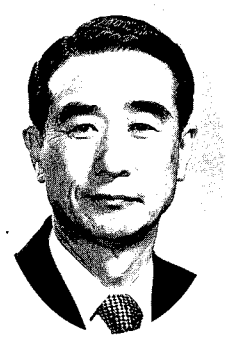
年　報

10　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…… 10
特別講演・宇宙と物質と生命…… 12
平成５年度（第10回）技術開発助成研究成果報告…… 17
平成７年度技術交流助成成果報告…… 72
技術開発に関する研究助成状況…… 83
技術交流に関する助成状況…… 90

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　元大阪市立大学学長・名誉教授
専務理事
橋本禮造　東亜医用電子株式会社　取締役会長
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　取締役
伊藤健一　当財団　事務局長　(兼務)
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名誉院長
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
家次　恒　東亜医用電子株式会社　取締役社長
太田有郷　東亜医用電子株式会社　専務取締役

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、大きな位置づけにある我が国にとって、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は極めて広凡な分野に亘るが、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、平成7年度は技術開発研究助成金の贈呈式を神戸ポートピアホテルにおいて、多数の関係者、来賓を迎えて盛大かつ厳粛裡にとり行った。

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た。

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7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7年度	平成8年2月23日	9件	1.820万円

第12回（平成７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）
植え込み型水晶体温センサによる移植臓器の遠隔期拒絶反応の無浸襲検知に関する研究	辻　隆之	国立循環器病センター研究所 実験治療開発部　部長	２５０
動的画像解析法による生体細胞の同定と個数の迅速測定に関する研究	井口　学	大阪大学工学部 材料開発工学科 助教授	２００
電子計測技術を用いた血液中甲状腺悪性腫瘍特異抗原定量系の開発	須川　秀夫	京都大学大学院工学研究科 臨床生体統御医学講座 講師	２００
多光子過程による紫外高分解能走査型レーザー顕微鏡とその生物学への応用	中村　収	大阪大学大学院工学研究科 物質・生命工学専攻 助教授	２５０
音響学的方法による冠動脈狭窄検出装置の開発に関する研究	松本　博志	東京大学大学院工学系研究科 精密機械工学専攻 教授	１８０
頸の傾斜、回転、および回旋角測定装置の研究開発	岡田　徳次	新潟大学工学部 情報工学科　教授	２００
微小電極法による遊離細胞膜表面電位の測定	野崎　修	近畿大学医学部 臨床病理学講座　講師	１８０
新しいガンマ線用検出器カドニウム亜鉛テロライドを応用した循環・呼吸計測用ポータブル装置の開発	川上　憲司	東京慈恵会医科大学 放射線医学教室　教授	１８０
水晶振動子の電極表面に直接結合する遺伝子組替え抗体の作製と免疫センサーへの応用	小林　淳	三重大学工学部 分子素材工学科　助手	１８０

４．特別講演会

研究助成金の贈呈式と併せて、財団設立10周年を記念して、文化勲章の受賞者で国際的な宇宙開発の権威である東京情報大学小田稔学長を講師として、「宇宙と物質と生命」と題する特別講演会を開催し好評を博した。

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
内藤審査委員長

贈 呈 書 の 授 与

研究計画の発表

特別講演される　小田 稔 学長

記　念　懇　親　会

ご挨拶する家次評議員

ご祝詞をのべられる
佐藤電子機器課振興係長

乾杯の音頭をとられる
三輪理事

ご挨拶する伊藤理事

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7年度は国際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
星　野　高　伸	東京警察病院 外科副医長	第3回国際先端外科手術学会	平成 7年 6月	ドイツ ルクセンブルグ
菅　野　剛　史	浜松医科大学医学部 教授	第11回IFCCヨーロッパ臨床化学会議	7月	フィンランド タンペル
橋　本　琢　磨	金沢大学医学部 教授	第11回IFCCヨーロッパ臨床化学会議	7月	フィンランド タンペル
立　花　博　之	川崎医療短期大学 助手	地中海医用物理生体工学会議	9月 、	イスラエル エルサレム
堀　　原　一	筑波大学名誉 教授	第10回世界心臓ペーシング・電気生理会議	10月	アルゼンチン ブエノスアイレス

2．技術交流研究事業

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、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7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　教授
関　谷　富　男　　鈴鹿医療科学技術大学　医用工学部　医用情報工学科　教授
多　氣　昌　生　　東京都立大学工学部　電子・情報工学　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　　東京大学大学院工学研究科　精密機械工学専攻　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　超分子部長
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７年 ６月24日	人間の感性計測の現状と将来	生命工学工業技術研究所 人間情報部主任研究官 吉田　倫幸氏
平成７年 11月11日	血流と血管内皮	東京大学医学部 医用電子研究施設教授 神谷　暸氏

特別講演

宇宙と物質と生命

東京情報大学学長　小田　稔

宇宙と物質と生命という課題は、これはギリシャあるいはエジプト以来人類が、いつも謎だと思ってきた3つのテーマでございます。

さて、はじめに良くご承知のことと思いますラファェロの絵をお目にかけます。人類がある程度知的なあるいはアカデミックな考え方をするようになった根源と考えられるギリシャ・アテネのアカデミヤの絵でございます。

プラトン、アリストテレス、ソクラテス、ユークリッド、アレキメデスのような人々が見えます。面白いことにアレキサンダー大王のような軍人と申しましょうか、そのような人が時々アカデミヤに来てはいろいろな人たちの話を聞いています。

そういうことが、そもそも我々人類が多少なりとも学問的と申しましょうか思考という事をはじめた根源であろうかと思うわけであります。

すなわち人類が、我々が物を考えようというギリシャ以来の考え方があり、考え方もいろいろまわりくどい無駄な考えをしたこともあるようでありますが、考えてきたテーマが「宇宙と物質と生命」であります。

星空の向こうに何があるのか、宇宙の向こうに何があるのか、そして逆に物質を徹底的に細かく割ってゆくと何があるのか、最後に生命とは何かであります。この3つが常に大きな課題となるわけであります。

まず物質をどんどん細かく分けてゆくとどこにゆくかということをやってみます。多分1ミクロンまでゆくと遺伝子の構造をつくっているDNAとか二重螺旋なりが見えてくる。もっと細かくすると1億分の1センチまでゆくと原子が見えてくる。その原子の真中の原子核を千分の一まで細かく割ってゆくとプロトン（陽子）とニュートロン（中性子）のかたまりである。もっと分けていってプロトンとニュートロンがバラバラとなって来るとその素粒子を更に構成しているものが三つの粒子であることが25年位前に判ってきました。

この構成粒子が多分窮極の素粒子かと思いますが、これをクオーク(QUARK)とよんでいます。

さらにこれを分解することができるかということが今の素粒子物理学者の非常に大きな課題となっています。

さて今度は宇宙の方に行ってみます。我々がいるこの場所からどんどん離れて行ってみますと地球が外から見えてきます。

もっと外にまいりますと太陽を中心とする惑星系に出てきます。これは直径が10^{16}センチメートル、約100分の１光年という大きさのものです。もっと外まで出て光の速度で１万年位走って行くと天の川（銀河）の果に出てまいります。

もっと遠いところまで行くと例えば1,000万年位かけて光が走って行くところまで行くともはや星の大集団ではなくなりましてモヤモヤしたガスになってまいります。

もっと遠くまで光の速度で１億年から10億年位まで走らせたところに行くとそこにはプロトンとニュートロンのモヤモヤしたガスの集団となります。

ここで一つだけめんどくさい話を鵜呑みにしていただきますと、宇宙は常に膨張しております。したがいまして私たちがうんと遠くを見ることは、うんと過去を見ることとなります。膨張するということで距離と時間が逆転します。

宇宙がバラバラになってしまった、つまり光が１億年から10億年かけて走る位のところの宇宙というのは、実は宇宙が出来上がった頃、出来上がって1,000秒から10,000秒たったところなのであります。

もっと過去に遡りますと、例えば10^{-40}秒まで、宇宙が出来かけて時間が発生したその位のところまで行くと、光で走りまして100億光年位のところですが、そこはクオークの海となります。

つまり、物質を窮極に分けていっても、又あるいはどんどん遠くに行っても、いずれもクオークの謎の中に我々は突入するというわけであります。

生命のことは後でお話することとして、当面、宇宙と物質の源は実は同じようなもので、同じようなところで裏側でつながっているということをご了解の上で今から宇宙のお話をしようと思います。

我々が夜空を見ていますと天の川がみえてきます。天の川、星の集団を見ていますと非常に次々と不思議なものが見えてきます。その中の一つで、ブラックホールというのがあります。中性子星があります。これは我々の知っている太陽とか普通の星とはまるで違った種類のものです。

例えばブラックホールというのは星が自分自身の重みで自分の中にめり込んで行くという判ったような判らないのがブラックホールであります。

ブラックホールとか中性子星とかは1940年～1950年頃までは、我々理論物理学者が頭の

中で空想的にまぼろしとして考えられていたものであります。ところが30年前頃から我々が日常相手にすることが出来る対象となってきました。

それがX線天文学、X線の星として姿を現わしたものでございます。

ここでX線天文学のお話を一寸したいと思います。

もともと空からX線が来るぞということを最初に小さなロケットを使って見つけたのが私がアメリカに居た頃の恩師ブルノーロッシーという人でございます。

X線は分厚い空気を通しませんので地球の外から来るX線は地表では見つけられません。したがってロケットで空気の外に出る必要があります。ブルノーロッシー先生がX線のカウンターで見ていると、空がいやに明るいということに気がつきました。

そのとき明るく輝いていたのがサソリ座であります。サソリ座から何か来ている。X線がぼやっと拡がっているのがX線の星であろうから、何とか星か雲か見わける手段はないかということでした。

そこで思いついたのが、スダレのような、2枚のスダレのようなものを合せて、それで星を見て、星がチカチカするのを見るということでした。ロッシー先生はこれは京都の宿で見たスダレだねと大喜びでした。私がスダレのような装置をロケットにのせてチカチカするのが判りまして、これで星だなということが判りました。

星であるならばどの位小さいのだろうか、もう一つは、星であるならばそこに本物の光の望遠鏡を向けて見たら何かいないかということになりました。

そこでデンマークの国宝といわれたストレムグレン先生に相談したり、いろいろ探して行ったところ、X線の星が実はブラックホールあるいは中性子星であるということが判りました。

中性子星というのは、100km位の大きさの太陽を数kmまで押し縮めてまいりますと大変な密度になります。そういう星のことを中性子星といいます。

中性子星あるいはブラックホールに外からプラズマがズーツとふりかかってきますと、それがどんどん縮められて輝いてX線を出す、そういうのがX線星の正体だということがこのへんから数年経って判ってきたのであります。

1987年2月5日、日米英で作りあげた人工衛星をミューロケットでX線観測のために打上げたことがあります。これは〝ぎんが〟と名付けられた衛星です。

それからわずか3週間たらずで2月23日に大マゼラン星雲のはずれで星が急に輝きだしております。

星がこのように輝きだすことを超新星（スーパーノバー）といいます。

星が死にかけるときに、大爆発を起こします。

人間が歴史というものを記録しはじめてから約3,000年の間に10回程星の爆発がおきていることが記録されています。日本人にとって最も古い記録に残るものは、1054年に牡牛

座という星の側で爆発した星であります。それは藤原定家という歌人が明月記というエッセイの中にその記録を残しております。

この1987年２月23日爆発した星はスーパーノバー（SN1987a）という星であります。

その時に地球上にあってひょっとしたら星の爆発を見ることが出来るかも知れないと思われる人工の装置が３つありました。

１つは日本の人工衛星〝ぎんが〟であります。１つはソ連の宇宙基地にのっかっていたドイツのクワントという装置があります。

もう１つは神岡鉱山の地下1,000米に在った3,000トンの水タンクであります。

これは東京大学の物理教室の小柴教授の研究集団が作ったものであります。

今の素粒子論ではプロトンが多分10^{33}年位の寿命で消えて無くなるかもしれないという予想があります。その時にパッと光を出す。そこで小柴教授達は１年に１回位は光を出すかも知れないということを考え出しました。プロトンが10^{33}個入っているような大きな水タンクならば、この水タンクは誰も予想していなかった超新星からニュートリノが飛んでくればチカッと光を出すかも知れないのです。ニュートリノというのは、われわれが学生の頃絶対に見つからないという粒子でありますが、この水タンクの中でチカッと光を出すかも知れないというのがほんとうに２～３秒の間に11個チカチカと光ったのです。

こういうふうにしてはじめて大型の水のカウンターで、神岡鉱山で見つかる筈のないといわれたニュートリノが見つかったということで大騒ぎとなりました。

現在は神岡鉱山で５万トンの装置を作っております。

さて、もっとどんどん遠い処に行くとどうなっているか、何が起きているか。天の川は１千億個の星が集まっている集団でありますが、一様に散らばっているのではなく、私達はこれを空の万里の長城といいますが、固まったり泡になったりしているわけであります。おそらく宇宙が最初に出来たときに、何かゆらぎのようなことがあって今のようになっていると想像されます。

次に生命の話をいたします。

ETという映画をご記憶かと思います。

地球以外に人類に匹敵する、あるいはそれ以上の高度の文明があるのか、ETという生物が地球にやって来るという話があります。

アメリカのプエリトリコという島の山間の谷にパラボラアンテナを設けた天文台が、どこからか変な電波が来ないかと探っています。この５年間に宇宙のどこからか、自然現象とは思えない変な信号が４回位来ています。これがETだとは決して云っていませんが、こんなお話があることをご紹介しておきます。すなわち、地球の外に生命があるかどうかは、生命の起源という根源的な問題に関わる事なのであります。

さて、皆様ご存知と思いますが脳の研究の第一人者で伊藤正男先生という研究者がおら

れます。

伊藤先生は人の心も脳の機能の一つであると思っておられるようです。

伊藤さんと私とは理化学研究所で一緒におりましてお互に質問し合ったり論議しあったりしていました。

私の夢は、一体人の心は物理の計測にかかるのかという質問でございます。

もっと夢を見るならば、例えば人が高度な精神活動をやっている。音楽をやっている、言葉を考えているときに、脳の中を覗くことが出来ますかという問題であります。例えば脳が働くとカルシウムが流れ出るとか、そういうことを見ることが出来るだろうか。非侵襲というお話がありますが、脳波とか脳磁でもいいですが、非侵襲的に頭にプローブをつけて非常に小さなテレメーターで遠方から見ながら、いろいろの事をやれれば面白いという夢を画いているところでもあります。

これらが物理屋としての私が今関心をもっている問題であります。

大変時間が長くなりましたがご静聴ありがとうございました。

講　師　略　歴

大正12年２月24日	札幌市で出生
昭和19年９月	大阪帝国大学理学部物理学科卒業
59年１月	文部省宇宙科学研究所長
63年４月	理化学研究所理事長
12月	日本学士院会員
平成４年10月	ローマ教皇庁アカデミー会員
６年４月	国際高等研究所所長
７月	東京情報大学学長
６年	ヨーロッパアカデミー会員

昭和50年６月	日本学士院賞・恩賜賞
61年11月	文化功労者
平成３年６月	マーセルグロスマン会議賞
５年11日	文化勲章

平成５年度（第10回）
技術開発助成研究成果報告

散乱光による粒子計測を用いた血小板凝集能測定器の開発 …… 18
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 …… 24
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 …… 33
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 …… 40
キャピラリー電気永動法によるアポトーシス時の断片化した
ＤＮＡの測定 …… 45
骨格筋の粘性・弾性計数計測システムの開発と収縮特性評価
への応用 …… 48
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 …… 52
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 …… 58
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 …… 63
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画
する技術 …… 66

顔写真は研究責任者です。

散乱光による粒子計測法を用いた血小板凝集機能測定器の開発

研究責任者　山梨医科大学臨床検査医学　助教授　尾崎由基男
共同研究者　山梨医科大学臨床検査医学　助手　矢冨裕
山梨医科大学臨床検査医学　教務職員　佐藤金夫

1．序言

血小板は血栓止血に重要な役割をはたしており，血小板数が減少している場合や血小板機能異常症では重篤な出血傾向を示すことが多い。一方，近年糖尿病，心筋梗塞，脳血管傷害などの血栓形成性疾患が増加しつつあるが，血小板は病的血栓形成の原因の一つと考えられ，血小板機能の抑制作用を示すとされる薬剤が次々と開発されている。このように血小板機能が重要な役割を果たすことが推定される疾患において，血小板機能を測定することは臨床上有能な情報を与えると思われる。

2．従来の血小板凝集計の弱点

血小板の生体における最も基本的な機能としては，粘着と凝集が起きることである。血小板同士の付着の状態を判定する血小板凝集能は，この基本的な現象を定量的に測定する方法として最も普及している。血小板凝集能の検査法として，臨床的に広く行われているのは，血小板浮遊液の光透過性を測定し，血小板凝集の程度を測定する吸光度法である。吸光度法は，1962年Born等により考案された方法であるが，それまで簡便で定量性をもつ血小板機能測定法がなかったためか急速に広まり，この方法はこの30年間広く臨床応用されてきた[1,2]。しかし，最近では血栓形成傾向を示す疾患の患者の診断，治療の判定に，どの医療施設でも血小板機能検査は余り行われなくなってしまった。患者の病態，治療経過などの臨床像と血小板凝集能の結果が異なることが実証されてきたからである。

血小板浮遊液の光透過性の変化を用いた血小板凝集能測定法の最大の難点は，血小板凝集塊の形成と光透過性の相関が悪いことである。例えば，adenosine diphosphateやエピネフリンなどの血小板凝集刺激物質をPRPに加えると，20秒後には単一血小板の約70%が消失し，凝集塊の形成に関与していることが粒子計測法で証明されているが，光透過性でみるとほとんどこの時期は変化が認められない[3]。また，刺激後40秒から60秒以降は単一血小板の数は減少しないのに，光透過性は4，5分後まで変化する[4]。このように，光透過性（吸光度）の変化は凝集の有無を示すのではなく，小凝集塊が大凝集塊になるときに起こるのである。実際，顕微鏡で凝集塊の大きさを確認すると，数10個の血小板からなる凝集塊が多数形成されてもPRPの吸光度は変化せず，数千個の血小板からなる巨大凝集塊が形成されはじめて，吸光度が低下する。さらに，光透過性を用いた血小板凝集能測定では血小板凝集が欠如していた症例でも小凝集塊ができていたことが明らかにされ，やはり吸光度法は小凝集塊の形成を検出できないことが示された。

