

研究責任者　国立大阪病院地域医療研修センター　医長　石　原　　謙
共同研究者　国立大阪病院　循環器内科医長　林　　亨
国立大阪病院　循環器内科医長　浅　生　雅　人
奈良先端科学技術大学院大学　教授　千　原　国　宏
大阪大学工学部大学院　博士課程　桝　田　晃　司


**まえがき**

超音波断層法は今や内科から外科にいたるまで全科において必須の画像診断法であるが，空間分解能が約1～3㎜と悪いため微小な変化の検討が出来ないという欠点を有していた。しかし胎児診断にも用いられているようにその無侵襲性・安全性は他によって替え難い。超音波を用いてリアルタイムに0.1㎜以下の微小変位を検出できるようになると，従来全く不可視であった数多くの疾患の局所病変が画像化できることになるため，超音波断層法の高解像度化は臨床医の夢であった。これは工学的には使用超音波波長(臨床用装置では約0.4㎜～0.7㎜)よりも短い空間分解能を要求するもので，通常の物理常識では不可能な超解像(super-resolution)の問題でもあった。

我々はこの問題点に対し，超音波断層法の空間分解能を一枚の超音波断層像によるのではなく，経時的に撮像した複数の超音波断層像の差成分を検出することにより，波長以下にまで改善する高速度超音波差分断層法の概念を提案し既に超音波画像の超解像化への基礎研究を終えている[1]。工学的実験系では50$\mu$m以下の微小変位までも検出できることを報告した[2]。臨床的にも不整脈の発生源の可視化，局所血管弾性の2次元診断の可能性などを，差成分のみの白黒画像ではあるが世界で初めて明らかにしてきた。高速度で撮影した超音波断層像には超音波波長以下の微小変位の情報が含まれておりこれを臨床的に検出し得ることを明示したものである。

しかしながら，なお微小変位に定量性をもたせることができずBモード断層像上での位置関係も表せなかったために一般臨床医には診断し難い表示法であったことは否めない[3]。

本研究の基礎となる高速度超音波差分断層法の実験にはX線血管撮影用subtraction systemを用いた。画像処理系の速度にあわせるため高速度Bモード超音波断層像(日立メディコEUB-565Sなど)は，まず画像メモリに蓄えスローモーション再生して差分抽出の原画像を供した。差画像を生成するための基礎画像としては常に再生時の連続画像の直前の画面を用いた[1,3]。これらの結果と応用の概要は既に発表した(米国心臓病学会1990．1991，世界超音波学会1991，等)。

医学的には既に臨床例で差分のみの二次元画像ではあるが，人工ペースメーカー刺激部位から始まりその周囲へと伝播して行く局所心筋の収縮動態を，可視化し得ていた[6]。さらに心室の正常刺激伝導系でない心筋から興奮が開始する不整脈の発生源をも可視化できていた。心電図などから不整脈源をおおよそ推測し得たfalse tendon症例において発生源を示す差分画像[8]を既に得ている。

動脈硬化を脈圧による血管壁の微小拍動として可視化する基礎検討[7]も行なっているが，Bモード断層法で動脈硬化性プラークが著しくなくとも，硬化して血管壁伸展性が減弱した症例が認められ，二次元的血管壁拍動からみる動脈硬化診断は従来にない有用な情報を与えることを示唆した。

**内容**

そこで本研究では，微小変位成分を定量的なカラー表示にて原Bモード画像に重畳表示する計測技術「超解像超音波断層法(Super-Resolution Echography)」を開発することを工学的な目的とし，また医学的には重要な情報でありながら従来いかなる方法でも不可視であった以下に示す臨床データを集め本電子計測技術の有用性を検討する。

1）心室性期外収縮の発生源の定量的カラー可視化によるBモード画像上での精密同定。該当症例がおればWPW症候群の副伝導路の可視化と心腔内焼却治療

法前後の相違。

2）動脈硬化における局所血管弾性のカラー分布による定量的２次元診断法の確立。

3）心血管内の血液中で自然に形成された高輝度超音波反射体や，抹消静脈より注入した超音波造影剤の流跡を表示することによる心血管内血流の直接的二次元流線の可視化。

以上いずれも検出は可能であることを既に確認済み[4-8]であったものをさらに定量性を持たせるものである。

本研究では解決しなければならない工学的問題点が二三ある。

#1. まず超音波の生体内音速1500m/sec.から扇形走査角90度で毎秒30frameとされてきた物理学的制約を越える毎秒100frame以上の高速度撮影された超音波Ｂモード断層像が必要であること。

#2. 高速度撮影した超音波Ｂモード断層像やコンピュータによる後処理にてカラー化した超解像超音波断層像（Super-Resolution Echograpm）を正しく記録再生するためには，従来医用超音波画像の保存に用いられたS-VHS系やU-matic系のビデオ信号でも全く解像力が足りず不十分である。

#3. 基礎研究を行なってきた従来の高速度超音波差分断層法[1-9]では，単純な差分を抽出するのみであったため定量的でなかった。例えばＢモード画像の輝度を256階調のAD変換後，輝度レベル200の高輝度対象が190に変化したときも，輝度レベル20の低輝度対象が10に変化したときも差分出力は同じ10階調となり，輝度変化の正規化が行なわれず，もとのＢモード画像の撮像条件によって大きく影響を受け，定量性に欠けた。これを改善し，微小変化をも正しく評価するには，原画像の輝度からの変化率表示をするなど正規化の手段が必要となるが，単に割り算を画素毎に行なうのでは，演算時間がかかりすぎリアルタイム性が失われ，しかも低輝度や無反射の画素での不安定（低輝度／低輝度）・不定（０／０）・不能（任意輝度／０）の解が大量に出現する。

まず本項では開発する電子計測技術の処理の要点の理解の一助とするために，超解像超音波断層法（Super-Resoluation Echography）の原理と，その基礎となった高速度超音波差分断層法（High-Speed Digital Substraction Echography）の概念を説明し，最後に本研究遂行上の具体的解決法について述べる。

**超解像超音波断層法の基礎となる**
**高速度超音波差分断層法の概念**

本法は超解像超音波断層法（Super-Resolution Echography）が実現可能であることを示した基礎研究で，その原理は時間的に連続する高速度超音波Ｂモード断層像の各画面を参照画面および被参照画面として各画素ごとにdigital subtractionし，その差を抽出するものである。一枚一枚のＢモード像では不十分な空間分解能であっても，後方散乱の強度つまり超音波断層像における輝度は，対象物体の音響インピーダンスの変化に応じて原理的には無限の階調性を持つ。そこで連続する断層撮影像の時間的隣接画像どうしをsubtractionし対応する画像間で各画素ごとの超音波の輝度信号の差を強調する高精度なコントラスト分解を行なうと，超音波診断の常識を覆す超音波波長以下の短い変位までも抽出し得る（図１）。右に一例として，扇形走査の超音波Ｂモード断層法における中央部分の３本の超音波ビームと，さらにその中心のビーム直上にある点反射体を考えてみる。３本のビーム部分に相当するＢモード断層画像を拡大し各画素を方眼で表したが，超音波ビームの感度の空間的分布が隣接ビームと重なり合うために，画面上では広く滲んでしまう。このために，点反射体が図左上の状態から左下に示した超音波波長λだけ右に移動しても実際の広いモニター画面で視ているとその変化は全く判らない。

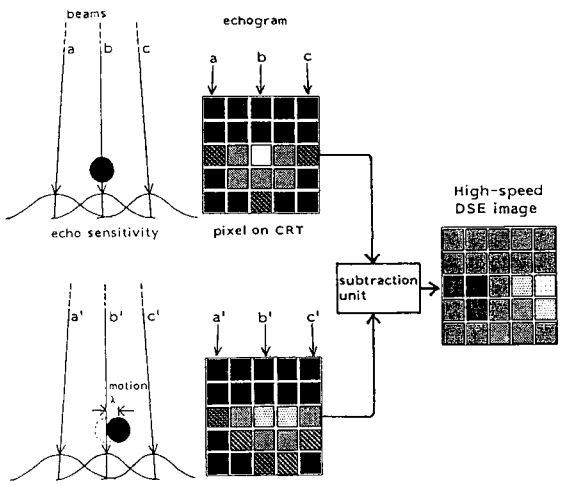



図１．高速度超音波差分断層法の微小変位検出の原理

ここで中央に示すsubtraction unitにて，時間的に連続する前後画面の差分を抽出し，各画素の増加成分を高輝度・減衰成分を低輝度に差分画像として表すと，右に示すように変化が明かとなる。以上の説明は，検査対象の運動・変化に比して十分に高速度撮影を行いＢモード画像の空間的輝度分布が経時的に対応を認め得る程度に撮影速度を設定すれば，図の点反射体が実際の対象物体であっても，検査対象の内部構造に起因する多重反射や干渉による虚像すなわちいわゆるspeckleであっても成立

し微小変位の検出が可能である[3]。

### 高速度超音波差分断層法の限界

図1右の差分画像は階調性を持ち，一見定量性があるように思えるが，実際には有意の出力とは言えず，定量的評価は困難であった。

前述したように，Bモード画像の輝度を256階調にAD変換した場合，輝度レベル200の高輝度対象が190に変化したときも，輝度レベル20の低輝度対象が10に変化したときも差分出力は同じ10階調となり，輝度変化の正規化が行なわれていないためである。差分処理前のBモード画像の撮像条件は，検査の対象臓器や被検者個人の体格などにより大きく異なり，これによって大きく影響を受けるため，定量性に欠けるのである。

### 超解像超音波断層法 (Super-Resolution Echography) の原理

高速度超音波差分断層法の欠点を改善し，微小変化をも正しく定量評価するには，原画像の輝度からの変化率表示をするなどなんらかの正規化の手段が必要となることは言うまでもない。超解像に相当する微小変位を検出し，これを正規化して定量的に評価する方法はまさに超解像超音波断層法の原理そのものであるがこれにはいくつかの方法が考えられる。

最も単純には単に割り算を画素毎に行なうことが考えられる。しかしこれでは減算処理に比して演算時間がかかりすぎリアルタイム性が失われ，しかも低輝度や無反射の画素での不安定（低輝度／低輝度）・不定（0／0）・不能（任意輝度／0）の解が大量に出現する。そこで信号回復手法の中でも重要かつ有効である先見的知識による拘束条件（解の合理性を保つ限定条件）をつけ加える。即ちある設定値以下の低輝度信号どうしの割り算では，ことにSNの悪い高ゲイン撮像状況下ではノイズの方が大きいことがあるため出力としての商は一定値あるいは周辺画素からの平均値や補間とする。また割り算の分母に相当する画面の画素の値のみが0で分子が一定値を示すときは，本来不能解であるが一定値を予め与えておく。無反射部位どうしの商も同様に一定値を与えておくことで対処できる。条件部は言うまでもなく割り算実行前にプロダクションルールなどで振り分けておくべきである。これらの演算アルゴリズムはソフトウェアで行なうには余りに莫大であるので数値演算のみハードウェアでサポートするとリアルタイムでの実現性は充分に高い。

また演算時間をできる限り減らすためには，look-up tableを用いる方法がある。例えば原画像のBモードを8 bitでAD変換し256階調にしたとき，参照画面と被参照画面のそれぞれの組合せは256×256の65,536通りであるからworkstation以上のコンピュータであればこのlook-up tableのためのdimensionを切ることは困難でもなく，実際には100階調程度にreductionしたlook-up tableで充分実用的である。

### 方法

超解像超音波断層法では超音波Bモード像における臓器からの反射エコーの空間的相関性を経時的に維持するために，対象臓器の運動に比し十分に高速度で画像記録しなければならない。高速度に撮影可能な超音波Bモード断層装置は，幸いにも日立メディコ社製のものが市販されている。同社は，一本の送信ビームに対して接する2個の受信focusを形成するという巧みなparallel receiving methodにより，超音波撮像を毎秒164，特殊改造型では毎秒300枚まで可能としている。

次頁のブロックダイアグラム（図2）でも示すがdigitizing oscilloscope (YHP 54112D)は，RGB信号を時間領

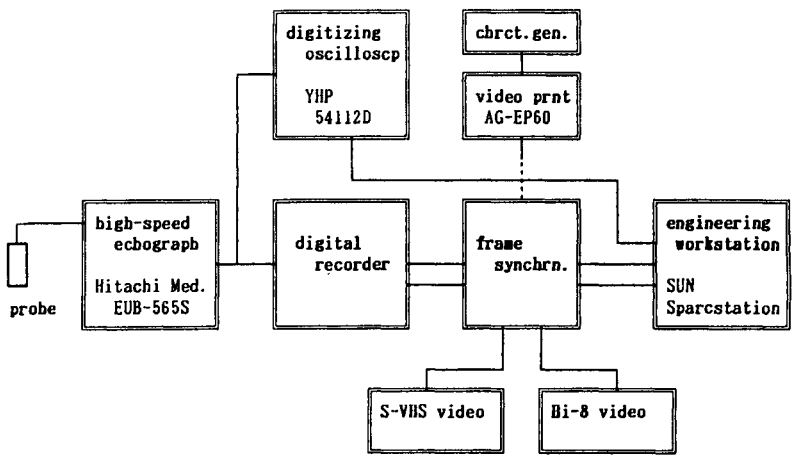



図2．実験のブロックダイヤグラム

域で直接波形モニタし，より高精度の較正系を成すものである。超解像超音波断層法はその最終出力がカラー画像となるためコンピュータによる画像処理を主とする電子計測技術のように見えるが，実際には超音波ビームの一本一本からの微小変位を精密かつ定量的に抽出しなければならない高周波信号の処理技術が基本であり，digitizing oscilloscopeなどでRGB信号を直接取り込みその変化を精密に把握する事が必須である。

まずBモード原画像を高速度超音波装置（high-speed echograph: Hitachi Med. EUB-565S）により撮影した。この原画像は毎秒100frameを越える高速度であるため，一旦EUB-565Sに内蔵された大容量画像メモリに蓄え，次にこのBモード像をslow motion再生し汎用video信号のframe rateである毎秒30画面以下とした。このRGB信号に下記の処理系で本超解像法の定量化を図った。

RGB信号を画像としてdigital recorderに記録した。これは超解像超音波断層法のカラー画像を含め精密に記録再生するためである。理想的にはdigital video recorderが望ましいが汎用のcomposit信号系に比べるとはるかに高精度かつ廉価で実用的である。この信号をworkstationと双方向接続した。RGB画像に対してはworkstationで，前述の拘束条件付き割り算やlook-up tableによるcolor encodeを試み，臓器に応じて最も正しく定量化の可能なアルゴリズムを試作構築した。

この他，video printerとcharacter generaterは画像出力をハードコピーとして記録しておくため用い，汎用のS-VHSおよびHi-8 video recorderは動画像をbackupしておくために用いた。

**医用工学的成果**

動物実験や臨床例で，心臓血管系の微小変位の解析・最適可視化を行った。

1) 心室壁運動の定量的カラー可視化によるBモード画像上での精密表現が可能となった。図3は心室中隔の拡張期における運動を定量的に変位量で表わしたものである。
2) 開胸雑種成犬における実験的心室性期外収縮の発生源のカラー可視化によるBモード画像上での精密同定。
3) ヒトにおけるFalse Tendonからの心室性期外収縮の発生源のカラー可視化によるBモード画像上での精密同定。
4) 頸動脈における局所血管弾性拡張のカラー分布による2次元診断法の確立。
5) 心血管内で自然に形成された高輝度超音波反射体や，末消静脈より注入した超音波造影剤の流跡を表示することによる心血管内血流の直接的二次元流線の可視化（図7）。

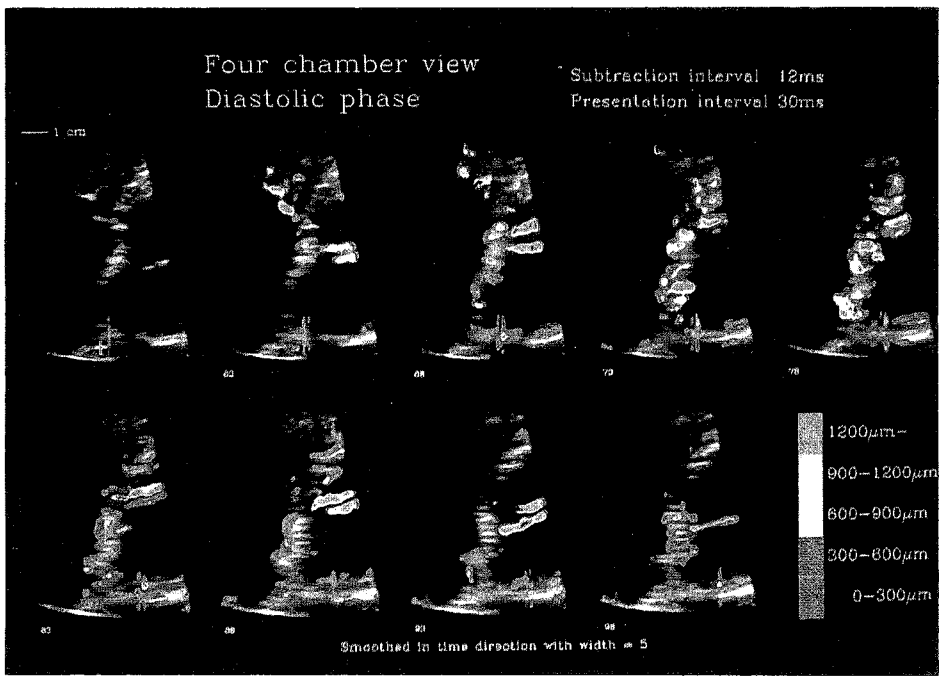



図3．心室中隔の拡張期における運動

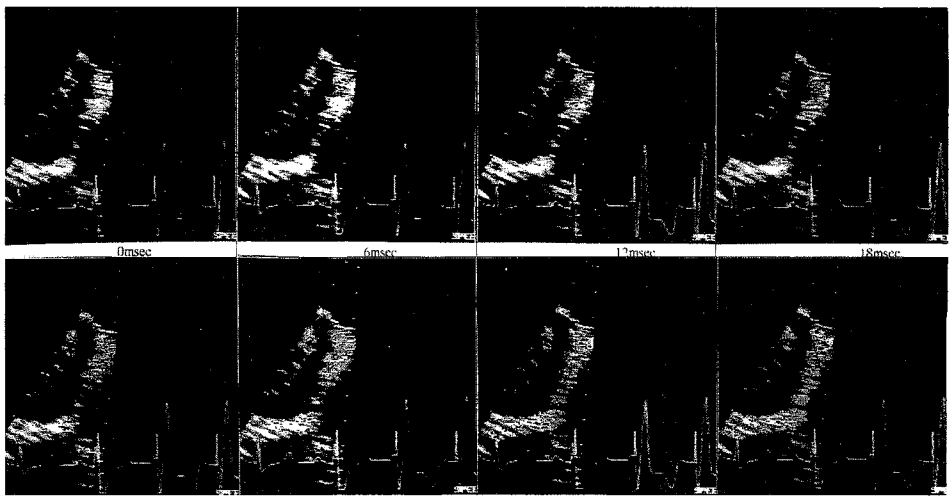



図４．実験的心室性期外収縮の発生源のカラー可視化

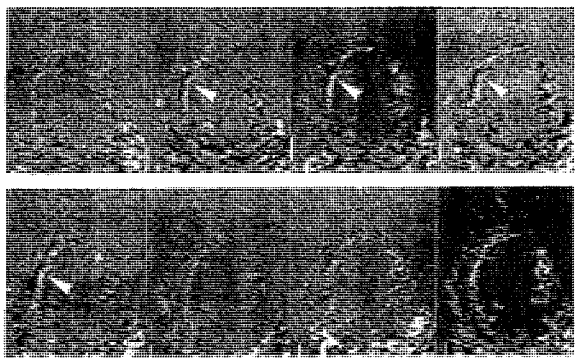


図５．ヒトの心室性期外収縮の発生源のカラー可視可

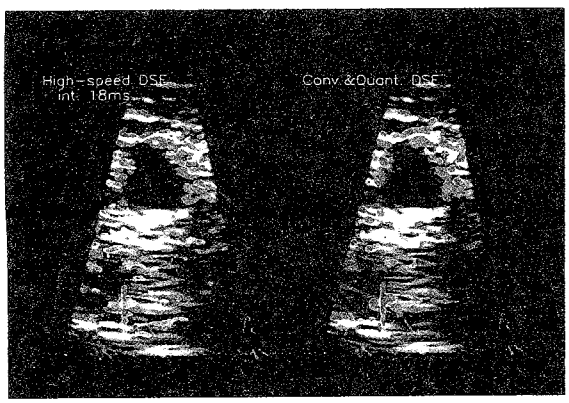



図６．局所血管弾性拡張のカラー分布

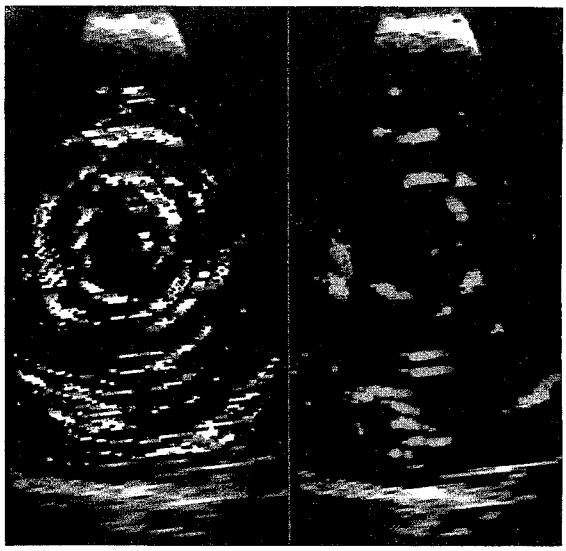


図７．渦流の直接的二次元流線の可視化

**まとめ**

本研究は，工学的に見ると従来の常識を打破しランダムノイズに等しいと考えらえていたスペックルからも位置の情報が抽出できる具体的方法を示したことである。これは，従来より我々が行なってきた超音波診断法の各種実験の過程において発見した下記の事実に基づき，超音波による高分解能な微小変位診断の実現を確信したものである[3]。

その第一点は，超音波Ｂモード断層法におけるスペックルを含む後方散乱波の定常性である。超音波の反射波ことにスペックルは，従来時間的・空間的に不安定な確

率的存在とされてきた。しかし超音波の送受信条件を電気的にも力学的にも厳密に固定すると，実際には超音波の反射信号は極めて再現性が良く安定した存在であることを発見した。

第二点は，対象物体（臓器）の運動に比して十分に高速度で超音波画像を採取・記録すると対象物体からの反射エコー・スペックルの変位は小さくなるため空間的相関性が経時的に維持され，適切なアルゴリズムにより連続するframe間で超音波波長以下の変位をコントラストの変化として鋭敏に定量解析し得ることに気づいた。

さらに医学的には，いかなる医用画像診断法にても従来全く不可視であった各種局所病変を描出可能としたものと考えられる。

本研究は統計的・確率的ノイズとされてきた超音波断層像上のspeckleを意味のある画像信号としてほぼリアルタイムに可視化する世界で初めての研究を基とするため，直接関与する報告は国内外ともに皆無である。しかし全く別の目的と方法により，超音波画像で減算処理を行なった報告はある。英国のMark J. Monaghanら(1988)は超音波造影剤注入前の心断層像と，数分後の造影剤収入後の心断層像を，検者の目視により重ね合わせ画像処理装置で減算処理を行なった。これは小量の造影剤の効果を高める域を出ず空間分解能をなんら改善するものでもなかった。造影剤を用いずとも生体構造物や局所心筋の詳細な運動・変位解析を可能とする本研究とは本質的に異なる。

また数＋$\mu$mの微小変位の非侵襲的な画像化は従来不可能であったために，血管の拍動ともいえる脈圧による微小変位を二次元的に臨床評価する研究は本邦・諸外国ともに無かった。ただ動脈硬化の診断法として血管の変位と血流などを組み合わせて血管抵抗を計測した試み(吉田，古幡ら，超音波エコートラッキング法を用いた無侵襲的冠動脈血管抵抗測定法，超音波医学，17：3，213-222．1990）はあるが，局在する動脈硬化の適切な診断法としては，未完成であったと思われる。

本研究により直ちに数多くの動脈硬化性疾患が外来レベルで客観的に診断されるようになり，薬剤効果の判定などにも用いられることと思われる。さらに本研究の完成により得られるはずの定量的想起診断法が確立・普及すると本邦の動脈硬化性疾患（脳梗塞，狭心症，心筋梗塞）などの予防や，期外収縮の発生源の画像診断法などが進み，引いては医療費の削減へとつながるものである。

また超音波組織性状診断法はなお実用化に至らず決定的解法がないため苦慮しているが，これに関しても脈圧による微小拍動を捉え，例えば肝癌・肝硬変・血管腫などのかたさの異なる組織に対して機能的に組織性状を表現する新しいmodalityとなる得る。

本研究は，さらに治療へも直結する。例えば重症の不整脈に対してカテーテルやレーザや冷凍凝固術による発生源除去が行なわれているが，ここに直視下で超解像超音波断層法にて観察しながら行なうとその効果と安全性は飛躍的に向上するであろう。

医療以外への応用も広いと考えられ，産業用の超音波計測器へも応用されると一層変位検出能力が正確となろう。既に我々は，IEEE Workshop on Micro Elctro Mechonical Systems '91においてマイクロマシンの計測技術に有効であることを報告している[2)]。

最後に，本研究を進める上で多大な御援助を頂いた中谷電子計測技術振興財団に深く感謝致します。

**文献および発表論文**

1）Ishihara K. et al.: Principle of High-Speed Digital Subtraction Echography & the Potential for Clinical Applications. Jap. J. Applied Physics. 30：Suppl. I, 322-325, 1991

2）Ishihara K. et al.: Noninvasive and Precise Motion Detection for Micromachine Using High-speed Digital Subtraction Echography. Proc. IEEE Wrokshop on Micro Electro Mechanical Systems, Nara, Japan, Jan-Feb 1991, pp176-181, 1991

3）石原謙：高速度超音波差分断層法の開発と循環器領域における臨床応用．大阪大学医学雑誌，Vol43, No.5, 61-70, 1991

4）石原謙，他：High-Speed Digital Subtraction Echography (High-Speed DSE) その原理と展望 日本超音波医学会講演論文集18：suppl. I, 17-18, 1991

5）石原謙，他：人工ペースメーカ刺激部位における局所心筋収縮動態のHigh-Speed Digital Subtraction Echographyによる可視化 日本超音波医学会講演論文集17：suppl. II, 599-600, 1990

6）田内潤，他：硬化動脈における血管壁伸展性の非侵襲的可視化 High-Speed Digital Subtraction Echographyの応用 日本超音波医学会講演 論文集17：suppl. II, 337-338, 1990

7）石原謙，他：Digital Subtraction Echographyによる期外収縮の異所性刺激発生部位の可視化 日本超音波医学会講演論文集17：supple. I, 353-354, 1990

8）Ishihara K. et al.: High-speed Digital Subtraction Echography: Principle and Preliminary Application to Arteriosclerosis and Arrhythmia. Proceedings of 1990 IEEE Ultrasonics Symposium. Honolulu, USA. Dec. 1990, pp1473-1476. 1990

9) 石原謙，他：超高解像度の超音波診断を可能とするHigh-Speed DSEの開発と臨床応用　日本超音波医学会講演論文集19： suppl. I, 13-14, 1992
10) 石原謙，他：高速度超音波差分断層法とその医学応用　映像情報MEDICAL, Vol24, No.13, 637-646, June, 1992
11) 石原謙：共振超音波を用いた含気マイクロカプセルＤＤＳの計測と制御　日本ＭＥ学会誌別冊, VOL6, No1, 1992
12) Ishihara K. et al.: Ulutrasonic Measurement and Control of Microrobotic Drug Delivery System: Jurnal of Robotics and Mechatronics, Vol4, No3. p218-222, 1992
13) Ishihara K. et al.: Path Lines Blood Flow Using High Speed Digital Subtraction Echography: Proceedings of 1992 IEEE Ultrasonics Symposium. p1277-1280, 1992
14) 桝田晃司，他：Speckle形状を考慮した微小変位の定量的評価法の検討　日本超音波医学会講演論文集19： suppl. II, 519-520, Nov. 1992
15) Kohji Masuda et al.: Quantitation of Displacement Echography Jpn, J. Appl. Phys. VOL.32 (1993) pp.2494-2499 Part 1, No.5B May 1993
16) 桝田晃司，他：高速度超音波断層装置を用いた臓器変位量の定量診断法　日本超音波医学会講演論文集20： suppl.II, 647-648, Nov. 1993
17) 石原謙，他：２Ｄ－ＭＴＩ法による過流の可視化－流体中の超音波散乱体の流跡抽出－日本超音波医学会講演論文集20： suppl. II, 649-650, Nov. 1993
18) 岸本真治，他：High-speed DSE (Disital Subtraction Echography) 画面向上の検討　日本超音波医学会講演論文集20： suppl.II, 239-240, Nov. 1993

# 心室容積計測用コンダクタンスカテーテルの絶対容積キャリブレーション法の開発

研究責任者　岡山大学医学部生理学第二講座　教授　菅　弘之
共同研究者　岡山大学医学部生理学第二講座　講師　高木　都
岡山大学医学部生理学第二講座　研究生　伊藤治男
岡山大学医学部生理学第二講座　研究生　荒木淳一
岡山大学医学部生理学第二講座　研究生　難波健利
岡山大学医学部生理学第二講座　研究生　石岡一成
岡山大学医学部生理学第二講座　大学院生　明石拓爾


## 1．まえがき

心臓は全身に血液を循環させるポンプの役割を果たしている。その心臓の拍動に応じて時々刻々変化している心室の血液容積を高精度にかつ簡便に計測することは，心臓生理学上および心臓病学上極めて意義がある[1)2)]。しかし，現在用いられている多くの心室容積計測法は三次元の広がりをもつ心室容積を一次元あるいは二次元の計測値から近似的に算出するなどいずれも間接的であり，また複雑な操作を要するものが多い。

近年，オランダのDr. J. Baanにより開発されたコンダクタンスカテーテル法を用いた心室容積連続計測法は時々刻々変化する容積値をリアルタイムで連続して簡便に計測することが可能な方法である[3)4)]。

コンダクタンスカテーテル法は先端に8極の電極を等間隔に埋め込んだカテーテルを心室内に導入留置し両端電極にて交流微弱定電流を流し中間電極の隣接ペアでそれぞれのコンダクタンスG(t)を計測することにより絶えず変化している生体心臓の心室容積V(t)を計測するものである。

$$V(t)=c\cdot\rho\cdot L^2\cdot(G(t)+Gp)\cdots\cdots(1)$$

c：比例定数

$\rho$：血液抵抗率

L：電極間距離

Gp：パラレルコンダクタンス

ただし，血液抵抗率$\rho$はキュベット内に測定対象の血液を注入して計測することにより求められる電気抵抗値（Ω・cm）であり，隣接ペア電極間距離Lは使用する電極カテーテルにおける固有値である。

すなわち本法は三次元の電気コンダクタンスから三次元の心室内血液容積を算出するため精度の点でも優れた方法である[5)]。

しかしコンダクタンスカテーテル法においても幾つかの問題点がある。その一つは，心室の真の血液容積すなわち絶対容積のキャリブレーションの精度の問題である。

本研究では，コンダクタンスカテーテル法の容積計測の原理に立ち帰り，どのような要因が容積計測に誤差をもたらすかを検討し絶対容積キャリブレーションを試みた。

## 2．研究内容および成果

心室容積絶対容積キャリブレーションは，計測コンダクタンス値と心室容積関係における心室容積切片（Gp；式（1））と傾き（c；式（1））の二つのキャリブレーションに分けられる。この切片は，対象の心室から駆動電流が心室血液外に漏れ出ることによるパラレルコンダクタンスGpの存在によって求められる心室容積が「下駄を履いている」ことを意味する。また傾きは，心室内に形成された等電位面が心室長軸の垂直方向に平行でなく僅かに湾曲するため，心臓のサイズが大きくなると若干の変動がみられる。

### 2．1　ゼロ点キャリブレーション

この心室容積切片すなわちゼロ点の誤差の要因についてさらに詳しく述べる。心室内の電極から微弱電流を流すと心室内の血液ばかりでなく，血液を介し心筋および心臓の周りの組織に対しても電流が漏れ出る。この漏れ出る電流によるパラレルコンダクタンスGpに対応する成分Vcだけ常に過大評価されるため，心拍ごとの相対的な心室容積変化しか計測できない。

そこで漏れでる電流の大部分が心筋であると仮定して心筋及び血液の交流電気インピーダンス周波数特性を別々に計測しこの両者の周波数特性の違いから心室内血液の電気インピーダンス成分のみを分離算定し，この算定電気インピーダンス成分から真の心室血液容積すなわ

ち絶対容積の計測を行う。具体的には，二つの異なる交流周波数電流を流しそれぞれの周波数での血液，心筋の両者の周波数特性の相違から血液だけの電気インピーダンス成分を分離し，血液の絶対容積を算出する[7]。

いま，パラレルコンダクタンスGpによる容積評価成分をVc(Vc＝c・ρ・$L^2$・Gp)，収縮期末容積Ves，拡張期末容積Ved とし二つの周波数$\omega_1$，$\omega_2$の交流微弱電流を流した場合次式が成立する。

$$Vc(\omega_2)=\alpha\cdot Vc(\omega_1)$$

$$Ved(\omega_2)-Ves(\omega_2)=\beta\cdot\{Ved(\omega_1)-Ves(\omega_1)\}$$

なお$\alpha$，$\beta$はそれぞれ心筋，血液の周波数変化($\omega_1\rightarrow\omega_2$)に対するインピータン変化率である。

また一心拍駆出率Ejection Fraction (EF)は

$$EF=\{Ved(\omega_1)-Ves(\omega_1)\}/\{Ved(\omega_1)-Vc(\omega_1)\}$$

$$=\{Ved(\omega_2)-Ves(\omega_2)\}/\{Ved(\omega_2)-Vc(\omega_2)\}$$

と表すことができ，これら三式から次式が導かれる。

$$Vc(\omega_1)=\{1/(\alpha-\beta)\}\cdot\{Ved(\omega_2)-\beta Ved(\omega_1)\}\quad\cdots\cdots(2)$$

したがって，容積補正項　Vcは$\alpha$，$\beta$，Ved($\omega_2$)，Ved($\omega_1$)の４つの変数が判れば算出可能である。