生体内では，血管病変部位における小凝集塊の形成が重要であり，また生体内で血小板を活性化する生理的血小板活性化物質の濃度は低いと思われる。PRPで大凝集塊を形成させるような強い血小板刺激物質に暴露することはまず生体内ではないであろう。血栓形成傾向を示す患者において，血小板が弱い刺激により小凝集塊を形成しやすいか，つまり血小板が活性化されやすいかどうかを判定することが臨床的に重要なのであるが，吸光度法ではこの点は判定できない。

吸光度法を用いた血小板機能測定法の欠点をふまえ，異なる方法で血小板凝集能を測定する試みが行われてきた。血小板浮遊液中に浸した二つの電極間に血小板の凝集塊がつくことを電気抵抗の変化で検出するインピーダンス法[5]，また粒子の大きさをコールターカウンターで測定することで血小板凝集塊，または凝集に関与しない血小板数を算定する粒子算定法があるが[6]，前者は，血小板凝集の初期状態の判定が困難であることなどにより，また後者は，手技が煩雑であることなどよりまだ臨床的

に利用されている場合は少ない。

3．散乱光を用いた血小板凝集測定法の開発

そこで我々は前方散乱光による血小板凝集塊の検出を試みた。血小板より大きなサイズの粒子からの散乱光は，その径の自乗に比例し増加する[7,8,9]。この原理はすでに，flow cytometer (fluorescence-activated cell sortor, FACS)にて使用され，リンパ球，単球，赤血球，血小板等をそのサイズで分別するのに有用であることが知られている。血小板凝集塊は，細いノズルを通したり希釈しただけで影響を受ける可能性があり，FACSと同じ測定系を使用できない。そこで，通常の凝集計と同様な条件で血小板凝集をおこさせ，凝集塊よりでる散乱光を検出することにした。すなわち，円柱状のガラスキュベットに血小板浮遊液をいれ，37℃に保温しながらスターラーで攪拌する。半導体レーザー光を集光レンズにて約50μm幅のバンド状の光束にしたものをその血小板浮遊液の外側縁近傍に照射した（図1a)。(吸光度の変化を用いた血小板凝集計では光束をPRPの中心部に照射するが，散乱光を用いる場合は多重散乱をできる限り避けるため外側縁に照射したほうが望ましい。)多重散乱により凝集塊より出る散乱光が減弱するのを防ぐため，顕微鏡の対物レンズを応用した光学系により，光束のあたる部分にある約40×30×160μmの直方体8個に存在する血小板よりでる散乱光を測定した(図1b)。血小板数20万／㎣のPRPを用いると，一個の直方体あたり40個の血小板が存在する計算となり，合計320個の血小板よりでる散乱光を測定していることになる。散乱光は，光軸より約45°方向にて測定し，10μsecごとの散乱光強度を1カウントとした。図2に，オッシロスコープ上に現れた散乱光強度の変化を示す。血小板刺激剤投与前は，散乱光強度は低いものがほとんどであるが，刺激後は散乱光強度の大きいものが増加していることがわかる。単一血小板よりでる散乱光は

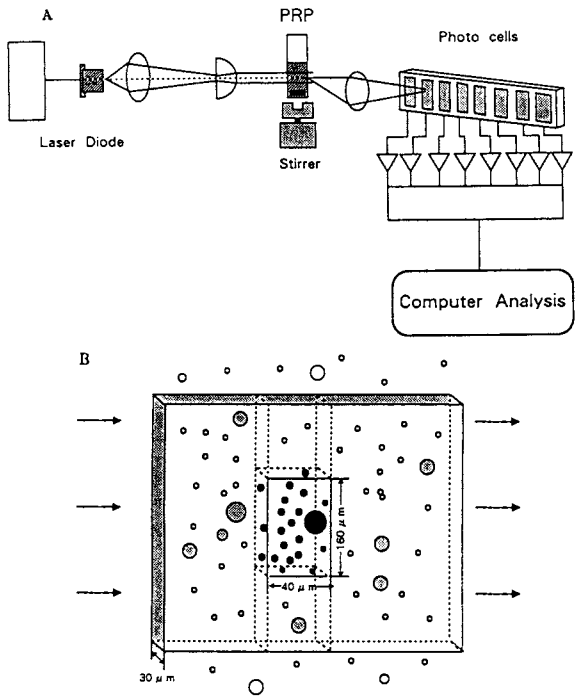


図1　散乱光を用いた血小板凝集能測定計の概要

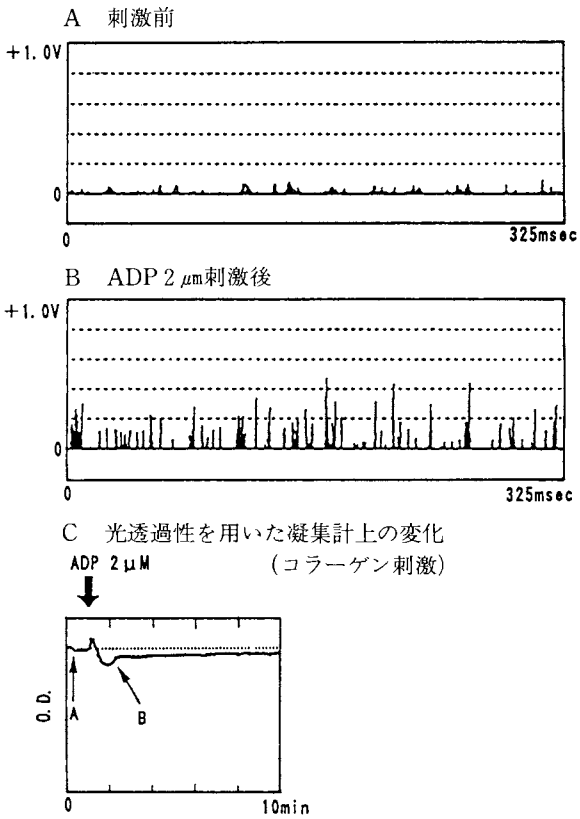


図2　オッシロスコープで観察した血小板凝集塊由来の散乱光

ほとんどが0.2V以下であり，0.2V以下の散乱光強度はバックグラウンドとして除去した。EGTAおよびRGDペプチドを用いて，この条件では，凝集を伴わない血小板の形態変化による散乱光強度の変化は検出しないことは確かめた。10秒ごとの散乱強度とそのカウント数を積算し，X軸に散乱強度，Y軸にカウント数，Z軸に時間経過を示したものが図3aに示した三次元グラフであり，血小板凝集にともなう散乱強度の変化がよくわかる。

視覚的にはよい一方，三次元グラフは定量的な比較が困難である。そこで，0.2V-2Vまでの散乱強度の総和(カウント数×散乱強度)と，2V以上の散乱強度の総和を用いた2次元グラフ（図3b）でも表示できるようにし

た。

血小板凝集塊のサイズ，数と散乱光強度がよい相関を示すことは，偏光顕微鏡下の判定及び血小板粒度分布計による凝集塊の測定により確認した。0.2V-2Vの強度を持つ散乱光は，主として2-100個程度の大きさの血小板凝集塊より発生し，2V以上の散乱光強度は，100個以上の大きさの血小板凝集塊よりでることが推測された。

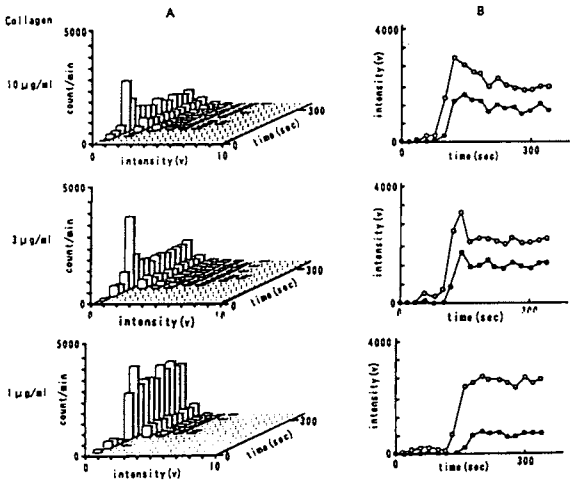


図3　散乱光を用いた血小板凝集の測定データ
A　散乱光を用いた血小板凝集の経時変化を散乱強度(intensity)の頻度分布(count/min)で示した三次元グラフ。x軸は散乱強度，y軸は頻度，z軸は時間経過を示す。
B　Aのグラフを総散乱強度(白丸)及び大凝集塊を示すと思われるつよい散乱強度(黒丸)の経時変化で示した二次元表示。

4　従来の光透過性を用いた血小板凝集計と，新しい散乱光を用いた凝集計の比較

次に，この新しい血小板凝集能測定装置と，従来の透過光を用いた血小板凝集計の比較をした[10]。すなわち健常人20名につき種々の濃度のエピネフリン，ADP，およびコラーゲンを用いて血小板凝集を測定し，二つの方法の相関を検討した。エピネフリン凝集は，従来の透過光を用いた血小板凝集測定では，健常人でもしばしば凝集が検出できず，血小板凝集能の正常異常の判定が困難な刺激剤とされている。我々の検討でも従来の凝集計では，高濃度のエピネフリンを用いても血小板凝集が認められない症例が多く存在した。一方，それらの検体を散乱光を用いた血小板凝集計で測定すると，小凝集塊に由来すると思われる低い強度の散乱光はかなり発生しているが，大凝集塊より発生する大きい強度の散乱光が認められなかった。つまり，従来の方法ではエピネフリンで血小板凝集が認められない健常人でも血小板活性化は十分に起きており，小凝集塊ができているが，大凝集塊に発展しないため，従来の光透過性を用いた機械では認識できなかったことが示唆される。

従来の血小板凝集計でエピネフリン凝集が認められる検体は，散乱光を用いた凝集計で強度の大きい散乱光を生じ，大凝集塊の生成が起きていることが示された。一方，低濃度のエピネフリン刺激においては二つの方法にかなりの差があった。すなわち，光透過性を用いた血小板凝集計では変化をほとんど認めない場合でも，散乱光を用いた血小板凝集計は小凝集塊に由来すると思われる低い強度の散乱光の発生を検出し，血小板が活性化されていることが判定できた(図4)。これらの結果より，散乱光を用いた血小板凝集能測定計は，従来の凝集計では判定できないような軽度の血小板活性化状態を感度よく判定できることが示唆された。

ADPやコラーゲンを用いた場合もほぼ同様であり，従来の光透過性を用いた血小板凝集計で凝集が認められる場合は，散乱光を用いた方法では大凝集塊に由来する散乱強度の大きい散乱光が生じた。しかし，より低濃度の刺激剤を用いた場合，散乱光を用いた凝集計のみが血小板の活性化を検出することがしばしば認められた。このように，ADPやコラーゲンを用いた場合でも散乱光を用いた血小板凝集計の感度のよさが裏付けられたわけである。図5に従来の光透過性を用いた血小板凝集能測定と，散乱光を用いた凝集能測定の相関を示す。

5　散乱光を用いた血小板凝集計により明らかにされた現象

散乱光を用いた血小板凝集能測定によりそれぞれの刺激剤に特徴的なこととして，次のような結果が判明した。エピネフリンによる血小板凝集では，まず散乱強度の低い散乱光のみが発生する。しばらくして散乱強度のより大きい散乱光の発生するが，それに時期を同じくして散乱強度の低い散乱光は減少する。このことより，エピネフリン凝集では，まず小凝集塊ができ，30秒より2分間後に小凝集塊が癒合して大凝集塊が生成することが推測される。いっぽう，コラーゲンによる血小板凝集では刺激直後より小凝集塊と大凝集塊が生成することが示唆された。また従来の凝集計ではADPにより一次凝集のみ起きる場合は，散乱光を用いた凝集計で判定しても小凝集塊に由来する散乱光まですべて消失し，低濃度ADPによる刺激では血小板が完全に解離することがあることが確認された。エピネフリンその他のこれまで検討した刺激剤ではこのような現象は認められず，軽度の小凝集塊が形成されるとそのまま持続する。

従来より，アスピリン等のthromboxane A_2の生成を阻害する物質がエピネフリン凝集を抑制することよりエ

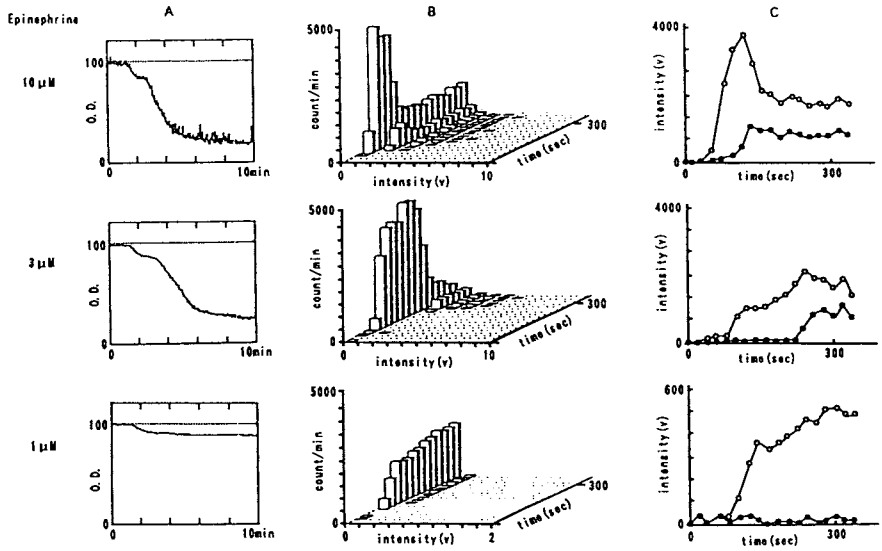


図4　エピネフリンによる血小板凝集

A　吸光度法。

B　散乱光を用いた血小板凝集の経時変化を散乱強度(intensity)の頻度分布(count/min)で示した三次元グラフ

C　Bのグラフを総散乱強度(白丸)及び大凝集塊を示すと思われるつよい散乱強度(黒丸)の経時変化で示したもの。

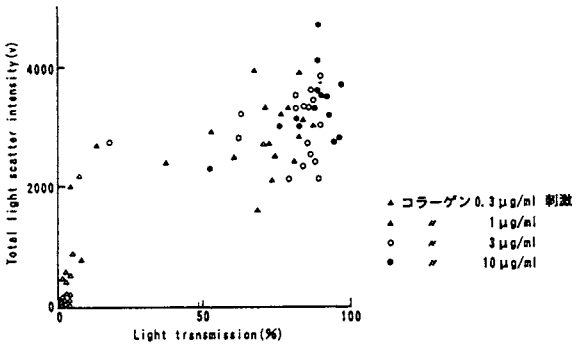


図5　光透過性を用いた血小板凝集測定と，散乱光を用いた測定の相関。コラーゲン凝集

△コラーゲン　0.3μg/mℓ刺激

▲　1μg/mℓ

○　3μg/mℓ

●　10μg/mℓ

ピネフリン凝集にthromboxane A_2が重要であるとされてきた。また，血小板内のcAMP濃度をあげるとエピネフリン凝集が抑制されることもしられている。一方，thromboxane A_2産生の抑制と細胞内cAMP濃度増加によるエピネフリン凝集抑制にどのような差異があるかはよく判明してない。そこで小凝集塊，大凝集塊に由来すると思われる散乱光を別々に判定できる特徴を生かし，散乱光を用いた凝集計でエピネフリン凝集に対する作用

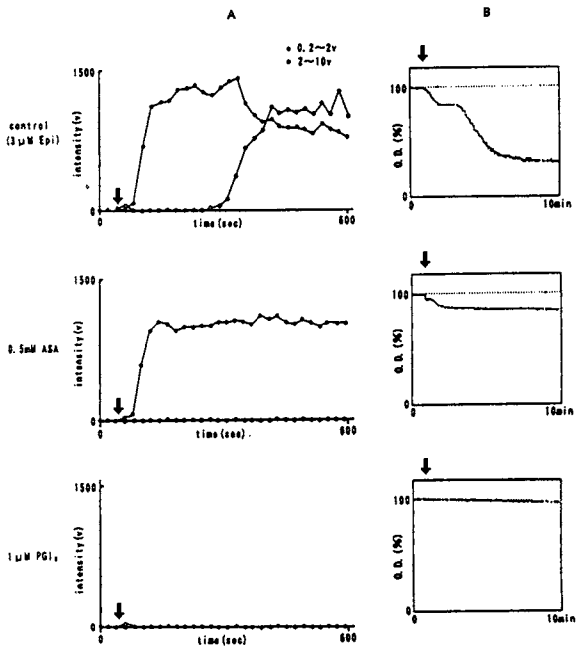


図6　エピネフリン凝集に対するアスピリン(ASA)及びprostaglandin I_2 (PGI_2)の作用

A：散乱光を用いた血小板凝集の二次元表示

B：光透過性を用いた血小板凝集のデータ

を判定した[11]。アスピリン，thromboxane A_2のreceptor antagonistであるONO-3708，やS-145の効果をみると，大凝集塊の生成は抑制するものの，小凝集塊の生成は全く影響を受けなかった。アスピリンを用いてエピネフリン刺激における大凝集塊の生成を阻害した後に，低濃度のそれ自身では凝集を起こさない濃度のU-46619 (thromboxane A_2 analogue)を加えると大凝集塊が形成された。これらの結果より，thromboxane A_2はエピネフリンによる血小板の初期の活性化には関与せず，小凝集塊が大凝集塊に癒合する過程に影響を与えることが示唆された。つぎに，細胞内cAMPを増加させるdibutyryl cAMP 1 mM，またprostaglandin I_2 1 μM効果を見たが，これらの薬剤はエピネフリンによる大凝集塊の生成のみならず，小凝集塊の生成も完全に抑制した（図6）。このように，これまでの光透過性を用いた血小板凝集計ではほぼ同様な結果を示す薬剤も，新しい散乱光を用いた凝集計ではその差異が検出できることが判明した[12]。