## ２．２　犬摘出心筋および血液の周波数インピーダンス特性の計測

まずこれら両者の周波数インピーダンス特性を計測するために駆動電流用の交流微弱定電流回路と微弱交流電圧計測差動アンプをオペアンプにて作成した。(なおこの装置自体は１kHzから１００kHzまで周波数特性を示さないことは確認ずみである。)インピーダンス測定は交流正弦波による四極法を用いて行った[8)9)10)]。外側二極に定電流を流し内側の二極で交流電圧を計測しインピーダンスを算出した。犬摘出心筋は電気絶縁容器内で，また血液は電気絶縁キュベット内に注入後，周波数によるインピーダンス特性を各々計測した。心筋のインピーダンス周波数特性は図１に示す。１kHzから100kHzの周波数間でインピーダンスは対数的に減少した。また他方血液のインピーダンス周波数特性は100kHzまで変化しない($\beta$＝１)とされているが今回の計測においても確認された[11)]。

## ２．３　生体心室容積測定装置およびカテーテルの製作

前項の心筋と血液のインピーダンス周波数特性に基ずき犬での実験用コンダクタンスカテーテルシステムを製作した。製作条件は種々検討したが，前項測定結果から周波数$\omega_1$，$\omega_2$は心筋の周波数特性の変化範囲であり，かつ血液が周波数特性をもたない範囲($\beta$＝１)である周波数20kHz，２kHzをそれぞれ選定した。なお駆動交流電流は30$\mu$A，周波数は20kHzを基準としスイッチにより２kHzに切り替えられるよう設計した。装置の回路ブロック図は図２に示す。この装置自体の周波数切り替えによる出力変化すなわち装置自体の周波数特性は高精度金属皮膜抵抗を入力部に接続して最大１％以内であることを確認した。さらに装置のキャリブレーションは生理食塩水（$\rho$＝65Ω・cm）を満たした内径の異なるメスシリンダーを用いて行なった。また電極カテーテルは予備実験において一般によく使用される程度の絶縁強度の材質では20kHzと２kHzの周波数により抵抗特性が現れてしまうので，抵抗特性が現れないよう，特に絶縁強度の高い材質で，太さ８フレンチ（直径約2.5mm）のものを選定した。電極材質はプラチナを用いて電極間距離８mmで８極取り付けた。

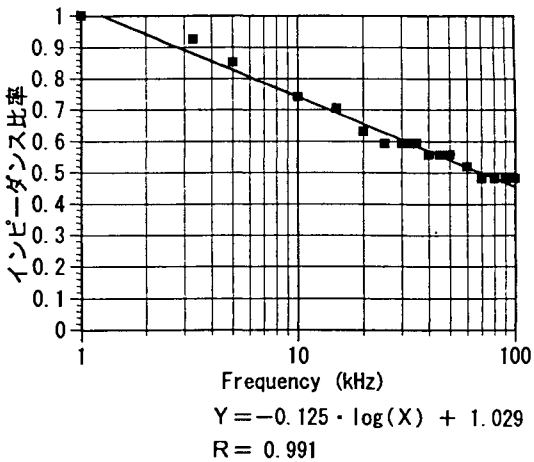



図１　心筋インピーダンスの周波数特性
（１kHz を基準にした場合）

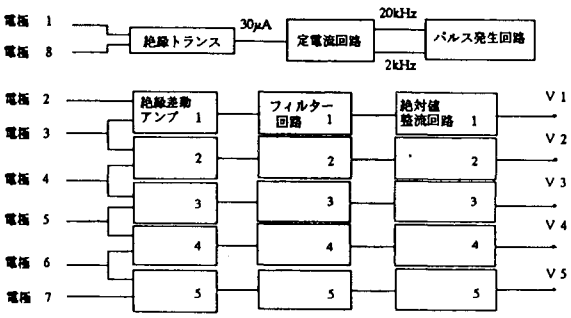



図２　測定装置の回路ブロック図

## ２．４　計測実験

雑種成犬三匹（６－９kg）を麻酔後，胸骨正中切開により開胸し左室心尖部よりコンダクタンスカテーテルお

よびチップ圧センサーカテーテルを挿入し，左室内に留置した。コンダクタンスカテーテルは前項で述べた心室容積測定装置にまた圧センサーカテーテルは圧計測アンプにそれぞれ接続した。この容積，圧信号はコンピュータにサンプリング周波数333Hzにて取り込み表示および解析を行った。

得られた容積を横軸に，圧を縦軸にとりリサージュ図形を描かせると図3に示すように左回りのループの軌跡を描く。さらに心臓の定常状態を保ちながら駆動微弱電

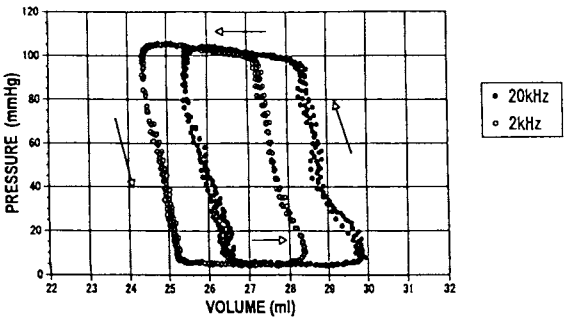



図3　周波数切替時の圧容積ループの移動

流30μAを変化させないで駆動周波数のみを20kHzから2kHzに切り換えると，圧容積ループが左方向にΔV(=V(ω1)—V(ω2))だけ平行移動した。またこのとき同時に心臓の表面筋肉に四電極を当て生体心筋インピーダンスの周波数変化率(20k→2kHz)すなわち前式(2)におけるαの値を計測した。

ここで(2)式は次のように変形できる。

$Vc(20k) = \Delta V / (1-\alpha)$ ……(3)

上式(3)を用い実験毎の心筋インピーダンス周波数変化率αおよび容積の周波数変化分ΔVから測定基準周波数20kHzにおける容積補正成分Vcを算出した。

表　1

| 実験No. | | α | ΔV(ml) | Vc(ml) | Vc/Ves |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | (8.0kg) | 0.78 | 1.83 | 8.32 | 0.313 |
| 2 | (6.5kg) | 0.81 | 1.09 | 5.74 | 0.368 |
| 3 | (8.5kg) | 0.80 | 1.65 | 8.25 | 0.384 |

表1から心筋のインピーダンス変化率(20k→2kHz)αは犬の体重すなわち心臓のサイズによらずほぼ一定と考えられる。従って容積の周波数変化ΔVが計測できればパラレルコンダクタンスGpによる容積成分Vcが簡単に求めることが可能である。また容積成分Vcは心臓のサイズに影響され，実験2の比較的小さなサイズでは他の実験1，3と比べて小さくなっている。またVc／Vesは心室収縮期末における計測コンダクタンスG(t)+Gpとパラレルコンダクタンス Gpの比率Gp/(G(t)+Gp)を表している。このことから開胸下では心室血液から漏れ出る電流は全体の30%から40%程度であることがわかった。今回は開胸下での計測実験であったが閉胸下での検討も行う予定である。

## 3．まとめ

心臓の拍動に応じて時々刻々変化する心室血液容積をリアルタイムで連続して計測するコンダクタンスカテーテル法は，心室容積切片すなわちゼロ点のキャリブレーションにおいて誤差を生ずる問題点を有している。しかし，その要因である心筋に流れるパラレルコンダクタンス成分は本研究で明らかにしたように心筋と血液の両者のインピーダンス周波数特性の相違を利用することにより簡単に求めることができた。


## 謝辞

本研究の助成を頂いた中谷電子計測技術振興財団に厚く感謝申し上げます。


## 文献


1）**K. Sagawa, L. Maughan, H. Suga, K. Sunagawa : Cardiac Contraction and the Pressure-Volume Relationship, Oxford University Press,** 1988

2）菅　弘之，堀　正二：心臓の適応と制御，朝倉書店，1992

3）**J. Baan, E. T. Van der Velde, H. G. De Bruin, G. J. Smeenk, J. Koops, A. D. Van Dijk, D. Temmerman, J. Senden, B. Buis : Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter, Circulation** 70, 812-823, 1984

4）**T. Nozawa, Y. Yasumura, S. Futaki, M. Uenishi, H. Suga : Efficiency of energy transfer from pressure-volume area to external mechanical work increases with contractile state and decreases with afterload in the left ventricle of the anesthetized closed-chest dog, Circulation** 77, 1116-1124, 1988

5）**G. Mur, J. Baan : Computation of the input impedances of a catheter for cardiac volumetry, IEEE Trans. Biomed. Eng.** 31, 448-453, 1984

6）**D. Burkhoff, E. T. Van der Velde, D. Kass, J. Baan, L. Maughan, K. Sagawa : Accuracy of volume measurement by conductance catheter in isolated, ejecting canine hearts, Circulation** 72, 440-447, 1985

7）**T. J. Gawne, K. S. Gray, R. E. Goldstein : Estimating left ventricular offset volume using**

dual-frequency conductance catheter, J. Appl. Physiol. 63, 872-876, 1987

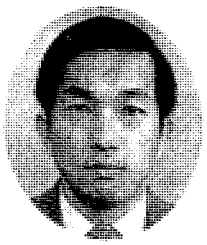
8) L. A. Geddes, H. E. Hoff, A. Mello, C. Palmer : Continuous measurement of ventricular stroke volume by electrical impedance, Cardiovascular Research Center Bulletin 4, 118-131, 1966

9) H. P. Schwan : Electrical properties of blood and its constituents, Blut 46, 185-197, 1966

10) H. P. Schwan : Alternating current electrode polarization,Biophysik 3, 181-201, 1966

11) E. Zheng, S. Shao, J. G. Webster : Impedance of skeletal muscle from 1 Hz to 1 MHz, IEEE Trans. Biomed. Eng. 31, 477-483, 1984

# 脳内温度分布観測のための誘電率精密測定



研究責任者　佐賀大学理工学部電気工学科　教授　信　太　克　規
共同研究者　京都大学医学部脳病態生理学講座　教授　柴　崎　　浩
佐賀大学理工学部電子工学科　助教授　古　川　達　也
佐賀大学理工学部電子工学科　助手　相　知　政　司

## 1．はしがき

現在，脳死判定の基準に関しては，依然として重要な時期にあり，また，今後，わが国の老齢人口が増加し，老人の痴呆症あるいは脳溢血による心身障害と，それらに伴う看護がきわめて大きな社会問題となるであろうことは容易に予測しうる。

本研究は上記の問題に多少なりとも貢献すべく行うものである。すなわち，本研究は簡便かつ無侵襲でヒトの頭部の深部温度の分布を，最終的には0.5㎠の面分割，0.1℃の温度分解能で観測しうる測定システムを開発し，それらの温度変化分布の情報により，上述の脳死判定あるいは老人の痴呆症，脳溢血の予知を可能ならしめることを目標としている。

近年，CT技術の発達により，人体各部，特に脳の構造の断層映像が可能になり，多くの知見を得るに至っている。しかし，脳内部温度状態の情報に関しては十分な成果が得られいるとはいえない。

本研究は脳内部の誘電率が温度変化に敏感に反応することに着目して，その誘電率と比例関係にある静電容量を外部から精密に計測することにより，最終的に脳の温度変化の情報を得るものである。また，CTの技術を応用し，脳内部温度分布のマッピングを高精度で実現しうることを意図している。

従来，温熱ガン治療のためのハイパーサーミアの研究の一環としてて，人体内の温度測定の研究は行われており，頭部もその一部と見られてきた。体内温度計測は，宮川（新潟大），水品（静岡大）のマイクロ波による研究，斎藤グループ（東大）による超音波による研究などが続けられている。

本研究の特色あるいは独創的な点は長間隔対電極微小静電容量精密測定に際して，ダミー電極を併用することにある。本研究のダミー電極併用静電容量測定の手法は他で行われていない。所期の目的を達成するための長間隔対電極微小静電容量精密測定に際して，このダミー電極を併用して電極を構成するにより，測定電位間の電気力線がまったく広がらずに行き交う状況を作り出すことが可能となり，これが電極面積を小さくするに従い，マッピングの精度を高めることができることにつながると考えている。従来，これらの測定手法は電気力線が広がることから不可能な手段と考えられていたが，この方法によって，最終目標のシステムを構築する可能性が見出だされた。

本研究が成功するならば，現在のX線CTのような大掛かりで高価な頭部断層撮像システムとは異なり，被検者の枕元で簡便かつ高精度に頭部の脳温度変化分布を画像化して観測することが可能であろう。

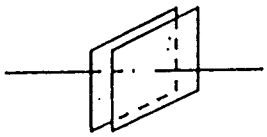
本報告では，1)長間隔平行平板空気コンデンサの静電容量測定におけるシールドの効果，2)長間隔平行平板空気コンデンサの静電容量測定におけるシールドとダミー電極の効果，3)長間隔平行平板コンデンサの媒質が空気とアクリルの場合の比較，4)内部に空気孔を有するアクルリ円柱のその側壁の三個の対電極による静電容量精密測定結果からの円柱内空気孔の認識について述べる。

## 2．内容および成果

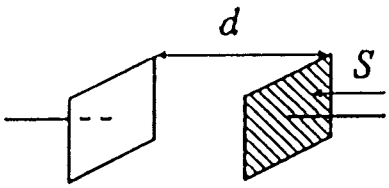
### 2．1　長間隔平行平板空気コンデンサの静電容量測定におけるシールドの効果

ヒトの頭部の断面の温度変化のマッピングを行うために，そのモデルとして，長間隔で微小面積の電極による平行平板コンデンサの静電容量を精密に測定する技術の開発がまず第一に必要である。長間隔で微小面積の電極による平行平板コンデンサを通常のコンデンサと対比して図1に示す。通常，静電容量の精密測定では三端子型のコンデンサとし，外乱を除くために，シールドを用いる。ここでは，まず，そのシールドがコンデンサの電極間距離との関係で，どのような大きさが適当であるかを調べた。図2にこの場合の配線図を示す。ここで，コンデンサの電極間距離をd，電極面から左右のシールドま

での距離をL', 電極端部から上下のシールドまでの距離をLとする。実際に行った測定の実験装置を図3に示す。貴財団のご援助で購入した精密LCRメータ(HP4284A)が静電容量精密測定のために用いられ，データはGP-IBを介して，パソコンによって処理された。媒質が空気の場合について行った，シールドの大きさとコンデンサの電極間距離との関係を図4に示す。Cが静電容量の実測値で，$C_0$が平行平板コンデンサの計算値である。ここで，L'は電極間距離dに比して十分大きいとしてある。パラメータ$\alpha$は電極面積Sとdの比d/S である。この結果から，媒質が空気の場合には$\alpha$，すなわち電極間距離が大きくなるにしたがい，シールドが大きくしなければ，静電容量の値が安定した一定値にならないことが分かる。



(a) 通常の平行平板コンデンサ




(b) 長間隔平行平板コンデンサ

図1　通常の平行平板コンデンサと長間隔平行平板コンデンサ

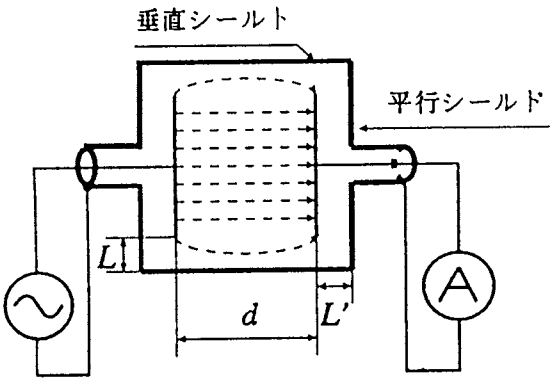



図2　平行平板コンデンサ測定の配線図

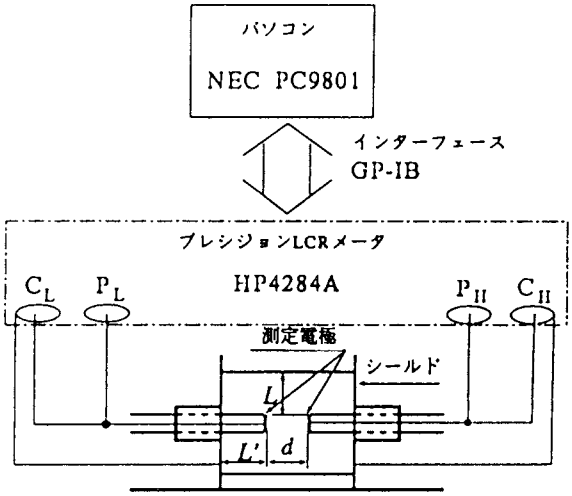



図3　実際の実験装置

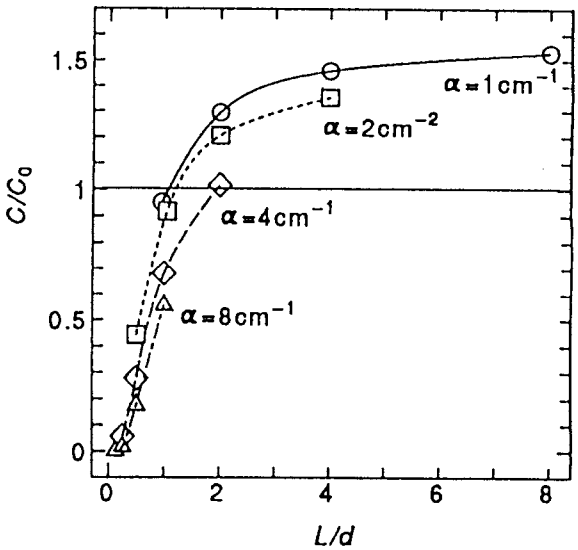



図4　シールドと電極間距離の関係

2．2 長間隔平行平板空気コンデンサの静電容量測定におけるシールドとダミー電極の効果

長間隔平行平板コンデンサでは，シールドだけでは精密な静電容量測定は困難であり，現実的でないことが，2．1節から明らかである。そこで，図5に示すような補助電極を測定電極に近接して置き，シールドと併用することにより，長間隔微小電極平行平板コンデンサにおける精密静電容量測定を可能にすることを試みた。この補助電極をここでは「ダミー電極」と呼ぶ。このダミー電極の測定時の電位は測定電極の電位と同じとする。測定電極に流れる電流のみを測定するこにより，結果的に測定電極間の静電容量の測定を可能とする。ダミー電極と

測定電極，シールドの関係を図6に示す。測定電極端部からダミー電極の外側の端部までの距離を$L_D$とする。ダミー電極の効果についての測定結果を図7に示す。なお，この時，測定電極の面積は1㎠とし，測定電極端部からシールドまでの距離を4㎝一定とした。$L_D$を4㎝とした時のダミー電極が静電容量測定に与える効果は極めて大きいことが「ダミー電極なし」の場合と比較して非常にはっきり示されている。この場合も媒質が空気であるが，電極間距離がかなりの長間隔でも安定した静電容量値が得られることがわかる。

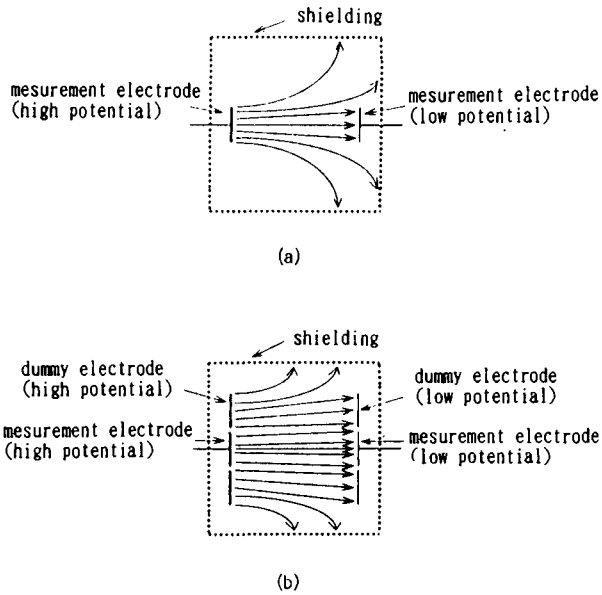



図5　ダミー電極の効果
(a)ダミー電極なし(b)ダミー電極付き

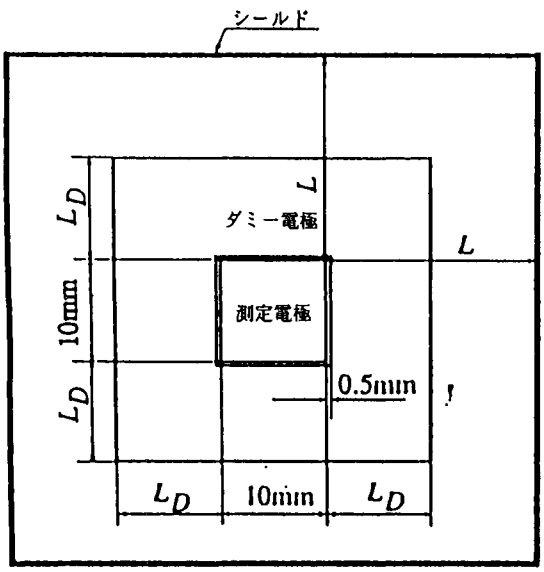



図6　ダミー電極，シールド及び測定電極の関係

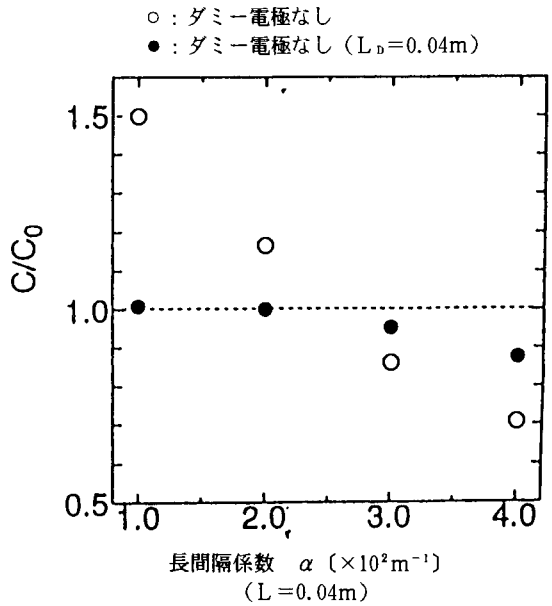



図7　ダミー電極による静電容量の測定結果

2．3　長間隔平行平板コンデンサの媒質が空気とアクリルの場合の比較

媒質として，比誘電率が1の空気と比誘電率が約3のアクリルにおける，長間隔平行平板コンデンサの静電容量測定におけるシールドとダミー電極の効果について調べた結果を図8に示す。この結果はコンデンサの媒質の誘電率が大きくなるに従い，ダミー電極を小さくすることができ，また，シールドを近づけることができることを示している。従来から，脳の比誘電率はかなり大きいとみられていることから，実用に有利な，きわめてコンパクトな構造の測定装置が可能なことを示唆している。

2．4　内部に空気孔を有するアクルリ円柱のその側壁の三個の対電極による静電容量精密測定結果からの円柱内空気孔の認識

ヒトの脳の誘電率が温度により変わることから，ここでは，一様な誘電率の物体の一部に異なる比誘電率の状態を作った時に，外部からその場所を特定できるかどうかの実験を行った。

図9にその実験装置の構造と使用した測定電極及びダミー電極の形状を示す。また，図10に測定回路構成を示す。

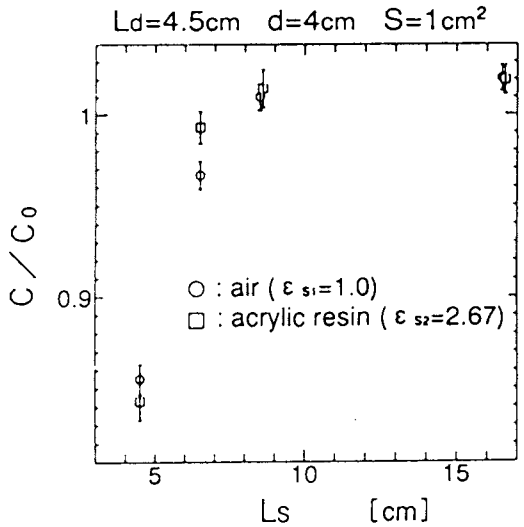



図８　空気とアクリルの場合の静電容量測定の違い

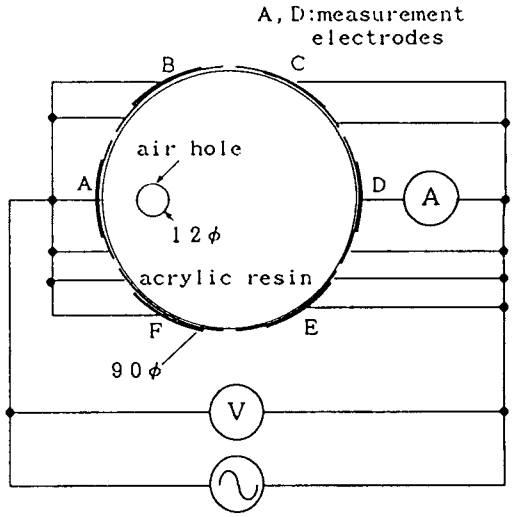
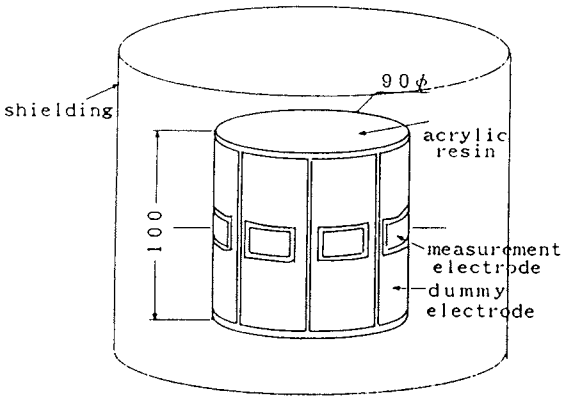
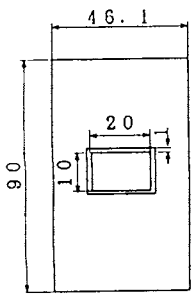



図10　空気孔のあるアクリル円柱における測定回路構成




(a)




(b)

図９　アクリル円柱による静電容量測定の装置と電極の形状

６個の測定電極（A～F）のうち，直径12mmの空気孔が電極Aと電極Dの対角線上のアクリル円柱内の電極Aから２cm離れた場所またはアクリル円柱の中心にそれぞれある場合の各対電極間の静電容量$C_1$，$C_2$の，各電極の電位を高電位側あるいは低電位側にして測定した時の結果を，空気孔のない無垢のアクリル円柱での同じ測定方法での静電容量$C_0$の測定結果と共に表Ｉに示す。また，括弧の中には，$C_0$を基準としたそれぞれの測定値との比$C_1/C_0$，$C_2/C_0$を示す。円柱の軸対称の測定にもかかわらず，$C_0$の値にバラツキのあるのは電極等の工作精度によるものと思われる。表Ｉにおける比の部分を見ると，電極Aが低電位側の時の値のみが，他の全ての値に比べて著しく小さいことが分かる。記載されている記号の電極が低電位である時の静電容量の比を図11に示す。このことから，アクリル円柱中の電極Aの近くに空気孔があることが推測される。図12には，アクリル円柱中で，空

表Ｉ　アクリル円柱の静電容量の測定値

| measurement electrode H | L | electrostatic capacitance [pF] $C_0$ | $C_1$ | ( $C_1/C_0$ ) | $C_2$ | ( $C_2/C_0$ ) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A | D | 0.03784 | 0.03663 | ( 0.968 ) | 0.03742 | ( 0.990 ) |
| B | E | 0.03756 | 0.03633 | ( 0.967 ) | 0.03682 | ( 0.980 ) |
| C | F | 0.03639 | 0.03526 | ( 0.969 ) | 0.03617 | ( 0.994 ) |
| D | A | 0.03796 | 0.03671 | ( 0.967 ) | 0.03359 | ( 0.885 ) |
| E | B | 0.03847 | 0.03723 | ( 0.968 ) | 0.03823 | ( 0.994 ) |
| F | C | 0.03833 | 0.03712 | ( 0.968 ) | 0.03759 | ( 0.981 ) |

気孔の位置を対電極の対角線上の低電位側からの距離Xで表した場合の，その距離Xと静電容量の比$C_x/C_0$の関係を示す。この結果は，ダミー電極の併用により，長間隔微小対電極による静電容量の測定により，空気孔の位置を決定することができることを示唆している。

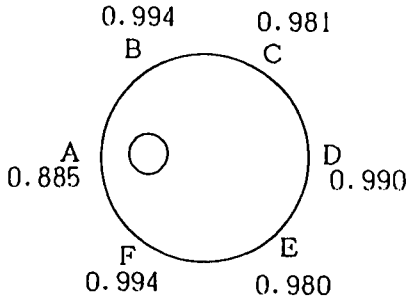



図11　示されている記号の電極が低電位側の静電容量の比

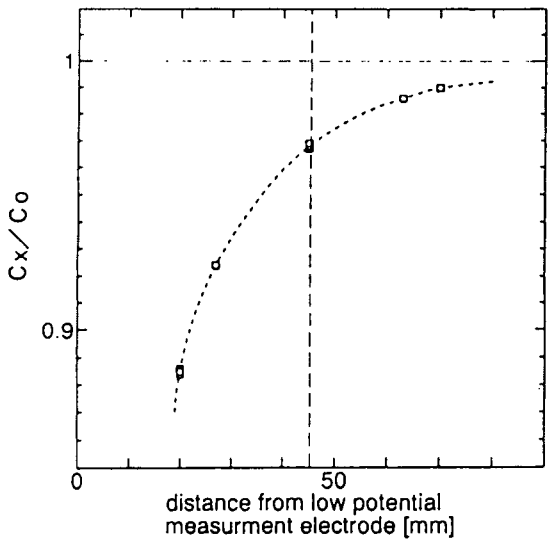



図12　アクリル円柱内の空気孔の位置による静電容量の変化

### 3．まとめ

ヒトの脳内部の誘電率が温度変化に敏感に反応することに着目して，その誘電率と比例関係にある静電容量を外部から精密に計測することにより，最終的に無侵襲で，脳の温度変化の情報を得る，脳内部温度分布のマッピングを高精度で実現するために，ダミー電極併用の長間隔対電極微小静電容量精密測定法を提案した。

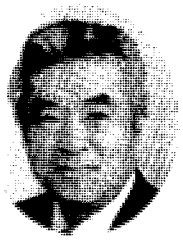
そのため，まず，長間隔平行平板空気コンデンサの静電容量の精密測定におけるシールドの効果について調べ，シールドのみでは，電極間が長間隔の場合には，精密測定がきわめて困難であることを明らかにした。そのため，次にダミー電極を併用した測定を行い，その効果を調べた。その結果，ダミー電極が著しい効果を及ぼすことを明らかにした。さらに，空気とアクリルの比誘電率の異なる媒質での実験の結果，誘電率の大きな媒質ではその成果はさらに顕著であることが分かったことから，今後ヒトの脳において用いる場合に有用であることが推測される。

次に，異なる比誘電率の物質の混入した媒質の静電容量の精密測定を行い，その結果から，異物の位置の推定が可能であることを示した。

以上の基礎的な実験の積み重ねにより得られたデータを基に，今後，所期の目的にかなう具体的な実験に移行する予定である。

最後に，本研究を進めるにあたり，多大なご援助をいただいた中谷電子計測技術振興財団に深く感謝いたします。

# マイクロ波を用いた非接触生体微小変位測定装置の開発と臨床応用




研究責任者　福井医科大学医学部附属病院第三内科　教授　宮　保　進
共同研究者　電気通信大学電子工学科　教授　鈴　木　務
電気通信大学電子工学科　助教授　荒　井　郁　男
福井医科大学医学部内科学講座　助教授　中　井　継　彦
福井医科大学医学部内科学講座　助手　久津見　恭　典
福井総合病院　内科医長　三　澤　利　博


## 1．まえがき

マイクロ波とは波長30cmから1cmの超高周波電磁波のことであり，その周波数領域は1GHzから30GHzまでである。マイクロ波はその波長領域の違いにより，生体とのかかわりは体表反射，体内反射，透過，熱雑音，吸収等の種類に分けられる。例えば10GHz波長域のマイクロ波はその伝搬が空気中や衣類などで可能な一方，生体表面の反射係数は1に近く，ほとんど透過しない。これは臨床上用いるMHz領域の超音波が生体を透過するが肺や腸管等の含気のある臓器で透過しないという特性と相補的な特性である。この特性を生体計測に逆に利用することが本研究の着眼点である。

これまでにもマイクロ波の体表反射波を利用した呼吸や心拍動の非接触生体計測が幾つか試みられている。実用化を目指した頸動脈センシングの研究もなされているが，その単一信号を用いる位相干渉法ではセンサと生体の距離により検出感度が変化してしまうため，測定対象が本来静止していない生体情報の定量的解析，評価には問題があった。

そこで本研究では，この感度の距離依存性を克服するため荒井，鈴木らの提案した二位相信号法を用いたマイクロ波ドプラセンサ（以下センサ）を用いて臨床応用を試みた。即ち，①生体に直接触れることなく非接触に生体微小変位の検出を試み，従来の接触型トランスデューサーにて得られた心機図との対比を行なった。また，②非接触的大動脈脈波伝搬速度の計測の実用化と心尖部拍動信号から左室前壁壁運動異常の検出を試みた。さらに，③着衣下でも体表反射信号の検出が可能な特性を利用し，患者モニターとしての有用性について検討した。また，④微小な変位検出可能な特性を生かし開胸犬を用い虚血，再灌流時の局所壁運動異常の検出を行なった。

## 2．内容及び成果

### 2－1　実験方法

センサからの信号は心電図，心機図（頸動脈波，心尖拍動図）と同時にポリグラフ（フクダ電子社製）に表示し，データレコーダー（ティアック社製）に入力した。その後，A/D 変換し，演算を行なった。

アンテナは2種類を用意し，心機図との対比，局所心機能の評価には周波数は f ＝24.125GHz,出力：5mW，開口部：28mm×23mmの小口径アンテナを，患者モニターリングには周波数は f ＝10.525GHz,出力：14.3mW，開口部：67mm×93mmの小口径アンテナを用いた。

①．心機図との対比

対象は虚血性心疾患16例と弁膜症2例，その他2例の心疾患患者計20例と健常者10例である。センサ部のアンテナ開口部を頸部あるいは左前胸部心尖部より5cmの距離に設置し，それぞれ頸動脈波，心尖拍動図との対比を行なった。体表面の検出面積はほぼアンテナ開口部面積に相当する。