6 糖尿病患者の散乱光による血小板凝集能

インシュリン非依存性糖尿病患者のPRPを10分間攪拌すると刺激剤なしでも小凝集塊が生成され，いわゆる自然凝集がおきる。自然凝集は健常人には見られなかったが，糖尿病患者において約40%に観察され，健常人に比較して優位な差が認められた（$P<0.01$）。従来の吸光度法では両者において差は認められなかった。また糖尿病性網膜症を合併している患者では自然凝集が強く起きる傾向があり，その関連性が強く示唆された。また，網膜症を有していながら自然凝集のみられなかった例では，抗血小板薬を投与されている患者が多く含まれていた。このような傾向は，糖尿病性腎症や神経障害を有する患者においても同様であり，本装置で測定された自然凝集は糖尿病患者の体内において血小板が活性化されやすい状態にあることを示唆すると思われる。

7 結語

現在，この方法を用いて臨床検体の血小板凝集測定を進めている。従来の吸光度変化を用いた血小板凝集測定法と比較しはるかに低濃度の血小板活性化物質に対する反応を認識でき，これは小凝集塊の検出能が優れているためと思われる。特に，生理的血小板凝集物質として生体内で病態の発生に重要な役割をはたしているとされるADP，エピネフリン，低濃度コラーゲンを用いた場合，従来の方法では反応が認められないことや，反応があっても定量的に判定するのが困難な症例にしばしば遭遇したが，新たな散乱光を用いた測定法はこれらの刺激物でも血小板は小凝集塊を形成していることが判定できる。このように低濃度の刺激剤による血小板活性化が判定できることは，血小板機能の亢進している症例がより感度高く検出できることを示唆し，臨床上有用と思われる。また，これまでの吸光度を用いた測定では吸光度の変化という一つのパラメーターしか与えなかったが，散乱光を用いた血小板凝集能測定計は，散乱光の強度とその分布がわかるため，小凝集塊と大凝集塊の形成を別個に判定できる。これにより，コラーゲン凝集は早期より大凝集の形成が起きることや，健常人にかなりの頻度で存在した吸光度法でエピネフリンによる凝集が認められない例では，小凝集塊の形成は正常に起きるものの大凝集塊が形成されないことが明らかになった。

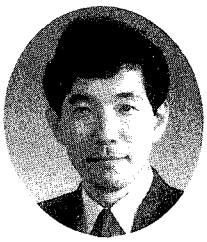
血小板凝集能をより感度高く，詳細に検討できるこの方法の開発により，血小板活性化のより基本的な検討が進歩し，また臨床上の血小板凝集能の有用性が高まることが期待される。

文献

1) Born GVR: Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. Nature 194: 927～929, 1962
2) Born GVR: Observations on the change in shape of blood platelets brought about by adenosine diphosphate. J Physiol 209: 487～511, 1970
3) Kitek A, Breddin K: Optical density variations and microscopic observations in the evaluation of platelet shape change and microaggregate formation. Thrombos Haemostas 44: 154～158, 1980
4) Gear RL. Lambrecht JK: Reduction in single platelets during primary and secondary aggregation. Thrombos Haemostas 45: 298, 1981
5) Ries H, et al: Critical evaluation of platelet aggregation in whole human blood. Am J Clin Pathol 85: 50～56, 1986
6) Nichols AR, Bosmann HB: Platelet aggregation: Newly quantified using nonempirical parameters. Thrombos Haemostas 42: 679～693, 1979
7) Brusting A, Mullaney PF: Differential light scattering from spherical mammalian cells. Biophys J 14: 439～453, 1974
8) Loken MR, et al: Cell discrimination by multiangle light scattering. J Histochem Cytochem 24: 284～291, 1976
9) Mullaney PF, et al: Cell sizing: A light scattering photometer for rapid volume determination. Review Scient Instru 40: 1029～1032, 1969
10) Ozaki Y, et al: Detection of platelet aggregates with a particle counting method using light scattering. Anal. Biochem. 218: 284～294, 1994

11) Satoh K, et al: Factors that affect the size of platelet aggregates in epinephrine-induced activation: a study using the particle counting method based upon light scattering. Thromb. Res. 81 : 515~523, 1996
12) Qi R, et al: Intracellular levels of cAMP and cGMP differentially modify platelet aggregate size in human platelets activated with epinephrine or ADP. J. Cardiovascnl. Pharmacol. in press, 1996

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



研究責任者：東北大学工学部電気工学科助教授　金　井　　浩
共同研究者：東北大学工学部電気工学科　教授　中　鉢　憲　賢
東北大学医学部第一内科　助教授　小　岩　喜　郎

1．まえがき

高齢者社会の到来，食生活の欧米化に伴い動脈硬化症の増加が問題となってきている。動脈硬化の進展による血管硬度の増加，弾力性の減少は，血管内腔の狭小化や閉塞の原因であり，動脈硬化はその末期症状として心筋梗塞，脳梗塞などの重篤な疾病を引き起こす。これら疾病は，現在我が国の死因の過半数を占めており，癌と並んで死亡の主要な原因となっている。したがって，動脈硬化症の予防・治療のため，30代以前の早期段階にみられる無兆候性動脈硬化診断法，個人個人の経時的変化の計測法，治療による退縮の監視技術などが必要となってきている[1]。

動脈硬化とは，動脈の肥厚，硬化，機能低下を示す動脈病変の総称であり，病理学的には，細小動脈硬化・中膜石灰化・粥状硬化の３つに大別される。臨床学的に最も重要なのは粥状硬化であり，初期には数mm～数十mmの脂肪斑や線維斑が動脈壁上に点在し，後に粥腫として発展，壁全体に広がる[2]。動脈硬化の早期診断のためにはこの脂肪斑，線維斑の特定が必要となる。

動脈硬化の従来の診断法としては，(1)動脈硬化発症の危険因子とされるコレステロール値・血圧・喫煙・尿酸値などから診断する間接的な方法，(2)血管内視鏡カテーテルを動脈内に直接挿入することにより病変部位を特定する方法，(3)造影剤を使用する造影Ｘ線CTや核磁気共鳴(MRI)による画像診断法，(4)血管内を伝搬する脈波の速度を測定する脈波速度法などがある[3]。(1)は直接的な動脈硬化診断の指標にするのは難しい。(2)は病変の特定は容易ではあるが，観血的な手法であり患者に大きな負担が懸かる。(3)は非観血的ではあるが，造影Ｘ線CTは低侵襲，またMRIは１回の検査時間が長い，狭い遮蔽された部屋での検査による精神的ストレス，高額な検査費用などの問題がある。つまり，(2)，(3)は動脈硬化の経時的変化をみる反復診断には不向きである。(4)は，非侵襲的で患者の負担にはならないが，心臓から股動脈までの動脈硬化の診断しかできず，脂肪斑や線維斑を特定する早期診断は不可能である。したがって，早期の無兆候性動脈硬化の診断が可能で，かつ，病変の経時的変化を観察するための反復診断が容易な新しい診断法の開発が望まれている。

本研究は，動脈硬化の非侵襲的早期診断が可能となる新しい超音波計測・診断法と装置の開発を目的としている。本研究で提案する動脈硬化診断法では，測定に超音波を用いているので，患者への負担が少なく，反復が容易な非侵襲的診断が可能である。また，動脈内を伝搬する脈波の速度を数mm～数十mmの局所で測定するので，脂肪斑や線維斑を特定することが可能となり，早期の無兆候性動脈硬化の診断に有効となるものと考える。

本測定の測定対象である脈波と脈波速度について説明する。心臓の収縮弛緩運動に伴って左心室から律動的に駆出される血液によって発生し，血管内を伝搬する圧力波を脈波（pulse wave）という。その伝搬速度である脈波速度（pulse wave velocity: PWV）は，血管壁のヤング率E，血管の半径r，壁厚h，血液の密度pを用いて，

$$PWV=\sqrt{\frac{Eh}{2rp}} \tag{1}$$

と表される（メーンズ・コルテヴェークの式）。この式において，同じ弾性率Eからなる管においても，壁厚hと管の半径rの比h/rが小さいと柔らかく，大きいと硬くなるため，構造体としての管の硬さはEh/rで決まる。したがって，脈波速度と血管の硬さには大きな関係があり，血管内を伝わる脈波の伝搬速度を測定することにより動脈硬化が診断できる[4)~6)]。

次に従来の脈波速度法[7)~11)]と本研究で開発した局所脈波速度法の比較を行なう。従来の脈波速度法と本手法

の測定方法の模式図を図1に示す。従来の手法も本手法も動脈の2点間における脈波の伝搬時間を求め，2点間の距離をその伝搬時間で割ることにより脈波速度を算出しているという点では同じである。

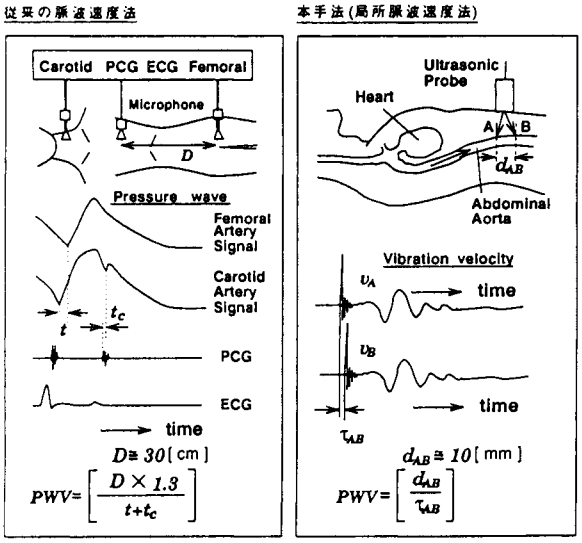


図1：従来の脈波速度法（左図）と本研究で開発した局所脈波速度法（右図）の比較

従来の手法では，マイクロフォンを用いて頸動脈波，股動脈波，心音を同時に測定し，心臓から股動脈までの脈波の伝搬遅延時間$t+tc$を求めている。また，心臓から股動脈までの動脈の長さは，心臓から股動脈計測部の直線距離Dに大動脈実長算出のための解剖学的補正値1.3を掛けたものである。

以上より，心臓から股動脈までの脈波速度は，

$$PWV=\frac{D\times 1.3}{t+t_c} \tag{2}$$

で求まる。

従来の脈波速度法では，(1)マイクロフォンを用いて測定を行なっているので，測定波形が低周波成分しか持たなく，空間分解能が低い，(2)動脈が体表近くにある頸動脈や股動脈でしか測定できなく，測定部位が数十cm離れた2点になる，(3)上記2つの理由により心臓と股動脈までの平均的な脈波速度，つまり平均的な動脈の硬化度しかわからない，などの問題点があり，動脈硬化の早期診断には不向きである。

それに対して本手法では，(1)超音波プローブを用いて動脈壁上の微小振動を高周波成分まで測定している[12)~13)]ので，空間分解能が高い，(2)体表から15cm以内にある動脈ならば，ほぼ測定可能であり，測定部位に制限が少ない，(3)上記2つの理由から動脈壁上数mm～数十mm間の局所における脈波速度が測定可能[14)~16)]となるので，局所の動脈硬化度がわかる，などの特長があり，動脈硬化初期にみられる脂肪斑や線維斑の特定に有効なものと考える。

これまでにも，1つの超音波プローブで動脈壁上の2点の振動計測を行ない，脈波速度を算出する方法が提案されている[17)]。しかしながら，この方法は血管壁からの超音波エコーの位相を追従するゼロクロス追従法に基づいた変位計測であり，壁上振動の計測可能な周波数帯域は十数Hz以下である。また，測定2点間の伝搬遅延も時間領域で求めている。それに対して本局所脈波速度法では，超音波ドプラ法の原理に基づいて，動脈壁上2点の微小振動を速度の次元で計測しているので，計測可能な周波数帯域は数百Hz以上となる[12)~13)]。さらに，脈波の伝搬遅延は，周波数領域において測定2点間の伝達関数の位相の傾きから求めている。したがって，本手法の方がより空間分解能の高い，局所における計測が可能となる。

2　局所脈波速度計測のための超音波計測法の開発とそのシステムの構築

2．1　セクタ型超音波プローブを用いた超音波ビームの2方向制御法の原理

超音波診断装置は，体内に照射した超音波の反射を利用して臓器などの断層像を得る画像診断機器で，X線のような被曝がなく繰り返しの検査が可能，他の画像診断機器と異なり動画像で診断できるなどの利点があり，医用診断に広く用いられている[18)]。入射超音波にはRFバーストパルスが用いられており，体内臓器の境界などで反射され戻ってくる超音波エコーの振幅を輝度に変換することにより超音波画像を構成する。この際，超音波パルスを送信してから反射して戻るまでの時間が生体内の深さに対応する。超音波画像には，体内を走査し二次元断層像を得るB (Brightness)モード表示と，一方向にのみ超音波ビームを送信し，横軸を時間，縦軸を深さで表示し，臓器の動きの時間変化を捉えるM (Motion)モード表示がある。

超音波の送受信を行なう超音波プローブとして，本計測ではセクタ型超音波プローブを用いている。その動作原理図を図2に示す。このプローブにより行なわれるセクタ走査は，体表の1点から扇状に生体内を走査するもので，表在の骨，ガスや肺等を避けて，限られたエコーウィンドからの走査が可能なことの他に，自由に操作面の角度が変えられること，深部での視野が広いことなど，大きな特徴を持っている[19)]。セクタ型プローブは，96個の幅の狭い圧電素子からなる振動子を一直線に等間隔で配列したプローブであり，各素子1個1個には遅延線が取り付けられている。各々の振動子に適当な遅延時間を設けてほんの少しの時間遅れをもって順次駆動すると，斜め方向に超音波波面が合成され，ある角度をもってビー

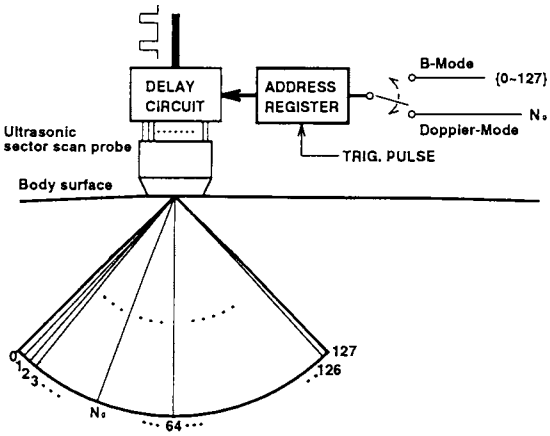


図２：セクタ型プローブの動作原理図

ムが放射される。このようにして，セクタ電子走査では通常±45°の視野角を得る[20]。

通常のセクタ型プローブは，128個の方向から１方向を選択して超音波ビームを送信することが可能である。それぞれの方向は診断装置内で０から127の番号で認識されている。図２のように，N_0番の方向にビームを送信する場合，超音波ビームの送信トリガパルスに同期して，番号N_0がアドレスレジスタを介して遅延回路に入力される。その遅延回路でプローブ内の配列振動子それぞれを駆動するタイミングを遅延させて，N_0方向に超音波ビームを送信する。

セクタ型超音波プローブの動作原理に基づき，図３(a)に示すように，外部から２点A，Bの方向のビーム番号N_A，N_Bを指定できる回路を製作した。その外部回路を超音波ビームの送信トリガパルスと同期して駆動し，超音波ビームの送信間隔T（パルス繰り返し周期）ごと２つの番号N_A，N_Bを交互に診断装置に入力できるようにした。これにより，１つの超音波プローブで２点A，Bの方向に超音波ビームを送信することが可能となる。さらに，図３(b)に示すように，それらの受信波形をトリガパルスごと交互に解析することにより，点A，Bそれぞれにおける微小振動波形$v_A(t)$，$v_B(t)$を求めることができる[15]。

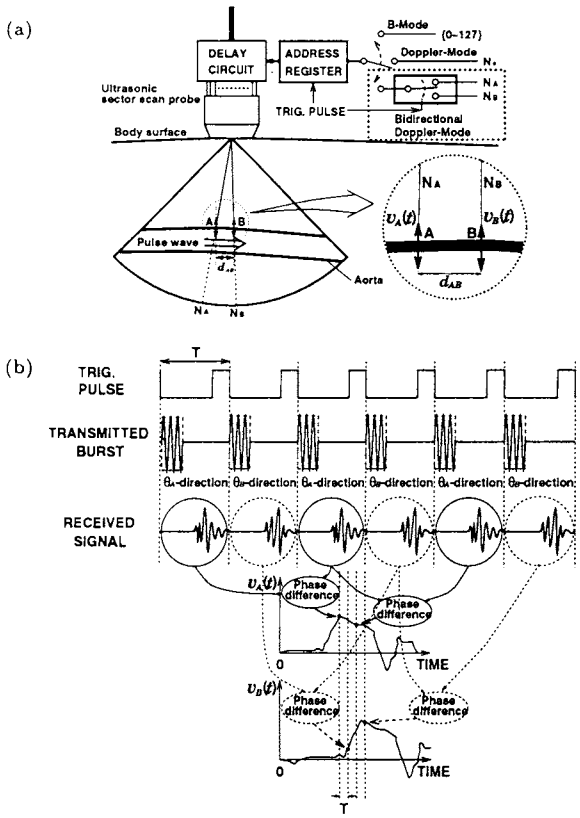


図３：超音波ビームの２方向制御による動脈壁上２点A，Bの微小振動の測定図

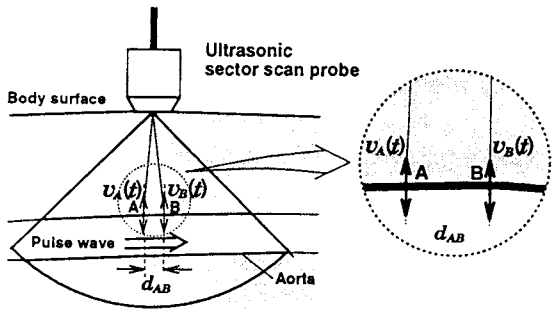


図４：大動脈壁上２点における微小振動波形の測定図

３　局所脈波速度の測定

３．１　微小振動計測の原理

前節で述べた超音波ビーム制御法を適用した超音波診断装置を使用すれば，動脈壁上異なる２点A，Bへほぼ同時に超音波ビームを送信することが可能となり，２点A，Bの微小振動波形$v_A(t)$，$v_B(t)$を測定することができる。図４に大動脈壁上２点における微小振動波形の測定図を示す。