②．非接触的大動脈脈波伝搬速度の計測の実用化

20～70歳の糖尿病，心疾患患者40名を対象に，一対のアンテナ開口部を左頸部と右鼠頸部に皮膚より約5cm離して位置させ，信号検出を行なった。二個の信号はデータレコーダーより，フクダ電子社製MCG300の検出回路に入力し脈波伝搬速度の値を得，従来のストレインゲージ型トランスデューサーで得られる値と比較した。

③．左室前壁壁運動異常の検出

左室造影を実施した心疾患患者26例を対象に，心尖部体表より1cmの距離にアンテナ開口部を位置させ，心尖拍動図との対比を行なった。体表面の検出面積はほぼアンテナ開口部に相当する。左前傾位左室造影をpicture analyzerにより24分割し，分割線長

変化率又は面積変化率がいずれの部位においても10%以上のものをcontrol群，連続して5分割以上にわたり5%以下の変化率を示すものを壁運動異常群とした。センサ検出信号は，心尖拍動図による分類を参考にし，正常群(normal)と異常群(sustained wave, bulge) に分類した。センサと従来の接触型トランスデューサーのそれぞれの異常収縮波により左室造影で定義した前壁壁運動異常（すなわち収縮期外方への膨隆）を検出する際の感度，特異性を検討した。

④. 患者モニターリングへの応用

アンテナと体表の距離は1mであり，衣服着用の上から上半身，前胸部の信号検出を行なった。

⑤. 開胸犬を用いた虚血，再灌流時の局所壁運動異常の検出

高感度という特長を生かして，バルーン拍動心モデルを用いての局所壁運動異常の検出と，開胸犬を用いての虚血再灌流時の壁運動低下の検出が非接触的に可能か検討した。まず基礎的検討として拍動するバルーン外径の変化を5MHzの超音波深触子によりモニターし，接触子対側のバルーン壁の変位をセンサによりモニターした。

次に雑種開胸犬6頭の虚血再灌流モデルで超音波ドプラプローブにより心外膜側，心内膜側それぞれ1/2ずつの壁収縮率を求め，センサの変位情報に反映されるか否かを検討した。

2－2 成績

①. 心機図との対比

図1は右頸部より接触型トランスデューサーで得られた頸動脈波(CAP)と左頸部より得られたマイクロ波センサ信号(MW)を示す。両者は立ち上がり時

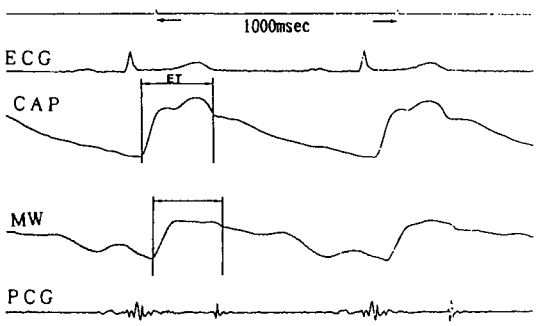



図1

間に50msec程度のずれを生ずるが，得られた信号より駆出時間(ET)を求めると，図2のごとく横軸の接触型トランスデューサーで得られた駆出時間(CAP-ET)と縦軸のセンサによる駆出時間(MW-ET)は良好な一致を示した。(y=1.03x-9.63 r=0.95)。図3は健常者心尖部にて得られた信号を示す。接触型トランスデューサーで得られた心尖拍動図（ACG)とセンサ信号(MW)を示す。両者の対比は良好と思われた。

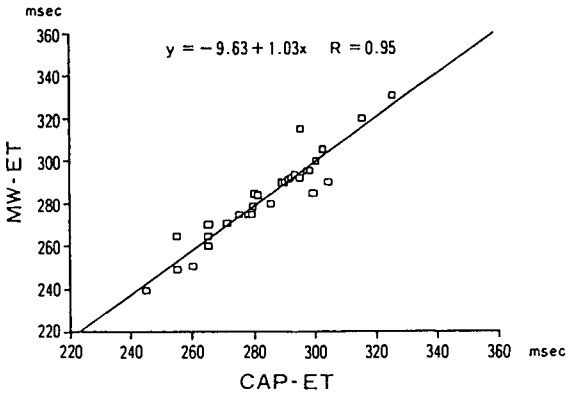



図2

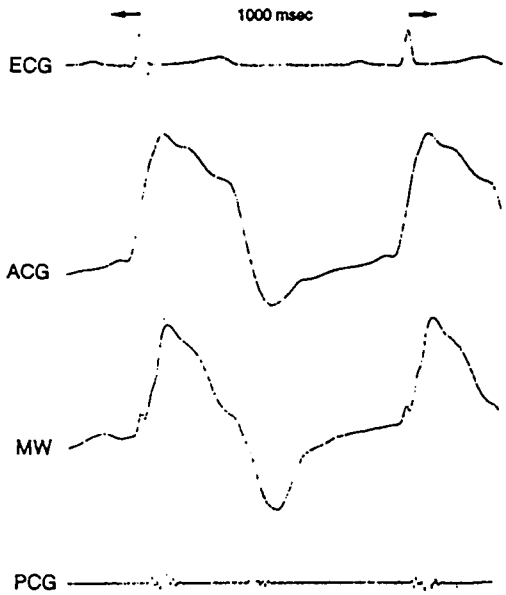



図3

②. 非接触的大動脈脈波伝搬速度の計測の実用化

同一例における接触型従来法（PWV)と非接触型センサ (M-PWV)で得られた記録を示す（図4)。センサで得られた値と従来法で得られた値を比較した結果，r＝0.94と良好な相関を示した(図5)。これにより非接触の状態で従来通り脈波速度の測定が可能となった。

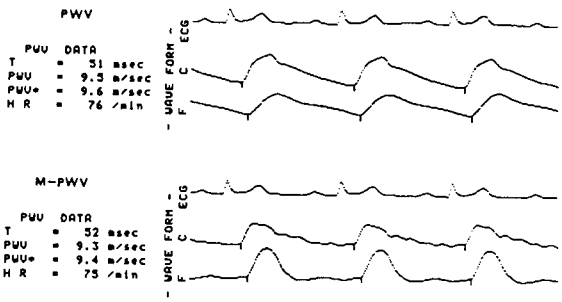



図4

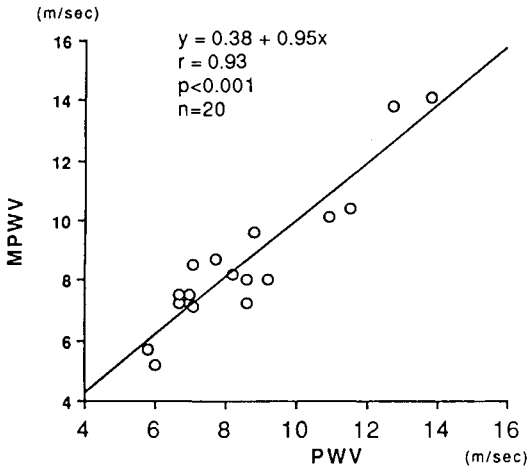



図5

③. 左室前壁壁運動異常の検出

センサと従来の接触型トランスデューサーの異常収縮波により左室造影上の前壁壁運動異常を検出する際の感度，特異性を検討した。左室造影を実施した心疾患患者26例のうち造影上左室前壁壁運動異常を有するものは15例であったが，センサによる際は12例(sustained wave 6例，bulge 6例）に，従来の心尖拍動図による際は8例（sustained wave 4例，bulge 4例）に異常波形を示した。また，造影上左室前壁壁運動異常を有さない11例中，センサによる際は8例に，心尖拍動図による際は11例全例で正常波形を示した。左室前壁壁運動異常を有さない3例がセンサによる際にsustained wave を示した。異常収縮波により左室造影上の前壁壁運動異常を検出する際の感度，特異性はセンサによる際は感度80%，特異性73%，従来の心尖拍動図による際は感度53%，特異性100%であった。

以上より梗塞電位を検出する心電図や画像診断の一つである超音波法と併用することにより，心筋梗塞後の左室前壁壁運動異常の検出感度が更に向上するものと思われる。

④. 患者モニターリングへの応用

図6は上より心電図，インピーダンス法による呼吸モニター，センサより得られた心拍の信号を示す。検出信号をスペクトル分析すると呼吸と心拍動の両成分が含まれることが分かる(図7)。50Hz付近の帯域フィルターの使用により体動，呼吸の成分は除去され，心拍の表示が着衣のままで可能であった。また，寝具の上からの検出でも同程度の信号が得られた。

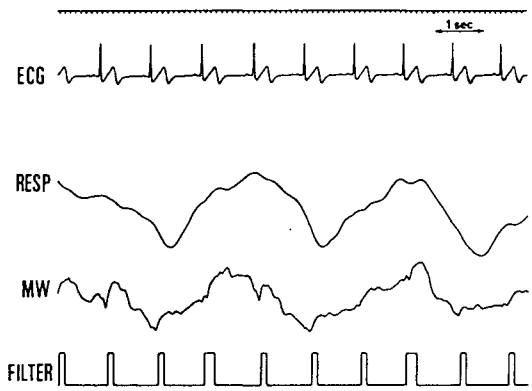



図6

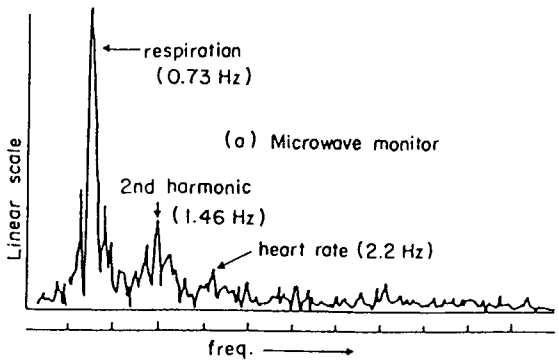



図7

⑤. 開胸犬を用いた虚血，再灌流時の局所壁運動異常の検出

バルーン外径の変化として超音波によりモニターされる変位情報と，センサによるバルーン壁の変位情報は良好に対応した（図8）。

開胸犬における虚血再灌流時の左室内圧，その一次微分，心筋全層の壁厚，心外膜側1/2 の壁厚，センサ信号を示す（図9）。心筋壁厚は20分虚血時に低下，再灌流時に回復するが，センサの信号は虚血時は低下，再灌流時にも回復は低下している。超音波

ドプラプローブによりえられた局所収縮率は虚血時心筋全層，とくに心内膜側で低下が見られるが，再灌流時には回復が見られる。ただしセンサ信号では再灌流時にも回復が見られない。これについては二つの理由が考えられる。ひとつは超音波ドプラプローブでは捕らえられないような局所収縮不全がより感度の良好なマイクロ波センサで捕らえられている可能性がある。もう一つは心基部から心尖部への不均一な収縮を反映しているものと考えられる。以上より今後開心術等への応用により，心外膜側の挙動

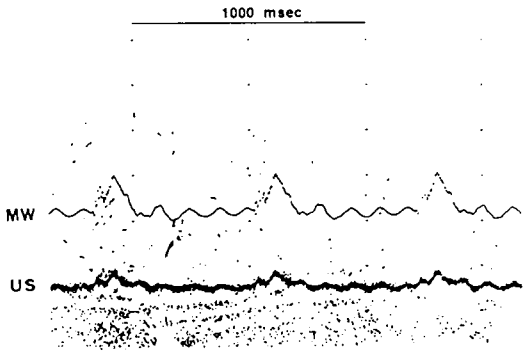



図8

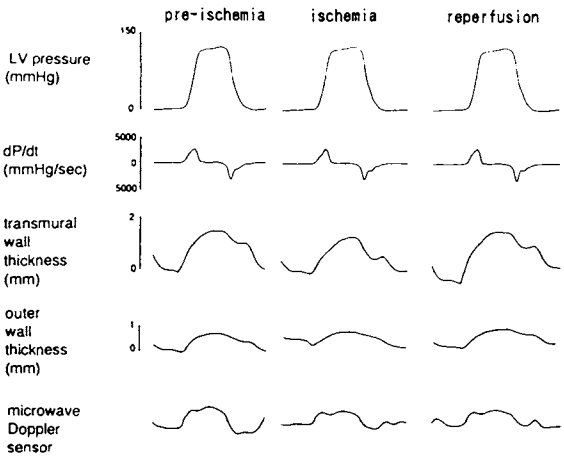



図9

を非接触的にとらえることから，局所心機能の把握が可能になるものと思われた。

## 3．まとめ

今回用いたセンサには，既存のセンサには見られぬ幾つかの特性が考えられる。

第一に本センサの最小検出可能変位幅（変位分解能）は，距離約50cmにておおよそ数$\mu$mであり，物標として円形振動板を持つ加振器を用いた検討では振動変位幅の変化に対する出力信号の直線性は良好であった。したがって，視覚あるいは他のセンサでは認識不可能な微小な変位も検出可能と思われた。ただし，生体からの距離がある際には空間分解能が悪いため感度の評価にはマイクロ波反射面積の正確な設定が必要である。

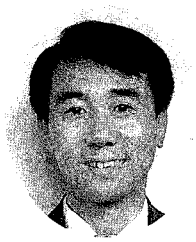
第二は非接触計測であることの利点で，一つにはエネルギー損失がない点である。これは脈波測定の際，従来の接触型センサでは，トランスデューサーの加圧の加減により容易に波形が変化することにより理解できる。さらにもう一つには清潔操作が可能な点である。以上の特性を十分活用することにより，広い臨床応用があると考えられた。

## 4．結論

1．頸部，心尖部で得られた信号は，従来の接触型トランスデューサーで得られた頸動脈波，心尖拍動図に近似していた。
2．非侵襲的動脈硬化の指標である大動脈脈波伝搬速度は，接触法と良好な相関を示した。
3．左室前壁壁運動異常の検出においては従来の接触型トランスデューサーに比して，感度が良好であった。（センサによる際は感度80%，特異性73%，従来の心尖拍動図による際は感度53%，特異性100%）
4．着衣下前胸部にての距離約1mの遠隔検出でも生体信号が得られ，フィルター処理により心拍の情報が呼吸，体動の情報より分離可能であった。
5．開胸犬心外膜の微小変位測定により虚血再灌流時の局所壁運動低下の非接触的検出が可能であった。

最後に，本研究を進める上で多大なご援助頂いた中谷電子計測技術振興財団に深く感謝致します。

# 時間分解顕微蛍光ファイバースコープの開発とヒト歯牙診断への応用



研究責任者　徳島大学工学部機械工学科　教授　荒　木　　勉
共同研究者　徳島大学歯学部口腔細菌教室　助手　弘　田　克　彦

## 1．はじめに

ヒト歯牙組織に紫外線を照射すると青い蛍光を放出することが古くから知られている[1]。また，動物種によって歯牙の蛍光特性が異なるとの報告もある[2]。ヒトの歯を構成している無機物はほとんどがヒドロオキシアパタイト（HOA)であり，有機化合物は不溶性コラーゲンである[3]。HOA自体の蛍光強度は歯牙組織の自然蛍光よりもかなり弱いため，歯牙蛍光の多くは歯牙コラーゲンに由来していると考えることができる。歯牙のコラーゲンは歯の成長過程において生成されてゆくため，蛍光特性の変化は歯牙の代謝と密接に関係しているはずである。したがって歯牙蛍光はヒトの老化生理の研究を進めていくうえで適切なプローブになると思われる。このような背景から我々はヒトの歯牙蛍光に興味を持った。これまでにも歯牙組織に対し，蛍光強度を測定した例が報告されているが[4]，いずれも静的蛍光測定である。しかし静的測定では得られる情報には限界があるため，時間分解蛍光測定を併用して歯牙の蛍光調査を行ってきた[5]-[7]。

この種の測定では励起光源の性能が測定精度を左右する。したがって光源の選択は本研究を進める上での重要課題となる。上記励起波長を考慮するとナノ秒パルス光源として窒素レーザーが候補に挙がるが，繰り返し周波数が高々数十Hzしか得られないため，単一光子計数法などの積算測定法では測定時間が長くなりすぎる。またモードロックガスレーザーはコストの関係で手軽には使用できない。そのため，本研究では初めに高輝度，高繰り返しパルス放電ランプの開発を行った。次に歯牙の蛍光測定を迅速に行うため，顕微ファイバースコープ蛍光測光装置を試作して，生体歯牙の蛍光を測定した。歯牙の蛍光測定としては，抜歯された歯牙の切片を作成して，その蛍光特性を詳細に比較した。特に時間分解蛍光減衰曲線に着目した。また各種人工歯牙素材の蛍光による審美性を考察したので報告する。

## 2．試作装置と測定試料

### 2．1　パルス光源

励起用光源として２種類の自走型パルス放電ランプを使用した。第一の光源はFig.1Aに示す空気放電管で[8]，発光スペクトルがヒト歯牙の励起ピーク波長(335nm）に一致しており歯牙の蛍光測定には最適である。アノードロッドには黄銅円柱（長さ25㎜，直径16㎜時C＝5 pF，19㎜時C＝10pF）が取り付けられており，ランプエンクロージャー（黄銅製，円筒内径22㎜）とで同軸コンデンサーを形成する。容量５pF，電極間隔0.4㎜に設定した場合，９KVの印加電圧のもとで発光時間幅1.4ns，発光繰り返し周波数は10KHzとなった。

本研究では光ファイバースコープの使用を前提としているため，さらに高輝度パルス光源が必要となる。そこで，市販の直流点灯Xeアークランプ（Xeランプ）を利用したパルス光源を新たに開発した。その構造をFig.1Bに示す。基本的接続は前述の空気放電管と同じである。ランプエンクロージャーとXeランプ電極金具とで同軸型コンデンサーを形成する。容量は約10pFであった。Xeランプとしては電極間隔が１～1.5㎜程度のものを購入してその適応性を調査した。その結果，L-2173（浜松ホトニクス，35Wタイプ，電極間隔1.0㎜）から安定したパルス発光が得られた。発光スペクトルと発光時間波形をFig.２に示す。紫外部から可視部に連続スペクトルを持ち，パルス発光時間波形はテイリングがあるものの時間半値幅3.5ns，立ち上がり時間は１ns秒以下であり，リンギングの無い素直な波形となっている。９KVをターミナルに印加した時，繰り返し周波数６KHzで発光し，ピーク発光強度は約25Wであった。数百時間のパルス駆動使用では特に電極の劣化は認められていない。

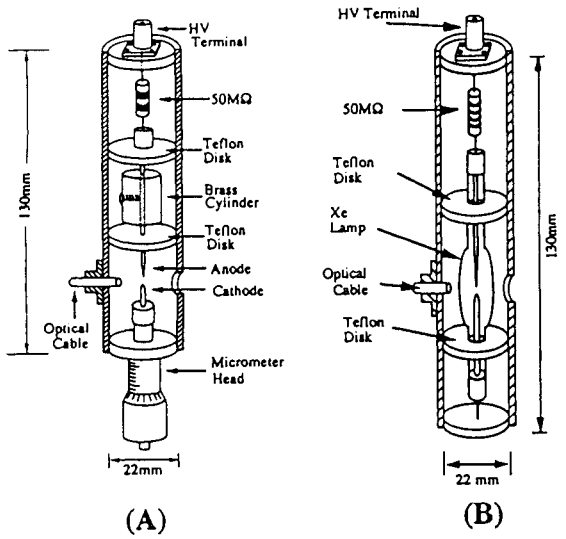



**Fig. 1 : Construction of an air-discharge pulse lamp(A) and a Xe pulse lamp(B).**

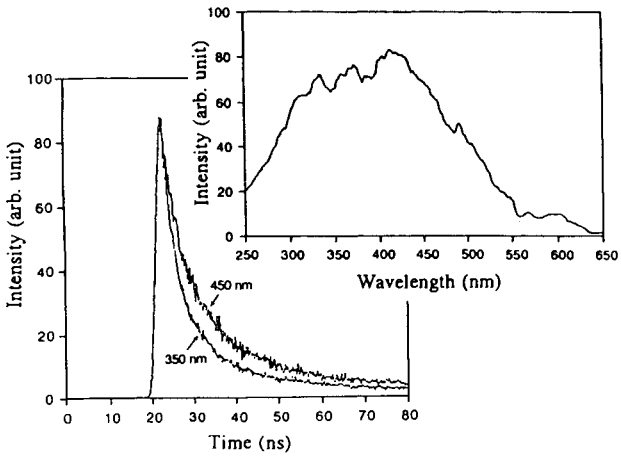



**Fig. 2 : Pulsed waveform and emission spectrum of the Xe pulse lamp.**

2．2 顕微蛍光装置

(A)落射型顕微蛍光測光装置

はじめに各種歯牙組織の蛍光特性を把握するため，Fig. 3に示すような据置型落射顕微蛍光測光装置を試作した。母体となる蛍光顕微光学系はNikon落射蛍光顕微鏡（XF-EF)であり，測定スポット径は0.4mmに設定した。通常の静的落射蛍光測定は高圧Hgランプ(100W)を励起光源とするアナログ電流測光である。時間分解測光は時間相関単一光子計数法を採用した。マルチフォトンによる測定波形歪を極力小さくするため，1励起当りの光子計数率を3％以内に納めた。また，光源広がりを補正するため，観測蛍光波形に対し，デコンボリューション演算をほどこした。

(B)光ファイバー顕微蛍光観測装置

臨床の現場へ前述の落射顕微蛍光装置を持ち込むには可動性の点で問題が生じる。そこで手軽に現場へ持ち込み可能な簡易顕微蛍光装置を試作した。基本となる光学系はオリンパスHMTV－1硬性鏡であり，励起光を石英ファイバーバンドルで導き，蛍光測光機能を持たせた。Fig. 4に装置構造を示す。対物レンズの倍率は20倍である。蛍光像に影響を与えず，試料上の励起光束密度を上げる目的で，中心部に穴をあけた凸レンズを試料と硬性鏡の間に装着した。その結果，励起光密度が4倍に向上した。しかし硬性鏡光ファイバーは通常のガラス素材であるため，360nm以下の紫外光が吸収される。したがって目的波長での蛍光励起能率が低いため励起光源として，前述の高強度Xeパルスランプを用いた。

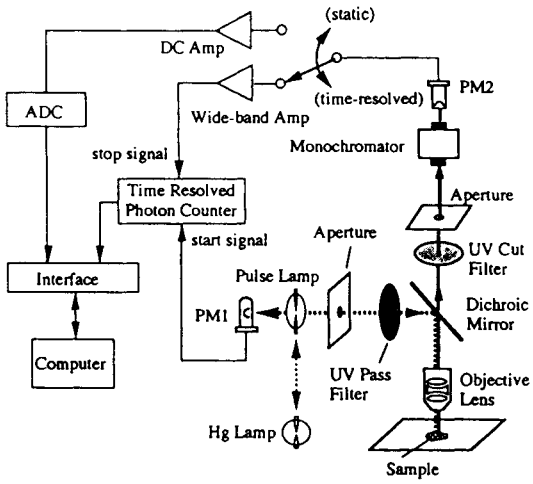



**Fig. 3 : Schematic block diagram of the time-resolved fluorescence microscope photometer.**

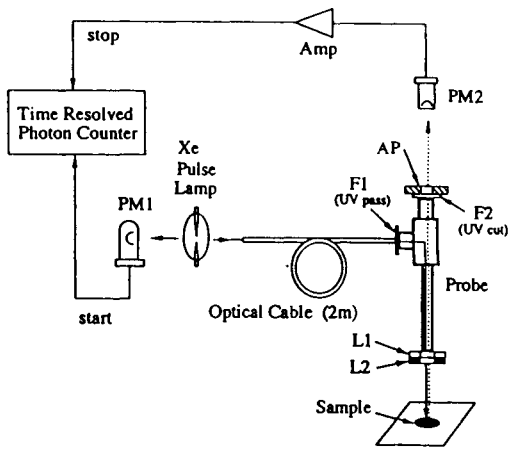



**Fig. 4 : Schematic construction of a fiberscope microfluorometer.**

2．3 歯牙試料

テトラサイクリン蛍光の見られない健全歯15本（10～69歳）と齲蝕が認められる歯を用意し，頬舌的に薄切し，厚さ約500$\mu$m 歯牙切片を作成した。また人工歯材として，レジンおよびセラミック歯をそれぞれ2本（計4本）用意した。標準試料として焼結HOAを用意した。

## 3．歯牙組織の蛍光

3．1 歯牙蛍光の部位特性と年齢依存性

定常光励起によって歯牙各部位の蛍光励起および発光スペクトルを測定した。これをHOAの蛍光と比較した。なお象牙質蛍光測定では歯牙切片中央部に焦点を合わせた。HOAの蛍光ピーク波長は480nmであった。エナメル質の蛍光スペクトルはその主成分であるHOAのそれと一致していたが，HOAの蛍光強度はエナメル質蛍光の約30%にすぎなかった。一方，象牙質の最大蛍光スペクトルはエメナル質よりも20nm短く，蛍光強度はエナメル質の10倍程度であった。現代歯の場合，蛍光強度は固体差がある。

ここで見られた現代歯の蛍光強度変動が単なる固体差によるものか，年齢を反映した系統立った現象かを検討した。蛍光強度は象牙質内において部位による変化が生ずるため，測定部位を10ケ所選びその平均強度を年齢別にプロットした。その結果Fig. 5に示すが，蛍光強度は年齢と密接な関係があることが分かる。

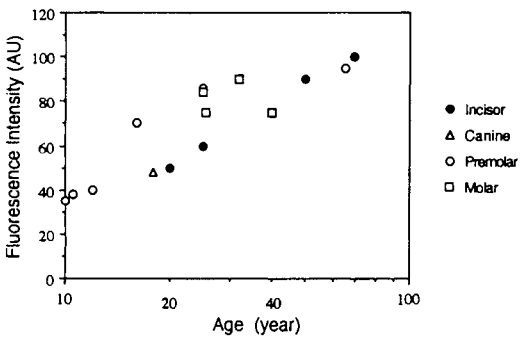



**Fig. 5：Relationship between age and the fluorescence intensity of dentin.**

次に時間分解測光を行い蛍光減衰曲線を求めた。エナメル質では前述の蛍光スペクトル同様HOAに比較的よく似た波形を示したが，象牙質のそれとの比較では減衰速度の点で大きな相違が見られた。さらに象牙質蛍光減衰曲線の年齢差を調査した。その結果，Fig. 6に例示したように加齢に伴って減衰が速くなった。このような蛍光強度，減衰波形の変化は明らかに加齢に伴う象牙質内の物質変化を示すものである。

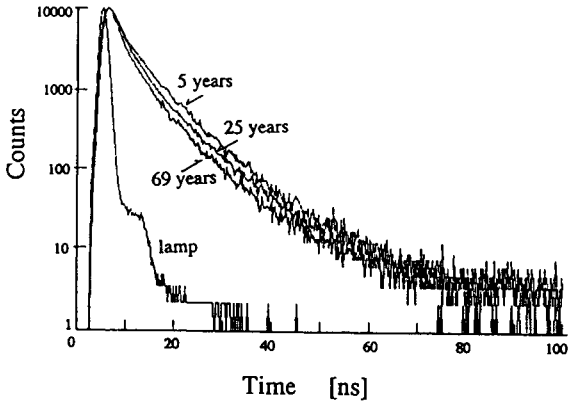



**Fig. 6：Changes of fluorescence decay curve of dentin by aging.**

3．3 齲蝕部による蛍光の変化

齲蝕（虫歯）があるエナメル質はその部位が黒くなり，肉眼で齲蝕を特定できる。しかし進行途中は着色があいまいである。そこで齲蝕部位と健康部位との蛍光スペクトル，強度を比較調査した。その結果，蛍光スペクトルのピークは長波長側へ25nmシフトし，蛍光強度も1/8程度にまで減少するなどHOAとよく似た特性を示した。HOAとの類似性を確かめるために時間分解蛍光を測定した。その結果をFig. 7に示すが，健全部と齲蝕部では明らかな差がみられ，齲蝕が進んだ場合その減衰波形はHOAの減衰波形と一致した。また蛍光異方度を比較しても齲蝕部位はHOAの特性と合致する（HOAの蛍光特性は文献6参照）。

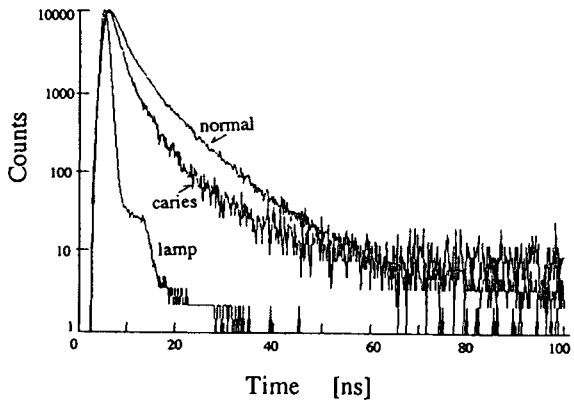



**Fig. 7：Comparison between fluorescence decay curves of normal enamel and caries enamel.**

3．4 光ファイバー顕微蛍光装置による測定

みかけ上同色にみえる人工歯素材（かぶせ歯）も紫外線を照射すると自然歯と異なる蛍光色を持つ。特に陶材歯のなかには黄緑色に発色するものがある。太陽光のも

とでの発色を考えると審美上，蛍光色も考慮されねばならない。法医鑑定では歯牙がよく利用される。そこで各種人工歯についてナノ秒蛍光波形を求めた。ここでは現場での測定を前提として，光ファイバー顕微蛍光装置を用いた。測定結果をFig. 8に示す。それぞれ固有の衰退特性を持つ。2種のレジン歯は蛍光発光スペクトルが同じで，明確には区別できなかったが，動的蛍光を指標にすればそれらが識別ができることがわかった。

次に被験者に対し歯牙蛍光を測定した。静止したモデル試料では測定に長時間をかけることができるが，被験者を長時間固定することは困難である。どの程度の測定時間が必要かを知るため，被験者を7分間静止させた場合と1分間静止させた場合の，切歯のエナメル質蛍光減衰波形を記録した。1分間の測定では特に蛍光強度が弱い部位に焦点を合わせた。その結果，Fig. 9に示すように，7分測定で良好な蛍光減衰波形を記録できたが，1分測定ではピークカウントは7分の場合の1/20にまで減少し，総カウント数が高々5000となったため，SN比が悪く齲蝕などの検出には応用できない。蛍光が弱い部位では少なくとも5分間の測定時間が必要であるとの結論を得た。

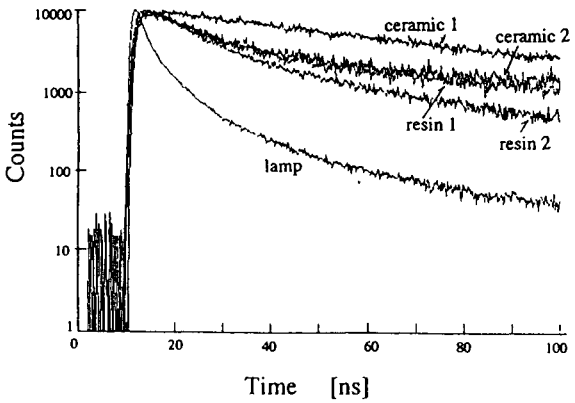



**Fig. 8：Comparison between fluorescence decay curves of artificial tooth materials.**

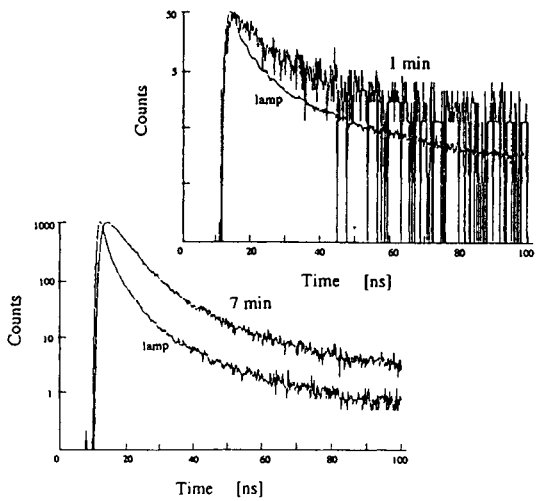



**fig. 9：Fluorescence decay curves of a human tooth surface measured with the fiberscope fluorometer for 1 min and 7 min.**

## 4．考察

### 4．1 ナノ秒顕微蛍光測定装置

ここでは空気放電パルス光源とXeパルス光源を使用したが，光子計数方式を採用した落射蛍光顕微鏡では空気放電管が有効であった。特に発光時間幅は1 ns以下が達成でき，$N_2$レーザーに対して発光時間幅の面でも遜色はなかった。しかし試作した光ファイバー顕微測光装置では光量が不足する。この場合高強度のXeパルスランプが有効である。この光源は発光時間幅が3 nsであるためナノ秒蛍光測定において観測蛍光波形に光源時間幅でデコンボリューション処理を施す必要がある。Xe光源の発光波形は，立ち上がり時間が0.8nsでリンギングの無いスムーズな特性を示すため，この種の処理に無理が無い。

光ファイバー顕微測光装置についてはまだ開発途中であるため十分な評価ができなかった。とくに励起用ファイバー材質に難点があるため，これを溶融石英に変更する必要がある。また歯牙測定では被験者の顔面固定方法を考える必要がある。

### 4．2 ヒト歯牙の蛍光

牛アキレス腱より蛍光性架橋コラーゲンが単離されピリジノリンと名づけられている[9]。この物質は歯牙象牙質にも多く存在する。今回の測定では，象牙質の蛍光強度が加齢とともに増加することが判明したが，これはコラーゲン架橋が加齢とともに増大する[10]，という現象とよく合致する。さらに蛍光減衰波形も加齢に伴い速くなることがわかった。

従来より齲蝕の原因については酸による無機アパタイトの脱灰説が主流である。HOAが脱落すると高速減衰成分が無くなるため蛍光寿命は長くなるはずであるが，今回の測定では齲蝕部位の蛍光寿命は短くなり，HOAの蛍光特性に近づくことがわかった。このことは，齲蝕に伴い，エナメル質に含まれる微量の有機物が欠落したことが原因であると考えられる。このような齲蝕蛍光の変化を時間分解測定によって観察すれば，さらに詳しく齲蝕の進行過程を追跡することが可能であろう。時間分解蛍光測定をこのような目的で，臨床現場に導入するには今回例示したようなファイバースコープ方式の蛍光測光装置が有効である。

## 5．まとめ

1) 専用のナノ秒時間分解顕微蛍光測定装置を試作した。光源としてタングステン電極の空気放電管とキセノン放電管を試作し使用した。
2) 臨床への応用を考え，可動型光ファイバースコープ蛍光顕微鏡を開発した。
3) ヒト象牙の蛍光物質としてHOAと架橋コラーゲンの複合体を仮定した。
4) 象牙質では加齢につれて蛍光強度が増し，蛍光寿命が短くなる。老化の検定に応用できそうである。
5) 齲蝕エナメルでは健全部に比べて，蛍光強度が著しく減少し，蛍光寿命がHOAに近づいた。
6) 人工歯素材はそれぞれ固有の蛍光色を持ち，生体歯牙の蛍光との不一致が美観上の問題となる。蛍光寿命も異なるため，歯牙鑑定に応用できる。

本研究を進める上で多大な御援助を頂いた中谷電子計測技術振興財団に深く感謝いたします。

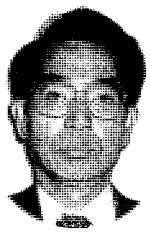
## 参考文献

(1) **H. C. Benedict : Science** 67, 442 (1928).
(2) **K. Nishigori, S. Yamashita and M. Yamada : Acta Histochem. Cytochem.** 19, 277 (1986).
(3) **J. E. Eastoe : Structural and Chemical Organization of Teeth, ed. A. E. W. Miles, Vol.**2, **p.**279 **(Academic Press, New York,** 1967**)**.
(4) **H. Bjelkhagan, F. Sundstrom, B. Angma-Manson and H. Ryden : Swed. Dent. J.** 6, 1 (1982).
(5) **T. Araki, E. Miyazaki, T. Kawata and K. Miyata : Appl, Spectrosc.** 44, 627 (1990).
(6) 花房信博，荒木　勉，弘田克彦，河田照茂：歯科基礎医学誌32，575 (1990).
(7) 荒木　勉：分光研究39，335 (1990).
(8) **T. Araki, N. Hanabusa, T. Uchida, X. F. Wang and S. Minami : Appl. Spectrosc.** 46, 458 (1992).
(9) **D. Fujimoto and T. Moriguchi : J. Biochem.** 83, 863 (1978).
(10) **D. Fujimoto : Cutaneous Aging, ed. A. M. Kligman and Y. Takase, p.**263**(Univ. Tokyo Press, Tokyo,** 1988**)**.