微小振動速度波形$\hat{v}(t)$は超音波ドプラ法の原理に基づいて，超音波パルスの壁からの反射波の受信間隔$\triangle t$と，時刻tと$t+\triangle t$での反射波の位相θ_tと$\theta_t+\triangle t$から，

$$\hat{v}(t+\frac{\triangle t}{2})=\frac{c}{2w_0}\cdot\frac{\theta_{t+\triangle t}-\theta_t}{\triangle t} \tag{3}$$

という式で求めることができる[12),13),21)]。ここで，cは生体内の音速で，約1560m/s，w_0は超音波ビームの角周波数で本計測では主に3.5MHzを使用している。

図３(b)からもわかるように，反射波の位相はその瞬間における動脈壁の位置を示しており，各反射波の位相の

差分を取ることにより壁の振動速度を求めることが可能となる。反射波の受信間隔$\triangle t$は，パルス繰り返し周期Tの2倍の間隔$2T$にほぼ等しい。

3．2　局所脈波速度算出の原理

脈波速度を求めるには，2点A，Bにおいて測定した微小振動波形$v_A(t)$，$v_B(t)$から，A点からB点への伝搬時間τ_{AB}を求める。この伝搬時間τ_{AB}と2点間の距離d_{AB}から，脈波速度は，

$$PWV=\frac{d_{AB}}{\tau_{AB}} \tag{4}$$

で決定できる。

図5に示すように伝搬時間τ_{AB}は，$v_A(t)$，$v_B(t)$波形の短い区間T_{pw}においてA点からB点への伝達関数$H_{AB}(f)$の位相項の傾きから求めている。

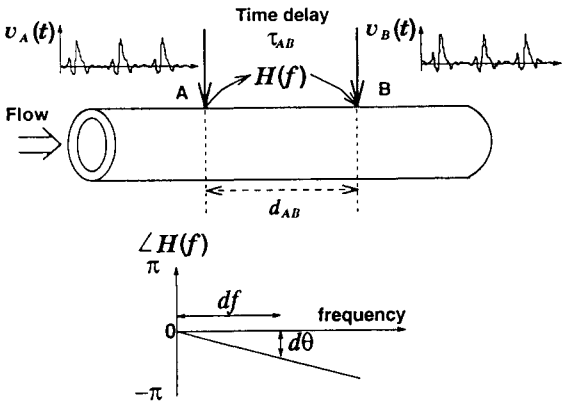


図5：局所における脈波速度の算出方法の説明図

この区間T_{pw}は心臓一拍中の血液の駆出期のおける血管の膨らむタイミングを切り出しており，ちょうど脈波の伝搬の立ち上がりを捉えている。求める伝達関数$H_{AB}(f)$は，

$$\begin{aligned} H_{AB}(f) &= |H_{AB}(f)|\exp(j\theta(f)) \\ &= |H_{AB}(f)|\exp(-j2\pi f\tau_{AB}) \end{aligned} \tag{5}$$

と表される。この伝達関数の位相項

$$\angle H_{AB}(f)=\theta(f)=-2\pi f\tau_{AB} \tag{6}$$

の傾きは，

$$\frac{d\theta(f)}{df}=-2\pi\tau_{AB} \tag{7}$$

であるから，伝搬時間rABは，次式で算出される。

$$r_{AB}=-\frac{1}{2\pi}\frac{d\theta(f)}{\mathrm{df}} \tag{8}$$

上式の演算を行なう際に，使用する周波数帯域が問題になる。この周波数帯域を決定するために，微小振動波形$v_A(t)$，$v_B(t)$間のコヒーレンス関数を用いている。コヒーレンス関数は以下の式で与えられる。

$$|\gamma_{AB}(f)|^2=\frac{|E[V_A^*(f)V_B(f)]|^2}{E[|V_A(f)|^2]\ E[|V_B(f)|^2]} \tag{9}$$

ここで，$V_A(f)$，$V_B(f)$はそれぞれ微小振動波形$v_A(t)$，$v_B(t)$のスペクトルである。このコヒーレンス関数により微小振動波形のもつ周波数成分のどの成分までが線形に伝搬しているかを評価することが可能となる。コヒーレンスが1である周波数帯域で微小振動が線形伝搬しているとみなすことができ，この周波数帯域で(8)式の計算を行なっている。以上より，局所脈波速度は

$$PWV=\frac{d_{AB}}{\tau_{AB}}=-2\pi d_{AB}\cdot\frac{1}{\dfrac{d\theta(f)}{df}} \tag{10}$$

で求めることができる。本手法では，2点間の距離d_{AB}を超音波診断装置のBモード画像上で使用できる距離測定機能を使用することにより決定する。

4　ヒト腹部大動脈の局所脈波速度の測定

4．1　局所脈波速度の測定

ヒトの腹部大動脈の局所脈波速度を*in vivo*で測定する実験を行なった。被験者は，健康な23歳の男性である。測定対象に腹部大動脈を選んだのは，腹部大動脈は胸部大動脈に比べ，より早く動脈硬化を来しやすい[3),24)]という理由からである。

腹部大動脈の前壁上の13.6mm離れた2点A，Bの微小振動$v_A(t)$，$v_B(t)$を測定した。測定結果を図6に示す。図において(a)は心電図，(b)，(c)はそれぞれ微小振動波形

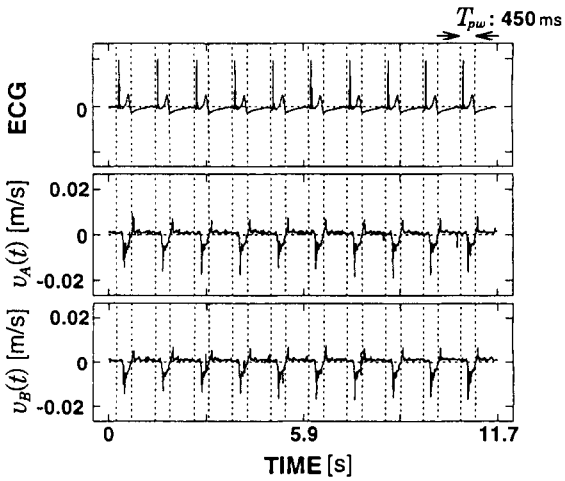


図6：腹部大動脈壁上の2点A，Bにおける微小振動波形
(a)　心電図（ECG）
(b)　点Aにおける微小振動波形$v_A(t)$
(c)　点Bにおける微小振動波形$v_B(t)$

$v_A(t)$, $v_B(t)$である。図からわかるように，$v_A(t)$, $v_B(t)$はそれぞれ10拍にわたってほぼ再現性のある波形が得られている。微小振動波形の正方向は，超音波プローブから遠ざかる方向，つまり血管が収縮する方向である。

脈波速度に関する解析結果を図7に示す。図7(a)の図は，図6の点線に囲まれた区間，つまり，心臓1拍中の血液の駆出期に対応する長さ450msの区間T_{pw}で$v_A(t)$, $v_B(t)$の波形を切り出し，重ね合わせた波形である。波形は血管が拡張するタイミングを切り出しており，血液の駆出による血管の膨らみ，脈波の伝搬を捉えている。

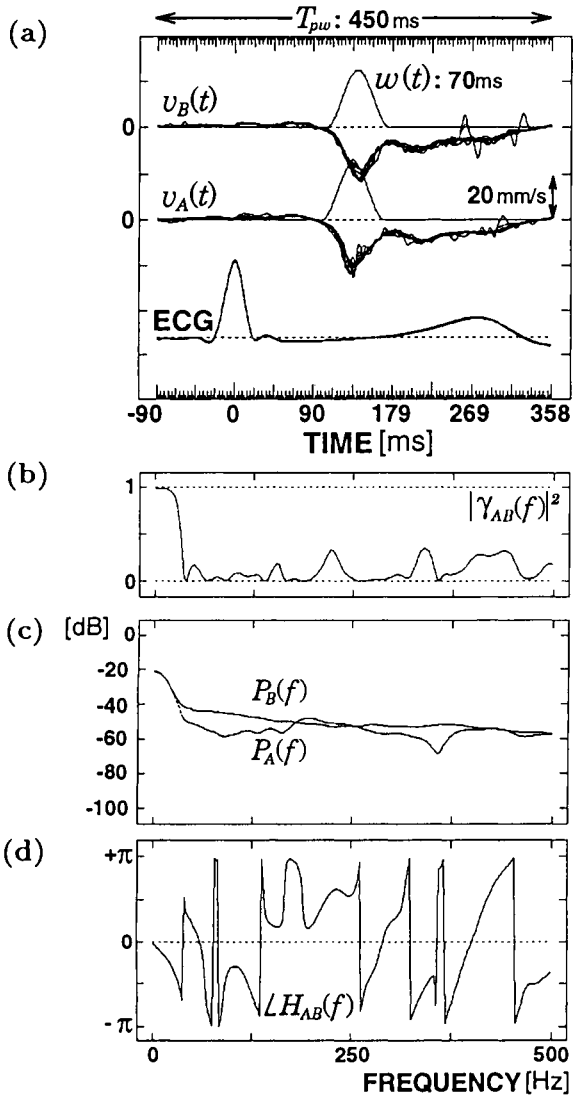


図7：ヒト腹部大動脈の局所脈波速度の測定結果
(a) 微小振動波形$v_A(t)$, $v_B(t)$
(b) $v_A(t)$, $v_B(t)$ 間のコヒーレンス$|\gamma_{AB}(f)|^2$
(c) $v_A(t)$, $v_B(t)$ のパワースペクトラム$P_A(f)$, $P_B(f)$
(d) $v_A(t)$, $v_B(t)$ 間の伝達関数の位相項$\angle H_{AB}(f)$

この図に示すように血管の膨らむタイミングに約70ms幅のハニング窓$w(t)$を掛け，$v_A(t)$, $v_B(t)$間のコヒーレンス$|\gamma_{AB}(f)|^2$とそれぞれのパワースペクトル$P_A(f)$, $P_B(f)$, 伝達関数の位相項$\angle H_{AB}(f)$を求めた。その計算結果をそれぞれ図7(b), (c), (d)に示す。コヒーレンスは25Hz程度まであり，この帯域の位相の傾きを最小二乗法から求めることにより，脈波速度c_{pw}は約3 m/sと求まった。

4．2　20代の健常者数名の腹部大動脈における局所脈波速度の測定結果

20代の健常者5名の腹部大動脈における局所脈波速度を測定した。被験者A，B，C，Dは，それぞれ22歳，24歳，22歳，25歳の男性であり，それぞれの被験者に対して20例，16例，10例，9例のデータを測定している。1つの測定データの長さは時間にして約10秒，拍数にして10～14拍程度である。

被験者Dに対しては，測定部位の2点A，B間の距離を最初の4例は15.5mm，残り5例は18.8mmと固定しており，この結果から本計測法のヒト腹部大動脈の測定精度を考察できる。被験者Eの測定結果を図8に示す。図8の縦軸は局所脈波速度，横軸は測定データの数であり，測定した順番に並べている。

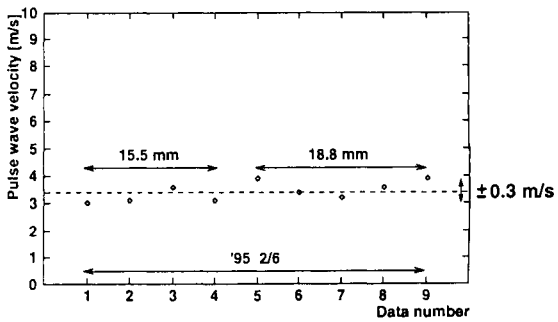


図8：被験者D（25歳，♂）の局所脈波速度測定結果：9例

表1：被験者Dの腹部大動脈局所脈波速度の平均値と標準偏差

データNo.	平均値±標準偏差
1～4：4例	3.2±0.3m/s
5～9：5例	3.6±0.3m/s
全データ：9例	3.4±0.3m/s

この9例の測定データに関して，2点間距離が15.5mmの1から4番のデータと18.8mmの5から9番のデータと全データそれぞれの平均値と標準偏差を求めた。その計算結果を表1に示す。

この結果より，本計測法によるヒト腹部大動脈の局所脈波速度を約8～9％の誤差の範囲で測定できることが

確認できた。対象が常に動いている生体であるということを考慮に入れるならば，以上の結果は本計測システムによる測定が十分な精度を持っているということを示している。このような精度で測定できるのならば，動脈硬化初期病変の特定が可能であると考えられる。

次に，被験者A，B，Cの腹部大動脈の局所脈波速度の測定結果を示す。被験者A，B，Cそれぞれの測定値の平均と標準偏差を求めた。計算結果を表2に示す。測定データそれぞれの測定部位は異なっているが，胸骨剣状突起から臍（へそ）までの長さ10cm程度の範囲にある腹部大動脈で測定している。したがって，得られた平均値は腹部大動脈のみの硬さを表すものであり，これらの値は従来の脈波速度法では得られたなかった値である。腹部大動脈内を伝搬する脈波速度の平均値は3名ともに3～5m/s程度におさまっている。

表2：腹部大動脈の局所脈波速度の平均値と標準偏差

被験者	平均値±標準偏差
A (22歳，♂) 20例	4.4±1.4m/s
B (24歳，♂) 16例	4.5±1.6m/s
C (22歳，♂) 10例	4.3±1.1m/s

4．3　年代別のヒト腹部大動脈の局所脈波速度の測定

次に，ヒト腹部大動脈の局所脈波速度を20代，30代，50代と年代別に測定し，加齢による脈波速度の変化を調べる実験を行なった。被験者はa，b，c，d，eの5名でそれぞれの年齢は25歳，35歳，50歳，51歳，55歳の男性である。それぞれの被験者に対して9例，9例，10例，7例，8例のデータを測定している。1つの測定データの長さは時間にして約10秒，拍数にして9～14拍程度である。この実験では，測定前に各被験者の最高血圧，最低血圧を測定している。

被験者a，b，c，d，eそれぞれの測定値の平均と標準偏差を求めた。その計算結果を各被験者の血圧とともに表3に示す。各人の測定データそれぞれの測定部位は異なっているが，前節の測定と同様に胸骨剣状突起から臍までの長さ10cm程度の範囲にある腹部大動脈で測定している。したがって，得られた平均値は腹部大動脈のみの硬さを表すものである。以上の測定は数名の範囲でしかなされておらず，従来の脈波速度法の測定結果に見られるような加齢による脈波速度の増加[7)~11)]を本手法による測定値から議論するのは難しいが，被験者a，b，dを比較する限りでは，年齢が上がるにつれて脈波速度も若干増加しており，加齢による脈波速度増加の傾向が見られている。しかしながら，被験者c，dの測定結果を考慮に入れるならば，50代の測定値でも20代，30代の測定値よりも小さくなっており，一概に加齢により脈波速度が増加していると言い切れない。これは，今回の測定ではほんの数名でしか測定ができなかったことや，従来法のような胸部から股動脈にかけての平均的な脈波速度の測定と異なり，腹部大動脈のみの脈波速度を測定していることなどが影響していると思われる。

表3：年代別の局所脈波速度の平均値±標準偏差と各被験者の測定前の血圧

被験者	平均値±標準偏差	測定前の血圧(mmHg)	
		最高血圧	最低血圧
a (25歳，♂) 9例	3.7±1.0m/s	126	82
b (35歳，♂) 9例	4.4±0.8m/s	119	69
c (50歳，♂) 10例	3.5±1.0m/s	135	87
d (51歳，♂) 7例	4.7±1.4m/s	130	91
e (55歳，♂) 8例	2.8±0.7m/s	117	73

5　結論

本研究では，動脈硬化症の非侵襲的早期診断を目指して，動脈内を伝わる局所脈波速度と動脈壁を伝わる微小振動伝搬速度を測定するための超音波計測システムを構築した。本手法を用いて，実際にヒトの腹部大動脈の局所脈波速度と微小振動伝搬速度を測定し，動脈硬化の非侵襲的早期診断の可能性を見い出した。

まず，局所脈波速度を測定するための超音波計測法の原理を開発し，それを実現する超音波計測システムの構築を行なった。本計測システムで行なわれている超音波ビームの2方向制御により，動脈壁上の2点の微小振動を同時に計測することが可能となり，局所における脈波速度の測定が可能となる。

次に本報告書では省略したが，シリコンチューブを模擬血管と見立て本計測法と本計測システムによる基礎実験を行なった。この際，人工心臓を用いて管内に脈波を伝搬させた時の脈波速度の測定と，管壁を直接加振した時壁上を伝搬する微小振動の伝搬速度の測定を行なった。脈波速度の測定では，シリコンチューブ内を伝わる脈波の速度が本手法により測定可能であることを確認できた。微小振動伝搬速度の測定では，管壁を加振した時壁上を伝わる微小振動の伝搬速度を，本手法を使用することにより測定できることを見い出した。この微小振動伝搬速度は，壁の硬さの情報を含む値であると考えられ，ヒトに応用できれば動脈硬化の新しい診断法となる。

最後に，ヒトの腹部大動脈の局所脈波速度の*in vivo*計測を行なった。測定した局所脈波速度の値は，従来の脈波速度法の測定結果と比較しても妥当な値が得られており，本手法により，ヒトの腹部大動脈の局所脈波速度が測定可能であることを確認できた。

本研究で提案した超音波計測法とそのシステムを用いれば，動脈壁上数mm程度の局所における脈波速度を非侵襲的に測定することが可能となる。この局所脈波速度は

動脈壁の硬さを反映するものであり，本手法により，初期の動脈硬化病変部位の早期発見，動脈硬化の経時的変化の反復診断が容易になり，我が国の死亡原因の過半数を占める脳梗塞，心筋梗塞などの予防や治療がより簡便化するものと考える。

参考文献

1）都島基夫：動脈硬化症成因・診断・治療，pp. 2-9（メジカルビュー社，東京，1991）.
2）高久史麿，大内尉義，山田信博：動脈硬化症update，pp. 1-5（中外医学社，東京，1992）.
3）都島基夫，〝動脈硬化の診断の進歩：概説，〟日本臨床51（8），pp. 83-90（1993）.
4）桜井靖久：医用工学MEの基礎と応用，pp. 70-77（共立出版株式会社，東京，1980）.
5）沖野遥，菅原基晃，松尾裕英：心臓血管系の力学と基礎計測，pp. 191-199（講談社サイエンティフィク，東京，1980）.
6）日本機械学会：生体力学，pp. 158-161（オーム社，東京，1991）.
7）長谷川元治，〝ヒト大動脈脈波速度に関する研究，〟慈医誌85，pp. 742-760（1970）.
8）鴫谷亮一，望月政司，金井寛：循環系の力学と計測，pp. 121-133（コロナ社，東京，1971）.
9）吉村正蔵，〝脈波と血管弾性—脈波速度法の原理と本質，〟呼吸と循環24，pp. 376-386（1976）.
10）都島基夫：動脈硬化症成因・診断・治療，pp. 55-60（メジカルビュー社，東京，1991）.
11）高沢謙二，池谷敏郎，伊吹山千晴，〝脈波速度法，サーモグラフィー，〟日本臨床51（8），pp. 134-139（1993）.
12）H. Kanai, H. Satoh, K. Hirose and N. Chubachi, "A New Method for Measuring Small Local Vibrations in the Heart Using Ultrasound," IEEE Transactions on Biomedical Engineering 40 (12), pp. 1233-1242 (1993).
13）K. Kawabe, H. Kanai, and N. Chubachi, "Accuracy Evaluation in Ultrasonic-Doppler-Based Measurement of Small Vibrations for Acoustical Diagnosis of the Aortic Wall," Electronics Letters 29 (10), pp. 915-916 (1993).
14）H. Kanai, K. Kawabe, M. Takano, R. Murata, N. Chubachi and Y. Koiwa, "New method for evaluating local pulse wave velocity by measuring vibration on arterial wall," Electronics Letters 30 (7), pp. 534-535 (1994).
15）村田亮治，金井浩，中鉢憲賢，小岩喜郎，竹内康人，〝動脈硬化の非侵襲的診断を目指した超音波ビームの制御による動脈壁上2点での微小振動の計測，〟日本超音波医学会誌21（11），pp. 703-711（1994）.
16）川辺健一，村田亮治，金井浩，中鉢憲賢，小岩喜郎，〝動脈硬化の診断を目指した壁の微小振動検出によるヒトの*in vivo*〟での動脈壁局所的脈波速度の測定，〟日本音響学会誌，51（2），pp. 111-116（1995）.
17）川上貢，山本克之，志賀利一，大沼英雄，井村卓，三上智久，〝Bモード連動型超音波微小変位計測装置，〟電子情報通信学会技術研究会報告，MBE84-17，pp. 9-16（1984）.
18）和賀井敏夫，甲子乃人：超音波の基礎と装置，pp. 7-13（ベクトル・コア，東京，1994）.
19）日本機会電子工業会：医用超音波機器ハンドブック，pp. 143-145（コロナ社，東京，1985）.
20）和賀井敏夫，甲子乃人：超音波の基礎と装置，pp. 64-65（ベクトル・コア，東京，1994）.
21）北畠顕，井上通敏：超音波心臓ドプラー法，pp. 9-20（丸善，東京，1986）.
22）高野正彦，金井浩，中鉢憲賢，小岩喜郎，手塚文明，高橋光浩，〝動脈硬化の局所診断のための血管壁上振動計測と解析，〟日本音響学会誌，51（3）（1995）.
23）高野正彦，〝動脈硬化の早期診断を目指した血管壁上微小振動の伝搬特性に関する研究，〟東北大学修士学位論文（平成7年2月）.
24）都島基夫：動脈硬化症成因・診断・治療，pp. 48-54（メジカルビュー社，東京，1991）.

学会論文誌に掲載された論文

1．佐藤宏明，金井浩，中鉢憲賢：〝ダイナミックプログラミングを用いた心臓壁面運動のトラッキングによる心臓壁の微小な振動計測，〟日本音響学会誌Vol. 50，No. 1，pp. 11-21 (January 1994)
2．朴茂薫，金井浩，中鉢憲賢：〝超音波ドプラ法による加振時の骨の曲げ振動伝搬速度の計測，〟日本音響学会誌Vol. 50，No. 2，pp. 103-109 (February 1994)
3．Hiroshi Kanai, Ken'ichi Kawabe, Masahiko Takano, Ryoji Murata, Noriyoshi Chubachi and Yoshiro Koiwa: "New Method for Evaluating Local Pulse Wave Velocity by Measuring Vibrations on Arterial Wall," *IEE Electronics Letters* vol. 30, no. 7, pp. 534-536, 1994.
4．Hiroshi Kanai, Toyohiro Hori, Noriyoshi Chubachi, and Takahiko Ono: "Delayed Block Transfer Function and its Application to Accurate Estima-

tion of Transfer Function," *IEEE Transactions on Signal Processing* Vol. 41, No. 7, pp. 1669-1684 (July, 1994)

5. 村田亮治, 金井浩, 中鉢憲賢, 小岩喜郎, 竹内康人: "動脈硬化の非侵襲的診断を目指した超音波ビームの制御による動脈壁上2点での微小振動の計測" 日本超音波医学会誌Vol. 21, No. 11, pp. 703-711 (November 1994)

6. 川辺健一, 村田亮治, 金井浩, 中鉢憲賢, 小岩喜郎 "動脈硬化の診断を目指した壁の微小振動検出によるヒトの*in vivo*での動脈壁局所的脈波速度の測定" 日本音響学会誌vol. 51, No. 2, pp. 111-116 (February, 1995)

7. 佐藤宏明, 金井浩, 中鉢憲賢, 小岩喜郎: "心臓疾患の非侵襲的診断を目指した超音波ドプラによる心臓壁微小振動の解析" 日本超音波医学会誌Vol. 22, No. 2, pp. 139-146 (February 1995)

8. 高野正彦, 金井浩, 中鉢憲賢, 小岩喜郎, 手塚文明, 高橋光浩 "動脈硬化の局所診断のための血管壁上微小振動の計測と解析" 日本音響学会誌vol. 51, No. 3, pp. 174-181 (March, 1995)

9. Hiroshi Kanai, Tomohisa Kimura, and Noriyoshi Chubachi: "Accurate Determination of Transit Time of Ultrasound in a Thin Layer," *IEE Electronics Letters*vol. 31, no. 13, pp. 1109-1110 (June 22nd 1995).

10. Hiroshi Kanai, Muhun Park, and Noriyoshi Chubachi: "*In vivo* measurement of frequency characteristics of phase velocity of bone with bending-vibration," *IEE Electronics Letters* vol. 31, no. 23, pp. 1969-1971 (1995).

11. Tomohisa Kimura, Hiroshi Kanai, and Noriyoshi Chubachi: "High-Resolution Determination of Transit Time of Ultrasound in a Thin Layer in Pulse-Echo Method," *IEICE Trans. on Fundamentals* vol. E78-A, No. 12, pp. 1677-1682 (December 1995).

12. 近藤誠, 金井浩, 中鉢憲賢: "超音波パルスドプラ法に代わる周波数領域での新しい速度算出法" 電気学会論文誌C電子・情報・システム部門誌vol. 115-C, No. 12, pp. 1425-1431 (December 1995).

国際会議での発表論文

1. Hiroshi Kanai, Hiroaki Sato, Noriyoshi Chubachi, Yoshiro Koiwa, and Motonao Tanaka: "Noninvasive Measurement of Local Small Vibrations on Heart Wall or Arterial Wall and Their Analysis," *Proceedings of the 7th Congress of World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB '94)*, 1-14-6, (July 21, 1994, Sapporo)

2. Masahiko Takano, Ken'iti Kawabe, Hiroshi Kanai, Noriyoshi Chubachi, Yoshiro Koiwa, H. Tezuka, and M. Takahashi: "Local Diagnosis of Arteriosclerosis by Analyzing Small Vibrations on Aortic Wall,"*Proceedings of the 7th Congress of World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB '94)*, 1-14-7, (July 21, 1994, Sapporo)

3. Ryoji Murata, Ken'iti Kawabe, Hiroaki Sato, Hiroshi Kanai, Noriyoshi Chubachi, and Yoshiro Koiwa: "A New Method for Controlling Ultrasonic Beams for Noninvasive Diagnosis of Local Arteriosclerosis," *Proceedings of the 7th Congress of World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology (WFUMB '94)*, 1-6-4, (July 19, 1994, Sapporo)

4. Hiroshi Kanai and Noriyoshi Chubachi: "High-Resolution Measurement of Pulse Wave Velocity for Evaluating Local Elasticity of Arterial Wall in Early-Stage Atherosclerosis," *Proceedings of Sendai Symposium on Ultrasonic Tissue Characterization,* 2-5, (July 24, 1994, Sendai)

5. Noriyoshi Chubachi, Hiroshi Kanai, Ryoji Murata, and Yoshiro Koiwa: "Measurement of Local Pulse Wave Velocity in Arteriosclerosis by Ultrasonic Doppler Method, *IEEE* 1994 *International Ultrasonic Symposium,* PB-9, pp. 1747-1750, (November 1-4, 1994, Cannes, France)

6. Hiroshi Kanai, Hiroaki Satoh, Noriyoshi Chubachi, and Yoshiro Koiwa:"Noninvasive Measurement of Small Local Vibrations in the Heart or Aortic Wall"*Proceedings of 16th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society,* 7, 1-1, Vol. 16, pp. 73-74, (November 3-6, 1994, Baltimore, USA)

7. Ryoji Murata, Hiroshi Kanai, Noriyoshi Chubachi and Yoshiro Koiwa: "Measurement of Local Pulse wave Velocity on Aorta for Noninvasive Diagnosis of Arteriosclerosis," Proceedings of 16th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 7, 1-6, Vol. 16, pp. 83-84, (November 3-6, 1994, Baltimore, USA)

8. Masahiko Takano, Hiroshi Kanai, Noriyoshi

Chubachi, Yoshiro Koiwa, Fumiaki Tezuka, and Mitsuhiro Takahashi. "A Study on Propagation Velocity of Small Vibrations on Aortic Wall," *Proceedings of* 16*th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society,* 7, 1-5, Vol. 16, pp. 81-82, (November 3-6, 1994, Baltimore, USA)

9. Noriyoshi Chubachi and Hiroshi Kanai, "Measurement of Velocity of Small Vibration on the Arterial Wall for Diagnosis of Local Arteriosclerosis," 8*th International Conference on Biomedical Engineering,* pp. 415-417, (December 7-10, 1994, Singapore)

10. Hiroshi Kanai, Noriyoshi Chubachi, and Yoshiro Koiwa: "A Time-Varying AR Modeling of Heart Wall Vibration," *Proceedings of* 1995 *IEEE International Conference on Acoustic, Speech, and Signal Processing,* Vol. IV, pp. 941-944, (May 13, 1995, Detroit, USA)

11. Muhun Park, Hiroshi Kanai, and Noriyoshi Chubachi: "*In vivo* Measurement of Propagation -Velocity of Bone with Bending-Vibration Using Distributed-Constant-Network Model" *Proceedings of* 1995 *World Congress on Ultrasonics,* (September 5, 1995, Berlin) (in press)

12. Hiroshi Kanai, Ryoji Murata, Masahiko Takano, Noriyoshi Chubachi, and Yoshiro Koiwa: "Noninvasive Measurement of Velocity of Small Vibration on Aorta Induced by Impulsive Actuator," *Proceedings of* 17*th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society,* 1.2.3.3, Vol. 17, (September 22, 1995, Montreal, Canada) (in press)

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

研究責任者　長岡技術科学大学工学部電気系　教授　松田甚一
共同研究者　新潟大学脳研究所　教授　田中隆一
東京大学先端科学技術研究センター　助教授　満渕邦彦

1　はじめに

近年，医学の分野において，患者に負担を与えず非侵襲的に生体機能を検査，診断する方法が強く望まれている。現在，このような方法の例として，医用赤外線サーモグラフィが広く知られている。しかし，この赤外線サーモグラフィでは，生体内における赤外線の減衰が非常に激しいため，赤外線カメラにより得られる生体のサーモ画像は，皮膚表面から約0.5mmの深さの温度情報のみを捉えているにすぎない。このため，生体深部機能を詳細に診断することは困難である[1]。そこで，筆者らは，この問題点を克服するために，従来より固体試料などの微量化学分析法として知られている光音響分光法(Photoacoustic spectroscopy; PAS) を新たに生体計測に適用し，生体深部情報の非侵襲的な計測を試みている[2]。本報告では，まず，光音響分光法の原理について述べ，そして，その原理を応用した生体用光音響分光装置について述べる。次に，生体ファントムおよびラットによる基礎実験から，本装置による計測可能深さについて検討する。最後に，臨床基礎実験として運動負荷実験，冷水負荷実験を実施し，これらの結果から，本手法により，生体機能として心拍数，呼吸数などの血流動態が捉えられていることを示す。

2　光音響分光法の原理

図1に光音響分光法の原理を示す。光音響分光法は，光熱変換現象を利用した分析法の一種であり，光熱変換現象とは，光を試料に照射したとき，吸収された光エネルギーの一部が熱エネルギーに変換される現象である。このとき，レーザ光をパルス変調すると，光熱変換による発熱も光変調周波数と同じ周期で断続的となる。この発熱によって，次の2種類の過程で音波が発生する。一つは，熱源の断続的な発熱による熱波が試料表面まで伝わり，周囲の空気を断続的に温め，空気中に疎密波が発生する。一方，断続的な発熱により繰り返される試料自身の熱膨張，収縮による弾性波が試料内部に発生する。これらの音波の発生を光音響効果と呼び，光音響効果によって発生した音波を光音響信号と呼ぶ。これら2種類の光音響信号を発生要因別に，熱波による光音響信号，弾性波による光音響信号と呼ぶことにする。光音響分光法は，光音響信号をマイクロフォンにより計測することによって，試料の光吸収特性や熱的，弾性的特性などを計測することができる。また，レーザ光の光変調周波数を変化させることにより，計測可能な深さを変化させることができ，さらに，光源の波長を変化させることにより，光吸収特性の違いから測定対象を選択することが可能であるなどの特徴がある[3) 4)]。

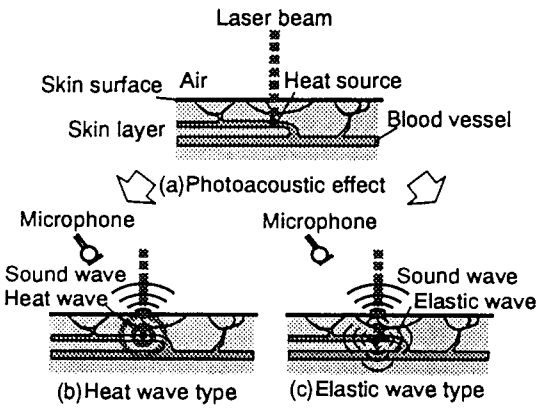
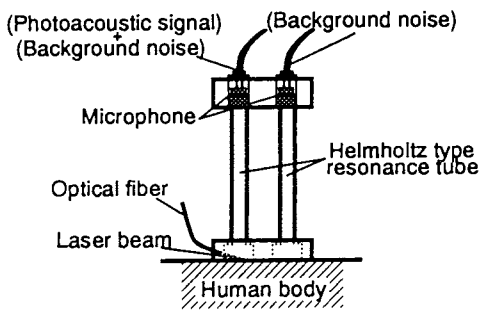


図1　光音響分光法の原理

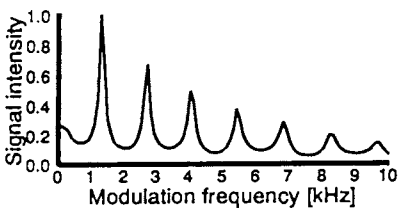
3　生体用光音響分光装置

3．1　生体計測用セル

通常の光音響分光法を利用した固体試料の物性計測では，密閉された容器すなわち密閉型セルの中に試料をいれ，試料から発生する容器内部の音波をマイクロフォンにより検出する。しかし，この構造では，生体計測を行なうことはできないため，生体の皮膚表面に密着させるだけで測定ができるような開放型セルが必要となる。また，生体計測における背景雑音として，生体から発生する心音や筋肉の振動などの生体雑音とセル内部に侵入する外部からの雑音が問題となる。そこで，図2に示すような開放型でなおかつ共鳴差動型の生体計測用セルを開発した。このセルは，生体から発生する光音響信号を効率よく検出するために，2本のヘルムホルツ共鳴管から構成されており，各共鳴管の上端に高感度マイクロフォンが設置されており，下端は開放となっている。一方の共鳴管は計測用セルであり，背景雑音を含んだ光音響信号を検出する。もう一方は参照用セルであり，レーザ光を照射せず，背景雑音のみを検出する。そして，両共鳴管からの信号の差をとることで，背景雑音が除去された光音響信号が検出される。この生体計測用セルの共鳴周波数は1350Hzであり，その周波数特性は，共鳴周波数の整数倍の周波数でピークをもつ。



(a)生体計測用セルの構造



(b)周波数特性

図2　生体計測用セル

3．2　装置構成

図3に生体用光音響分光装置の構成を示す。計測装置は，大別して光源部，検出部そして信号処理部から構成されている。光源としてArレーザ光(波長514nm)，検出器には生体計測用セルが用いられている。まず，レーザ発信器から出たレーザ光は，音響光学変調器(AOM)によりファンクションジェネレータで設定した周波数で変調され，スリット，レンズ等の光学系を経て，光ファイバにより生体計測用セルに導かれ，生体皮膚表面に照射される。そして，生体計測用セルにより検出される生体から発生する光音響信号は，ロックインアンプに差動入力され，光変調周波数で同期検波を受けて必要な信号成分だけが取り出され，コンピュータにより信号処理される。