## 発表論文

(1) 荒木　勉：ナノ秒顕微蛍光測光によるヒト歯牙組織の診断．第10回光波センシング技術研究会論文集 **LST** 10-4, 21-26 (1992).
(2) **T. Araki, A. Yamada, and T. Uchida : An intense, high-repetition nanosecond light source using a commercially available Xe-arc lamp. Rev. Sci. Instrum.** 64, 1758-1763 (1993).
(3) 安井武史，荒木勉，弘田克彦，河田照茂：顕微蛍光分光測光による歯科用前歯人工歯と天然歯の蛍光特性の比較．生体材料 (1993) 印刷中.

# 部分空間法による顕微分光画像解析



研究責任者　埼玉大学工学部機械工学科　教授　豊　岡　　了
共同研究者　埼玉大学工学部機械工学科　助教授　門　野　博　史
ヨエンスー大学物理学科　助教授　T.Jaaskelainen

## 1．はじめに

私達の視覚は，網膜に形成される像の形状と色で外界を認識している。色に関しては分光感度の異なる3つの錐体細胞を経由して最終的に脳で認識される。色は物質の状態や成分を判断するうえで重要な情報を提供してくれる。物理的には分光スペクトルの違いを色として認識するのであるが，両者は1対1の対応にはなっていない。画像内の物質の同定や分類を正確に行おうとすると，広い波長域にわたる分光学的な観点に立った画像理解が必要になってくる。このうよな技術は特に生物学や医学における染色細胞の顕微鏡観察，臨床医学における内視鏡による病巣部の識別等において重要な手段となる。観測波長を近赤外域まで拡張すれば人体の皮膚の活性状態の診断等で，さらに遠赤外まで拡張すれば地球規模の環境探査をはじめとするグローバルな観測において重要な情報を提供する。分光画像では2次元画像の各点のスペクトルを解析しなければならないので，取り扱う情報量は膨大なものとなり，これらを効率良く計測するためには何らかの情報圧縮と並列処理が強く望まれる。本研究では，統計的パターン認識法の一つであるベクトル部分空間法を顕微鏡分光画像の認識と分類に適用する方法とその光学的並列処理システムを提案する。

## 2．ベクトル部分空間法によるパターン認識と分類

対象とする試料を透過または反射した色光の分光スペクトルを一定波長間隔でサンプルした$\underline{n}^{\nu}$のデータ列は，n次元ユークリッド空間$L_n$におけるパターンベクトルとして次式のように表現することができる。

$$\tau(\lambda)=[\tau(\lambda_1),\ \tau(\lambda_2),\cdots,\ \tau(\lambda_n)]^T \qquad (1)$$

ここではTはベクトルの転置を表している。ベクトル$\tau(\lambda)$はn次元の正規直交系で展開することができる。いま対象とする多数のサンプルのスペクトル分布の間に強い相関があると，それらのサンプルはユークリッド空間上で比較的小数の主成分方向に集中するであろう。色光スペクトルのもつこのような統計的性質を利用すると，対象とするパターンベクトルをもとの空間よりもはるかに低次元の部分空間へ展開することにより近似することができる。このようにして，情報の損失を最小限にして効率的にデータを圧縮することが可能になる。p個の直交基底ベクトルが張る部分空間$L_1^p$が決定されたとすると，この空間における展開は次式のように表すことができる。

$$\tau'=\sum_{i=1}^{p}(\tau^T v_i)\ v_i\ (p<n) \qquad (2)$$

部分空間の直交基底$\{v_i\}$とその次元pは多変量解析における主成分分析（PCA)によって決定することができる。すなわちベトトル$\tau$の相関行列$P=E(\tau\tau^T)$の固有値があるしきい値以上になる固有ベクトルを選べばよい。パターンの分類においては，例えば2分類の場合，第二のq次元部分空間$L_2^q$への投影を次式のように定義する。

$$\tau''=\sum_{i=1}^{q}(\tau^T w_i)\ w_i\ (p<n) \qquad (3)$$

いま任意の入力ベクトルがあったとき，それは次式で定義される残差が小さい方に属するという分類規則は合理的である。

$$\delta_1(\tau,\ L_1^p)=\|\tau-\tau'\|$$
$$\delta_2(\tau,\ L_2^q)=\|\tau-\tau''\| \qquad (4)$$

以上の過程は，はじめにあらかじめどちらに属するかが既知のサンプル多数についてデータを採取し，PCAによってそれぞれの部分空間を決定する学習過程と，未知サンプルをそれらの部分空間に投影する分類過程に分けることができる。

はじめに，私達の視覚が捕える世界を分光学的に表現するための部分空間を作ることを考えてみよう。この方法は統計的手法であるから，学習過程においては可視域で私達が目にする全ての色光の分光スペクトルを公平にサンプルする必要がある。この条件はマンセル色票の分光反射スペクトルを全て採取することによって満たされることが共同研究者らの以前の研究によって確かめられている。JIS色票1569色全ての分光スペクトルを測定し，PCAによって作成した７次元の直交基底ベクトルを図１に示す。この場合，次元の決定は，ｎ個の固有値の総和に対するｐ個の固有値の総和を忠実度と定義し，これにある値を設定することによってなされる。図１の例では忠実度99.8%である。このことから，すべての色光のスペクトルは図１の７次元空間に展開することによって表現できることが分かる。

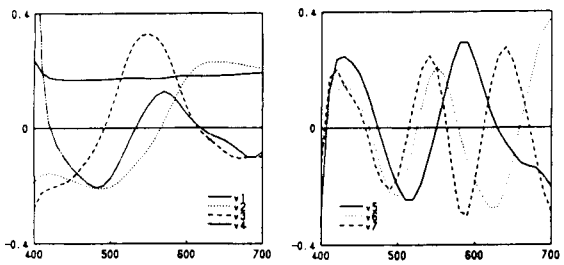



図1　７次元空間の直交基底ベクトル

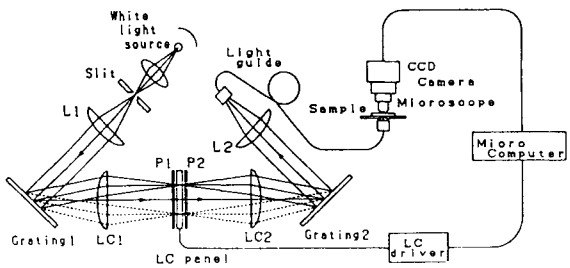



図2　光学的並列処理システム

### ３．光学的内積演算システム

筆者らは(2)式及び(3)式におけるベクトルの内積（$\tau^T v_i$），（$\tau^T w_i$）を透過型液晶TVパネルを用いた光学的並列処理システムによって実行する方法を考案した。図２において，キセノンランプが発する白色光は反射回析格子１に平行入射する。円筒レンズ$CL_1$の焦点面には液晶パネルが置かれる。液晶パネルの分散軸方向の透過率は部分空間の直交基底ベクトルに対応するように，マイクロコンピュータでコントロールされる。回析格子２で反射して混合された光波は直交基底ベクトルに対応するスペクトル分布を持つ光になっている。この光はライトガイドを経由して顕微鏡の照明系に導かれる。直交基底ベクトルに応じて液晶パネルの透過率を順次変え，それぞれの画像を，モノクロのCCDカメラで撮像し，ピクセルごとに(2)式(3)式の積和及び(4)式の残差を計算する。

本システムにおいては直交基底ベクトルに相当する液晶空間フィルタをいかに精度よく作るかが重要なポイントである。ところで上のようにして求めた直交基底ベクトルは負の値もとるが，液晶パネルの透過率（フィルター関数）は非負でなければならない。そこでフィルター関数$f_i$は$v_i$の各要素に一定の係数をかけ，バイアスを加えることにより，つねに正値を取るようにし，最後に部分空間への投影を計算するときに$v_i$に戻すことにする。実験に用いた液晶パネルは市販の投影型カラーTVに用いられているTFTアクティブマトリックス型のもので，パネルサイズ62mm×45mm，ピクセル数382×234で，８ビットのビデオ信号で透過率をコントロールできるものである。図３に帯域10nmごとに測定した透過率特性を示す。図から明らかなように，入力に対する透過率は非線形で波長によってかなり異なり，さらにピクセル間のクロストークもあり，この図から直ちに適正なフィルターを作ることは難しい。そこで図３の曲線の代わりに，一定勾配の直線を仮定し，直線上で目標とする透過率$t$を入力し，そのときに得られた透過率が目標値と異なる場合は動作点を移動していき，最終的に目標値に収束させる方法（反復フィードバック法）を採用した。この方法により，誤差率３%以内で適正な空間フィルターを作ることができた。

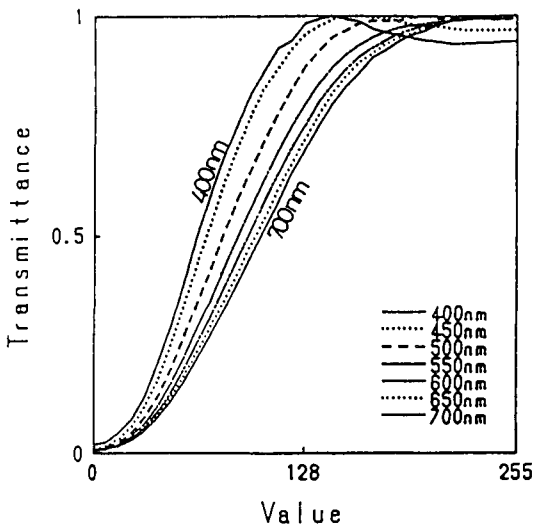



図3　液晶パネルの透過率の波長依存性

## 4．実験結果

図4は既知の2種類の色素で染色したねずみの精巣細胞の顕微鏡写真である。この試料は細胞の核及び酸性の部分にトラップされるヘマトキシリン(HX，青）と，それ以外の組織を染めるエオシンイエロー（EY，赤）と呼ばれる色素で染色されている。はじめにこれらの試薬をpH濃度が若干異なる4種類の紙にしみこませ，その分光反射率分布をモノクロメータで測定し，学習用データとした。各色素について450nmから650nmの範囲の21個のデータについてPCAによって部分空間を作成した。忠実度を99.9%に設定したときの部分空間の直交基底ベクトルを図5に示す。HX（左）については2次元，EY(右)については1次元でもとのデータを忠実に再現できることがわかる。図4の顕微鏡画像に対する解析結果を図6に示す。左図は原画像をEYの部分空間に投影した結果，右図はHXに投影した結果で，それぞれEY及びHXがトラップされている部分が明瞭に示されている。

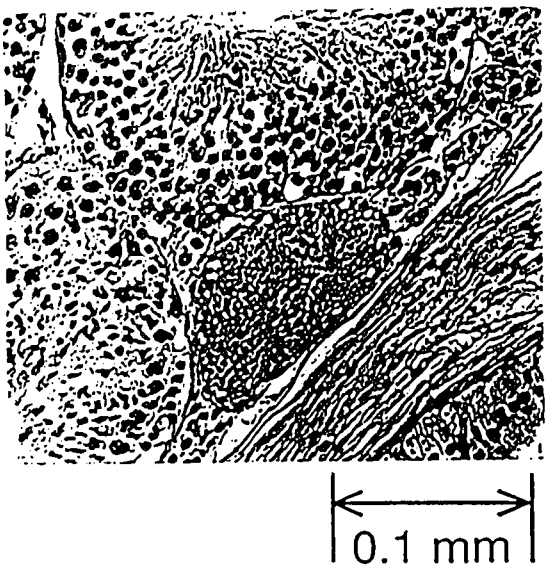



図4 ねずみの精巣組織の顕微鏡写真

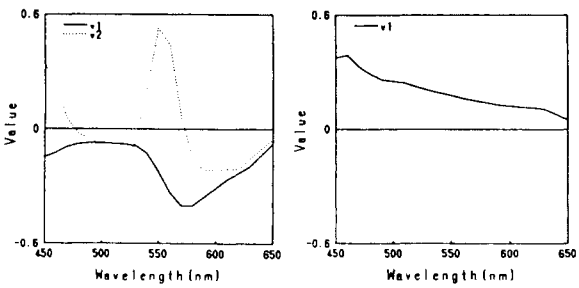



図5 エオシンイエロー（左）及びヘマトキシリン（右）の基底ベクトル

次に示す例は，ヒトの血球の顕微鏡画像（図7）で，染色色素は未知であるとして2種類の血球を識別する実験を行った。はじめに図2の光学系に試料を挿入し，図1の直交基底ベクトルに相当する7つのフィルター関数を順次液晶パネルに入力し，その透過率を変化させた。次に画像中の2種類の組織について7次元空間で展開したデータをもとにしてそれぞれの3次元部分空間を作成した。画像全体をこのようにして得られた部分空間に展開し，分類規則にしたがって分類した結果を図8に示す。図中，白は赤血球，グレーは白血球である。この分類結果から直ちに画像中に占める赤血球と白血球の割合が42.6%，10.8%であることが求められる。

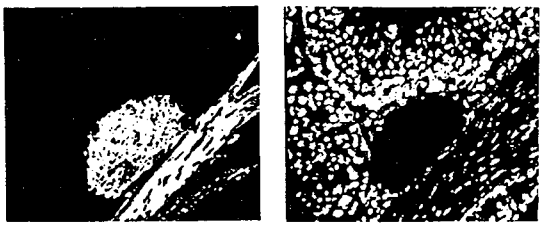


図6 エオシンイエロー（左）及びヘマトキシリン（右）の分類画像

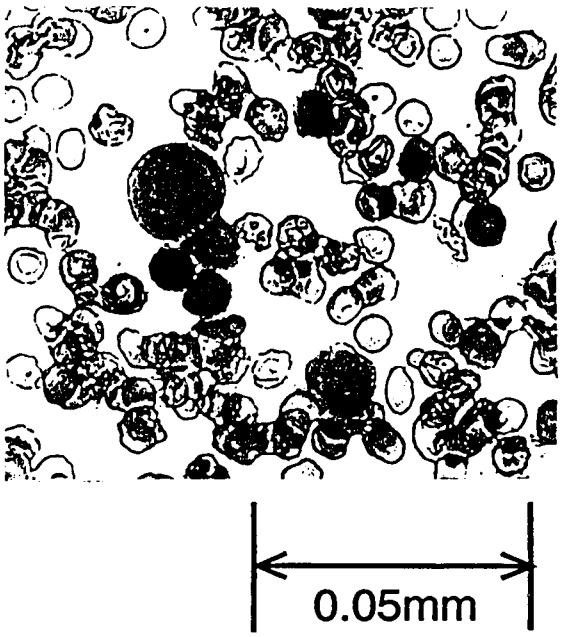



図7 ヒトの血球の顕微鏡画像

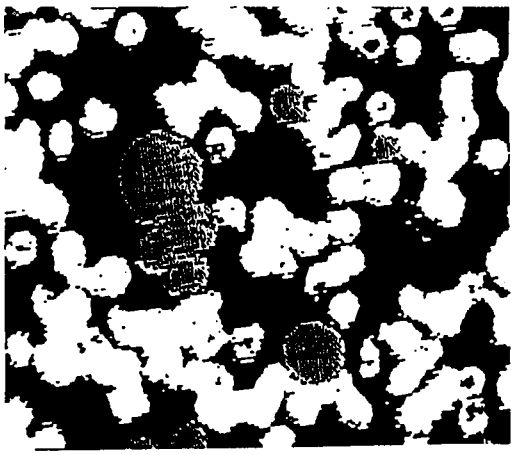


図8 分類画像

## 5．むすび

人間の視覚は3刺激値によって色の識別を行っていることからコンピュータカラー画像解析においても3刺激値法が広く用いられている。しかし，分光スペクトル分布に着目した観点に立つとき，一般的な3刺激値法が常に最適であるという保証はない。特に対象とする画像に含まれる成分が限られている場合は，その成分に固有な空間を作り，その空間に線形に投影することにより，効率的かつ高精度に分光画像の認識及び分類を行うことができる。分光画像においては分散系が必須である点が一般の画像処理と異なる点であろう。その点は本論分で述べた分散系を含む光学的並列処理システムは有効であろう。観測対象を可視波長域における顕微鏡画像に限って議論したが，同じ議論をより広い波長帯域を含む他の分光画像システムに適用すればさらに応用範囲が広がるものと考えられる。

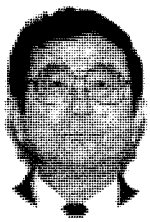

## 謝辞

生物試料の染色法および顕微鏡観察法についてご教示いただき，試料を提供してくださった埼玉大学理学部助教授　寺門　潔先生，東京大学付属病院　三上恵世氏，常に協力して実験を遂行した埼玉大学大学院理工学研究科博士後期課程　早坂信明氏に感謝致します。また，本研究を進めるにあたりご援助をいただいた財団法人中谷計測技術振興財団に深く感謝いたします。


## 発表文献


1) S. Toyooka, T. Jaaskelainen, S. Izawa, N. Hayasaka and H. Kadono : "Color image analysis by vector subspace method "Digest of Advance in Color Vision, (1992) 185-187.
2) T. Jaaskelainen, S. Toyooka, S. Izawa and H. Kadono : "Color classification by vector subspace method and its optical implementation using liquid crystal spatial light modulator", Optics Communications, 89(1992), 21-29.
3) 豊岡：〝液晶空間光変調器を用いた統計的色認識システム〟光学，3(1992)147-154.
4) S. Toyooka, N. Hayasaka ans T. Yaaskelainen : "Spectroscopic classification of a color image by subspace method", SPIE Proceedings, Vol. 1983(1993)452-453.
5) 豊岡：〝分光画像のパターン認識〟, INTERMAC'93 SICEシンポジウム予稿集，(1993)1. 11-14
6) N. Hayasaka, S. Toyooka and T. Jaaskelainen: "Iterative feedback method to make a spatial filter on a LCSLM for 2-D spectroscopic pattern recognition", Optics Communications, (投稿中).

# 長時間血圧・心電図・身体活動度同時モニタリング装置の開発




研究責任者　国立循環器病センター研究所　研究機器管理室長　稲田　紘
共同研究者　大阪大学医学部附属病院医療情報部　教授　井上通敏
香川医科大学医学部医療管理学　助教授　石川　澄
国立循環器病センター　集団検診部長　小西正光
国立循環器病センター　生理機能検査部長　宮武邦夫
国立循環器病センター研究所　疫学部室長　堀尾裕幸


## 1．まえがき

血圧や心電図の検査は生体の状態把握に重要で，循環器領域ではルーチンの検査となっている。とくに高血圧症，脳卒中，虚血性心疾患などの患者や既往を有する者，あるいはこれら疾患のハイリスク者については，血圧や心電図などの長時間モニタリングを要する場合もある。これに関しては，近年，ホルター心電計や24時間血圧測定装置が開発されて，臨床面のみならず疫学研究にも用いられ，最近では在宅医療への適用も試みられるようになり，その有用性が期待されている。

このように，入院あるいは在宅患者の日常生活中の血圧や心電図を長時間，計測・記録し，患者の病態をより的確にとらえるには，各生体情報のモニタリングを単独で行うよりも，血圧と心電図を同時に，しかもその時の患者の身体活動度とともに記録・計測することが望ましい。しかし，現在，開発・市販されている機器は，単独のモニタリングしか行い得ず，身体活動度の同時計測はできない。

そこで，本研究ではこのような点を考慮し血圧・心電図・身体活動度の同時モニタリングを長時間，無拘束で可能とする小型・軽量の携帯型装置の開発を企て，そのプロトタイプを試作するとともに，これを健常者，循環器病患者などの被検者に適用し，評価を試みた。本稿ではこれらの概要について述べる。

## 2．装置の構成

今回，開発した携帯型長時間血圧・心電図・身体活動度同時モニタリング装置（以下，単に装置と称する）の寸法は161(L)x60(H)x107(W)mmで，重さは約800gである(外観を図1に示す)。装置の消費電力が設計時の予定よりも超過し，単3電池を8本必要とするため，寸法，重さとも設計仕様を上回った。これをケースに入れてベルトで腰に固定し，携帯可能とする。

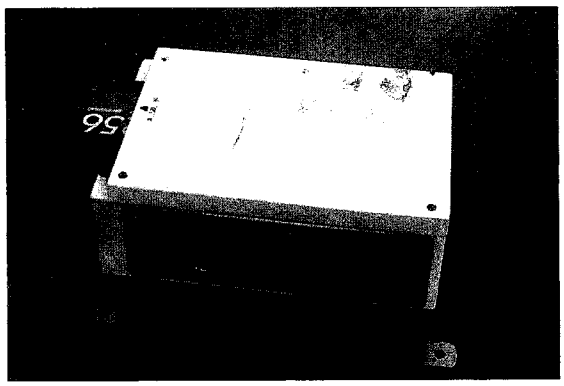


図1　装置の外観

装置の構成は，同一筐体内に納められた血圧計測ユニットと，心電図計測ユニットとからなる（図2）。

計測データは，記憶容量256KBのICメモリカードを媒体とし，ディジタル方式で記録する。血圧計測はセンサを取り付けた通常のカフを上腕部に巻いて行い，心電図は胸部に取り付けたディスポーザブル電極により行う。また，身体活動度（体動）は，心電図計測ユニットに取り付けられた加速度センサにより計測する。被検者に装置を装着した様子を図3に示す。

これらのセンサにより計測された各データは，前述のICカードに記録される。このICカードには，計測データのほか，後述するデータ収集モードも記憶される。

計測・記録された各データは，RS232Cを介してパーソナルコンピュータ（以下，パソコン）に転送され，後述するような分析・表示プログラムにより，各生体情報の相互の関連性を含めて，CRTディスプレイに表示されるようになっている。

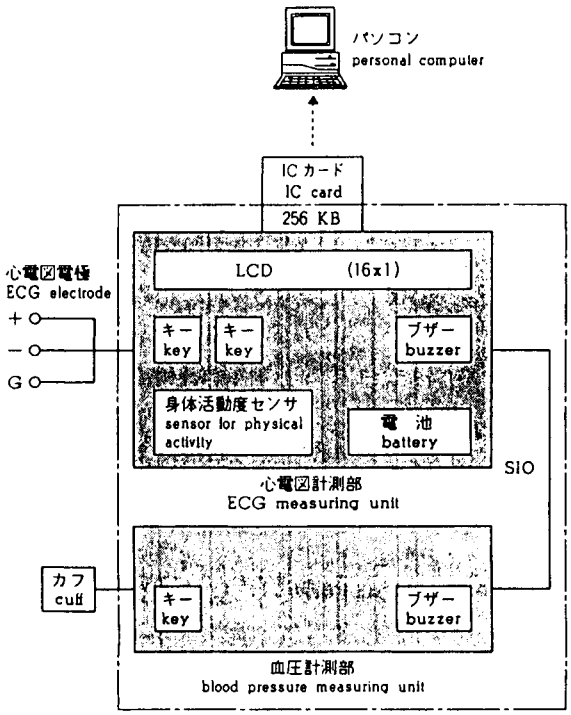



図2　装置の構成

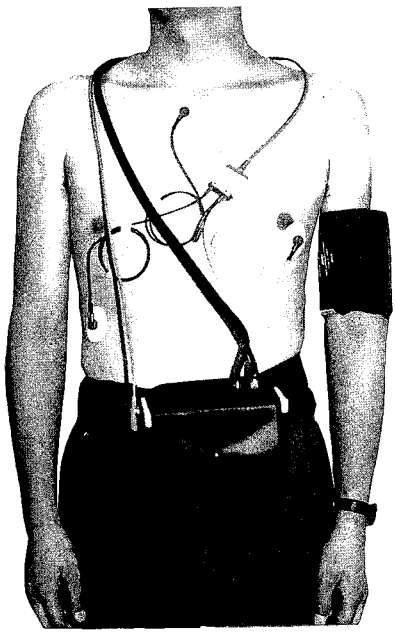


図3　装置の被検者への装着

## 3．装置の機能

開発・試作した装置の機能を，血圧，心電図，身体活動度（体動）の各計測部と，表示部および操作部に分けて説明する。

### 3．1　血圧計測部

血圧は，オシロメトリック法とコロトコフ法を併用した計測方式を用いるが（通常はオシロメトリック法により計測し，計測不能時にコロトコフ法を用いる），パソコンとICカードにより設定された計測モードによる自動計測と，任意の時刻に患者が記録ボタンを押して行うマニュアル計測の両方が可能である。

計測モードは，装置の最大データ収集時間の24時間を最大4ブロックに分け，それぞれにおいて，計測開始時刻と計測間隔時間の設定を行う。すなわち，

① ブロック　1：計測開始時間1　計測間隔1
② ブロック　2：計測開始時間2　計測間隔2
③ ブロック　3：計測開始時間3　計測間隔3
④ ブロック　4：計測開始時間4　計測間隔4

ボタンを押すことによるマニュアル計測では，後述の心電図波形記録モードによる心電図波形も同時に記録することが可能である。

### 3．2　心電図計測部

心電図計測にはディスポーザブル電極を用い，+，−および不関電極を胸部に装着し，$CM_5$, $CC_5$またはNASAのいずれかの部位から，1誘導の心電図を計測する。計測された心電図からは，QRS検出処理が行われ，R-R間隔が計測される。また，R-R間隔より心拍数を算出する。

心電図波形については，24時間すべての波形データを圧縮して記録する機能や，リアルタイムで不整脈などを解析する機能を含めた検討を行っているが，これらについてはまだかなり問題点があるので，今回は用いた256 KBの容量のICカードで記録可能な範囲にとどめた。すなわち，心電図波形の収集・記録は，被検者が胸痛など異常を感じたとき（イベント時）のみ記録ボタンを押し，その前後の一定時間の波形を収集・記録するようにした。

このため，予めICカード上にパソコンにより，①ボタンの押下前後1分間（計2分間）の波形を最大3回記録，②ボタンの押下前後30秒間（計1分間）の波形を最大6回記録，③ボタンの押下後連続6分間の波形を記録，④24時間のうちの1時間ごとの定時記録（各10秒間の波形）とボタンの押下前後30秒間の波形を最大2回記録の4つのモード（記録時間はいずれも最大360秒）のいずれかを設定した。

以上の記録において，記録ボタン押下時の記録波形は，メモリループ方式により新しいものから順次，上記個数の波形だけメモリに残されるようになっている。

### 3．3　身体活動度（体動）計測部

身体活動度を表す体動の指標として，圧電素子を使用した加速度センサ（ダイナミックレンジ0.0〜2.5G）による腰部鉛直方向の加速度を用いた。この加速度による

電圧出力を半波整流として1分間の時間平均をとり，体動データとして，ICカードに記録するようにした。

3．4 表示部および操作部

本装置には，16文字×1行の液晶による表示部が取り付けられている。これには通常，現在の時刻と心拍数が表示され，血圧測定終了直後に，収縮期血圧／拡張期血圧／心拍数が交互に表示されるようになっている。

操作部は3種類のスイッチを備え，それぞれ開始，イベント，血圧測定／停止の機能が割り当てられている。

## 4．収集データのパソコンによる分析・表示のためのプログラム

前述の装置で計測・記録された血圧，心電図，身体活動度の各データは，パソコンにより種々の分析・表示がなされるが，このため，以下のような機能を有する計測データ収集と記憶データ読み込み用プログラムおよび分析・表示プログラムが作成されている。

4．1 計測データ収集と読み込みのためのプログラム

(1) 計測データ収集プログラム：本装置で計測し，ICカードに収集・記録されたデータをパソコンに取り込み，パソコン用データファイルとしてディスクに記憶・保存する

(2) 記憶データ読み込みプログラム：パソコン用データファイルとして記憶・保存された計測データを読み出し，分析・表示処理が可能な状態にする。

4．2 分析・表示プログラム

分析・表示のためのプログラムには，次のようなメニューが用意さている。

(1) データテーブル表示： 測定時間，収縮期血圧，拡張期血圧，平均血圧，RR間隔，心拍数の時系列データをリストとして数値表示する（この画面例を図4に示す）。

(2) トレンドグラム表示： 収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，体動の各データのグラフを時間に対し，表示する（図5にトレンドグラム表示の画面例を示す）。

(3) 相関図： 収縮期血圧対拡張期血圧，収縮期（拡張期）血圧対体動データ，収縮期（拡張期）血圧対心拍数，心拍数対体動データの相関図を表示する。

(4) ヒストグラム： 収縮期血圧，拡張期血圧，平均血圧，心拍数の各値に対する頻度を，全体に対する割合で表示する。

(5) 心電図波形データ： 心電図波形データは，ICカードに最大360秒まで保存でき，胸痛などイベント時に前述の収集モードに従って記録される。イベント記録された心電図波形データは，120秒の一括表示と8秒の拡大表示が可能である。このうちの一括表示の画面例を図6に，拡大表示の画面例を図7に示す。

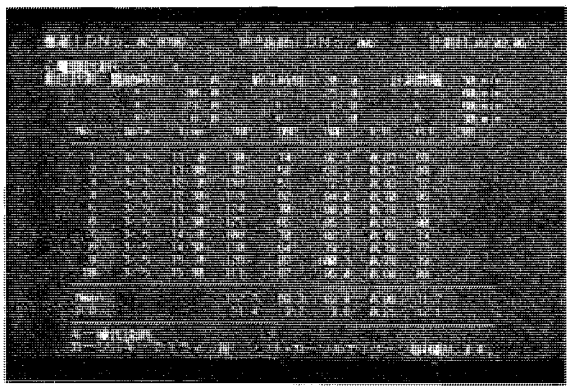


図4 データテーブル表示画面の一例

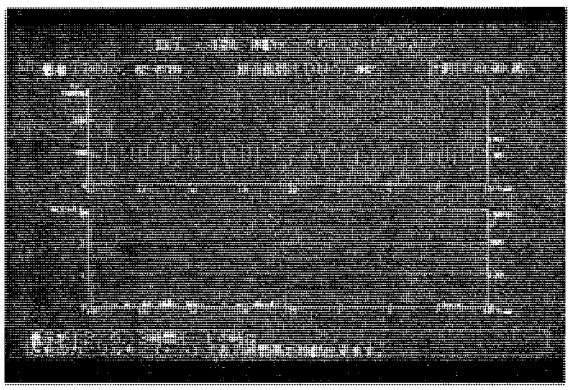


図5 トレンドグラム表示画面の一例

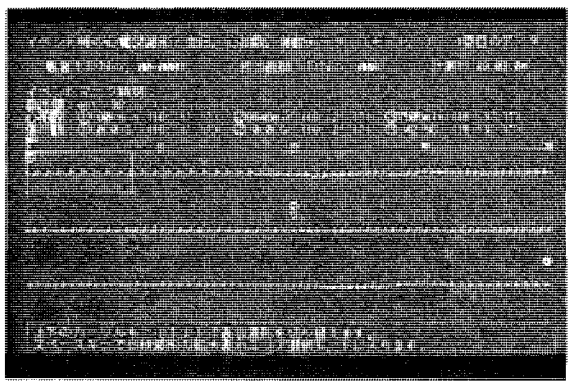


図6 イベント心電図の波形画面（一括表示）の一例

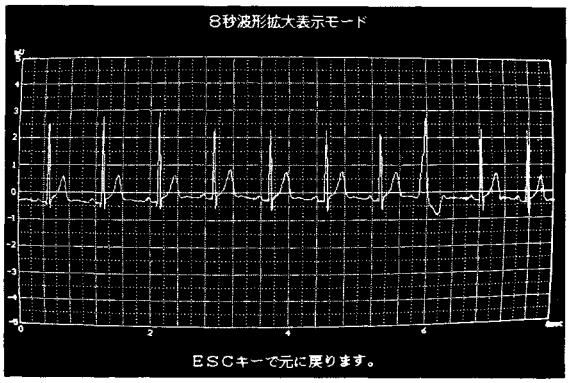



図7　イベント心電図の波形画面
（8秒間拡大表示）の一例

## 5．装置の評価

試作した装置を実用化するには，その性能評価のほか，操作性や装置を装着した場合の感じ，あるいは使用中の問題点といったような使い勝手の面からの評価を行わなければならない。そこで，国立循環器病センターおよび香川県大川郡長尾町多和地区の25歳から82歳まで（平均年齢：45.9歳）の高血圧および軽度心臓病などの循環器病患者と健常者計21名（うち女性6名）を被検者とし，評価を試みた。