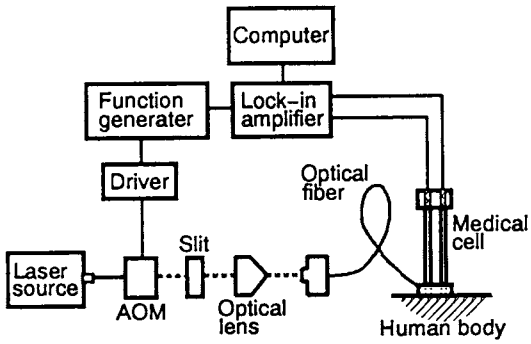


図3　生体用光音響分光法装置の構成

4　生体ファントムによる基礎実験

4．1　2層生体モデル

生体から発生する光音響信号を検討するために，ここでは，生体を図4に示すような簡単な2層生体モデルに置き換えた。このモデルの上層部は，皮膚，筋肉などの層に対応し，生体ファントム層として市販のハムを使用しており，Arレーザ光に対する光吸収はあまり強くない。そして，下層部は血管などの血液が存在する層に対応し，血液層として天然ゴムを使用しており，Arレーザ光に対して強い光吸収を示す。このモデルでは，上層部および下層部の両層から光音響信号が発生するが，このうち血液層に対応する下層部からの光音響信号が測定対象となる。

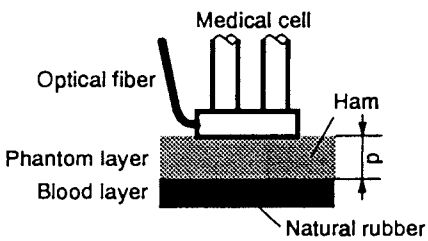


図4　2層生体モデル

4．2　計測可能深さ

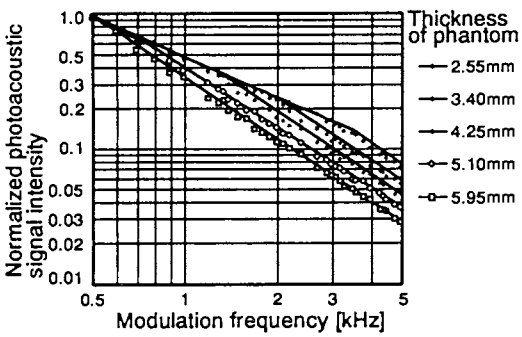
光音響分光法は，前述のように，光変調周波数によって計測可能深さが変化する。この計測可能深さを明らかにするために，生体ファントムによる実験を行った。

4．2．1　実験方法

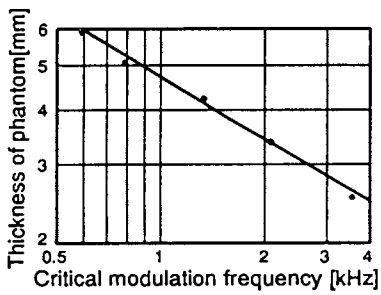
測定試料は，図4に示す2層生体モデルを用いた。光源はArレーザを使用し，光出力は試料表面で5.0mWとした。そして，光変調周波数を変化させて光音響信号を測定した。まず，天然ゴムのみで測定を行い，次に天然ゴムの上に生体ファントムであるハムを重ねたもので同様に測定を行なった。生体ファントムの厚さは生体ファントム無しの状態0.0㎜から0.85㎜毎に5.95㎜まで変化させた。

4．2．2　実験結果

図5に計測可能深さの実験結果を示す。ここで，正規化光音響信号強度は，生体計測用セルの周波数特性で生の光音響信号強度を正規化したものである。図5(a)において，例えば，生体ファントムの厚さが2.55㎜の場合は3.5kHz付近で，3.40㎜の場合は2.0kHz付近で周波数特性の傾きが変化している。この傾きの変化している周波数を臨界光変調周波数と呼ぶことにする。この臨界変調周波数における傾きの変化は，生体ファントムとゴムから発生していた光音響信号が，光変調周波数を高くすることによって，生体ファントムのみからの光音響信号に変化したことを示している。すなわち，この時の生体ファントムの厚さが，その臨界光変調周波数における計測可能な深さと推測することができる。図5(b)に，臨界光変調周波数に対する生体ファントムの厚さを示す。例えば，光変調周波数を3.5kHzとすれば2.55㎜，2.0kHzとすれば3.40㎜までが計測可能な深さといえる。使用する生体計測用セルの共鳴周波数が1350Hzであるため，これを光変調周波数とすると，計測可能深さは約4.0㎜であることが示された。



(a)変調周波数 対 正規化光音響信号強度



(b)臨界光変調周波数 対 生体ファントム厚さ

図5　計測可能深さの実験結果

5　ラットによる動物実験

5．1　対象及び方法

測定対象は，図6のような腹腔内麻酔をかけたラット（雄，体重420g）の腹部とした。光音響分光装置の光源は，Arレーザ(波長：514nm)，出力5mW，また，変調周波数は2500Hzである。この実験では，まず，無負荷安静状態で20分間，次に，血管拡張剤PGE1を尾から0.6ml/hの流量で投与しながら40分間，最後に，再び無負荷安静状態で20分間，それぞれ計測を行った。Arレーザ光は，

測定対象	
対象	ラット腹部(雄，420g)
PGE1負荷	0.6ml/h，40分
光音響分光装置	
光源	Arレーザ(514nm)
光出力	5.0mW
変調周波数	2500Hz
サーモグラフィ	
型式	Thermoviewer JTG-3310
モード	トランジェントモード

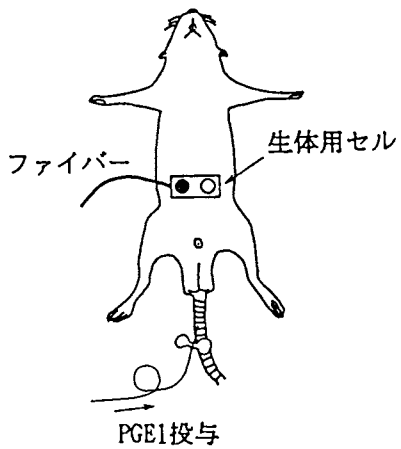
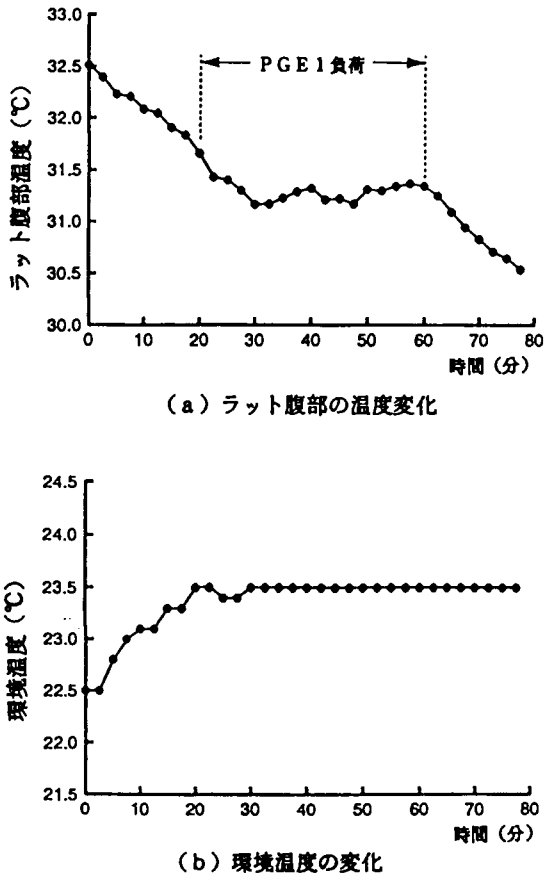


図6　ラットを用いた動物実験（測定対象）

生体内を数ミリ以上透過でき，血液中のヘモグロビンに吸収されやすいことが知られている。また，PGE1には，生体の比較的径の太い血管，つまり，深部の血管に対して拡張作用があるとされている。従って，PGE1負荷時の光音響信号には，深部の血管の血流動態が反映されると考えられる。

5．2　結果

PGE1負荷テスト中におけるラット腹部の温度及び環境温度の変化を図7(a)，(b)に，また，光音響分光装置で計測された時系列光音響信号とサーモグラフィで得られた時系列温度に対し，スペクトル・ヒストグラム法を適用した結果を図8(a)，(b)にそれぞれ示す。まず，図8(a)の光音響分光装置による結果について述べる。測定開始直後から10分後までの無負荷安静時には，いずれもよく似た分布形状となっており，0.25Hz近傍にピークが生じていた。続いて負荷開始10分後には，すでに0.25Hz付近のピークは消えているものの，まだ大略の形状は安静時のそれとよく似た傾向を示している。さらに負荷を継続して行くと，安静時の分布との違いがはっきりと現れて，0.1Hz近傍に特徴的なピークが生じている。その後，負荷を終了し，10分経過すると再び，スペクトル分布が高周波域に推移し，無負荷安静時の分布形状に近づいている。つぎに，上記の実験で同時に測定したサーモグラフィの結果について述べる。図8(b)から，PGE1負荷を行なう



（a）ラット腹部の温度変化

（b）環境温度の変化

図7　ラット腹部および環境の温度

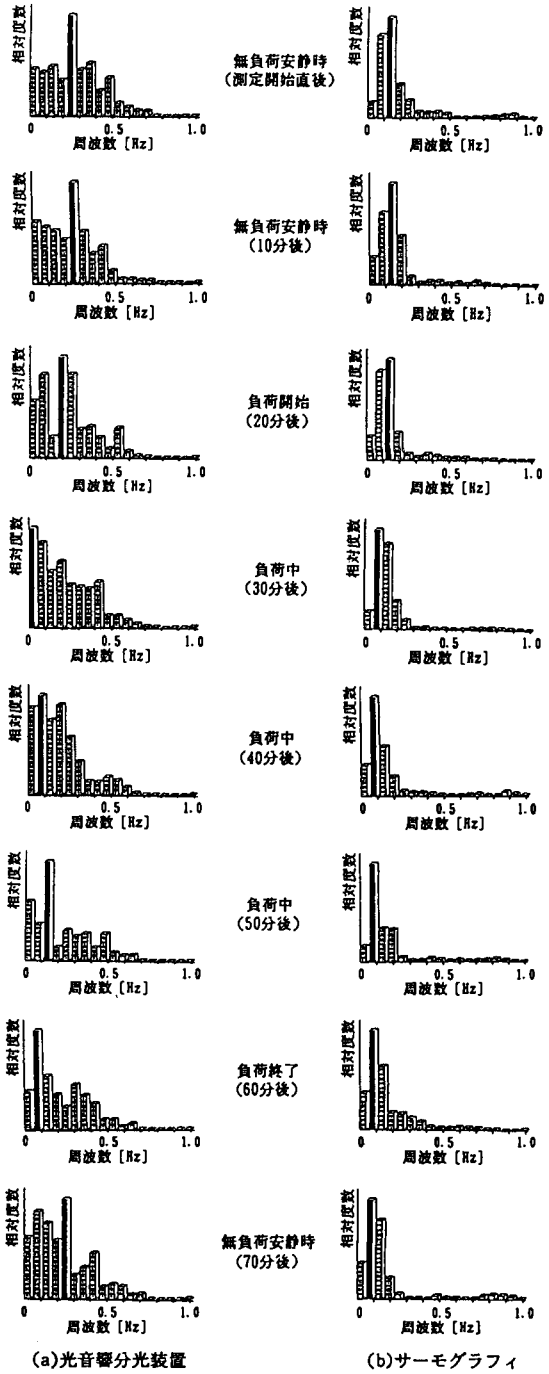


図8　PGE1負荷テストのヒストグラム

と，若干，スペクトル分布は低周波域に推移するが，スペクトル分布は，安静時のそれと似ており，負荷前後のそれらとの間には著しい差異は認められなかった。以上のことから，PGE1負荷テストを行った結果，光音響分光装置による生体計測では，深部の生体情報が得られることが明らかとなった。

6　臨床基礎実験

6．1　測定条件

実験で使用する光源はArレーザ光とし，生体皮膚表面に照射するレーザ光の光出力は生体皮膚の安全性を考え，皮膚の最大許容値以下である3.0mWとした[5]。被験者は健常な男性（23歳）である。図9に測定部位を示す。測定部位に右手掌部中央を選んだ理由として，周囲の環境に対して血流動態の反応が比較的敏感な部位であることが挙げられる。表1に臨床基礎実験の測定条件を示す。

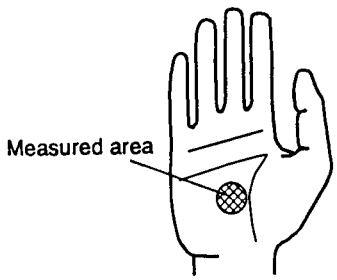


図9　測定部位（右手）

表1　臨床基礎実験の測定条件

測定対象		
被験者	健常者 (男性, 23 歳)	
測定部位	右手掌部中央	
安静時心拍数	64 /min	
負荷条件		
負荷種類	運動負荷	冷水負荷
負荷内容	階段昇降	左手 冷水 (4 °C)
負荷時間	5min	2min
光音響分光装置		
光源	Ar レーザ (514nm)	
光出力	3.0mW	
光変調周波数	1350Hz	

6．2　運動負荷実験

6．2．1　実験方法

運動負荷による心拍数や呼吸数の変化を捉えることができるかを検討するために，実験は無負荷安静状態で4分間測定した後，5分間の階段昇降による運動負荷を行い，そして，再び無負荷安静状態で6分間測定を行った。

6．2．2　結果

図10に測定された光音響信号のFFTによるスペクトル解析結果を示す。上段から測定開始直後，運動負荷直前，運動負荷直後，運動負荷終了5分後の測定結果である。また，運動負荷後の被験者の心拍数および呼吸数の増加を確認している。図10において，運動負荷を行う前と運動負荷終了5分後の無負荷安静状態では，心拍数に対応する1.0Hz付近のスペクトルピークが，はっきりと現れており，運動負荷直後の心拍数が増加した場合にも，スペクトルピークが心拍数に対応する周波数に推移していることがわかる。また，0.3Hz付近のスペクトルピークは呼吸数に対応していることがわかり，運動負荷直後，呼吸数が増えた場合にも呼吸数に対応するスペクトルピークが高周波側に推移していることが確認できる。この運動負荷実験の結果から，光音響分光法によって，心拍数や呼吸数などの血流動態を捉えられることが確認された。

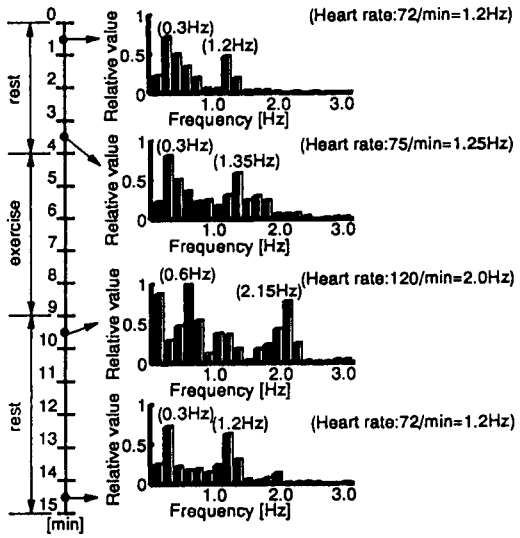


図10　運動負荷実験結果

6．3　冷水負荷実験

生体に対して局部的な冷水の負荷を行うと，熱が奪われるのを防ぐため，冷水負荷されている部位の血管が収縮し血流量が減少する。しかし，さらに冷水負荷が続くと，負荷部の温度を一定に保つために血管が拡張され血流量が増加する。このような血管運動は交感神経によって支配されており，例えば，左手掌部を冷水負荷し血管収縮，拡張作用が起こると，反対側である右手掌部にも血管収縮，拡張作用が起こる[6]。

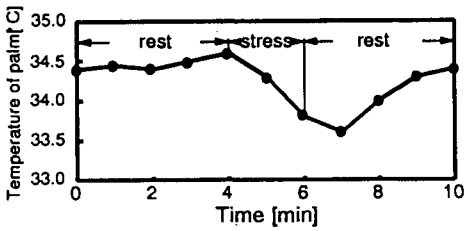
6．3．1　実験方法

冷水負荷による血流動態の変化を捉えるために，医用

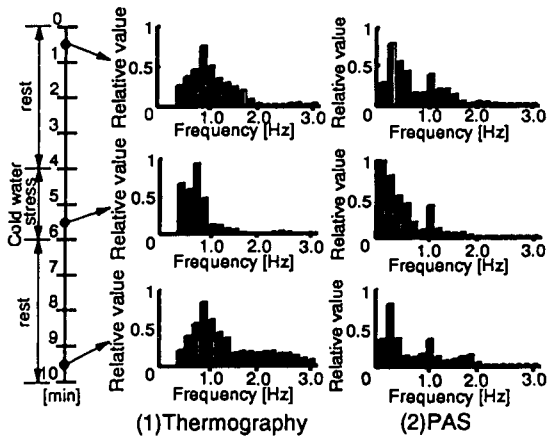
赤外線サーモグラフィと光音響分光装置で測定し，両者の診断能力の比較を行った。実験は，無負荷安静状態で4分間，冷水負荷として4℃の冷水に左手掌部を浸し2分間，そして，再び無負荷安静状態で4分間の合計10分間とし，冷水負荷を行った左手の反対側の右手掌部を測定した。

6．3．2　結果

図11に測定された光音響信号のスペクトル解析結果を示す。図11(a)は測定中の被験者の右手掌部の温度変化を示している。ここで，左手が冷水負荷されるのと同時に，負荷されていない右手の温度が下がり，負荷が終わると温度が回復していくのがわかる。この冷水負荷されていない右手の温度の低下は，冷水負荷により起こる左手の血管収縮が，交感神経により右手にも起こっているためと考えられる。そして，図11(b)はサーモグラフィと光音響分光法により測定された信号に対してFFTによるスペクトル解析を行った結果であり，上段から冷水負荷開始前の無負荷安静状態，冷水負荷状態，冷水負荷終了後の無負荷安静状態を示している。まず，サーモグラフィと光音響分光法の結果を比較すると，サーモグラフィの場合，測定全体を通じて0.3Hz以下の周波数成分をもたず，1.0Hz付近にピークをもつのに対して，光音響分光法の場合には，0.3Hzと1.0Hz付近にピークをもち，0.3Hz以下の周波数成分も捉えていることがわかる。これより，サーモグラフィは，皮膚表面付近の血流動態を捉えているのに対し，光音響分光法は，サーモグラフィに比べて，より生体深部の血流動態を捉えていると考えられる。次に，サーモグラフィによる結果と光音響分光法による結果は共に，冷水負荷状態では，無負荷安静状態に比べて，スペクトルの分布がより低周波域に推移していることがわかる。これは血管収縮運動により血流の動きが制限されるため，高周波成分が減少し低周波成分が増加するものと推測される。また，冷水負荷による反応には個人差や体調による差などがあり，どのような反応が起こっているかなどは推測でしかわからない。しかし，冷水負荷の効果がスペクトルの変化として現れているのは確かであり，光音響分光法により交換神経による血管の収縮，拡張作用を捉えている可能性がこの実験から確認された。



(a)右手掌部の温度変化



(b)スペクトル解析結果

図11　冷水負荷実験結果

7　むすび

光音響分光法による生体情報計測の基礎検討として，まず，生体ファントムによる基礎実験を行ない，2層生体モデルによる結果から，計測可能深さについては，光源としてArレーザ光を使用し，光変調周波数を1350Hzとした場合，約4㎜の深部計測が可能であることを示した。また，ラットを用いた動物実験結果からも，深部の生体情報が得られることを明らかにした。次に，臨床基礎実験として運動負荷実験，冷水負荷実験を行ない，その結果，光音響分光法でArレーザ光を使うことによって，生体機能，例えば，心拍数，呼吸数などを反映した血流動態の変化が捉えられ，そして，交換神経系の反応などが捉えられる可能性を示した。以上の基礎実験より，光音響分光法による生体深部情報計測の可能性を確認することができた。

今後の課題としては，光音響分光法で捉えられているスペクトル分布と生体機能との対応関係を明らかにすることを考えている。

謝辞

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

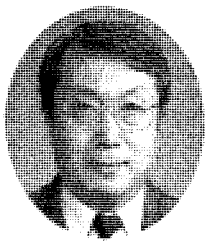
1）桜井靖久：“医用工学MEの基礎と応用”，共立出版株式会社

2）松田甚一，奥野喜之，八幡和明：“光音響分光法による生体情報計測”，*Biomedeical Thermology*, **Vol. 13**, **No. 3**, pp. 97-101 (1993)

3）A. Rosencwaig, A. Gersho: “Theory of the

photoacoustic effect with solides", *J. Appli Physics.,* **Vol. 47**, pp. 64-69, January (1976)
4) 沢田嗣朗："光音響分光法とその応用～PAS～"，学会出版センター
5) 関邦博："人間の許容限界ハンドブック"，朝倉書店
6) 東建彦，神谷瞭："微小循環～医学と理工学の接点～"，コロナ社

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
——腹部領域の低侵襲手術への応用をめざして——



研究責任者　東京警察病院外科部長　橋本大定
共同研究者　東京大学大学院工学系研究科精密機械工学専攻　教授　土肥健純
東京大学大学院工学系研究科精密機械工学専攻　講師　鈴木真
東京大学大学院工学系研究科精密機械工学専攻　波多伸彦
国立循環器病センター研究所実験治療開発部長　辻隆之

まえがき

現在，腹部外科領域に用いられる医用画像は，MRI, CT, アンギオグラム，超音波断層像等多岐に渡っている。昨今，MRI, CT誘導下に低侵襲手術を行うInterventional Radiology（侵襲的放射線学）の報告が盛んであるが，Interventional Radiologyの対象とならない様な通常の手術症例では，術中にMRIやCTを撮影することが困難で，その応用は未だなされていない。

一方，超音波断層像は手術室内で利用可能な医用画像として，重要な位置を占めている。その最大の理由は，簡便さとリアルタイム性，非侵襲性にあり，昨今の空間分解能向上の技術も相成って，さらなる発展が期待されるモダリティーである。

超音波断層像の限界として，MRI, CT等と異なり，三次元的データの同時収集ができないことが挙げられる。三次元構成に当たってはプローブを移動，回転することで対象臓器の立体構造を理解しているのが現状である。

二次元断層像である超音波断層像を三次元的にスキャンする超音波CT法によれば，対象臓器の立体的構造の術中把握が可能である。

超音波CTの研究に関しては循環器医療の分野でいくつかの開発の試みがある。しかしこれらの循環器領域で開発された超音波CT用プローブは，基本的に体外からの計測用であるため大型でかつ撮影に時間を要するという欠点があり，プローブを直径10mm程度の小孔を通じて体腔内に持ち込んだり，動きのある臓器に追従して超音波計測を行うには限界があった。我々は予備的研究において超音波CT用プローブの脳神経外科領域における応用に成功してきた[1),2),3)]。本研究は，この予備的研究の延長として，我々が独自に開発してきた腹腔鏡下手術用の超音波プローブを応用し，術中に役立つ腹腔鏡下手術用超音波CTプローブを開発を目指すものである。

方法

Fig.1に本システムの構成を示す。本システムの基本構成は，演算，制御のためのパーソナルコンピュータと超音波断層装置である。

超音波断層装置には直径20ミリセクタ型トランスデューサが接続されている。トランスデューサは同じく直径20ミリの超小型ステッピングモータに接続されており，0.02度を最小とした角度単位で回転する。これらトランスデューサとステッピングモータはプラスチックカバーに覆われており，その操作性は極めて高い（Fig.2）。

ステッピングモータの回転は，パーソナルコンピュータと，それに内蔵されたドライバ回転により制御される。各回転角毎にスキャンされた超音波断層像はビデオ画像

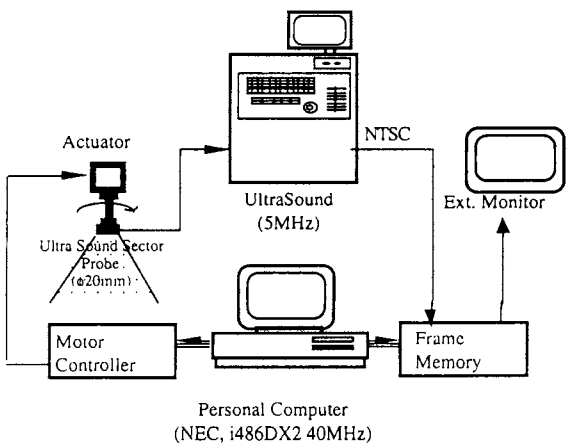


Figure 1.　システム構成

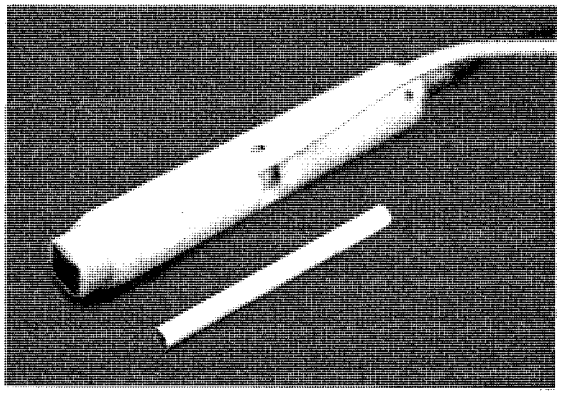


Figure 2.　試作した超音波断層装置

を介して，パーソナルコンピュータに内蔵されたビデオキャプチャボードに送られる。ビデオキャプチャボードは8 bitでビデオ信号をデジタイズし，パーソナルコンピュータ内のコンベンショナルメモリに情報を転送する。モータの回転速度は36度／secであり，1枚の水平断層像を作成するのに180度回転しなくてはならないので5秒必要である。

転送されたデータを元に任意の位置の断面像や三次元画像を再構成し，表示する。超音波断層装置のトランスデューサは一定角度単位で回転するため，再構成を行う前の原画像データとしてパーソナルコンピュータ内に保存されるデータは扇状に離散的である。したがって，任意の位置の断面像や三次元画像の再構成にあたっては，輝度情報を持たない画素について，線形補間を行った。

実験結果

実験1

屠殺場から購入したブタ切除肝を用いて動物実験を行った。

ブタ肝臓を切除後，門脈，肝静脈，肝動脈にゼラチンを注入した後，肝臓全体をゼラチン溶液（食用ゼリーの5倍濃度）に沈め，ハッポースチロール箱内で固定した。ゼラチン固定後MRI（日立RH-500，0.5T,3DGFE）にCoronal方向（水平断面方向）より，128x128x128 [pixels]，1.0x1.0x2.0 [mm/voxel] にて撮影した。MRI撮影後，本研究で開発された回転プローブを用い，データ収集を行った。超音波診断装置には，アロカSSD-2000を用いた。プローブは1.3度毎に135ステップ回転し，各回転角毎に関心領域を320x240 [pixels] で135枚デジタイズした。

MRIの断層面と超音波CTとの比較を行うために，ゼラチン固定肝表面から同一深度の切断面の画像の対比を行った。

ブタ切除肝を用いた本実験では，肝臓の超音波画像に霜降り状の高エコー域が観察され，超音波CTによる検索に耐えないことが明らかになった。その超音波画像の劣化の原因としては血管内に残存した空気による散乱効果が生じることによると考えられた。ブタ肝が切除された直後には，肝内の血液の流出とともに，肝内の肝類洞にびまん性に空気が自然流入する。肝実質内には網の目状の毛細血管網が高度に発達しているため，いくらゼラチンを門脈や肝静脈の本幹から高圧で注入しても，完全に空気を除去することはできない。しかし，比較的大きな血管や胆嚢については，超音波CT画像との対比が可能であった。

実験2

成犬を麻酔下で肝切除して，実験1と同様の手順でゼラチンを固定し，MRI撮影後，回転プローブを用い，超音波CT撮影を行った。

成犬をケタラールとネンブタール麻酔下に開腹し，ダンボール箱の開放口を成犬上に覆い被せ，ダンボールの底面を模擬腹壁とし，腹壁つり上げ法による低侵襲手術の模擬実験とした[3),4),5)]。左右それぞれの腹壁にひもを通し，それを模擬腹壁を利用して上外側方に牽引挙上し，模擬腹壁（ダンボール箱の底面）より硬性鏡や長鉗子を挿入して，ヒトの内視鏡下手術を再現した。ヒトの腹腔鏡下肝癌レーザ治療に準じ，腹腔鏡観察下に肝表面を照射し，3個のレーザ肝凝固層を作成した。照射に際し，出血は一切見られなかった。

ついで，横隔膜を電気メスで切開し，まず胸腔内で下大静脈を結紮切離した。流出血管の完全遮断に伴い，肝内の血管系に血液を充満させた後，肝臓を後腹膜より剥離，肝下部の下大静脈と肝十二指腸靭帯を結紮切離して，全肝切除を行った。

切除後ゼラチンで固定された肝臓のMRI 撮影を箱底面と並行に2.5mmごとに行った。肝内の血管系は拡張しているため，極めて明瞭に観察された（Fig.3）。

超音波CT撮影に際しては，発泡スチロール箱内のゼラチン固定肝上に注水し，プローブ先端の回転部を水中に保持した状態でプローブ本体を垂直に把持固定してデータ収集を行った。この工夫により，プローブの回転性を向上させるとともに，肝表面の超音波像の描出ができた。

水平断層切断面の深度ごとにMRIと超音波CT画像を対比した。Fig.4はゼラチン表面から37.5mmの深さの水平断面を比較したものであるが，胆嚢と2ヵ所のレーザ凝固層並びに肝葉の間隔がよくマッチして描出されている。

考察

超音波CT法とは，超音波プローブを回転することにより，垂直方向の回転断層面を収録し，そのデータを計算機上で処理することで，直角方向や斜め方向などの任意の断面を表示したり，観察領域の三次元的画像再構成を

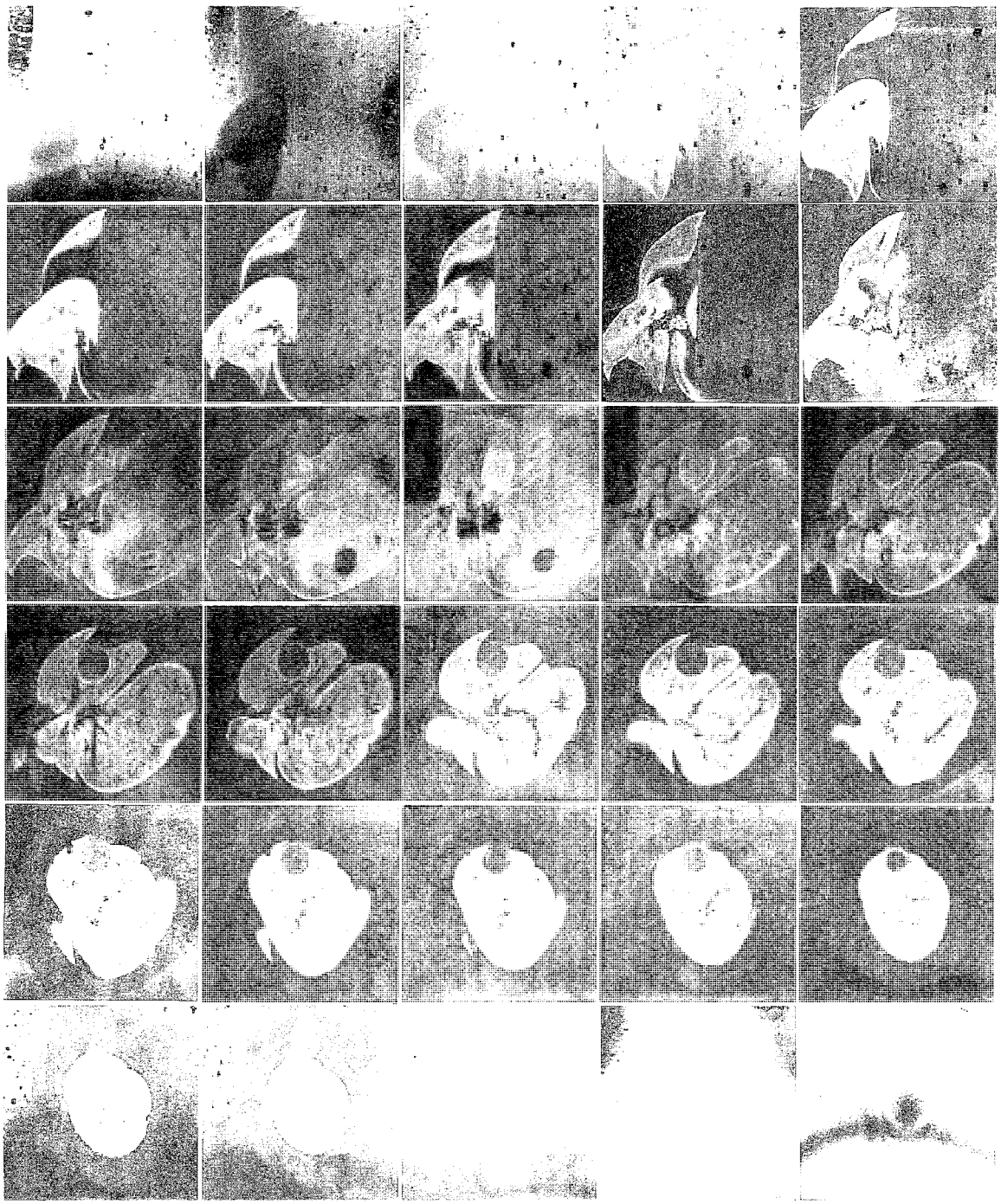


Figure 3.　ゼラチンで固定した成犬肝のMR水平断面連続写真（2.5mmごと）

行う方法である。

ハードウェア構成に関しては，プローブ回転用のアクチュエータコントーラボードやフレームメモリは画像再構成用計算機に内蔵させた。また三次元再構成を行なうに充分な計算機の演算能力も要求されるため，米国Intel社によって開発されたCPUであるIntelDX4-100搭載のパーソナルコンピュータを中心としたシステムを構築した。

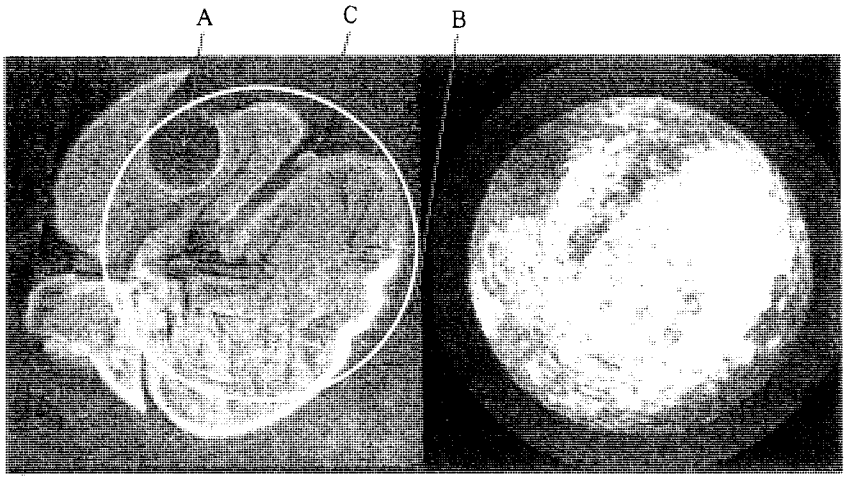


Figure 4.　ゼラチン表面から深さ37.5㎜のMRI(左)と超音波CT水平断面像(右)
胆嚢(A)とレーザ凝固層(B)および肝葉間隙(C)はよく相似している。

また，術中使用を鑑みて，プローブをその回転機構部を小型化（直径20㎜）し，モータのギア比を必要トルクが満たされる限り最適化し，回転スピードの向上を図った。

機械精度の問題点としては，今回5MHzのプローブを試作して用いたが，肝臓に直接接触させて，より詳細な情報を得るためには，7.5MHzもしくは10MHzの周波数のプローブの開発が必要であり，現在開発中である。