このうち装置の使い勝手に関する評価では，アンケート調査用紙を作成し，装置の使用終了後に，被検者自身で調査用紙に回答を記入してもらうようにした。その主な質問項目は，表1に示す通りである。

表1　使い勝手に関するアンケート調査の主な質問事項

| |
|---|
| (1)　不都合な点の有無 |
| (2)　不都合な点の具体的事項（装置が重すぎる。装置がかさばる。測定間隔が短すぎる。測定回数が多すぎる。測定時の音が気になる。測定部位が痛い。装置のボタンを押すのが面倒である。など） |
| (3)　睡眠中、休憩時，作業中，歩行中、運動中、食事中などの日常生活での各行動時において生じた具体的な問題点 |
| (4)　その他の気づいた点 |

### 5．1　性能面からの評価

本装置を試用した結果，装置全体，血圧データ計測部，心電図データ計測部，体動データ計測部のそれぞれにおいて，性能面や操作面からの大きな問題点は認められなかった。しかし，体動データの計測での感度がやや良くなく，被検者が意識的に身体を大きく動かした場合以外は，得られた計測データ値が小さいという点が問題として残された。また，ICカードによるイベント時の心電図波形の記録回数の少なさについては，今後における改良が要望された。

パソコンによる計測データの分析・表示処理プログラムについては，満足すべき結果が得られた。

### 5．2　使い勝手の面からの評価

前述したアンケート調査用紙により，被検者に装置の使い勝手に関しての評価をしてもらったところ，次のような結果が得られた。

(1)　不都合な点の有無：　これについては，回答してくれた20人の被検者のすべてが，〝何らかの問題点あり〟と答えた。

(2)　不都合な点の具体的事項：　回答が多かった事項は，〝装置が重すぎる〟（回答者の80％から指摘）と〝装置がかさばる〟（90％の回答者から指摘）という重さや大きさに関するものと，血圧測定用マンシェットを巻いた〝測定部位が痛い〟（60％の回答者から指摘）であった。

(3)　日常生活中の行動時での具体的な問題点：　この主なものとして，睡眠中では，〝誘導コードが短すぎて寝返りがうてない〟や〝血圧測定の度に腕が締めつけられるため目を覚ます〟などが，休憩時では，〝装置がかさばり身体の自由が利きにくく，肩が凝る〟などが，また，事務作業中では，〝椅子に座りにくい〟や〝ワープロ，パソコンが使いにくい〟といった点があげられた。さらに，作業中では，〝左腕が使いにくい〟〝このため車の運転がしにくい〟などが，食事中では，〝左手の自由が利きにくくて食事がしにくい〟という点などが指摘された。

## 6．考察

本研究で開発した携帯型長時間血圧・心電図・身体活動度モニタリング装置のプロトタイプは，健常者や循環器疾患などの患者を被検者として試用した結果から，性能的には大きな問題点はなっかたものの，体動データの計測については感度がよくないことが認められた。この原因の一つとして，センサの装着位置による影響が考えられる。これに関する実験として，センサを装置の外部に取り出し，平地走行(歩行)，階段昇降の二つの運動条件と，機器本体(腰)，胸，肩，膝という四つのセンサ装着部位の組み合わせによる八つの計測条件での計測値を見ると，3分間の継続計測の各状態の合間での3分間のインターバルのもとにおけるピーク値は，平行走行，階段昇降とも膝が最もよく，その動きを反映していることが認められた。今後，このような実験結果に基づくセンサ位置の検討とともに，本装置では一つしか用いなかったセンサの個数についても吟味しなければなるまい。

ICカードによるイベント時の心電図波形の記録回数に関しては，今後，より大容量のICカードの利用と，よ

り優れたデータ圧縮法の検討が必要となろう。

一方，使い勝手の面からは，①装置が重くかさばる。②血圧測定時に圧痛がある。 ③装置に取り付けるコード類が短すぎる。 などの問題点があり，これらの原因により，日常生活時の行動中にいろいろな問題の生じることが指摘された。

上述したの問題点のうち， ③のコード類の長さについてはすぐにも対応可能であるが，①の装置の重さと大きさの問題は，血圧計測のための電源として使用する乾電池の大きさと必要数（単3のものを8個）に起因するものであり，今後，小型・軽量の電源についての検討と，装置の他の部分の小型・軽量化をもはからなければならない。

③の測定部位の圧痛は，血圧測定のカフ圧の大きさが強すぎるため，頻回の測定により痛みを感じるものと思われるが，このため，被検者の収縮期血圧値に応じた適応制御によるカフ圧の付加といった工夫を行うことや，本装置で使用しているオシロメトリック法やコロトコフ法という方式以外に，最近，実用化されはじめたトノメトリ法など，他の方式についても検討を進める必要があろう。

本装置を改良し，実用化をはかるには，そのほかにも幾つかの問題点の解決が必要となるが，それにもかかわらず，本研究で開発した装置は，血圧・心電図・身体活動度の無拘束同時モニタリングを，長時間にわたりはじめて可能としたという点で，深い意義を有しているといえよう。

## 7．まとめ

携帯型長時間血圧・心電図・身体活動度同時モニタリング装置のプロトタイプを試作し，健常者と循環器疾患患者を被検者とする試用実験から評価を試みた。その結果，体動計測における感度には若干の問題はあるものの，性能面や操作面における大きな問題点はなかった。しかし，使い勝手の面からは，装置の大きさや重さ，血圧測定部位の圧痛などの問題があり，本装置の実用化のためには，これらの問題点を解決する必要性が指摘された。それにもかかわらず，本装置は，血圧・心電図・身体活動度の長時間無拘束同時モニタリングをはじめて可能にしたことから，その開発には深い意義が認められた。

## 8．文献


1) 稲田　紘，他： 血圧・心電図・身体活動度同時モニタリング装置および伝送装置の開発とその応用，第12回医療情報学連合大会論文集，221-222，1992.
2) 稲田　紘，他： 携帯型血圧・心電図・身体活動度同時モニタリング装置の開発，病態生理，11，865-870，1992.
3) 稲田　紘，他： 生体情報モニタリングの現状－循環器領域を中心として，（社）日本エム・イー学会専門別研究会「在宅医療とMF技術」研究会研究報告集，1(3)，1-8，1992.
4) 藤元登四郎，他： 身体活動量計測と臨床医学応用，医用電子と生体工学，30(秋季特別号)，52-52，1992.
5) 津田秀一： トノメトリ法による血圧測定とその応用，（社）日本エム・イー学会専門別研究会「在宅医療とME技術」研究会研究報告集，1(3)，15-18，1992.


## 9．発表論文


1) 稲田　紘，他： 在宅医療支援情報システムに関する研究（第2報），医用電子と生体工学，30（特別号），314-314，1992.
2) H. Inada, et al.: A study on a home care information system, MEDINFO 92, Part 1, 349-353, 1992.
3) 稲田　紘，他： 血圧・心電図・身体活動度同時モニタリング装置および伝送装置の開発とその応用，第12回医療情報学連合大会論文集，221-222，1992.
4) 稲田　紘，他： 携帯型血圧・心電図・身体活動度同時モニタリング装置の開発，病態生理，11，865-870，1992.
5) 稲田　紘，他： 生体情報モニタリングの現状－循環器領域を中心として，（社）日本エム・イー学会専門別研究会「在宅医療とME技術」研究会研究報告集，1(3)，1-8，1992.

# 赤血球異常症診断プロトコールの研究開発

研究責任者　川崎医科大学内科学　教授　八　幡　義　人
共同研究者　川崎医科大学内科学　助教授　山　田　　治
川崎医科大学内科学　講師　杉　原　　尚
川崎医科大学内科学　講師　神　崎　暁　郎
川崎医科大学内科学　講師　阿　多　雄　之


## 1．まえがき

血液疾患の診断は，造血細胞各系統にしたがって，(1)赤血球系，(2)白血球系，(3)血小板系，(4)その他の細胞系，などについて各々の疾患群に分類して行われるのが通例である。この診断の過程は，(1)病態の把握の基礎となるデータの測定入手と，(2)得られたデータの総合評価による判定，とから成り立っている。

この場合，病態診断に不可欠なデータとしては，(1)定量指標（血球数，血球容積）の異常と，(2)質的（定性的）指標の異常，があげられる。

最近，10余年の絶えざる研究開発の成果によって，上記のうち定量的測定法（特に血球数と血球容積）の進歩とその信頼性は揺るぎないものとなっている。

特に，赤血球系疾患については，現在得られている電子計測技術によって，正確な病態診断がある程度可能であり，完全自動化の日が近いといえる。それは，(1)赤血球，(2)赤血球指数，(3)粒度分布（血球容積分布），(4)RNA量の測定（赤血球造血の指標），などを活用することによって，赤血球異常症診断のプロトコールを作成することができる。これらの指標によって，わが国における疫学頻度を考慮することによって，その赤血球異常症の約8割を正確に診断し得る。また，赤血球異常症のうち，赤血球増加症の頻度は極めて低く，主体は圧倒的に貧血症であることから，貧血症を本研究の主対象と定めた。

ところで，臨床実地の観点から考えると，各赤血球異常症（貧血症）症例について，臨床実地上，まず最初に問題となるのは，臨床所見であり，これに基づいて必要項目についての血液学的（あるいは内科学的）検査がなされ，補助検査の成績をも考慮して最終診断に至ることになる。

従来から，ややもすると，血液一般検査（complete blood cell count：CBC）による成績のみが強調され過ぎていたきらいが無しとしない。そこで，臨床医による診断stepをもう一度十分に顧みることによって，電子計測技術の優れた利点と臨床医による情報とを加味した赤血球異常症（貧血症）に関する包括的な診断プロトコールを作成することを試み，併せて，この赤血球異常症のうち，特に最近の分子生物学的研究成果の著しい赤血球膜異常症に焦点を絞ってその検索方法ならびに診断確定を目指すことを本研究の主要目的とした。

## 2．内容および成果

### 2．1 赤血球異常症（特に貧血症）に関する包括的診断プロトコールの作成

赤血球異常症（特に貧血症）について各該当疾患約3500症例を本研究の対象とした。その疾患群としては，病因別に(1)失血性貧血群，(2)溶血性貧血群，(3)症候性貧血群，(4)赤血球産生障害群などである。

診断プロトコールの作成は，現実に臨床の現場で行われている赤血球異常症の診断過程を可能な限り忠実に写すことが出来る様に考慮した。したがって，臨床実地の診断過程の流れに従って，まず臨床所見，次いで，CBC所見，さらに末梢血の赤血球形態所見とした。この段階までで，貧血症の約8割の疾患を分別することが可能となり，各疾患間の重複はほとんど無いか，あっても極く稀となる。この成績は表1に示した。

### 2．2 臨床所見

現病歴では，急性大量出血（失血）の有無の情報が最も重要であって，失血性貧血群はほとんど全てこの事実によって決定しうる。

次に理学的所見では，黄疸の有無が最も重要である。黄疸の病因は，溶血性と非溶血性とに大別されるが，貧血症に加えて溶血性黄疸の存在が確定されれば，溶血性

貧血が確定する。基本的には，黄疸の存在しない溶血性貧血は存在しない。この場合，非溶血性黄疸（肝性，肝後性，体質性など）を鑑別する必要があるが，通常鑑別に困難はない。

この場合，遺伝歴の聴取が重要であり，遺伝歴が明らかであれば，わが国の場合，先天性溶血性貧血の約8割は赤血球膜異常症であるから，勿論精査は不可欠であるが，その主体をなす遺伝性球状赤血球症である確率は高いことになる。

これに対して，遺伝歴が不明の場合には，(1)本質的には先天性溶血性貧血でありながら，**孤発例**（狭義のde novo mutation）の場合，あるいは臨床症状が軽微であるために家系内に症例がありながら未確認に終っている場合，そして当然(2)後天性溶血性貧血群がこの群に入る。この後天性症例群であって，発作性，間歇的溶血症状を示す場合，寒冷との関係が明らかに濃厚であれば，発作性寒冷凝集素症（paroxysmal cold hemoglobinuria : PCH）の可能性が高くなるし，もし寒冷との関係がほぼ無縁であれば，発作性夜間血色素尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : PNH）の可能性が高くなる。これらの臨床的所見は，CBC所見などよりも遙かに診断確定的である。

さらに重要であるのは，原疾患の存在の有無である。わが国では，原疾患によってもたらされる貧血群（症候性貧血，続発性貧血，あるいは二次性貧血）は全貧血症例の約半分に及ぶと推定されていることから，重要なcategoryである。各原疾患の同定のための補助検査成績が当然のことながら最も重要となる。

最後に，上記のいずれにも該当せずに，長期間に亘って経過する一群の貧血（一般に慢性貧血と呼ばれている）が問題となる。この群には主として造血障害と呼ばれる，赤血球産生障害の諸疾患が多く含まれている。この鑑別診断には，臨床所見に加えていわゆる電子計測技術によるCBCが有用である。

以上を統括すると，臨床所見を主体として，失血性貧血群，溶血性貧血群，多くの症候性貧血群の診断が可能である。これに対して，ある種の造血障害群については，その鑑別診断には，CBCに負う所が大きいといえる。

### 2．3 CBC所見

貧血の診断においてCBC所見の持つ役割は大きいが，またある意味では過大評価され過ぎているとも云える。CBCは本質的には，(1)赤血球数，(2)赤血球内に存在する細胞質量（主としてヘモグロビン量，稀には水分量）が診断的意義がある。後者は，MCV（赤血球容積の点で）あるいはMCH（Hb量の点で）として表現される。

まず，赤血球数の減少を示す場合には，失血，溶血，造血障害のいずれの場合の貧血症も可能性があって鑑別上，特異的なマーカーとはなりにくい。

また，赤血球内に存在する細胞質の量も赤血球数の減少が存在するとすれば，この減少分に見合った細胞質の総量の減少が存在するのは当然である（MCVおよびMCH値は正常：正球性正色素性貧血）。

しかし，細胞質特にその主要構成成分であるHb量の合成系に何らかの異常があれば，MCHは低下することになり，多くの場合MCVの低下も伴っている（小球性低色素性貧血）。また，核成熟障害も相対的なMCHの上昇，MCVの上昇を示すことになる（大球性高色素性貧血）。これらの疾患群は，多くの場合，慢性貧血の形をとり，臨床的には診断決定的，特異的な鑑別点を持たないことが多いことから，このCBC所見はこの群の疾患診断には極めて有用である。

以上，CBC所見はそれのみでは，正球性正色素性疾患群の鑑別診断には無力である一方，小球性低色素性，あるいは大球性高色素性群については可成り診断確定的であるといえる。

### 2．4 末梢血赤血球形態

赤血球異常症のうち，奇形赤血球症の存在は，ある種の貧血症に対しては，診断確定的であり，特に疾患特異性の高い溶血性疾患群について云える。小型球状赤血球症，楕円赤血球症，有口赤血球症，acanthocytosis，赤血球凝集像，rouleaux形成，破砕赤血球などがそれである。また，造血障害群では巨赤芽球の存在によって巨赤芽球性貧血が，核または細胞質の異形成の存在する場合には骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome : MDS）の診断が各々確定する。

以上，末梢血赤血球形態所見をこの診断プロトコールに組み込むことは極めて重要である。

### 2．5 補助検査

以上の2.2臨床所見，2.3CBC所見，2.4末梢血赤血球形態によって，大半の症例についてはすでに診断がほぼ推定されうるが，診断確定のための補助検査も重要な場合がある。たとえば，遺伝性球状赤血球症（HS）では，食塩液浸透圧抵抗試験や自己溶血試験が，解糖系諸酵素欠損症や諸種Hb異常症などでは，当該物質の生化学的測定とその解析が不可欠である。自己免疫性の溶血性貧血ではCoombs試験は欠かせない。

鉄代謝の立場からは，体内総Fe量の指標としての血漿フェリチン量は重要であり，その欠失は鉄欠乏性貧血を，このferritin量が正常でありながら，血清Fe値と総鉄結合能（T 1 BC）の低値は，症候性貧血の存在を想定させられる。

巨赤芽球性貧血の病因としての，vitamin $B_{12}$あるいは葉酸欠失の確認も大切である。

表 1　貧血症診断

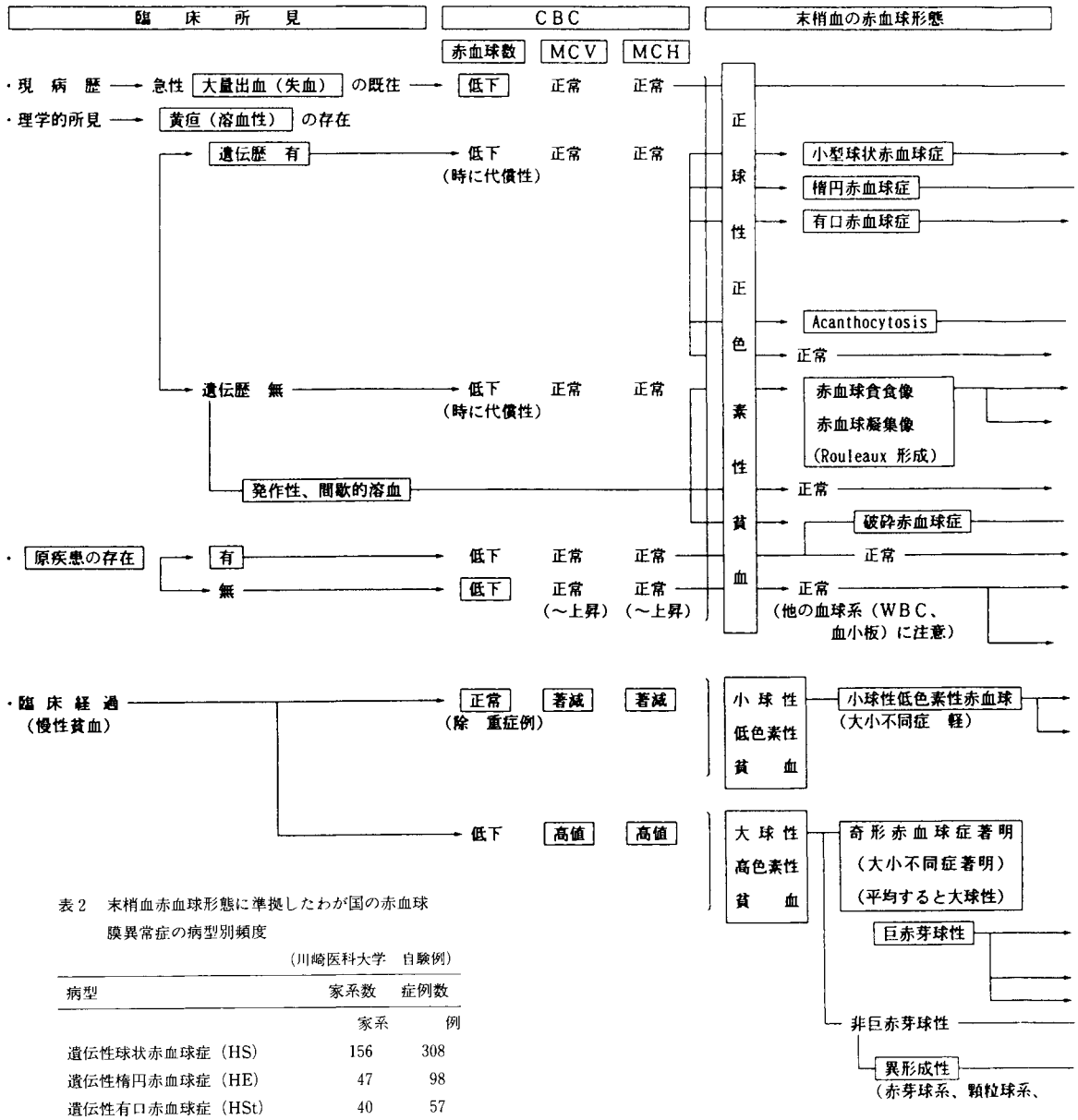



表 2　末梢血赤血球形態に準拠したわが国の赤血球膜異常症の病型別頻度

（川崎医科大学　自験例）

| 病型 | 家系数 | 症例数 |
|---|---|---|
| | 家系 | 例 |
| 遺伝性球状赤血球症（HS） | 156 | 308 |
| 遺伝性楕円赤血球症（HE） | 47 | 98 |
| 遺伝性有口赤血球症（HSt） | 40 | 57 |
| Acanthocytosis | 3 | 5 |
| その他 | 101 | 133 |
| Band 4.2 異常症* | (17) | (27) |
| Band 3 異常症* | (2) | (3) |
| 遺伝性高赤血球膜 phosphatidylcholine 溶血性貧血（HPCHA）* | (17) | (30) |
| 先天性LCAT欠損症* | (1) | (1) |
| α－リポ蛋白欠損症* | (1) | (1) |
| 病型不明 | (63) | (71) |
| 計 | 347 | 601 |

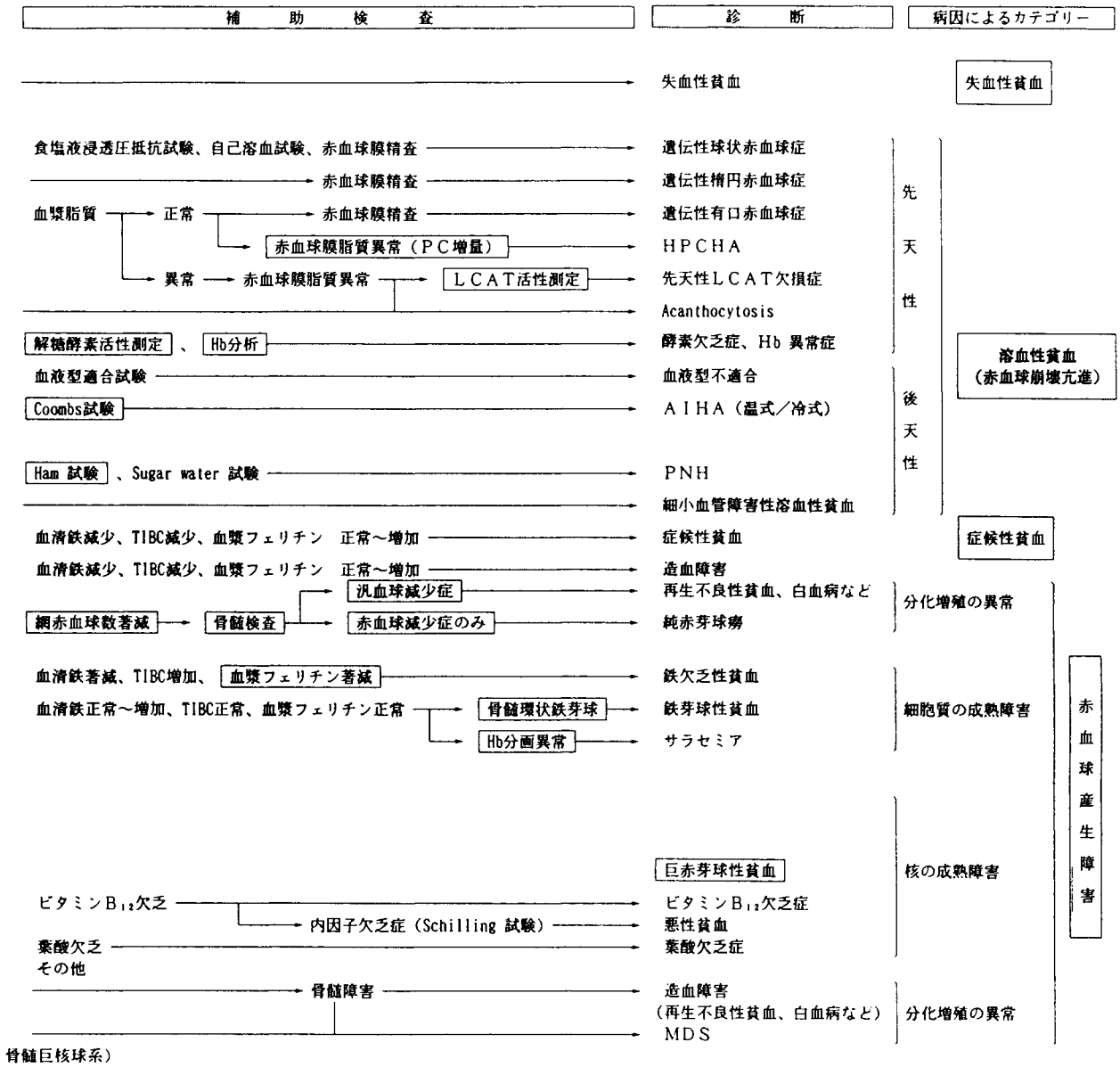
＊生化学的分析の後に診断確定をなし得た症例群

2．6　貧血診断のためのプロトコールの問題点

以上の如く，臨床所見，CBC所見，末梢血赤血球形態，各補助検査，各々にその独立性と存在意義があり，その重要性については，その概当疾患によって可成り異なっている。したがって，本プロトコールの実施に関しては各疾患それぞれについて，重要度にscoring systemを導入すべきであろう。

また，上記の各項目については，容易に定量化しうるもの（CBC所見など）と，やや困難な項目（臨床所見，

プロトコール（案）




末梢血の赤血球形態所見など）とがあり，これらの数量化を何らかの形で行う必要があろう。

3．1 赤血球膜異常症診断プロトコール

わが国の先天性溶血性貧血の大半は赤血球膜異常症であり，しかも膜蛋白レベルおよび遺伝子レベルにまで解析が進んできたので，この領域に限局して，特異性の高い診断プロトコールを試作してみることとした。

3．2 対象症例

既に揚げた表1の如く，貧血性に関する診断プロトコールを用いて，先天性溶血性貧血群に該当し，しかも赤血球異常症が最も確定しうる自験症例347家系601症例を研究対象とした。

3．3 検索方法

これらの赤血球膜異常症の検索screening protocolとして，

(i) 臨床血液学的検査
(ii) 光顕，位相差光顕，走査電顕
(iii) 蛋白化学（SDS-PAGE, spectrin重合能，膜蛋白cleavage検索，銀染色，PAS染色，各膜蛋白間の結合能など）
(iv) 膜物性（Na輸送能，ektacytometry, FRAP法　など）
(v) 特殊電顕（negative染色法，quick-freeze deep-etching法，surface replica法，freeze-fracture法など）
(vi) 赤芽球分化に伴う膜蛋白に関する遺伝子発現と膜蛋白の組み込み機構（二相性液体培養法）
(vii) 遺伝子解析による病因同定
などを施行した。

3．4 末梢血赤血球形態異常に準拠したわが国の赤血球膜異常症の病型分類

上記の検索症例について，末梢血塗抹標本および，1%glutaraldehydeリン酸緩衝液にて固定した標品について，各症例の赤血球形態異常に基づいて病型分類を行った。

その成績は表2の如くである。末梢血赤血球形態異常のみによって，約77.9%を診断することが出来た。残りの症例のうち，約半数（46.6%，全症例の13.2%）は生化学的解析によって始めて診断可能であった。

3．5 赤血球膜蛋白異常症の解析

膜蛋白および遺伝子解析を行った1990年度以降の症例について以下の如く分子異常症を同定することが出来た。

(1) 細胞骨格タンパク異常症としては，臨床的phenotypeは主としてHEの赤血球形態をとった。分子レベルの検索では，
(i) $\alpha$-Spectrin異常症：HE｜〔$\alpha^{1/74}$〕1家系，
(ii) $\beta$-Spectrin異常症：Spectrin Tokyo（$\beta^{220/216}$：codon 2059でC欠失），Spectrin Le Puy in Yamagata（$\beta^{220/214}$：codon 2007でexon skipped），
(iii) Band 4.1部分欠損症：わが国のHEの大多数を占めることなどが判明した。
(iv) なお正常者における$\alpha$-spectrin polymorphismとして$\alpha^{V/41}$polymorphism（codon 1857 CTA→GTA：Leu→Val）多数例（検索50例のうち，$\alpha/\alpha$：32例，$\alpha/\alpha^{LELY}$：14例，$\alpha^{LELY}/\alpha^{LELY}$：4例）を同定しえた。
(2) Anchorタンパク異常症の解析成績では，
(i) Ankyrin異常症：染色体異常del（8）（p11.22-p21.1）伴う2家系のheterozygotesではそのphenotypeはHSであった。
(ii) Band 4.2異常症：完全欠損症（142 Ala→Thr,その他）13家系17例，部分欠損症2家系3例，doublet（74/72kDa）2家系7例，などが発見された。
(3) 構造タンパク異常症の解析成績では，
(i) Band 3異常症：2家系3症例が同定され，そのうちの一家系はmembranous domain分子異常症と判明した。
(4) 膜輸送能（特にsodium transport）異常としては，
(i) 遺伝性有口赤血球症が知られているが，40家系57症例を同定し，その病態解析を行った結果，band 7（28kDa）の部分欠損症7例が認められた。

3．6 赤血球膜脂質異常症の解析

(i) HPCHA30例，(ii)LCAT欠損症1例，(iii)$\beta$-リポ蛋白欠損症5例，(iv)$\alpha$-リポ蛋白欠損症1例を同定しえた。

3．7 検索依頼時の臨床診断と精査後の分子病態との対応

最後に，検索依頼時の臨床診断と精査後の分子病態との対応に関して，1991～1993年間の90家系143例の溶血性疾患について検討した。その結果：(1)HE（16例）では，形態学的診断のみで全例ともHEと判明したが，蛋白レベルでは，このうち大多数（13例）はband 4.1部分欠損症であった。(2)HS65例では，形態学的に55例はHSと診断されたが，その他にHSt 4例，band 4.2異常症2例，HPCHA 1例，その他3例が含まれていた。またHS症例では蛋白化学的には，spectrin, ankyrin, band 3. band 4.2などの種々の程度の欠損症を認め，明らかにこの群は病因的にheterogeneousと推定される。(3)HStについては，その診断率は極めて低く，HSt13例中，精査前に診断確定しえたのは僅か1例にすぎず，他はHSあるいは診断不明とされていた。また，別に検索したHSt44例では，著明なNa転入能亢進を伴うhydrocytosis 6例，dehydrocytosis 7例，軽度のNa輸送能異常を伴う有口赤血球19例，Na輸送能正常群の有口赤血球症12例であった。(4)HPCHA10例は全例，膜脂質分析によって始めて診断可能であった。(5)Band 4.2欠損症およびband 3異常症は全例，膜蛋白の精査（SDS-PAGEなど）によってのみ診断を確定しえた。(6)最終的な診断不明例は14例であった。

## 4．まとめ

以上，赤血球異常症のうち，貧血を主体に診断プロトコールを考案しあわせて問題点を述べた。また，貧血症のうち，特に赤血球膜異常症を取り上げ，わが国における疫学的特性を明らかにし，最近の研究成果を述べた。

最後に本研究の遂行に当たって，多大のご援助を賜わった中谷電子計測技術振興財団に深く感謝します。

**発表論文**


(1) Yawata, Y. : Diagnostic procedures for suspected hemolytic anemia. Asian Med. J., 36 : 1-11, 1993

(2) Yawata, Y. : Invited review : Band 4.2 abnormalities in human red cells. American Journal of Medical Sciences, 307 : 1-4, 1994

(3) Marechal, J. Wada, H. Koffa, T. Kanzaki, A. Wilmotte, R. Ikoma, K. Yawata, A. Inoue, T. Takanashi, K. Miura, A. Alloisio, N. Delaunay, J. Yawata, Y. : Hereditary elliptocytosis associated with spectrin Le Puy in a Japanese family : Ultrastructural aspect of the red cell skeleton. Eur. J. Haematol., 52 : 92-98, 1994

(4) Inoue, T. Ata, K. Yawata, A. Kanzaki, A. Okamoto, N. Wada, H. Higo, I. Sugihara, T. Yamada, O. Yawata, Y. : Electron microscopic and physicobiochemical studies on disorganization of the cytoskeletal network and integral protein (band 3) in red cells of band 4.2 deficiency with a mutation (142 GCT→ACT). Int. J. Hematol., in press, 1994

(5) Yawata, Y. : Invited review : Red cell membrane protein band 4.2 : Phenotypic, genetic, and electron microscopic aspects. Biochim. Biophys. Acta : Protein Structure and Molecular Enzymology Reviews, 1204 : 131-148, 1994

(6) Kanzaki, A. Rabodonirina, M. Yawata, Y. Wilmotte, R. Wada, H. Ata, K. Yamada, O. Akatsuka, J. Iyori, H. Horiguchi, M. Nakamura, H. Mishima, T. Morle, L. Delaunay, J. : A deletional frameshift mutation of the $\beta$-spectrin gene associated with elliptocytosis in Spectrin Tokyo ($\beta^{220/216}$). Blood 80 (8) : 2115-2127, 1992

(7) Kanzaki, A. Yawata, Y. : Hereditary stomatocytosis : Phenotypical expression of sodium transport and band 7 peptides in 44 cases. Brit. J. Haematol., 82 (1) : 133-141, 1992

(8) Bouhassira, E. Schwartz, R. Yawata, Y. Ata, K. Kanzaki, A. Nagel, R. Rybicki, A. : An alanine to threonine substitution in protein 4.2 cDNA is associated with a Japanese form of hereditary hemolytic anemia (Protein 4.2 NIPPON). Blood 79 (7) : 1846-1854, 1992

(9) Yawata, Y. Ding, L. Tanishima, K. Tomoda, A. : A new variant of cytochrome b5 reductase deficiency (R b5 Kurashiki) in red cells, platelets, lymphocytes and cultured fibroblasts with congenital methemoglobinemia, mental and neurological retardation and skeletal anomalies. Amer. J. Hematol., 40 (4) : 299-305, 1992

(10) 八幡義人，八幡愛弓：分子生化学の新しい視点から見た赤血球膜の病態に関する電顕の再評価「Annual Review—血液 1994」76-88頁 中外医学社（東京）1994

(11) 八幡義人：遺伝性溶血性貧血 「別冊 医学のあゆみ —血液疾患—」341-343頁 医歯薬出版（東京）1993

(12) 八幡義人：赤血球膜異常症の分子生化学 「別冊 医学のあゆみ —血液疾患—」28-30頁 医歯薬出版（東京）1993

(13) 八幡義人，神崎暁郎，井上孝文：赤血球膜タンパク band 4.2異常症 「Annual Review—血液 1993」29-48頁 中外医学社（東京）1993

(14) 八幡義人：赤血球膜蛋白の病態生理 血液・腫瘍科 24 (5) : 371-382 1992

(15) 伊従秀章，小林尚明，藤沢康司，赤坂順一，中村弘典，三島 健，神崎暁郎，和田秀穂，阿多雄之，山田 治，八幡義人：$\beta$-Spectrin異常を呈する遺伝性楕円赤血球症の一家系 臨床血液 33 (2) : 167-172 1992

(16) 八幡義人：赤血球膜構造と病態 日本バイオレオロジー学会誌 6 (2) : 46-64 1992

(17) 八幡義人，神崎暁郎：細胞骨格とその分子病態「Annual Review—血液 1992」19-47頁 中外医学社 1992

(18) 八幡義人：赤血球膜の構造と機能「最新内科学大系」(山村雄一，吉利 和監修)202-235頁 中山書店(東京) 1992

(19) 八幡義人：赤血球膜の異常 「最新内科学大系」(山村雄一，吉利 和監修)235-269頁 中山書店(東京) 1992

(20) 八幡義人：細血管障害性溶血性貧血 「最新内科学大系」(山村雄一，吉利 和監修) 313-321頁 中山書店（東京）1992

# 平成5年度技術交流助成成果報告

柴　田　　昭（しばたあきら）
新潟大学医学部医学部長　教授　医学博士

| | |
|---|---|
| 会議または集会名 | 第27回 マレーシア・シンガポール医学会総会 |
| 開催地 | マレーシア・クアラルンプール |
| 時期 | 平成5年8月11日～14日 |

## 1　会議の概要

第27回マレーシア・シンガポール医学会総会は1993年8月11日から14日まで，マレーシアの首都クアラルンプールで開催された。

本学会はマレーシア及びシンガポールの各種医学会が合同して行われるもので，今回は特に英国のエジンバラ外科学会と共催の形で行われた。従って英国からも多数の医学者の参加がみられた。参加者は総計 1,000名前後にのぼると思われた。

8月11日の午後，クアラルンプールのヒルトン・ホテルで国王陛下 His Majesty, Sultan Azlan Shah臨席のもとに開会式が行われた。

先ず本学会会長であるマレーシアのAbu Bakar 博士及びシンガポールの Chao Tzee Cheng博士の開会の挨拶があり，次いで名誉会員の投与式が国王立ち会いのもとに行われた。名誉会員は英国，タイ，アメリカ，オーストラリア，アイルランド，パキスタン，南アフリカ及び日本より合計14名が選ばれた。私も日本内科学会会頭の肩書きのもとに，日本からの唯一の名誉会員に選ばれる栄光に浴した。

次いで英国のSir Raymond Hoffenberg博士より「21世紀における訓練された医師」というテーマで基調演説が行われた。

その後，歓迎レセプションが同ホテルで行われた。

翌12日から14日までの3日間は学術講演と研究発表が行われた。内容は大きく医学と歯学に二分された。

## 2　会議の討議内容

全体講演plenary lecutureは全部で6つ用意された。その内容は別添プログラムの通りである。

またgeneral symposiaが13, speciality symposia が16ほど用意され，それぞれ内科，外科，婦人科，整形外科などの各専門分野に分かれて分科会が開かれた。

各シンポジウムは30～50人程度の比較的こじんまりした部屋に分かれ，それぞれ熱のこもった討議

が行われた。私の主な興味のあったところは内科関係のセッションで，エリテマトーデス，輸血，加齢の問題，副甲状腺疾患，移植，喘息などのテーマであった。

このほか一般演題がポスター・セッションの形で採用された。

医学のレベルは大学，市中病院の視察を行う時間的余裕がなかったが，学術研究発表の内容から判断するとほぼ欧米，日本などと同レベルではないかと考えられた。但し，極めて先端的な研究発表は少なかったように思われた。

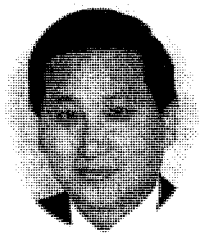
以上の学術講演会のほか，13日には学会主催の晩餐会，14日には市長主催の晩餐会があり親睦がはかられた。

### 3　出席した成果

日本からの出席は私のみであったため，非常な歓迎を受けた。マレーシアは現在，経済成長率世界第3位の活気に満ちた国際国家であり，今回は国，市をあげての歓迎となった。東南アジア各国（特にＡＳＥＡＮ）からの参加者も多く，学会及び懇親会を通して国際親善の実が挙げられた。私に対してもフィリピン，パキスタン，タイなどから明年の各国の学会への招待を受けた。

東南アジアは現在，経済成長が著しいが，それに伴って医療のレベルも上がってきていることが推察された。日本の医学界としては，今後この方面との提携が重要な課題になるものと考えた。

開会式　二列目中央に起立しているのが筆者。
前列中央，白髪の人が国王。



河　盛　隆　造（かわもり　りゅうぞう）
大阪大学医学部第一内科学教室　講師　医学博士

会議または集会名　インスリンに関するBanting and Bestシンポジウム
(Banting and Best Symposium on Insulin)

開催地　カナダ・トロント

時期　平成5年6月4日～6月5日

## 1　会議の概要

"Banting & Best Symposium on Insulin"は，1921年カナダ・トロント大学でinsulin を発見したBanting, Best 両先生の業績をたたえて，不定期的に開催されるシンポジウムであり，毎回insulinに関する最新のトピックスが，専門家により発表・討論される。糖尿病学の領域で常に注目されるシンポジウムといえよう。

## 2　会議の研究テーマとその討論内容

①インスリン分泌のメカニズムに関して，glucokinase の glucose sensor としての役割，インスリン遺伝子のpromoter領域の決定と，promoterの刺激メカニズム，などが，②インスリン作用の発揮機構の面からは，インスリン・インスリンレセプタ結合によるsignal伝達機構と糖尿病にみる異常，グルコーストランスポーター活性化とインスリンの役割，などが，討論された。

一方，臨床の面でもマスコミをにぎわせる一大発表がなされた。Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)は，10年にわたって実施されたメガ・トライアルである。米加29センターにおいて，1441名の小児発症insulin dependent diabetes mellitus (IDDM) (13－39才) を厳格な血糖管理群（1日4回以上の血糖自己測定に基づく1日3回以上のインスリン注射群（ＩＮＴ群）と，1日1～2回のインスリン注射群（ＣＯＮＶ群）に分け，prospective にfollowされ，細小血管合併症・動脈硬化症の発症・進展を追求した。ＩＮＴ群では$HbA_{1c}$が7～7.2 %と良好な血糖管理が維持されたのに比し，ＣＯＮＶ群では$HbA_{1c}$ 8.9 %と血糖管理不良が続いた。9年後には，ＩＮＴ群では，ＣＯＮＶ群に比し，網膜症の出現リスクは34～76%に，アルブミン尿症の発症リスクは56%に減少し，さらに脳血管障害の発症を抑制した。厳格な，従来考えていたよりはるかに厳格な血糖制御が血管合併症の発症・進展を阻止することをはじめて実証した大規模・長期間スタディといえよう。

## 3　出席した結果

かかる厳格な血糖制御を長期にわたって遂行する手段として膵移植と人工膵島が挙げられる。小生は，"植え込み型人工膵島の現況と将来展望"について講演した。20年に及ぶ開発研究の歴史と，研究から派生した副産物（例えば門脈内分泌インスリンの血糖制御特性，微小針型ブドウ糖センサを用いる血糖自己測定機器など）について詳述した。植え込み型人工臓器が臨床応用されない最大の問題点は，biocompatible, bioinert な biomaterials 研究のおくれにある。小生の発表後の討論では，

biomaterialsの先駆的な研究が多い本邦の会社がなぜ積極的に医療分野に参入しないのか，などとり上げられた。いずれにしろ，人工臓器研究分野ではトップにあるわが国の実状や方向性を，世界各国の研究者に伝えることができたものと自負している。

猪狩　　淳（いがり　じゅん）
順天堂大学医学部臨床病理学講座　教授　医学博士

会議または集会名　第18回国際化学療法学会
（18th International Congress of Chemotherapy）

開催地　スウェーデン・ストックホルム

時期　平成5年6月27日～7月2日

## 1　会議の概要

本会議は抗菌化学療法剤，抗腫瘍化学療法剤について，基礎医学，臨床医学の面から幅広い観点から討論することを目的としている。抗菌化学療法では，感染症の疫学，診断，治療，抗菌剤の感受性などを中心に多くの発表があり，抗腫瘍化学療法では，固型癌，白血病，リンパ腫の診断，治療が主なものであった。

## 2　会議の研究テーマとその討論内容

今回発表のテーマは“Nationwide Survey of Antibacterial Susceptibility of Clinical Isolates to Imipenem in Japanp 1991”である。主要臨床分離菌のイミペネムを中心とした常用抗菌薬に対する薬剤感受性を全国レベルで調査した成績を発表した。全国各地の病院臨床検査部（ 123施設）の協力を得て，1991年9月～12月に分離された臨床材料由来菌に対する感受性を測定した。試験菌株は総計33,375株。分離菌の同定および薬剤感受性試験は各々の施設で実施し，その結果を所定の調査用紙に記入し，それらを回収，集計，解析した。感受性試験はＮＣＣＬＳにもとずくＫ－Ｂディスク拡散法によった。

イミペネムは S. pyogenes, S. agalactiae, S. pneumoniae, E. faecalis, H. influenzae, N. gonorrhoeae, M(B). catarrhalis, E. coli, K. pneumoniae, E. cloacae, C. freundii, S. marcesceus, P. mirabilis, P. vulgaris, M. morgnii, B. fragilis group に強い抗力菌を示し，各々の菌種で95％以上の株が感性を示した。また，coagulase negative staphylococci, P. aeruginosa, A. xylosoxidans の70～80％の株が，S. aureus, P. cepaciaの50～60％の株が感性であった。しかし，E. faecium, X, maltophilia, Flavobacterium sp. はほとんどの株が耐性であり，イミペネムの抗菌力は弱い。

イミペネムに対する S. aureus と P. aeruginosa の感受性の年次推移をみると，S. aureus では1988年分離株の感性率が67％，1991年の分離株の感性率が56％と減少した。一方，P. aeruginosa では著明な感性率の変動はみられなかった。

メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（ＮＲＳＡ）の薬剤感受性については，ペニシリン系，セファロスポリン系，マクロライド系，ニューキノロン系に対しては耐性株が多く，感性株は，アルベカシン84％，ネチルミシン78％とかなり多くみられ，以前の感性株が多かったミノサイクリンには58％，イミペネムには26％であった。これらを外来患者由来株と入院患者由来株で比べてみると外来由来株の各

種抗菌薬に対する感性株が入院患者由来株より多く，その傾向はフロモキセフ，イミペネム，ミノサイクリン，オフロキサシン，ロメフロキサシンで大きかった。

### 3　出席した結果

今回で国際化学療法学会に参加するのは6回目であるが，毎度のことで，同じ研究テーマを持つ諸外国の研究者と意見を交換できるのは，次の研究のステップに参考になり，また，日本だけでなく，諸外国の臨床分離株の抗菌薬感受性の動向を知ることができた点，大変役立った。また，感染症の病原微生物の診断に分子生物学的手法が用いられつつあり，その方面の世界の動向を知ることができた。

### 4　その他のトピックス

① 感染症の検査室診断におけるＰＣＲ法の応用
② 抗ＨＩＶ系の臨床薬理学，ＨＩＶ患者の治療
③ 易感染患者の感染症の治療
④ ヘリコバクター・ピロリー感染と胃疾患

佐　藤　俊　輔（さとう　しゅんすけ）
大阪大学基礎工学部生物工学科　教授　工学博士

会議または集会名　ＩＭＩＡ－ＩＦＭＢＥ“生体信号の解釈”に関する研究集会

開催地　デンマーク・アールボー市

時期　平成５年８月25日～27日

## １　会議の概要

この会議は国際医療情報学会（ＩＭＩＡ）と国際医用生体工学会（ＩＦＭＢＥ）の共同主催による。生体信号の計測と解析という従来の枠をこえて，解釈というキーワードが入ったこの会議は最初から期待させるものがあった。参加者を限定し，討論に時間を割くという会議の運営も気に入っている。これは，いま日本ＭＥ学会の専門別研究会「複数の生体信号の長時間無拘束計測と解析」研究会でわれわれが取っているやり方と同じである。実際，３日間朝８時から夕方まで口頭発表が合計34題，ポスターによる発表が10題ということであるから，発表に関してはかなり突っ込んだ議論ができる。発表者とフロアあるいはフロア同志がかなりはげしい議論のやりとりがすべての発表に対してなされた。

この生体信号の解釈に関する研究集会は，ＩＭＩＡ－ＩＦＭＢＥとしてはじめての試みであるそうだ。全部で44件の発表のうち日本人による発表は10件（口頭発表９件，ポスター発表１件：日本からの参加者は全部で12名）であった。国別参加者数を下にしめす。主催国のデンマークからの参加者が多いのは当然としても，日本からの参加者がこんなに多いとは予想しなかったらしい。フィンランドはデンマークに近いということもあるが，全員タンペレからの参加者であり，ここがＭＥのさかんなところであることを考えるとうなずける人数である。小規模の集会にしては参加国は多岐にわたっている。プログラム委員長はProfessor Jan H. van Bemmel (The Netherland)で実質的には現ＩＦＭＢＥ会長のProfessor Niilo Saranummi (Finland)，および主催機関であるAalborg UniversityのProfessor Annelise Rosenfalck の３名ぐらいで事を進めたように見える。

| | | |
|---|---|---|
| 国別参加者数： | イタリー | 5 |
| | デンマーク | １５ |
| | ドイツ | 2 |
| | ベルギー | 1 |
| | オランダ | 6 |
| | フランス | 3 |
| | イギリス | 3 |
| | フィンランド | 7 |
| | 日　本 | １２ |
| | 米　国 | 2 |
| | カナダ | 1 |

| | |
|---|---|
| スペイン | 2 |
| スイス | 1 |
| アイルランド | 1 |

## 2　会議の研究テーマとその討論内容

1）信号検出とパラメータ推定

2）信号のモニタと実時間解釈

3）モデルにもとづく生体信号の解釈

4）信号による診断支援システムと信号解釈の統合

が主たるセッションのテーマであった。医学応用が隠されたテーマなので，主として心電図と脳波が研究の対象となる。これら2種類の信号について，計測と解析およびモデルによる解釈がなされた。解析はスペクトル（ＦＦＴ／ＡＲ）によるものがおおいのは当然として，非線形解析や非線形モデルにもとづく解析や，非定常性を考慮するものも提案され，生体信号解析のあたらしいトレンドを示唆している。会議では，生体信号の臨床的解釈における問題点の指摘，どんな解釈を優先すべきか，新しい解釈をさぐるといったことを目標に議論が展開された。ここで得られた結果は，学術的にも，また医療機器産業の立場からも興味あるものと思われる。この会議はまた，参加者が一同に会し，たがいに交流を深めるよい機会でもあった。ＭＥ研究や医療機器の研究開発が国際的なものになるにつれて，研究グループは国境をこえた協力関係を築かざるを得ない状況になっている。本会議は，こうした協力関係を確率するための場を提供するものであった。特にＥＣ諸国は英語を共通語としまさに一つの共同体を形成し，協力関係にあるのは長い歴史の所産なのであろう。

メディアンフィルターにもとづく信号検出のための種々の非線形フィルターの提案と応用例，ＥＣＧにおける商用ノイズ除去のためのインクリメンタルフィルタの提案，心拍数変化からの瞬時肺容積推定，心電図信号検出のためのＨＭＭ（Hidden Markov Model)の利用，呼吸時における肺音の自己回帰モデル，事象関連電位の自己回帰型フィルター，誘発電位における潜時のバイスペクトルによる推定，繰返し波形を1波形あたり少数個サンプルすることによって波形を再生する方法，瞬時肺容積変動を眼の瞳孔径から検出する方法，誘発電位の検出，呼吸性細動の非線形解釈，インテリジェント患者監視にかんする方法，反応時間の関数としての血圧，心拍数および脳波，心電図の非線形力学系的手法に基づく特徴抽出とモデル，時変ＡＲモデルによる特徴抽出，生体信号のモニターシステムの開発，social medicine のための機器の開発，ＥＣＧからの脳における電流源推定，医療情報システムの開発など発表も多彩であった。発表を通してみるかぎり研究のレベルは結構高い。しかし，日本のこの分野の研究もかなりいい線をいっているようにみえる。

## 3　出席した成果

こうした学会やワークショップは私達だと頻繁に実行委員会をひらいて事をすすめるが，お金があって，有能な秘書がひとりいれば，あとは2，3名でやってゆけることを示している。私はこの会議への参加者のほとんどとは皆初顔合わせである。こうした人達と知り合いになれたのは幸運であった。

イタリアのProf. Cerutti のグループは心電図の解析に関してわれわれとほぼ同様な手法で研究しており，今後いろんな意味で情報交換できそうである。また，フィンランド・タンペレのグループも

かなりアクティブに活動しており，彼らの研究の一端を目のあたりにすることができたのは大いなる収穫であった（この研究集会に参加する前に上智大学・金井教授の紹介でタンペレ大学のProf. Malmivuo に大阪でお会いし，彼の研究所の概要は知っていたが直に研究の中身について聞くのは新鮮である）。

さて，次回（3年後）は今回多数の参加者が会ったということで，日本で開催して欲しいという要請があった。

濱　崎　直　孝（はまさき　なおたか）
九州大学医学部附属病院検査部　教授　医学博士

会議または　ゴートン研究国際会議
集　会　名　（Gordon Research Conference）

開　催　地　アメリカ・ニューハンプシャー

時　　期　平成5年8月8日～13日

## 1　会議の概要

1993年8月8日から13日までニューハンプシャー州プリマス州立大学で開催された「Red Cell」に関するゴードン研究会議に出席させていただきました。ゴードン研究会議は幅広い様々な研究領域でテーマを決めて，毎年夏から秋にかけてニューハンプシャー州周辺で行なわれる研究集会です。雑誌Science の3月号にその年に開催予定のテーマの発表と参加者の募集が行なわれ，主催者側が参加者を選別する方式です。「Red Cell」に関する集会は2年毎に行なわれております。会の形式は参加者全員がそのテーマの今後の発展に寄与するという方向のもとで，原則として，未発表のものを発表し通常の学会や論文発表よりもスペキュレーションに富んだ討論を行なうものです。夏休みで学生がいなくなった寮に一週間泊まり込み，朝9時から夜10時まで盛んな情報交換が行なわれます。但し，昼食後から夕食までは自由時間でそれぞれに時間を過ごすというスタイルの研究集会です。

今回の会議の研究テーマは，1）グロビンの合成調節機構，2）細胞骨格蛋白質群の構造と機能，3）膜貫通型蛋白質の構造と機能，に大別できました。これらの領域で研究を行なっている研究者が130名ほど参加しており，日本からは6名の参加者があり，これに加えて，アメリカで研究生活を10年以上続けておられる陶山先生などアメリカ在住の日本人研究者2名が参加されておりました。ヘモグロビンの研究を持ち出すまでもなく，赤血球を材料とした研究は，その後の生化学研究の新しい基盤作りと方向付けを行ってきた歴史的背景がありますが，今回の討論の中でも皆がそのような視点で研究を続けている印象を感じました。

上記に大別した1)～3）のテーマは一見お互いにあまり関係がないようにみえますが，1)と2）のテーマは蛋白質相互間，蛋白質とＤＮＡ間などの高分子化合物間の結合と解離をいかに法則付け定量的に解析して行くかという点で全く同一のアプローチであり，実験データの解釈，方向性など同じ視点で捕らえることが出来る問題であります。今世紀の生命科学に関する研究は酵素反応で代表されるような“酵素（高分子化合物）”と“基質（低分子化合物）”との間の相互作用をいかに分析するか，という点に関する研究であったと思いますが，今から暫くは蛋白質，遺伝子，脂質，糖質など高分子化合物間の相互作用の方面からの解析で生命現象の一側面を眺める時期に入ったと考えてよいと思います。我々自身は，この数年間上記テーマ3）に関する研究，即ち，イオンや代謝物の細胞膜透過に関する分子機構の解明を目指して研究を行なっていますが，このテーマは基本的には“酸素と基質”の研究と同じ領域の研究ですが，酸素に相当する蛋白質が細胞膜を貫通し埋もれているので，不溶性蛋白質についての研究技術開発が必要である点で一般的な水溶性酸素に関する研究とは異なって

います。細胞膜に埋もれているということは，脂質二重層に埋もれているということであり，蛋白質と脂質との相互作用に関する研究視点が要求され，その意味ではテーマ１），２）に共通する部分があります。

高分子化合物間相互作用の研究にしても膜貫通型蛋白質の研究にしても，“酸素と基質”に関する研究で威力を発揮した研究方法だけではどうにもならない状態であり，上記テーマ１）～３）の研究に共通して言えることは，今までの概念に捕らわれない柔軟な発想と新技術開発が，特に，要求されている時期に来ている，と強く感じさせられました。

最後になりましたが，中谷電子計測技術振興財団のご援助に対し心から感謝申し上げます。

木　村　　聡（きむら　さとし）
昭和大学医学部臨床病理学教室助手　医学博士

会議または集会名　第17回国際臨床病理学会総会
（THE 17th WORLD CONGRESS OF ANATOMIC AND CLINICAL PATHOLOGY）

開催地　メキシコ・アカプルコ

時期　平成５年10月４日～10月10日

## 1. 会議の概要

貴財団のご助成により，第17回国際臨床病理学会に出席して参りました。会議はメキシコのアカプルコで93年10月４日から６日間にわたって開催され，世界各地からのべ2000人以上の参加者で賑わっておりました。日本からは約 150人と、アメリカ、メキシコに次いで３番目に多い参加者があり，演題の数もさることながら，一大勢力を形成していました。特に本学会の会長職には，日本から河合忠自治医科大学教授が就任されており，我が国の臨床病理，なかんずく電子機器を駆使した臨床化学の分野が世界をリードする立場になりつつあることを象徴していました。

会議は中南米で開かれた学会のため，メキシコ人だけでなくブラジル、ペルー，エクアドル人なども多く，日頃北米や欧州で開かれる国際学会とは一味違った趣がありました。懇親会のテーブルには，これらの国から来た日系人のドクトルも目立ち，日系移民の社会的地位の向上が実感されました。また，アメリカで活躍される日本人医学者が，達者な英語で学会をリードされる光景もあり，いよいよ日本人も国際学会のマイノリティーから脱却したことを示しておりました。

会議は英語とスペイン語で行なわれ，連日の討議と夕食会などを通じて懇親を深めました。私も米国留学時代，興味があってスペイン語の夜学に通った経験があり，両方の言語が理解できたのは大いに役立ちました。

## 2. 会議の研究テーマとその討論内容

臨床病理学という広いテーマを扱う学会のため，内容も多岐にわたりました。会議全体のメインテーマは「慢性疾患」で，高血圧や動脈硬化，悪性腫瘍といった、いわば先進国病に重点を置いた討論でした。これに加え開発途上国で開かれた学会のため，感染症の診断や各国の臨床検査室が抱える問題にも多くの時間がさかれていました。さらに会議の冒頭，オープニング・レセプションにはパスツール研究所，Luc Montagnier博士によるＡＩＤＳの特別講演があり，最新知見の紹介がありました。また討論に並行して検査，研究用の器機，試薬，研究用ソフトの展示があり，日頃日本ではあまり目にすることのない外国機種の見聞も参考になりました。

私は「腫瘍マーカーの臨床病理」のセクションで，腫瘍関連糖鎖抗原と細胞診への応用について２題の発表を行ないました。肺癌の血清腫瘍マーカーには現在優れたものがなく，血液を用いた早期肺癌の診断は困難をきわめております。そこで私たちは、喀痰として肺癌組織から脱落してくる細胞の生化学的特徴を捉えることで，通常の形態学的診断より早期に癌細胞の検出を試みることにしました。

具体的には、ごく早期より肺癌細胞に出現する糖鎖抗原に着目し、6種のモノクロナル抗体を用いて検出する方法を開発しました。これは細胞診の精度向上に役立つだけでなく，将来自動化への道を開くものです。さらに前癌細胞（Papanicolaou染色でのいわゆるborderline malignancy)における糖鎖抗原の発現から，肺癌の発生がある程度予知できる手がかりを得ました。すなわち，Lewis x，Lewis y，Tn抗原とそれぞれ反応するモノクロナル抗体 SH1，AH6，TKH6 の3者を組み合わせると，このいずれとも反応しない症例では，2年間肺癌の発生を見ませんでした。この3つのモノクロナル抗体の感度はきわめて高く，従来単一の腫瘍マーカーでは検出し得なかった症例も拾いだしが可能です。

### 3. 出席した成果

発表には世界の臨床病理学者より質問やコメントが寄せられました。なかでも自動化の可能性について突っ込んだ議論が交わされ、続報が期待されているのが実感されました。また，今回発表した抗体が一日も早く一般市場に登場するよう希望が寄せられ、このためには抗体の力価などまだ解決すべき問題が残るものの、早急に要望に応える必要性に迫られる事となりました。

このように、国内とはまた違った雰囲気で、専門家の観点から議論を交わす貴重な機会を与えていただきました。臨床検査の発展は生化学や遺伝子工学の進歩に加え，分析器機，試薬などメーカー・サイドの開発競争にも牽引されているため変化が著しく，今後もこのような学会が頻繁に開催され，日本が重要な役割を担ってゆく必要性があると感じられました。本会議の出席にご助成いただいた中谷財団に感謝致しますとともに，得られた成果を今後の研究に役立てる所存であります。

高　木　　康（たかぎ　やすし）
昭和大学医学部臨床病理学教室　助教授　医学博士

会議または集会名　第17回世界解剖・臨床病理学会連合会議
(World Congress of Anatomic and Clinical Pathology)

開催地　メキシコ・アカプルコ

時期　平成5年10月2日～10月12日

## 1. 会議の概要

世界解剖・臨床病理学会（World Congress of Anatomic and Clinical Pathology)の第17回大会が平成5年10月5日から9日まで，メキシコの世界的リゾート地・アカプルコで開催された。メキシコでの開催は30年前の第7回大会に続いて2回目の開催である。この国際会議は，世界各国の臨床病理学会の連合会議であり，今回は全世界56ケ国から参加があった。登録者は約 1,600人で，同伴者，企業からの参加者が 1,400名、参加総人数は約 3,000名であった。日本からは約 200名の参加があり，これはメキシコの 594人，アメリカに続いて3番目に多い人数であった。

本国際学会の会長は，自治医科大学臨床病理学教授である河合忠先生で，理事にも防衛医大教授の関口進先生が参画しており，日本人が中心となって運営されている学会である。

学会は朝8時から夕方6時までレクチャー，シンポジウム、スライドセミナーと一般演題でびっしりのスケジュールであった。しかし，解剖・臨床病理に関する領域は極めて多岐にわたっており，参加者個々が興味をする領域に関する演題は多くはなく，参加したい演題を選択して島状となったスケジュールの合間をぬって，アカプルコの観光やビーチでの海水浴・静養も可能であった。

## 2. 会議の研究テーマとその検討内容

今回のメインテーマは「慢性疾患」であり，オープニングセレモニーに引き続き行われたパリ・パスツール研究所のモンタニエ博士の「エイズの病原（AIDS Pathogenesis)」は今回のテーマを象徴の講演であった。一般演題は，講演37題，ポスター 182題の計 316題であり，シンポジウムを含めた講演内容は多岐にわたり，基礎・実験病理に関する演題，糖尿病での糖化蛋白を始めとする各種病態と臨床検査との関連，臨床検査における精度管理，さらには検査室でのオートメーション化など国内学会と同様に極めて広い領域での発表と討議がなされた。

## 3. 出席した成果：

筆者は「アイソエンザイム異常（Isoenzyme abnormalities)」と題したシンポジウムのシンポジストとして参加した。講演内容は、臨床的に測定されている酵素・アイソザイムを概説するとともに，酵素・アイソザイム診断が重要な地位を占める虚血性心疾患と肝疾患について，それぞれに有用なアイソザイム変動や異常を詳細なデータを裏付けて発表した。このシンポヴシウムは浜松医大の菅野教授が座長を務めた関係で，日本からの講演が多く，「悪性腫瘍に関係したアルカリ性ホスファターゼ

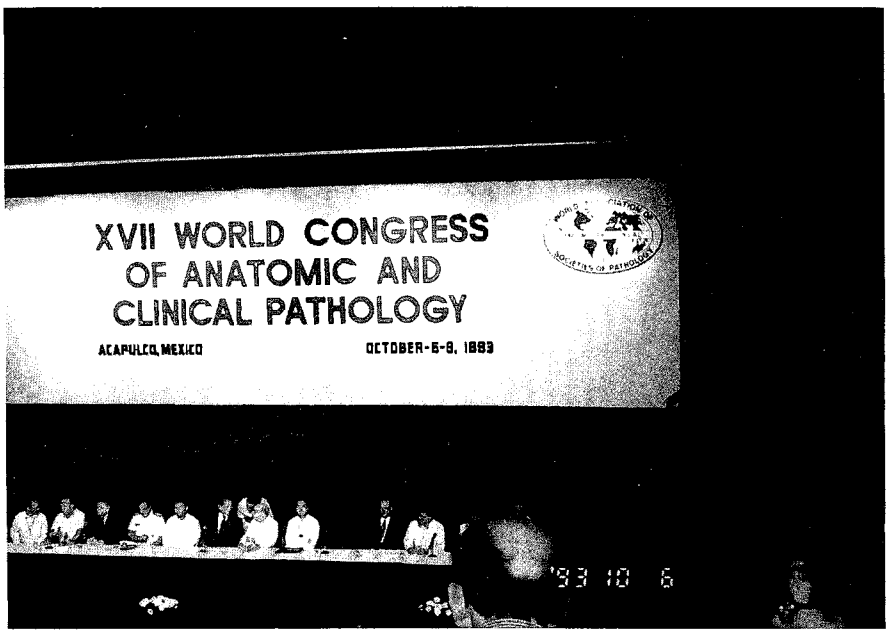
」，「免疫プロブリン結合酵素」，「アイソザイム異常の遺伝子解析」の演題が発表された。「アイソザイム異常」は臨床化学領域で最もホットな討論の場であり，臨床診断に即した意義ばかりでなく，酵素自体の異常を遺伝子レベルまで深く検索する領域にまで達している。この点では，今回のシンポジウムは「アイソザイム異常」を広く，深く理解するには格好のシンポジウムであり，各演題にフロアーからの活発な質疑があった。

**4. おわりに：**

各スポンサー名が付けられた小室で講演，スライドカンファレンスなどが行われたが，赤道直下のラテン系の国のためか，万事がゆったりして大まかであり，緻密な会議に慣れている日本人にとっては，戸惑うこともしばしばであった。スライド用の専用スライドホルダーは学会事務室で貸出をしていたが，数に限りがあるため，早めにホルダーを確保するのが発表前の仕事であった。また，座長や演者が会場に姿を見せなかったり，スライド係りが英語を理解できず，スライド順やフォーカスが合わないなどのトラブルが続発した。

しかし，学会事務関係者は慌てる様子もなく，我関せずとばかりマイ・ペースで仕事を楽しんでいた。時間や環境に縛られ，いつのまにか焦って仕事をしている自身を省みるためには貴重な時間であったようにも思える。メキシコの至極のカクテル「マルガリータ」を再び味わう日には，ビーチに寝そべり，もう少し余裕のある自分であることを願って帰路についた。

最後に，本会議の出席に過分な御助成を頂いた中谷電子計測技術振興財団に深謝致します。




会場のオープニングセレモニー

鈴　木　　淳（すずき　あつし）
通産省電子技術総合研究所
材料科学部非平衡材料研究室　研究員

会議または集会名　第15回アモルファス半導体国際会議
(15th International Conferece on Amorphous Semi-conductors)

開催地　イギリス・ケンブリッジ

時　　期　平成5年9月6日～10日

## 1. 会議の概要

アモルファス半導体国際会議は水素化アモルファスシリコン（a-Si:H）膜を代表とするアモルファス半導体に関する最も権威ある国際会議として，2年に1回開催されている会議である。今回は，第14回のガルミッシュパルテンキルヘン（ドイツ）での開催につぐ第15回会議として，イギリスのケンブリッジ（ケム川にかかる橋という意味から名付けられた。＝「ケンブリッジ大学」という静かな大学町。）で9月6日より9月10日まで開催された。ドイツ94名，英国69名，日本59名，米国49名，フランス32名，イタリア21名，等37カ国から合計453名の参加のもと盛大に行われた。論文応募総数600件から 300件が採択され，2つの特別講演，3パラレルセッション（44セッション），ポスターセッションで招待講演を含む口頭発表及びポスターによる発表と討論が行われた。

## 2. 会議と研究テーマとその討論内容

会議は組織委員長のE. A. Davisの開会の辞の後，恒例であるN. F. Mottの業績をたたえて行われる開会講演，Mott Lectureから始められた。会議では膜質改善のための基礎研究から，太陽電池，薄膜電界トランジスタ，イメージセンサー等のデバイス性能向上のための開発に至るまでアモルファス半導体が関連する全ての研究について発表があった。この分野において基礎研究で得られた成果が順調にデバイスに生かされ，アモルファス半導体の実用性が広がっていることを示していると言えよう。さて現在のアモルファス半導体において興味を持たれている点は，より欠陥の少ない膜を作製するための欠陥制御の技術開発と，光誘起構造変化過程の解明である。アモルファス半導体は吸収係数が大きいため，最も有用な使い道は光電気変換素子であるが，前者は光電変換効率を，また後者は光照射（使用）状態での安定性を高めるのにつながる工業的にも大変重要なテーマである。今回の会議でもこれらのテーマに関する発表がハイライトとなった。

成膜法で見ると，会議で発表されたものではほとんど全てがプラズマＣＶＤ法による成膜であった。このセッションでは Ganguly が膜成長表面での反応を制御することにより従来に比べ欠陥密度を$10^{14}$ $cm^{-3}$台という1桁以上抑えた膜を作製した結果について発表した。この結果は膜中の欠陥密度は成長表面反応を制御することにより，熱平衡で予測される値を越えて低減できる可能性について示した点で大変注目を集めていた。筆者はプラズマＣＶＤ法での成膜中に紫外光を同時照射して成膜を行う紫外光同時照射プラズマＣＶＤ法を用いて室温という低温においても良質な膜を作製した結果について，

その改善の効果を説明する招待講演を行った。

光誘起構造変化過程に関する研究では，Yamasakiらが，パルス電子スピン共鳴法を駆使して光誘起欠陥と水素との空間距離を推測し，欠陥と水素との距離は統計的に見て比較的遠いこと，少なくとも欠陥を持つシリコンには水素を結合していないことを示した。これまで光誘起による欠陥生成の説明のひとつとしてa-Si:H膜中に存在する水素の隣の弱いシリコン－シリコン結合が光によって開裂するというモデルがあったが，この結果は光誘起構造変化に水素が関与するというこのモデルの限界を示したものである。

デバイスに関しても重要な発表が行われた。 Tsudaは，太陽電池に使われる材料の不純物，欠陥の制御を行い，100 ㎠のセルで効率12%，3層タンデムセルでは1㎠で12.1%，さらに，ＨＩＴセルで18.7%を達成したと報告した。またWeisfield らは，a-Si：H膜を用いたイメージセンサーについてのレビューを行った。性能は現在1分間に40ページを読み取れる速度を有し，また医療用Ｘ線センサーとしての有用性も示された。

### 3. 出席した成果

今回の会議においては，膜成長法，欠陥制御法に大きな進歩が見られた。また，光誘起構造変化過程についても，仮想の世界から実験に基づいた微視的構造による議論が可能になりつつある現状を肌で感じることができた。この分野の科学的な基礎地盤が固まってきたという感じである。筆者自身の発表についてはプラズマ成膜中の光照射による膜質への影響について講演時の質問も多く，また講演終了後も有効な議論を行うことができた。この会議は次回，神戸で開催されることがアナウンスされ，これからの2年間にどこまで物理，化学の進歩がこの分野でみられるか大変楽しみなところである。もちろんこれら基礎分野の進展にともない，応用分野での大きな飛躍も期待されるところである。最後になりましたが，この度の学会参加に関し助成を戴きました中谷電子計測技術振興財団に対しまして深く感謝いたします。

河　野　均　也（かわの　きんや）
日本大学医学部臨床病理学講座　教授　医学博士

| | |
|---|---|
| 会議または集会名 | 第15回国際臨床化学会議 |
| 開催地 | オーストラリア・メルボルン |
| 時期 | 平成５年11月14日～20日 |

中谷電子計測技術振興財団より補助金を頂き，1993年11月14日から19日までの間，オーストラリア，メルボルン市において開催された第15回国際臨床化学会に出席し，帰国致しましたので，会議内容等につきご報告申し上げます。

カンタス航空ＱＦ22便で午前11時に成田を出発，途中シドニーで国内便に乗り換え真夜中の12時にメルボルン着。深夜にも離着陸出来るのが国際空港の条件であろうが，日本の状況と比べて羨ましく感じたことであった。また，オーストラリアは検疫がうるさく，数年前に訪ねた時までは到着時にスチュワードがエアゾルを噴霧していたが，今回は省略されていた。さらに，食べ物，動植物の持込みは特に厳しいと聞いていたが今回のメルボルン空港の検疫は「申告するものなし」のゲートを通れば全くのフリーパスであった。これまでの入国がシドニーやケアンズであったことの違いだろうか。

学会が開催されたコンベンションセンターはメルボルン市（本当のメルボルン市は２km四方位の小さな街だそうである）の中心からは少し離れてはいるが，トレーデイングセンターや，ホテルが一体になった便利な所であった。オープニングセレモニーの行われた13日には1999年の日本開催を願ってジャパンナイトが開かれたとのことであるが，残念ながらイタリアに決定したとか。2002年の大会に再度立候補される予定と伺っている。

学会の発表形式は，①Key note lecture，②Plenary lecture，③Symposium，④Selected topics，⑤Scientific workshopおよび⑥Poster presentatinの６つの形式が採られ，一般演題はすべてposter の報告であった。また，日本で馴染みのない形式であるが，予約制で，昼食をしながら数名の小グループで，特定の話題について討論するround table discussionも行われていた。

日本から同伴者を含めて約 100名の参加があったとのことであるが，poster以外の発表はSelected Topicsとして自治医大の伊藤，浜松医大の菅野，信州大学の桜井の３先生，およびScientific workshopに大阪大学の網野先生の発表の合計４つのみであり，少々寂しい思いがした。しかし，poster session の742題中70題強，約10％は日本からの報告であり活発な討議が行われていた。

私にとっては初めてのＩＦＣＣへの参加であり，どの様な内容の報告が行われるのか注目していたが，当然のことであるかも知れないが，免疫学的手技を応用した研究発表が多く，特にＤＮＡ関連，測定系ではchemiluminescence 法を応用した測定法に関する報告が目についた。また，従来の分類では血液、微生物，血清分野に属するものもかなり多く報告されており，COBAS Argos 5diff を用いた純然たる血球計数の報告，血小板算定に関する報告，その他網状赤血球数算定や白血球の分類や機能に関する報告などもみられた。

私は，日本医師会および東京都の行っている精度管理調査の責任者の一人として，諸外国における外部精度アセスメントの実態について興味をもち重点的に報告を拝見してきたが，英米諸国とともに，旧東欧諸国や中国からの報告もかなり多く行われていた。しかし，その内容は欧米諸国や本邦で実施されているものと比較すると，検査項目の数も少なく，基本的な検査に限られているという印象を受けた。検査精度についても，自動分析装置の導入がまだまだ遅れているためか，10年以上前の我々の調査結果をみているように思われた。ニュースで見聞きするこれらの国々の経済状態を考えると，大変な努力を払われていることに畏敬の念を払わずにはいられない。

大会の開催地がオーストラリアであり，ヨーロッパやアメリカからかなりの遠隔の地であることから，参加者に偏りがあるのではないかと予想していたが，見事にその予測ははずれ，旧ソビエト連邦をはじめ東欧諸国からもかなりの数の参加者が見られたのは驚きであった。

学術発表会場に隣接して作られた，機器・試薬展示の会場（写真参照）には非常に多く商品展示が行われているＡＡＣＣの展示には及びもつかないが，欧米の機器試薬を中心にかなりの展示が行われていた。日本関連では日立の自動分析装置，およびＴＯＳＯＨの測定装置が展示されていた以外に目を引く展示は見られなかったが，日本に進出している企業の日本人関係者が多数参加しておられるのが目についた。また，展示会場が学術討論の会場と隣接していたためか，大多数の参加者が展示会場に足を運んでおられたのが注目された。

臨床化学に関連した会議には国内会議を含めて初めての参加であり，戸惑うところも少なくなかったが，日本からの参加者のほとんどは臨床病理学会などで顔馴染の方々ばかりであり，気軽に参加することができた。また，発表内容についても参加の目的であった世界各国における精度管理アセスメントの状況がある程度把握でき，今後の活動に有用な情報を得ることができた。

中谷電子計測技術振興財団のご援助に対して心から感謝申し上げ，帰国のご報告と致します。

学術発表会場に隣接されて作られた機器・試薬展示会場

岡　部　紘　明（おかべ　ひろあき）
熊本大学医学部臨床検査医学講座教授　医学博士

| | |
|---|---|
| 会議または集会名 | 第15回国際臨床化学会議<br>第６回アジア・太平洋臨床化学会<br>第31回オーストラリア臨床生化学会 |
| 開催地 | オーストラリア・メルボルン |
| 時期 | 平成５年11月13日～23日 |

## 1. 会議の概要

第15回国際臨床化学会議が1993年，11月14日から19日にかけてオーストラリア，メルボルン市で開催された。この会議は３年毎に開催され，またこの会議に合わせて，第６回のアジア・太平洋臨床化学会と第31回オーストラリア臨床化学会も開催された。

Dr. John Connely会長のもとで開催されたこの会は臨床医学と分析化学を兼ね合わせた会で，病態解明の為の検査診断の試薬や機器の開発と代謝物質などの分析技術の新しい発表が多く，医学，薬学，理学，工学，農学，獣医学，遺伝子工学や臨床検査医学分野の研究発表が多い。また，これらの分野の発展も著しいため，機器の展示からも最新の情報が得られるため企業関係者の参加も非常に多い。

会議は基調講演，特別講演，シンポジュウム，円卓会議，指定講演，ワークショップ，一般発表（ポスター発表）から構成され，会議の前後には専門領域のテーマを絞ったサテライトミーティングが組まれていて，有意義な討議が行われた。約60カ国から，発表者だけでも 800名を越え，正規の参加人員も3000名以上で，更に１日会員，学生会員や機器・試薬の展示のみの参加者を含めると5000名を越えていたものとおもわれる。

## 2. 会議の研究テーマと討論内容

研究テーマとしてはＡＩＤＳ，動脈硬化，サイトカイン，中毒や環境問題にわたる今日的なものから，未来における臨床化学が発表され。また，技術開発の中では核磁気共鳴等の最新技術の応用等についても討議された。オープニングセレモニーはメルボルンコンサートホール（オープニングセレモニの式次第とメルボルンコンサートホールのヤラ河側からの風景写真）で開かれた。J. Funder 教授の講演は，近代医学はハイテクのうえに成り立っているが，臨床化学者は生物学者としての知識も必要で，専門バカとして化学するだけではなく，将来を予測できる臨床化学者であらねばならないという言葉が印象に残った。基調講演には動脈硬化と血管内皮細胞の役割，環境公害の問題，サイトカインの遺伝子レベルでの問題，アジアにおけるＡＩＤＳの問題が取り上げられた。

シンポジュウムは10のトピックスから成り，脂質の生理学と臨床的有用性，21世紀における酵素化学，疾患と脳代謝，食品栄養学の進歩，発展途上国の臨床化学の役割，悪性腫瘍の原因と処置，バイオセンサーの概念と技術，高血圧の生化学，分子生物学の新しい分野，今後の内分泌学についての討論が行われた。

トピックスは16にわたり，47題の発表が行われ３題が日本からの発表であった。

一般発表は 742題でそのうち日本からの発表は85題前後で，地元オーストラリアは130題位で一番多く，次いで，アメリカの95題，日本は84題位でドイツと大体同じで，参加55カ国中で3番目位であった（学会場での発表のスナップ写真）。また展示会場は2ヵ所に分かれていて，この会での日本側の常連であるオリンパス，シスメックスなどは離れた会場であった為，余り気づかれず，日本人は余り来ていないとブースではぼやいていた。

### 3. 出席した成果

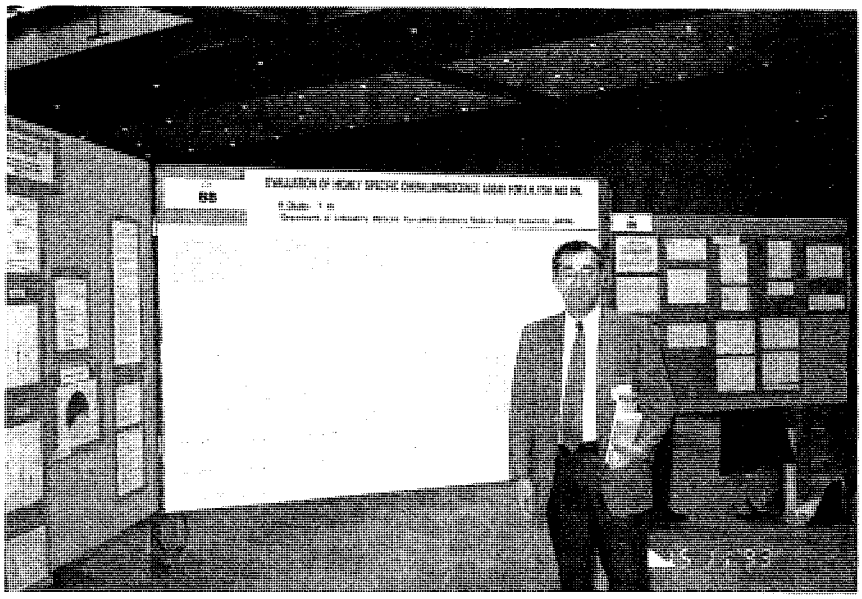
本会議では多くの国からの臨床化学者が参加するが，今回は特に世界の政治情勢が変わり国が分裂した為に，参加国が多かった。アバデーン，アゼルバイジャン，ユーゴスラビア，クロアチア，チェコ，スロベニア，キエフ，ロシア等々，国家は分裂したが，懐かしい臨床化学の仲間達と合うことが出来た。

又，東南アジアやアフリカ・アラブからの参加も多く臨床化学のベースの幅が広くなって来ている様に思われた。キューバなど従来あまり話し合う機会のない国の臨床化学者達とも討議ができた。

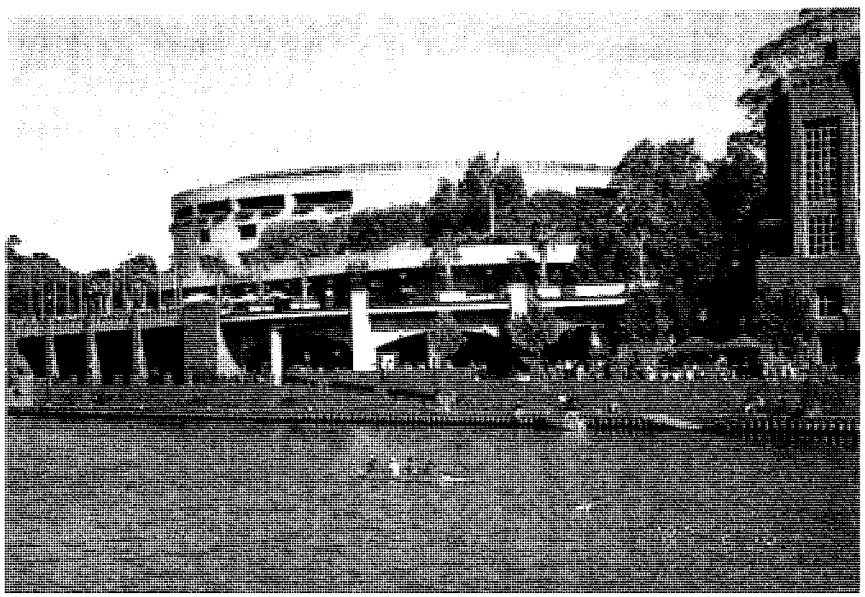
### 4. その他

今回は第17回国際臨床化学会議を日本に招致するために，会議開催日まえにジャパンナイトを開き各国からの参加者を招待して日本の紹介をしたが，残念ながら1999年はイタリアのフィレンツに決定した。21世紀の始めにを目指して，再度誘致の努力をすることになったが，国の数が多くなると，投票による方式では，日本はどうしても島国の為，隣近所との付き合いが少なく又言葉のハンディも有ることも否定できない。日本の臨床化学のレベルは本会議でもドイツと並んでハイレベルに位置しているので，急ぐ必要もないかもしれない。チャンスは自ずと訪れるでしょう。

本会議の出席にあたり，このような貴重な，経験を得る機会を与えて下さり，ご援助を賜りました中谷電子計測技術振興財団に厚く御礼を申し上げます。



学会場発表風景



学会，開会式場となったメルボルンコンサートホールをヤラ河畔より見る

佐々木　匡　秀（ささき　まさひで）
高知医科大学臨床検査医学講座教授　医学博士

| | |
|---|---|
| 会議または集会名 | 第15回国際臨床化学会議 |
| 開催地 | オーストラリア・メルボルン |
| 時期 | 平成５年11月12日～21日 |

この度，中谷電子計測技術振興財団からご援助を頂いたお陰で，第15回国際臨床化学会に出席出来ましたので，出張報告を致します。

## 1. 会議の概要

本会の正式名はXV. International Congress of Clinical Chemistryと称する国際学会である。

開催地はオーストラリア，ビクトリア州の首都メルボルンで，会場はYarra 川河畔に一昨年（1991年）に新築されたモダンな建築で 700台の車輛が収容可能な駐車場を完備する立派なConvention and Exhibition Centre であった（写真１）。会期は11月14日から19日の６日間で，上記会場で終日開催された。

会議内容はKeynote Lecture２題，Plenary Lectures４題，Symposia 41題，Scientific Workshop ８テーマに加え，ポスターセションが 746題もあった。

更にはRoundtable Sessions，Industry MeetingsおよびIndustrial Worshops までが19日の午前中までぎっしりつまった名実共に内容豊富な学会であった。

参加者数は学会に事前登録者のみでも 1,320名あり，その内日本人は 142名であったが，私の如き開催直前に登録した者も多くあったようである。事実，オープニングセレモニーに使用されたメルボルンコンサートホールの 2,500席が満席であったことからも，いかに多数の参加者が世界各国から集まったかが伺い知れた。

## 2. 会議の研究テーマとその討論内容

今回の出張の目的は研究発表ではなく，1999年に開催される第17回の本大会を我国の神戸に誘致するための運動に参加するためと，1994年度から日本臨床化学会の機器専門委員会委員長を指名されたので，IFCC Committee on Analytical Systemsに参加し，世界の動向を把握したいためであった。

第一目的の学会誘致運動は，13日夜，「Japan Night 」を開催することにあった。宮井潔日本臨床化学会長をはじめ，網野委員長（阪大）の指揮で関係する日本人の会員が前準備を含めて万全の態勢で努力した。事実，他の立候補国であるイタリア，シンガポールの開催した「誘致のための夕べ」より，我が「Japan Night 」の方がはるかに盛会で，参加した各国の代表からは口々に好評を得たが，結果は翌朝行われた開催地決定会議で大差でイタリアに決定した。負因に関しては数多くの意見もあるが，世界からみると，やはり日本はまだまだ国際国としては若すぎるのかも知れない。

第二の目的のIFCC Committeeに関しては，各国代表がそれぞれ意見を出していたが，結果的にはIFCCとしては Pre-analytical problem(分析以前の問題点）に今後は焦点をしぼって検討する意見が強い感じを受けた。

その他色々なSymposium にも参加したが，とりわけ嬉しかったことは，Understanding Analytical System & Laboratoty Management で，高知医大の検査システムを話題として取り上げてくれたことであった。特に，Dr. Burtis（米国）のご好意に感謝したい。

### 3. 出席した成果

一口に臨床化学と言っても，その間口の広いことは今回の演題の多彩さをみても頷ける。と同時に，これから先何を新しいテーマに選ぶべきかも，思案に暮れるところである。とりわけ，我国のように小人数の技師で運営しなければならない宿命にある検査室にあっては，とうていこのような立派な発表を次々と出してくる諸外国の研究レベルには，互角には立ち向かうことが無理とすら感じられた。

しかし，本学会に出席したお陰で，オーストラリアを筆頭に数多くの世界の臨床化学者達に逢え，旧交を暖めることが出来たのは何よりの収穫であった。

### 4. その他に感じたこと

我国からの発表も数多くあったことは事実である。確かに学会は研究者の発表の場である。しかも，研究の結果が世に発表され，即，それが人類のために使われてこそ成果が上がるものである。この点臨床化学は，卓越した発表であれば直ちに新しい試薬となり，新しいテクニックとなって機械化もされ，それを各メーカーが展示場に新しい製品として展示すると言った具合である。

今回もIndustrial Exhibition が15日（月）から19日（金）の午前中まで５日間開催された。参加したメーカーは56社であったが，我国からはトーソ㈱とオリンパス㈱の２社のみで，やや一抹の淋しさが感じられた。

やはり諸外国の如く，我国のメーカーも進んで参加し，協賛もし，かつ，得るものは直ちに得ると言った産学協同の姿勢が本学会の正しい在り方のように思えた。

加えて，写真２の如き一週間乗車が自由な市内電車のフリーパスが協賛メーカーのネーム入りで各参加者へ配布されており，開催地の地理に暗い諸外国からの参加者にとっては，実に素晴らしいアイディアと思われた。

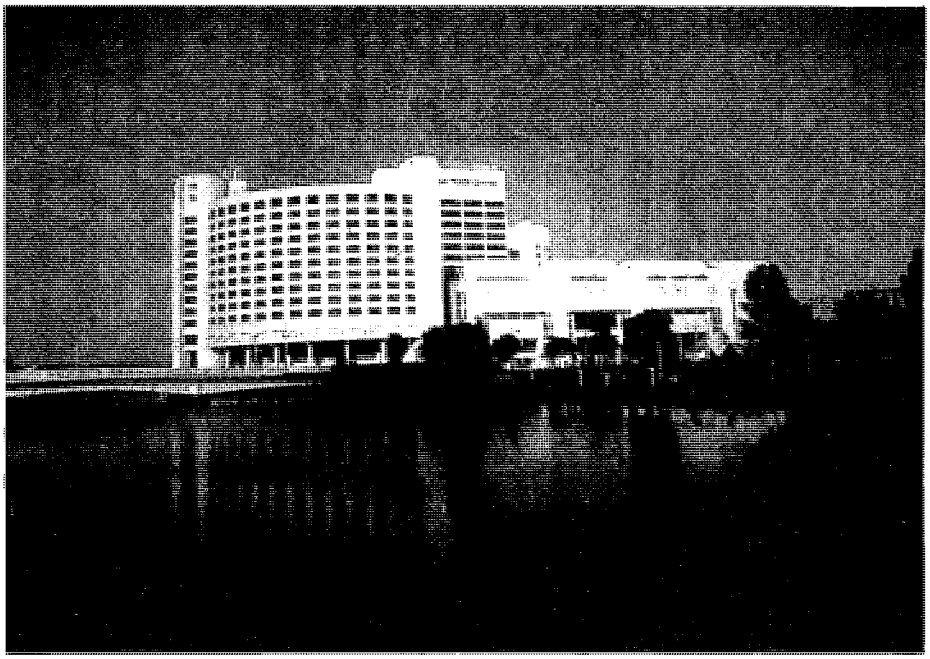


写真1　Yarra River 河畔から World Congress Center Melbourneを望む

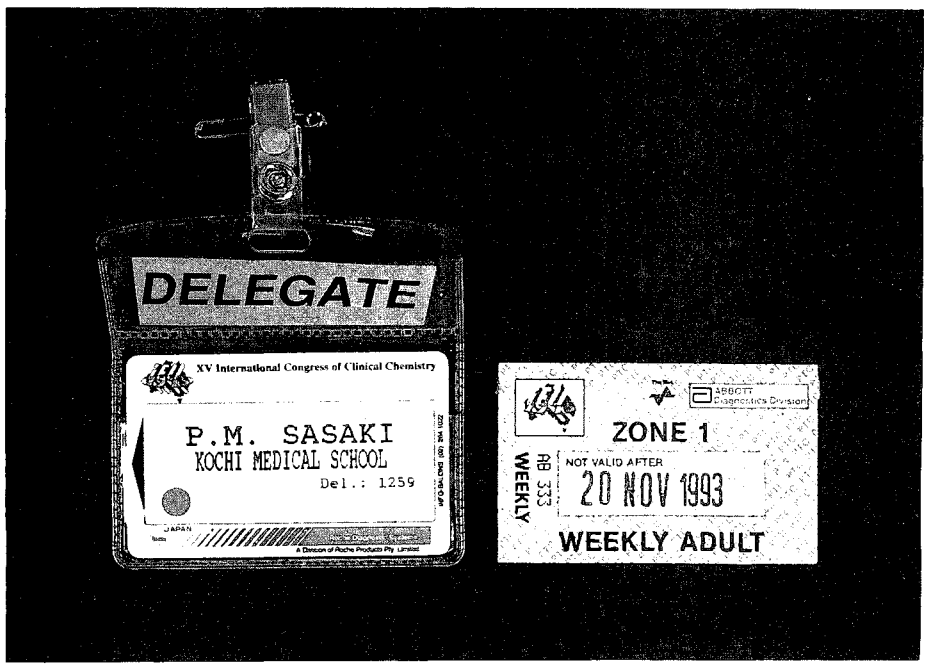



写真2　学会登録証と市内電車の1週間フリーパス。パスの右上に協賛メーカーの名前入りがポイント。

大　垣　英　明（おおがき　ひであき）
通産省工業技術院電子技術総合研究所
量子放射部放射線技術研究室主任研究官　工学博士

会議または集会名　米国電気・電子学会主催1993年原子核科学及び医用画像に関する合同会議（IEEE 1993 Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference）

開催地　アメリカ・サンフランシスコ

時期　平成５年11月１日～７日

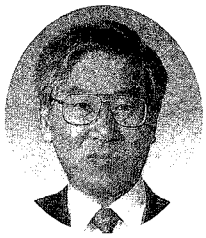
1993年度 IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conferenceはアメリカ合衆国カリフォルニア州サンフランシスコにて11月２日より６日まで，シェラトンパレスホテルを会場に開かれた。参加者総数は約 400名にのぼり，投稿論文数 800以上という，核科学および核医療画像分野における最大規模の会議であった。もちろん２分科会の合同とはいうものの，共に放射線計測をキイワードとする関連性の高いもの同士といえよう。同会議は，放射線計測法や放射線計測機器の開発とその応用を主たるテーマとして，理学工学医学的立場から研究発表を行う国際的会議であり，参加者も世界各国から，大学や各種研究機関はもとより企業からも多くの投稿がなされている。しかしながら今回は旧ロシアの研究者の投稿はかなりあったものの参加者がほとんど無く，ポスターも貼られていない所が幾箇所か見られたのは，非常に残念なことではあった。

筆者はNuclear Science Synposium (NSS) に参加したため，以下ＮＳＳについてのみまとめる。今年度の会議は，本会議が始まる３日前からShort Courseと呼ばれる講義が各分野の著名な研究者によってなされたのを始めとして，各種放射線検出器，検出器の応用，計測回路系といった様々なセッションが口頭あるいはポスターで発表された。講演は１日に２，３の口頭発表のパラレルセッションとポスターセッションといった具合で構成されており，特に口頭発表を聞くためにはあらかじめ時間割りを決めていなければ聞きたい講演を逃してしまうといった事態になってしまう。最初に述べたとうり講演数が数百であり，この１つ１つをここに記すことは不可能であるので幾つか筆者自身の独断で印象深い講演についてまとめたい。

第１日目にはシンチレーターに関しての講演がなされ，ＬＢＬのS. C.Blankespoorらのシンチレーターの発光時間測定用パルスＸ線源は，ダイオードレーザーでフォトカソードを叩いて電子を発生させこれを静電加速してＸ線を発生させるという極めてユニークなものであった。この装置は非常に小型でありながら時間分解能100psec 以下という性能である。シンチレーターの発光時間測定のみならず広い分野での利用が可能であろう。またポスターでは飛跡検出器，トリガー，データー収集系について報告がなされ，特にシリコンストリップ検出器の開発が各所で非常に精力的になされており，その性能も位置分解能で３$\mu$m 以下という極めて高性能なものとなっていた。またチェレンコフ，熱量計その他の検出器のセッションもひらかれ，線源開発から検出器にいたる様々な報告がなされた。このセッションに筆者の発表も含まれており，レーザーを使用した偏極高エネルギー$\gamma$線発生装置につ

いて報告した。本発表にたいして主にその利用法についての質問があがったほか，同様の試みを以前行ったＳＬＡＣからビーム強度についてのコメントと今後の開発についての有益な示唆を得たことは本会議出席の大きな収穫の一つであった。またＵＣＳＣのM. Cavalli-Sforza はＳＬＡＣ直線加速器のビームコリメーターから発生する電子，陽電子を積極的に利用してパラサイト実験可能なビームコースを建設するという，興味深い報告を行っていた。第２日目は加速器の電源に関するセッションが開かれ，0.1ppmのリップルに抑えられたＤＣ電源についてＳＳＣＬ，ＤＥＳＹ，ＳＬＡＣ，Yale Univ.からの口頭発表がなされた。またＸ線検出器とその応用というセッションではＡＭＰＴＥＫのJ. Pa-ntazisからSi-PINダイオード， CdTe 検出器を用いたＸ線検出器の報告があった。これは非常に小型でしかも読みだし回路や高圧電源など従来のＸ線検出器ではかなり面倒なものを簡略化でき，簡便な測定が可能となっていた。特殊な目的のための検出器のセッションではKyushu Univ.のA. NohtomiがＳＱＳモードの光学的測定を行い，ガス放電が電子の移動してくる電気力線に添って発達するということを見出し，新しいモデルの提唱を行った。午後からは原子核および高エネルギー実験用検出器のセッションがひらかれＬＢＬのF. S. GouldingからGAMMASPHERE について講演がなされた。これは主に検出器のトリガーについて10nsの時間分解野をGe-BGO検出器システムで実現させる手法についてであった。この他にＨＡＤＥＳ，OhioUniv.，DAP-NIAのグループからの発表があった。第３日目は回路系のセッションが開かれ，プリアンプからＡＤＣに至るまで実に多種多様の発表がなされた。このなかで，Ge検出器の波形解析から光電ピークとコンプトンピークの比を４倍近く改善したという報告がTokyo Univ. のH. Takahashiからなされた。Ｘ線検出器のセッションでは，CdTe，CdZnTe，HgCdTe，Diamond Film といった新しい検出器に関する報告が多数なされた。これらはkeV 程度のＸ線検出用であるが，工夫次第ではMeV までの検出が可能ではないかと思われ，今後の発展を期待するところである。午後からのＡＤ変換器，信号処理，データー収集系のセッションではＫＦＡのA. Georgiev がＭＷＤ法を用いたＡＤ変換器について発表した。これは現在建設中のEUROBALL検出器用の高速，高直線性のものであり，パイプライン変換技術といった多重検出システム向きの新技術を用いたものである。第４日目は特殊な目的のための検出器のセッションがあり，電総研から工藤，武田両氏の講演が行われた。このセッションは中性子検出のテーマで行われた。その後，午後より会場を後にし，バークレイのＡＬＳへと見学に出かけた。

以上駆け足で今回の出張について報告を行ったが，会議はもちろんのことＡＬＳ見学という機会にも恵まれ誠に成果の多い出張であった。このような有益な会議に参加させていただいた中谷電子計測技術振興財団の方々に深く感謝の意を表して本稿のまとめとしたい。



清　水　　章（しみず　あきら）
大阪医科大学病態検査学教室　教授　医学博士

| | |
|---|---|
| 会議または集会名 | 第15回国際臨床化学会議 |
| 開催地 | オーストラリア・メルボルン |
| 時期 | 平成５年11月12日～21日 |

**ROUNDTABLEで活発に議論された質量分析**

国際臨床化学会議は，種々の疾患を化学的手法により研究し，診断，治療に寄与しようとする研究者たちの会議である。Keynote Lecture 2 題，Plenary Lecture 4 題，Symposium 10テーマ，Selected Topics 16 テーマ，Workshop 10 テーマ，Poster Presentation 747 題，Roundtable Session 92 テーマ，企業主催のWorkshopが21テーマ取り上げられ，広範囲の充実した発表と討論が行われた。あらゆる領域の，遺伝子分析を含む最先端の成果が発表された。核磁気共鳴による癌の診断技術等，新手法の最新情報が私には印象的であった。

私はPoster Presentation に 4 題発表した。現在私たちは質量分析により，尿中有機酸を定量分析し，日常検査として診療に貢献している。ＣＶをあげるために安定同位体化合物を多種類内部標準物質とするなどいくつかのポイントがある。検査の特異性も感度も 100％とし，しかも迅速な検査とする様努力している。シンポジウム，特別講演等には質量分析に関連する話題は取り上げられなかったが，ポスターでは少なくとも５題が質量分析に関連しており，Roundtable Sessionでは３table が質量分析技術そのものを取り上げていたことが，私には大変うれしかった。質量分析は重要ではあるが，この学会では研究者数がまだ多くないので，Roundtableに重点的に取り上げたものと考られえる。Roundtable Sessionは，朝食及び昼食をとりながら１時間，10人程度の少人数でテーブルを囲んで特定のテーマについて話し合うものであり，私にはおおいに勉強になった。有機酸分析には従来からのＥＩ法によるGC／MSを用いる。ごく最近普及し始めたエレクトロスプレー法によると，癌患者の糖蛋白質糖鎖の構造の異常，組織適合抗原によって提示される抗原ペプチドの構造解析等，他法に変わり得ないはなれ技をやってのけることがある。

第２の私の発表は，生まれた直後の新生児，特に未熟児の臍帯血中の血清蛋白正常値に関するものであった。在胎週数に比例して各血清蛋白濃度は漸増する傾向にあるが，ばらつきが大きく各週数の平均値をとると必ずしも有意に増加しているとはいえない。我々が取り上げた項目のうちＣｌｑ，Ｃ２，Ｃ５，Ｃ９，ＩｇＧは週数によく比例して漸増する。Ｃ３，Ｃ４，FactorＢ，Ｃ３ｄ，ＩｇＭ，ＣＲＰ，Orosomucoid，Haptoglobin等は感染や炎症によって高値を示すために，ばらつきが大きくなっている可能性がある。そこで生まれてすぐに肺炎，髄膜炎，敗血症等明かな感染症のあるものを除いてプロットしてみたがやはりばらつきは大きかった。さらに新生児の鼻腔ぬぐい液、胃液，血液等の細菌培養陽性症例を除いてもばらつきは小さくならなかった。ところが胎盤の絨毛膜羊膜に白血球浸潤のある症例を除くと，Ｃ３などの上記成分の臍帯血中の濃度は在胎週数につれて，なめらかに漸

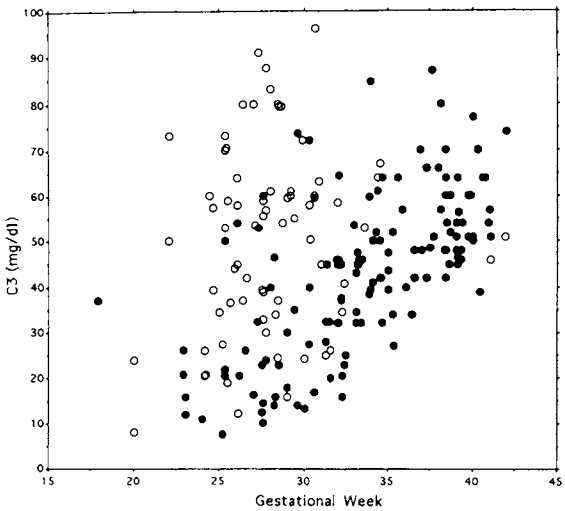
増することを見いだした。羊膜炎は30週以前の早産児に高頻度に見られ，なんらかの感染による可能性が強いが，明かな原因は不明であり，今後の課題である。炎症症例を除いた症例でのデータが正常胎児の値を示すものと考えるのが理にかなっていよう。正常未熟児の血液を多検体得ることは不可能であるので，患者検査データから推定する上記の方法が，未熟新生児の参考値を求める最も合理的な方法であると考える。血清蛋白のうち重要な項目であるアルブミンは炎症のある時，減少傾向を示し，炎症症例を除くことにより，未熟児のアルブミンの正常値は従来考えられていたよりもやや高いところにあるといえる。

第３には，採血後，補体価が試験管内で活性化されＣＨ50が低下することがあり，この現象がＨＣＶ陽性検体に特異的に見いだされることを発表した[1]。

第４に大阪府立母子保健総合医療センターの林昭先生が，長年経過観察された低トランスフェリン血症の一家系を報告された[2]。トランスフェリンの遺伝子の構成に新知見を加え，またこの場合の貧血に対する輸血は禁忌であり，アポトランスフェリンの投与が著効を示し，患児の成長をも正常化することを示した。

第３，第４の発表については，この学会発表と前後して，下記ジャーナルに掲載された。前の２研究も近く投稿する。

1. The association between hepatitis C virus infection and in vitro activation of the complement system. Kazuhito Ueda, Hideto Nakajima, Toshimasa Nakagawa, Akira Shimizu, 1993, Annals of Clinical Biochemistry, 30, 565-569, 1993.
2. Studies on familial hypotransferrinemia : Unique clinical course and molecular pathology. Akira Hayashi, Yoshinao Wada, Tomokazu Suzuki, Akira Shimizu, Am. J. Human. Genet. 53, 201-213, 1993.




臍帯血清中，Ｃ３濃度の在胎週数に伴う変化。胎盤の羊膜炎の有無による比較。

○羊膜炎を伴う症例

●羊膜炎を伴わない症例

中　山　　貫（なかやま　かん）
通産省計量研究所首席研究官　工学博士

会議または集会名　アボガドロ定数およびシリコンによるモルの現示に関する国際研究集会

開催地　イタリア・トリノ市

時　期　平成6年3月9日～3月11日

## 1　会議の概要

アボガドロ定数及びシリコンによるモルの現示に関する国際研究集会(International Workshop on the Avogadro Constant and the Silicon Crystal Representation of the Mole) が，アボガドロゆかりのイタリア，トリノ市で1994年3月9日から11日にかけて開催された。

アボガドロ定数は，化学の基礎となる重要な定数であるが，ジョセフソン電圧標準のあいまいさを除くことや，質量の量子標準実現などのためにも高精度の測定が必要になっている。しかし，それは技術的に極めて困難な状況にある。そこで，アボガドロ定数の測定に関係している広範囲の，主要な研究者が集まり，研究の現状報告，問題点や技術情報の交換をおこない，今後の研究戦略などについて討論を行った。関係者の絶対数が少なく，したがって規模も小さい国際会議であるが重要な会議であった。

## 2　会議の研究テーマとその討論内容

この会議では，X線干渉計の発明により可能となった，シリコン単結晶の密度，単位格子の体積，モル質量をそれぞれ絶対測定してアボガドロ定数を決定するもっとも高精度が期待できる方法に焦点を絞って開催され，物質量標準やアボガドロ定数決定精度の限界なども含めた討論が行われた。

結晶は特定の原子の集団がマクロな大きさまで，周期的に規則正しく配列した構造をしている。周期構造の最小単位を単位格子というが，その密度はモル質量と単位格子の体積とアボガドロ定数から求められる。この密度はマクロな密度と等しいとして，マクロな密度，モル質量，単位格子体積を測定しアボガドロ定数を決定できる。

密度測定は，従来，液中秤量が使われていたが，最近は真球や立方体の体積と質量から密度を測定するより精度の高い方法が使われている。そのためにシリコン単結晶から質量が1kgに近い真球を作る加工技術，真球にどれだけ近いかを測定する真球度測定技術，球の体積を測定する干渉計の技術，質量を高精度測定する技術などが総合されなければならない。

一方，単位格子体積の測定はX線干渉計を用いた格子定数の絶対測定で求められる。X線干渉計の一要素を走査して，原子の並んでいる周期で変化するX線干渉信号を発生させ，その周期をメートルの定義に基づき，波長の絶対値が高精度で知られている，可視光の干渉計で校正して格子定数を絶対測定する。

モル質量の測定は，試料結晶についてシリコンの同位体の存在比を絶対測定することが必要で，これは現在，ベルギーにあるＥＣの研究所のみが必要精度での測定技術を持っている。

会議は，イタリアのトリノ大学のCerruti 教授によるアボガドロの業績やモルに関する講演で始まり，Ｘ線干渉計を発明したBonse 教授や，アボガドロ定数を決定したドイツ・ベルギーチームの仕事などに引き続き，シリコンの密度測定，Ｘ線干渉計による格子定数の測定，球の研磨，モル質量の絶対測定などそれぞれの専門家の仕事が紹介された。

また単結晶シリコンの完全性や欠陥，不純物などが測定の限界を決める重要な要素であるので，シリコン結晶の専門家や欠陥，不純物分析の専門家の講演が行われた。

## 3　出席した成果

アボガドロ定数の決定にはこのように多分野の専門家による最高精度の測定を総合する必要があり，他分野の研究内容や技術的問題点，可能性などは分かりにくいところであるが，直接質問し，討論する事により，お互いの理解と信頼が得られた意義は計り知れないものがある。

真球で，表面の結晶構造にも乱れの少ないシリコン球の製作などの重要性が理解された。またシリコンのモル質量の決定精度を向上するために様々の提案がなされているが，同位体測定の専門家により，明快な説明がなされ，参加者の理解を得たことなどは，不要な投資と研究を避けるうえで極めて重要なことであった。

筆者の発表は，Ｘ線干渉計による単位格子体積の決定についてであるが，同一のシリコン結晶について，単位格子体積，密度，モル質量，を測定している例は他になく，研究の進展にたいし，大きな期待を寄せられた。

このような貴重な会議に参加を可能としていただいた中谷電子計測技術振興財団に厚くお礼申し上げます。

# 技術開発に関する研究助成状況

| 年　度 | 贈呈式年月日 | 助成件数 | 助成金総額 |
|---|---|---|---|
| 昭和59年度 | 昭和60年2月28日 | 6件 | 1,600万円 |
| 昭和60年度 | 昭和61年2月25日 | 9件 | 2,100万円 |
| 昭和61年度 | 昭和62年2月27日 | 9件 | 2,050万円 |
| 昭和62年度 | 昭和63年2月26日 | 9件 | 1,950万円 |
| 昭和63年度 | 平成元年3月10日 | 8件 | 1,880万円 |
| 平成元年度 | 平成2年2月23日 | 10件 | 2,110万円 |
| 平成2年度 | 平成3年2月22日 | 10件 | 2,010万円 |
| 平成3年度 | 平成4年2月28日 | 12件 | 2,430万円 |
| 平成4年度 | 平成5年2月26日 | 10件 | 1,930万円 |

**第1回（昭和59年度）技術開発研究助成対象研究**

| 研　究　題　目 | 研究責任者氏名 | 所属機関名職名 | 研究助成金額（万円） |
|---|---|---|---|
| 眼底の定量立体計測法の開発に関する研究 | 中　谷　一 | 大阪厚生年金病院眼科部長<br>大阪大学医学部非常勤講師 | 400 |
| 臨床医学分野における電子計測技術に関する基礎的研究 | 神　津　忠　彦 | 東京女子医科大学<br>消化器内科助教授 | 350 |
| TV画像処理による血小板凝集反応の数値解析 | 志　賀　健 | 愛媛大学医学部<br>第二生理教授 | 150 |
| オプトエレクトロニクスを活用した活動電位の光学的超多部位同時測定装置の研究開発 | 神　野　耕太郎 | 東京医科歯科大学<br>医学部教授 | 200 |
| 光IC技術を用いたファイバ血流速度計測システムの小型化に関する研究 | 西　原　浩 | 大阪大学工学部<br>電子工学科教授 | 200 |
| Walsh変換による64チャンネル高周波超音波パルスドプラ血流速信号の実時間計測処理システムの開発とその応用 | 梶　谷　文　彦 | 川崎医科大学<br>医用工学教授 | 300 |

**第2回（昭和60年度）技術開発研究助成対象研究**

| 研　究　題　目 | 研究責任者氏名 | 所属機関名職名 | 研究助成金額（万円） |
|---|---|---|---|
| Field Effective Transistorを用いたインスリン免疫センサーの開発 | 七　里　元　亮 | 大阪大学医学部<br>第一内科　助教授 | 280 |
| 音声合成方式発声代行システムのための電子計測技術に関する研究 | 杉　江　昇 | 名古屋大学工学部<br>電気工学第二学科教授 | 300 |
| パラメトリックアレーを用いた超音波非線形パラメータCTによる生体組織性状診断に関する研究 | 菊　地　眞 | 防衛医科大学校<br>医用電子工学講座教授 | 200 |

| 研　究　題　目 | 研究責任者氏名 | 所属機関名職名 | 研究助成金額（万円） |
|---|---|---|---|
| 心臓用人工弁機能の電子計測技術システムの開発 | 舟久保　熙　康 | 東京大学工学部<br>精密機械工学科教授 | ２３０ |
| データ圧縮による生体信号の長時間計測と痙性の定量的評価への応用 | 赤　沢　堅　造 | 大阪大学工学部<br>電気工学科　助手 | ２００ |
| 高周波超音波診断装置の開発 | 三　木　吉　治 | 愛媛大学医学部<br>皮膚科　教授 | ２５０ |
| 運動時における連続血圧測定装置の開発研究 | 中　根　　央 | 東京理科大学工学部<br>電気工学科　助手 | ２００ |
| 水晶体混濁度測定装置の研究開発 | 高　橋　　隆 | 東海大学医学部教授 | ２２０ |
| 内耳よりの音放射に関する基礎的研究と臨床検査法への応用 | 村　田　計　一 | 東京医科歯科大学<br>難治疾患研究所神経生理学部門教授 | ２２０ |

**第３回（昭和61年度）技術開発研究助成対象研究**

| 研　究　題　目 | 研究責任者氏名 | 所属機関名職名 | 研究助成金額（万円） |
|---|---|---|---|
| 心臓・血管内血流速度ベクトル分布イメージング装置の開発 | 北　畠　　顕 | 大阪大学医学部<br>第一内科　講師 | ２５０ |
| 基礎体温自動計測システムの開発 | 戸　川　達　男 | 東京医科歯科大学<br>医用器材研究所教授 | ２５０ |
| サーモグラフィー用室温動作赤外線撮像素子の開発 | 奥　山　雅　則 | 大阪大学基礎工学部<br>電気工学科助教授 | ２５０ |
| レーザーラマン分光法に基づく白内障予知システムの基礎的研究 | 尾　崎　幸　洋 | 東京慈恵会医科大学<br>共同利用研究部分析機器室助手 | １５０ |
| 磁性体微粒子によって散乱される光の偏波面ゆらぎを利用した免疫反応の超高感度検出に関する研究 | 武　者　利　光 | 東京工業大学<br>大学院総合理工学研究科教授 | ２００ |
| 超音波位相追従法による血管追跡型超音波パルスドプラ血流計の開発 | 古　幡　　博 | 東京慈恵会医科大学<br>医用エンジニアリング研究室助教授 | ２２０ |
| 生体内における筋活動のＸ線回折法による計測技術の開発 | 八　木　直　人 | 東北大学医学部<br>第一薬理助手 | ２３０ |
| レーザー顕微蛍光分光測定法による単一細胞内カルシウムイオン濃度測定法の開発 | 矢　崎　義　雄 | 東京大学医学部<br>第三内科講師 | ３００ |

| 研　究　題　目 | 研究責任者氏名 | 所属機関名職名 | 研究助成金額（万円） |
|---|---|---|---|
| 超高感度カメラと画像処理技術を用いた細胞内カルシウムイオンの動態・解析システムの開発 | 片　山　芳　文 | 東京医科歯科大学<br>難治疾患研究所<br>自律生理学部門教授 | ２００ |

**第４回（昭和62年度）技術開発研究助成対象研究**

| 研　究　題　目 | 研究責任者氏名 | 所属機関名職名 | 研究助成金額（万円） |
|---|---|---|---|
| 微小循環解析のための超音波の圧依存性音響特性変化に基づく新しい非侵襲的圧計測 | 堀　正　二 | 大阪大学医学部<br>第一内科　助手 | ２３０ |
| レーザーフローサイトメトリーによる細菌の分類・同定システムの開発とその臨床応用 | 横　地　高　志 | 福井医科大学医学部<br>微生物学講座<br>助教授 | １８０ |
| 反射評価システムに関する研究 | 岡　本　卓　爾 | 岡山大学工学部<br>情報工学科　教授 | ２３０ |
| 半導体集積技術を利用した埋め込み型バイオセンサーの開発 | 軽　部　征　夫 | 東京工業大学<br>資源化学研究所<br>教授 | ２３０ |
| 盲人用図面認識支援システムの研究開発 | 大　西　　昇 | 名古屋大学工学部<br>講師 | ２００ |
| SQUID磁束計を用いた脳磁波計測システムの臨床検査法への応用 | 新　妻　　博 | 東北大学<br>脳疾患研究施設<br>脳神経外科　講師 | ２００ |
| 網赤血球計数の標準化に関する研究 | 巽　　典　之 | 大阪市立大学医学部<br>講師 | １８０ |
| 伝達関数法に基づく開心術中の心筋保護効果監視装置の開発 | 滝　島　　任 | 東北大学医学部<br>第一内科　教授 | ２５０ |
| 格子像投影方式定量立体計測法による眼底診断装置の試作研究 | 吉　村　武　晃 | 神戸大学工学部<br>助教授 | ２５０ |

**第５回（昭和63年度）技術開発研究助成対象研究**

| 研　究　題　目 | 研究責任者氏名 | 所属機関名職名 | 研究助成金額（万円） |
|---|---|---|---|
| 中枢神経損傷による運動筋麻痺患者の機能再建のための計測・制御に関する研究 | 星　宮　　望 | 東北大学工学部<br>通信工学科　教授 | ３００ |
| 冠動脈疾患の無侵襲的三次元的診断装置の開発 | 鈴　木　直　樹 | 東京慈恵会医科大学<br>医用エンジニアリング研究室　助手 | １５０ |

| 研　究　題　目 | 研究責任者氏名 | 所属機関名職名 | 研究助成金額（万円） |
|---|---|---|---|
| 長期生体内連続測定を可能とする植え込み型ブドウ糖センサの開発 | 河　盛　隆　造 | 大阪大学医学部<br>第一内科　講師 | 250 |
| 術中局所心機能評価のための超音波ドプラトラッキング層別厚計の開発 | 辻　岡　克　彦 | 川崎医科大学<br>医用工学　助教授 | 250 |
| 手の動作の計測・評価システムに関する研究　―三次元空間での手の運動の最適制御問題への応用― | 鈴　木　良　次 | 東京大学工学部<br>計数工学科　教授 | 300 |
| CT画像に基づく人体組織の三次元計測技術の基礎的研究 | 鳥　脇　純一郎 | 名古屋大学工学部<br>情報工学科　教授 | 200 |
| 超音波による生体組織の硬さの画像化に関する研究開発 | 山　下　安　雄 | 東海大学医学部<br>ME学教室　助教授 | 200 |
| 携帯用の人工心臓駆動装置のための血圧血流量間接計測技術の開発 | 喜多村　　直 | 九州工業大学<br>情報工学部　教授 | 230 |

**第6回（平成元年度）技術開発研究助成対象研究**

| 研　究　題　目 | 研究責任者氏名 | 所属機関名職名 | 研究助成金額（万円） |
|---|---|---|---|
| がん温熱療法における非侵襲的患部温度計測法の研究 | 富　川　義　朗 | 山形大学工学部<br>電気工学科　教授 | 150 |
| 心臓疾患の音響的精密診断のための心音計測技術・時系列分析法の開発に関する研究 | 中　鉢　憲　賢 | 東北大学工学部<br>電気工学科電気計測学講座　教授 | 240 |
| 脳磁図計測と脳機能局在性推定に関する研究 | 上　野　照　剛 | 九州大学工学部<br>電子工学科　教授 | 220 |
| フーリエ変換赤外分析法を府用した血糖値の非侵襲的計測法の開発 | 七　里　元　亮 | 熊本大学医学部<br>代謝内科学講座　教授 | 230 |
| レーザースペックル法による眼底血流画像化装置の開発 | 藤　居　　仁 | 九州工業大学情報工学部電子情報工学教室<br>教授 | 200 |
| 連続画像の自動識別による動態機能解析 | 立　川　　光 | 香川医科大学医学部<br>一般教育物理学<br>教務職員 | 200 |
| 超音波による瞬時三次元情報可視化装置の開発 | 千　原　国　宏 | 大阪大学基礎工学部<br>制御工学科　助教授 | 250 |
| 放射光を用いた冠動脈診断のための高速画像採取解析システム | 赤　塚　孝　雄 | 山形大学工学部<br>情報工学科　教授 | 220 |

| 研　究　題　目 | 研究責任者氏名 | 所属機関名職名 | 研究助成金額（万円） |
|---|---|---|---|
| 振戦の機械的励振解析による運動制御情報の計測評価のシステム | 渡　辺　　瞭 | 東京大学医学部<br>医用電子研究施設<br>助教授 | ２００ |
| レーザー光音響・蛍光法による多項目同時イムノアッセイシステムの開発 | 升　島　　努 | 広島大学医学部<br>総合薬学科　教授 | ２００ |

**第７回（平成２年度）技術開発研究助成対象研究**

| 研　究　題　目 | 研究責任者氏名 | 所属機関名職名 | 研究助成金額（万円） |
|---|---|---|---|
| スーパールミネッセントダイオードを用いた多粒子流体速度測定システムの開発 | 今　井　　洋 | 九州工業大学情報工学部<br>電子情報工学科　助教授 | ２３０ |
| 血小板の細胞内カルシウム，細胞内pH及び凝集能の同時測定が可能な蛍光分光光度計の開発 | 久　米　章　司 | 山梨医科大学医学部<br>検査部　教授 | １７０ |
| 光による生体内の構造および機能情報計測法の開発 | 清　水　孝　一 | 北海道大学工学部<br>生体工学専攻　助手 | １８０ |
| 符号化開口CTを用いた生体組織内RI分布の３次元計測 | 藤　村　貞　夫 | 東京大学工学部<br>計数工学科　教授 | ２００ |
| 脂質膜をトランスデューサとするマルチチャンネル味センサ | 都　甲　　潔 | 九州大学工学部<br>電子工学科　助教授 | １８０ |
| 半導体レーザー分光分析法による生理活性物質の微量分析の研究 | 今　坂　藤太郎 | 九州大学工学部<br>工業分析化学講座<br>助教授 | １８０ |
| 超音波像高速３次元表示システムの開発と新しい胎児診断法への応用 | 馬　場　一　憲 | 東京大学医学部<br>医用電子研究施設<br>講師 | ２５０ |
| インテリジェントニューロサージカルマイクロスコープの開発 | 早　川　　徹 | 大阪大学医学部<br>脳神経外科　教授 | ２２０ |
| 組織の酸素圧と酸化還元電位の２次元・時系列マッピングシステムの開発 | 吉　原　治　正 | 大阪大学医学部<br>生理学第一講座　助手 | １８０ |
| 電子スピン共鳴法による血管内皮細胞の膜流動性およびフリーラジカルの測定と病態における変動 | 尾　辻　省　吾 | 鹿児島大学医学部<br>臨床検査医学講座<br>教授 | ２００ |

## 第8回（平成3年度）技術開発研究助成対象研究

| 研　究　題　目 | 研究責任者氏名 | 所属機関名職名 | 研究助成金額（万円） |
|---|---|---|---|
| 動脈硬化症診断のための血管モデルの構築と計測技術の研究開発 | 岡　田　正　彦 | 新潟大学医学部<br>検査診断学教室　教授 | ２２０ |
| 極微小電極ボルタンメトリーを用いるin vivoカテコールアミンセンサの開発 | 大　坂　武　男 | 東京工業大学大学院総合理工学研究科<br>電子化学専攻　助教授 | ２２０ |
| 電気化学発光法を用いた生体内物質の連続計測技術の開発 | 酒　井　清　孝 | 早稲田大学理工学部<br>応用化学科　教授 | ２２０ |
| 瞳孔筋系の逆モデルに基づく無重力環境下の自律神経活動推定に関する研究 | 臼　井　支　朗 | 豊橋技術科学大学工学部情報工学系<br>教授 | ２００ |
| 超解像超音波断層法の開発と不可視情報の可視化 | 石　原　　謙 | 国立大阪病院臨床研究部　医用工学研究室<br>室長 | ２５０ |
| 心室容積計測用コンダクタンスカテーテルの絶対容積キャリブレーション法の開発 | 菅　　弘　之 | 岡山大学医学部<br>第二生理学教室　教授 | ２００ |
| 脳内温度分析観測のための誘電率精密測定 | 信　太　克　規 | 佐賀大学理工学部<br>電気工学科　教授 | ２００ |
| マイクロ波を用いた非接触生体微小変位測定装置の開発と臨床応用 | 宮　保　　進 | 福井医科大学医学部<br>第三内科　教授 | ２００ |
| 時間分解顕微蛍光ファイバースコープの開発とヒト歯牙診断への応用 | 荒　木　　勉 | 徳島大学工学部<br>機械工学科　助教授 | １８０ |
| 部分空間法による顕微分光画像解析 | 豊　岡　　了 | 埼玉大学工学部<br>応用物理学講座　教授 | １８０ |
| 長時間血圧・心電図・身体活動度同時モニタリング装置の開発 | 稲　田　　紘 | 国立循環器病センター研究所<br>研究機器管理室　室長 | １８０ |
| 赤血球異常症診断プロトコールの研究開発 | 八　幡　義　人 | 川崎医科大学<br>内科学　教授 | １８０ |

## 第9回（平成4年度）技術開発研究助成対象研究

| 研　究　題　目 | 研究責任者氏名 | 所属機関名職名 | 研究助成金額（万円） |
|---|---|---|---|
| 圧電性材料を用いたキャピラリー電気泳動（CZE）の高感度検出法の開発とDNAシケンサーへの応用 | 澤　田　嗣　郎 | 東京大学工学部<br>工業化学科　教授 | 200 |
| 超小形集積化圧力センサの医用計測への応用 | 江　刺　正　喜 | 東北大学工学部<br>機械電子工学科　教授 | 200 |
| 赤血球内酵素の自動分析システムの開発 | 濱　﨑　直　孝 | 九州大学医学部<br>検査部　教授 | 200 |
| 遺伝子検出における電子計測技術の開発 | 竹　中　繁　織 | 九州工業大学情報工学部<br>生物化学システム工学科<br>助教授 | 200 |
| 相関スペクトル解析法による局部微小網膜電位の計測 | 森　田　龍　彌 | 大阪大学工学部<br>電気工学科　助教授 | 200 |
| 内視鏡画像による三次元形状計測 | 出　口　光　一　郎 | 東京大学工学部<br>計数工学科　助教授 | 200 |
| マイクロ波による体内温度の断層撮像技術に関する研究 | 宮　川　道　夫 | 新潟大学工学部<br>情報工学科　教授 | 200 |
| 血栓形成における血管内皮細胞の制御機構の解明　―ずり応力負荷装置を用いた流体力学的アプローチ― | 渡　辺　清　明 | 慶應義塾大学医学部<br>中央臨床検査部　講師 | 200 |
| 光学的多点計測による大脳皮質聴覚領の神経活動の画像化 | 谷　口　郁　雄 | 東京医科歯科大学難治疾患研究所　情報医学研究部門　教授 | 180 |
| 生体のX線回折用高感度二次元イメージセンサシステムの開発 | 南　戸　秀　仁 | 金沢工業大学工学部<br>電子工学科　教授 | 150 |

# 技術交流に関する助成状況

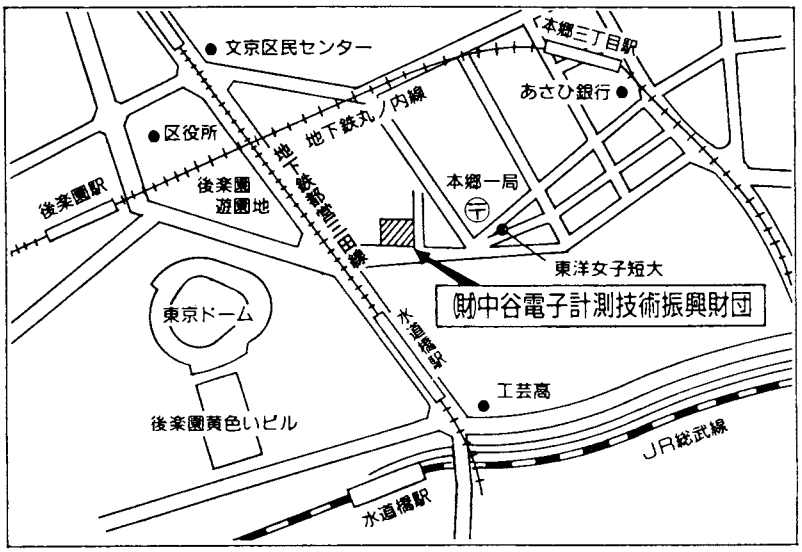
## 技術交流に関する助成金贈呈者

| 年度 | 氏名 | 機関・職 | 会議名 | 時期 | 国名 |
|---|---|---|---|---|---|
| 昭和59 | 巽　典之 | 大阪市立大学 医学部講師 | 国際血液学標準化委員会・ヨーロッパ臨床検査学会19次年次総会 | 昭和60－4 | ベルギー フランス |
| 60 | 堀　原一 | 筑波大学 臨床医学系教授 | 第3回アジア太平洋心臓ペーシング・電気生理シンポジウム | 60－10 | オーストラリア |
| 60 | 黒川一郎 | 札幌医科大学教授 | 国際血液標準化委員会 | 60－10 | イギリス |
| 60 | Reinhard Thom | ベルリン自由大学 医学部教授 | 血液電子計測研究会 | 60－11 | 東京 |
| 60 | 八幡義人 | 川崎医科大学教授 | 日米学術交流セミナー | 61－1 | アメリカ |
| 61 | 柴田　昭 | 新潟大学 医学部教授 | 第21回国際血液学会議 | 61－5 | オーストラリア |
| 61 | 新谷和夫 | 関東逓信病院 血液研究部長 | 第21回国際血液学会 | 61－5 | オーストラリア |
| 61 | 屋形　稔 | 新潟大学 医学部教授 | 1986年度米国臨床化学会学術集会 | 61－7 | アメリカ |
| 61 | 江刺正喜 | 東北大学 工学部助教授 | 第1回米日医生物工学シンポジウム | 61－9 | アメリカ |
| 61 | 信太克規 | 通商産業省電子技術総合研究所 主任研究官 | 国際度量衡委員会電気諮問委員会　他 | 61－9 | イギリス　他 |
| 61 | 瀬口靖幸 | 大阪大学 基礎工学部教授 | IEEE／医生物工学会（EMBS）第8回年会会議 | 61－11 | アメリカ |
| 61 | 鈴木良次 他8名 | 大阪大学 基礎工学部教授 | 中日双方向医用生体工学シンポジウム〔阪大7，川崎医大1，東京医歯大1〕 | 61－12 | 中国 |
| 61 | 田村安孝 | 山形大学 工学部助手 | 医用画像処理とパターン認識及び音響映像法に関する国際シンポジウム | 62－2 | アメリカ |
| 62 | 渡辺清明 | 慶應義塾大学 医学部講師 | 第11回国際血栓止血学会 | 62－7 | ベルギー ブラッセル |
| 62 | 喜多悦子 | 奈良県立医科大学 助教授 | 第11回国際血栓止血学会 | 62－7 | ベルギー ブラッセル |
| 62 | 吉本千禎 | 北海道大学 名誉教授 | 極東医用生体工学会議国際準備委員会 | 62－8 | 東京 |
| 62 | 三輪史朗 | (財)沖中記念成人病研究所所長 | 第6回国際血液学アジア太平洋域会議 | 62－12 | インド ボンベイ |

| 年度 | 氏　名 | 機関・職 | 会　議　名 | 時期 | 国　名 |
|---|---|---|---|---|---|
| 63 | 杉江　昇 | 名古屋大学<br>工学部教授 | 国際神経回路網会議 | 63—7 | アメリカ<br>サンディエゴ |
| 63 | 吉村武晃 | 神戸大学<br>工学部助教授 | 国際ME学会 | 63—8 | アメリカ<br>サン・アントニオ |
| 63 | 安藤　繁 | 東京大学工学部<br>助教授 | システム人間およびサイバネティックスに関する国際会議 | 63—8 | 中華人民共和国<br>北京・瀋陽 |
| 63 | 関根松夫 | 東京工業大学<br>総合理工学研究科<br>助教授 | 第18回ヨーロッパ・マイクロ波国際会議 | 63—9 | スウェーデン<br>ストックホルム |
| 63 | 浅野茂隆 | 東京大学医科学<br>研究所助教授 | 造血と分化因子に関する国際シンポジウム | 63—8 | オーストラリア<br>メルボルン |
| 63 | 山口延男 | 神戸大学<br>医学部教授 | 第22回国際血液学会 | 63—8 | イタリア<br>ミラノ |
| 63 | 荒井恒憲 | 防衛医科大学校<br>医学教育学部助手 | 第4回医学における光学ファイバーの応用国際会議 | 平成元年<br>—1 | アメリカ<br>ロスアンゼルス |
| 平成<br>1 | 志賀　健 | 大阪大学<br>医学部教授 | 第7回国際バイオレオロジー学会総会 | 1—6 | フランス |
| 1 | 川上憲司 | 東京慈恵会医科大学　助教授 | 第17回国際医学放射線学会 | 1—7 | フランス |
| 1 | 幸道秀樹 | 東京大学医科学<br>研究所　講師 | 国際実験血液学会総会 | 1—7 | フランス |
| 1 | 菊池　眞 | 防衛医科大学校<br>教授 | 第2回国際医用生体工学学会<br>（汎太平洋シンポジウム） | 1—7 | オーストラリア |
| 1 | 只野寿太郎 | 佐賀医科大学<br>教授 | 第2回国際健康と生命化学領域における質量分析学会 | 1—8 | アメリカ |
| 1 | 八幡義人 | 川崎医科大学<br>教授 | 赤血球膜および代謝に関する国際シンポジウム | 1—8 | 東ドイツ |
| 1 | 岡田正彦 | 新潟大学医学部<br>助教授 | 国際電子工学学会生体電子工学部門第11回国際会議 | 1—11 | アメリカ |
| 1 | 大西　昇 | 名古屋大学工学部<br>助教授 | 第11回医用生体工学国際会議 | 1—11 | アメリカ |
| 2 | 松本　元 | 通商産業省・工業技術院・電子技術総合研究所　超分子部長 | 生物化学系における波動とパターンに関する国際会議 | 2—5 | ソビエト |
| 2 | 尾辻省吾 | 鹿児島大学医学部<br>教授 | 第24回世界スポーツ医学会議 | 2—5 | オランダ |
| 2 | 作間英一 | 通商産業省・工業技術院・計量研究所<br>量子計測研究室長 | 精密電気磁気測定国際会議 | 2—6 | カナダ |
| 2 | 大城　巌 | 和歌山県立医科大学　中央検査部<br>主任技師 | 国際臨床化学総会 | 2—7 | アメリカ |

| 年度 | 氏　名 | 機関・職 | 会　議　名 | 時期 | 国　名 |
|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 桐　生　昭　吾 | 通商産業省・工業技術院・電子技術総合研究所　基礎計測部 | 応用超電導国際会議 | 2—9 | アメリカ |
| 2 | 第1回極東医用生体工学会議 | | | 2—10 | 東京 |
| 2 | 山　本　徳　則 | 川崎医科大学　医用電子工学 | 超音波血流計測による動脈硬化のメカニズムの解析に関する共同研究（インペリアル大学） | 3—2 | イギリス |
| 3 | 鈴　木　宏　治 | 三重大学医学部　教授 | 第13回国際血栓止血学会 | 3—6 | オランダ　アムステルダム |
| 3 | 屋　形　　稔 | 新潟大学医学部　名誉教授 | 第16回世界病理・臨床病理学会 | 3—6 | カナダ　バンクーバー |
| 3 | 犬　塚　　貴 | 新潟大学医学部　助手 | 第13回国際神経化学会 | 3—7 | オーストラリア　シドニー |
| 3 | 樋　口　哲　也 | 工業技術院電子技術総合研究所　主任研究官 | 国際人工知能会議 | 3—8 | オーストラリア　シドニー |
| 3 | 増　田　俊　久 | 工業技術院電子技術総合研究所　主任研究官 | 第2回　欧州宇宙用電源会議 | 3—9 | イタリア　フィレンツェ |
| 3 | 石　原　　謙 | 国立大阪病院　臨床研究部医用工学研究室　室長 | 第6回世界超音波学会 | 3—9 | デンマーク　コペンハーゲン |
| 3 | 北　風　政　史 | 大阪大学医学部　医員 | 第64回米国心臓病理学会 | 3—11 | アメリカ　アナハイム |
| 3 | 小　澤　敬　也 | 東京大学医科学研究所　助教授 | 第33回アメリカ血液学会総会 | 3—12 | アメリカ　デンバー |
| 3 | 原　田　裕　一 | 東京工業大学大学院　総合理工学研究科 | 第3回北欧超伝導シンポジウム | 4—3 | デンマーク　ナイボルグ |
| 4 | 相　沢　義　房 | 新潟大学医学部　講師 | 国際不整脈アブレーション会議 | 4—5 | アメリカ　ノースカロライナ |
| 4 | 黒　田　新　一 | 工業技術院電子技術総合研究所凝縮物性研究室長 | 第6回コロイドおよび界面科学における磁気共鳴に関する国際シンポジウム | 4—6 | イタリア　フィレンツェ |
| 4 | 八　木　康　之 | 工業技術院電子技術総合研究所　主任研究官 | 第14回プラズマ物理および制御核融合に関する国際会議 | 4—9 | ドイツ　ヴュルツブルク |
| 4 | 小笠原康夫 | 川崎医科大学　講師 | 第14回IEEE医用工学国際会議 | 4—10 | フランス　パリ |
| 4 | 三　戸　章　裕 | 工業技術院計量研究所　主任研究官 | 第15回レーザとその応用に関する国際会議 | 4—12 | アメリカ　ヒューストン |

| 年度 | 氏　　名 | 機関・職 | 会　議　名 | 時期 | 国　名 |
|---|---|---|---|---|---|
| 4 | 中　村　　収 | 工業技術院計量研究所　研究員 | 共焦点顕微鏡と3次元画像処理に関する国際会議 | 5－2 | オーストラリア シドニー |




財団法人 中谷電子計測技術振興財団　年報

8号

平成6年8月1日　発行

発行所　財団法人　中谷電子計測技術振興財団

〒113　東京都文京区本郷一丁目24番1号

本郷MFビル6階

TEL　(03) 5689-3933

FAX　(03) 5689-3936

編集・発行人　伊　藤　健　一

印刷　(有)盛光印刷