本研究で試作された超音波プローブを用いた動物実験の結果，再構成のための原画像の画質に改善の余地があることが判明した。検索対象臓器の問題点として，肝臓を身体から切り離すと当然のことながら肝臓の脈管から液体成分が脱落し，空気が入っていく。実験1ではその点を考慮し，門脈，肝静脈および肝動脈に各種サイズのカテーテルを用いて，ゼラチン溶液を注入したが，それでも管内に封入された空気を完全にゼラチン溶液で置換することはできなかった。実験2では生体肝を使用したが，今度は切除肝内の血液が凝固して肝内血管系の描出性が著しく低下した。しかし実際の血流のある状態では，通常，肝内血管系は明瞭に描出されているので，問題は少ないと考えられる。

超音波CTの臨床応用に先立って，切除肝を用いた実験を行い，超音波CTの水平断面画像とMRIの対比を行った結果，その相似性に満足すべきものが得られ，超音波CTの有効性が確認できた。超音波振動子の回転により，ある空間領域の連続的断層面が観察できる場合，その回転速度が速ければ速いほど，対象臓器の三次元的構造に関して立体感覚が得られることは事実であり，この点で回転性を有する超音波振動子の臨床上の有用性は極めて高いものがある。

腹腔内で超音波CTプローブを回転させて，三次元画像情報を取り込む場合の問題として，対象臓器表面に常時プローブ面を接触させ続けることが不可能に近いという点がある。その解決法として，先端部のプローブが屈曲すると同時に回転する機構を検討している。また，腹腔に生理的食塩水を注入する「水腹法」も常時鮮明な回転画像を得る上では有効であろう。

超音波の三次元データ収集の方法論としては，トランスデューサ内に二次元配列された振動子により，三次元(ボリューム)データを同時収集する方法が研究されている[7]。しかし，多数の振動子をケーブルと共にパッケージングした場合，振動子間の配列が疎になるという問題や，プローブサイズが大型化してしまうなど問題点が多く，未だ臨床応用レベルには至っていない。

もう一つの超音波三次元構成法としては，トランスデューサを規則的に動かし，三次元構成に必要な断面情報を時経列的に収集する方法がある。この方法は，三次元(ボリューム)データを同時収集する方法と比べて，プローブを小型化したまま従来の超音波断層像の分解能を継承することができるため，データ収集による画像の劣化が無い。プローブの操作法としては，トランスデューサを主軸にそって一定の間隔で移動させ，主軸に直角な断面画像を連続的に得る方法（主軸移動法）[8]と，トランスデューサの先端部を回転させ，回転角度ごとの連続断層面を得る方法がある。

UM Hamper等はセクタ型の超音波観察面に直向する方向で振動子を連続的に振り子のように回転させる方法を報告[9]しているが，我々はプローブの主軸の周りに振動子を高速回転する方法を考案した。プローブにはセクタ型のものを使用した。我々の方法では，回転ステップ

角を小さくする程高精度の画像が得られ，また臓器との接触部位が主軸移動法と比べて少なく，常時臓器表面にセクタ型プローブ面を接触させた状態で連続画像情報を得ることが出来るので，臨床応用にあたっては現在のところ本手法が適している。

三次元データ収集後のデータの表示方法には任意断面表示法と，三次元コンピュータグラフィクス表示法がある。

任意断面表示は，従来のBモード像では見られない断面を指定することができることから，有用な面がある。今回はMRI との比較検討のため，MRI連続断面に相当する，同一方向から見た連続断面を超音波CTでも再構成したが，斜め方向等任意の断面表示も可能である。しかしその操作性には未だ複雑な面があり，今後より簡便な操作法の開発が望まれる。

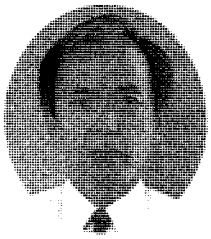
サーフェスレンダリング法による三次元コンピュータグラフィクス表示は，サーフェスレンダリング用の高速グラフィクスボードが多く市販されていることなどから，演算時間で優位である。しかし，超音波画像はその濃淡情報を基に領域分割を行うことが困難なことから，本システムへの応用には適していない。ボリュームレンダリング法はその演算量にもかかわらず，超音波CT像のように離散的に分散する濃淡情報の三次元表示に適している。超音波CT法で三次元表示を行う場合はボリュームレンダリング法の応用が適しており，現在その研究開発を進めている。

術中超音波CTによる三次元的な計測が可能となれば，消化器外科領域において従来の方法では不可能だった診断治療が可能となる。例えば今後の進展が予想されるレーザ穿刺治療などは，従来の２次元的な超音波術中情報では安全な穿刺は困難である。術中超音波CTは穿刺路に垂直な断画像をモニタしながら穿刺できるので，穿刺精度の向上が期待される。今日肝内の拡張した胆管（直径10㎜以上）や門脈，肝静脈を穿刺して各種の非侵襲的治療が展開されているが，本研究の完成によりより細い胆管（直径５㎜以下）や脈管の穿刺が可能となるであろう。

参考文献

1) 山内康司，佐々木元，他．超音波誘導定位脳手術のための術中Ultrasound Computed Tomography (USCT)システムの開発．機能的脳神経外科 Vol. 31, pp126-133, 1993.
2) 波多伸彦，山内康司，他．定位脳手術用Ultrasound Computed Tomography（USCT）システムの開発．第二回コンピュータ外科研究会論文集29-30, 1993.
3) 波多伸彦，栗原剛，土肥健純，伊関洋，高倉公明．三次元超音波診断法．Clinical Neuroscience, vol.13, No.8, pp. 923-925, 1995.
4) Hashimoto D, Nayeem SA, Kajiwara S and Hoshino T. Laparoscopic Cholecystectomy: A New Approach whithout Pneumoperitoneum. Surg. Endosc. 7:54-56, 1993.
5) Hashimoto D, Nayeem SA, Kajiwara S and Hoshino T. Abdominal Wall Lifting with Subcutaneous Wiring: An Experience of 50 Cases of Laparoscopic Cholecystectomy without Pneumoperitoneum. Jpn J Surg 23:786-790, 1993.
6) Hashimoto D. Advanced Techniques in Gasless Laparoscopic Surgery. Abdominal Wall Lifting with Subcutaneous Wiring. World Scientific Publishing, 1995.
7) Richard, WD; Grimmell, CK; Bedigian, K; Frank, KJ. A method for three-dimensional prostate imaging using transrectal ultrasound. Computerized Medical Imaging and Graphics 17:73-79, 1993.
8) Marx, GR; Fulton, DR; Pandian, NG; Vogel, M; Cao, QL; Ludomirsky, A; Delabays, A; Sugeng, L; Klas, B. Delineation of site, relative size and dynamic geometry of atrial septal defects by real-time three-dimensional echocardiography. Journal of American College of Cardiology 25:482-490, 1995.
9) Hamper, UM; Trapanotto, V; Sheth, S; DeJong, MR; Caskey, CI. Three-dimensional US: Preliminary clinical experience. Radiology 191:397-401, 1994.

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



研究責任者　鹿児島大学医学部臨床検査医学　教授　丸山征郎
共同研究者　鹿児島大学医学部臨床検査医学　助教授　北島勲
鹿児島大学工学部応用化学工学科　教授　明石満
鹿児島大学医学部附属病院検査部　医員　時岡剛
鹿児島大学医学部臨床検査医学　研究生　川原幸一
鹿児島大学工学部応用化学工学科研究生　古薗勉
鹿児島大学工学部応用化学工学科助教授　岸田晶夫

1．はじめに

近年細胞死（cell death）の1様式としてアポトーシス（apoptosis）が注目されている。アポトーシスはnecrosis（壊死）と違い，プログラム化された細胞死で，自らのプログラムに従い，細胞が「予定」されて死んで行く様式で，エンドヌクレアーゼの活性化により，DNA fragmentationが起こる。このDNAの断片化はヌクレオソーム毎に起こるため，180bhの整数倍と長さとなり，DNA電気泳動でladder状となる。このアポトーシスは発生／分化，器官の形成，ホメオステーシス（恒常性）などの生理的プロセスのみならず，癌の発生，アルツハイマー，パーキンソン氏病などの変性疾患，エイズにおけるCD4ヘルパーT細胞の減少，激症肝炎などの病的課程にも深く関係する（表1）ことが判明してきており，その同定は臨床上も極めて重要な問題となってきている。

本研究は近年俄かに注目をあびてきたこのprogrammed cell death，すなわちアポトーシス（apoptosis）をキャイピラリー電気泳動で，高感度，かつ迅速に検出せんとするものである。アポトーシスの場合はエンドヌクレアーゼが活性化され，DNA fragmentationが起こり，DNAはヌクレオソーム毎に180bpの整数倍の長さで断片化されるので，この特徴的DNA fragmentationをキャピラリー電気泳動で検出する事を目的とする。

2．方法

1）DNA電気泳動装置とその検出は以下の方法（図1）に従って行なった。すなわち電気泳動は10KVで10～20分間行なった。データプロセッサーはC-R3Aデータプロセッサー（Shimazu, Kyoto）を用いた。断片化DNAは分光光度計で260nMで検出した。

2）使用したキャピラリーは内径2～100ミクロン，長さ15～100cmの溶融シリカで出来た中空のものである。その構図は図2に示す通りである。加圧する電圧は1～30KVで，流れる電流は1～100uAである。

3）サンプル：サンプルは成人T細胞性白血疾患者のT細胞よりDNAを分離して，その1～20nLを注入した。

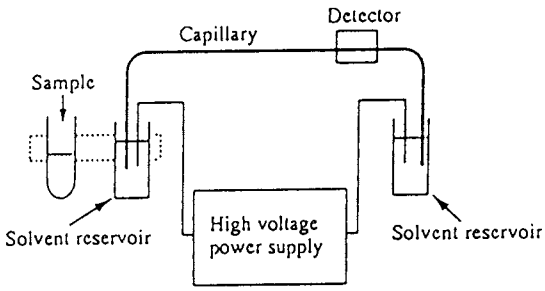


図1　キャピラリー電気泳動装置の模式図

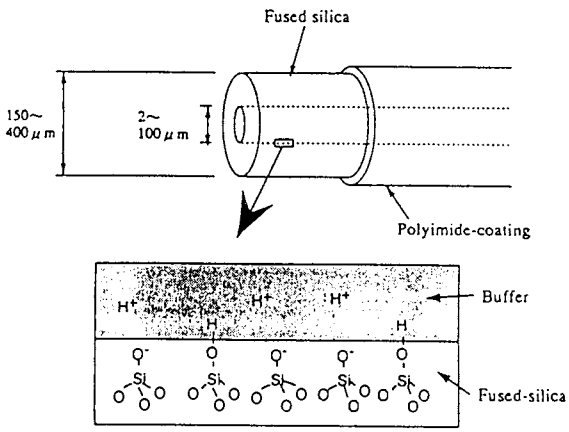


図2　キャピラリーとその内壁

3．結果

アクリアミドを架橋剤としてキャピラリー内に充塡した場合の1本鎖のDNAの分離例を図3に示す。これではオリゴマーから400塩基対までのDNA断片が分離されている。図4にアポトーシスを起こしたDNAのladderの例を示す。これで解かるとおりスラブゲルの電気泳動でみられるのと同じDNA kladderが観察された。横軸は時間（分）であるが，わずか20分内外でDNA fragmentationが同定されている。

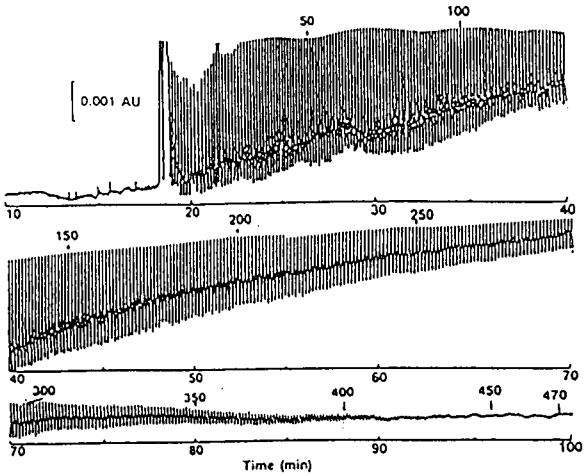


図3　キャピラリー電気泳動による1本鎖DNAの分離

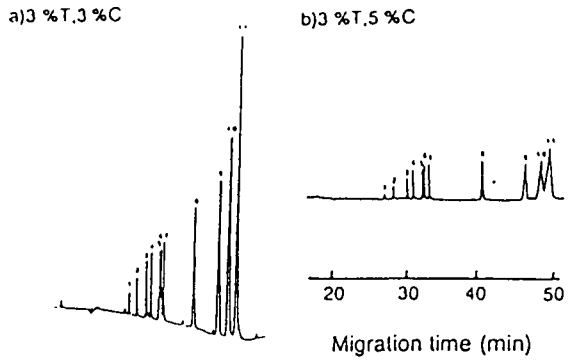


図4　2本鎖DNA（ΦX 174DNA Hae III digest）の分類

4．考察

細胞死（cell death）の様式としては，従来よりnecrosis（壊死）が知られていたが，最近もう一つの細胞死の様式としてapoptosis（アポトーシス）が注目されてきた。これらの2つの細胞死の関係は以下の様になる。

細胞死
- necrosis（壊死）：accidental cell death細胞崩壊
- apoptosis（枯死）：programmed cell death 細胞自爆

昆虫の変態，オタマジャクシの尾が脱落し，カエルに成長する場合，哺乳類の指の形成CD4(+)，CD8(+)など自分自身に有害なT細胞の胸腺での除去，神経ネットワークの形成，など発生と分化，ホメオステーシス（恒常性）の維持，組織や細胞のターンオーバーと再生などの正常のプロセス，癌細胞の死，放射線療法，温熱療法，ある種の抗癌剤，などの病理的プロセスや治療に際しアポトーシスが起こることが明らかとなっている。我々は成人T細胞性白血病（ATL）の白血病細胞でアポトーシスが起こること，この頻度の高い症例は慢性の経過を取りやすいこと，そしてアポトーシスにより場合宿主のDNAに組み込まれたHTLV-1が除去されることなどを見いだした。またアポトーシスを誘導する薬剤を発見し，これがATLにin vitroで有効であること，エイズの原因疾患であるHIV感染症にも有効であることを見いだし，これらは鹿児島，日本，米国でそれぞれ治験中である。

このようにアポトーシスは単に基礎医学のみならず，臨床医学に於ても極めて重要な概念となってきつつあるが，その細胞分子機構に関してまだ不明の点が少なくない。現在までのところ次のようなことが判明している。すなわち壊死の場合は細胞は先に細胞膜が障害され，細胞には細胞外液が流入し，細胞死が惹起される。これに対しアポトーシスは細胞に内在している細胞死のプログラムが活性化され，先に核の凝縮がおこり，エンドヌクレアーゼが活性化され，DNAはヌクレオソームごとに180bpの整数倍に断片化される（DNA fragmentation）ので，DNA電気泳動するとladder状（はしご型）に電気泳動される。このようなプロセスに伴い，細胞は断片化され（apoptotic body），周辺のマクロファージ系細胞に貪食される。アポトーシスの場合はネクローシスと異なり，炎症などを惹起せず，周辺組織への影響が少ない。この発生／分化，変態，免疫，癌の増殖と退縮などに深く関与するアポトーシスを同定，検出するには，形態によるか，あるいはDNA電気泳動で，fragmentationを証明しなければならない。しかしDNA電気泳動に関しては次のような問題点がある。すなわち従来のスラブジェルを使用したDNA電気泳動の欠点としては，

1）電気泳動し結果を得るまでに10時間近くかかること，
2）サンプル量を最低20ug必要とすること，
3）定量性に欠けること，
4）断片化されたDNAの塩基配列を読めないこと，

などである。

そこで我々はこのような欠点を克服すべく，DNA電気泳動をスラブジェル法から，キャピラリー法に切り替え，次の様な結果を得た（1，2）。

今回の我々のキャピラリー法の長所としては，

1）従来法（スラブジェル法）の1/3～1/5のサンプル量で良い。

2）再現性良好

3）従来法の1/4の時間（約15分）で結果が得られる。

4）断片化したDNAのサイズをほぼ正確に定量できる。

5）その塩基配列の同定も可能である。

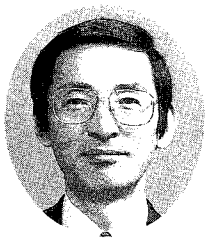
図4に実際の成人T細胞性白血病患者のキャピラリー電気泳動のパターンから得られた結果を示したが，短時間に極めて感度良くfragmented DNAを検出しえた。これらのデータえ示されるように本方法は，極めて優れたfragmented DNAの分離能を有し，そして従来のスラブジェル法に比較し，結果を得るまでに10～20分という迅速性を有している。また泳動パターンの面積を測定することにより，アポトーシスの割合を定量化することも可能である。現在まだ解決すべき問題が多くのこされているが，今後鋭意検討し，解決したい。

文献

1）Baba, Y. et al. Anal Chem. 64:1221, 1992

2）Akashi, M. et al. J. High Resol. Chromatogr. 16:625, 1992

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



研究責任者　神戸大学工学部情報知能工学科　教授　赤　澤　堅　造
共同研究者　神戸大学工学部情報知能工学科　助手　内　山　孝　憲

1　まえがき

ヒトは，優れた筋骨格系，中枢神経系を中心とした高度な情報処理系を持つことにより，高度で精密な運動を容易に行うことができる。脳からの運動指令は中枢神経を経由し，手，足などに存在する多数の関節に付随する筋（伸筋，屈筋からなる拮抗筋系）に伝えられる。静的な関節の位置制御機構に関して，関節角度は，屈筋，伸筋の2つのバネがつりあうことにより制御され，関節の柔らかさは，バネ係数を変えることで調整されていると考えられている。このことは位置制御の平衡点理論として提唱されている[1]。

しかし，筋の持つバネ特性は，実験的にサルの上腕三頭筋（伸筋）で確認されているのみであり[2]，屈筋については確認されていない。また，ヒトについては伸筋，屈筋ともに未確認である。

ところで，生体の筋運動制御機構に関する研究は，その多くは上肢を対象としたもので，下肢を対象としたものはほとんど見られない。下肢は，姿勢維持や歩行といった上肢にみられない機能を有することから，下肢の位置制御機構を調べることの意義は大きいと考えられる。そこで，本研究では，膝関節筋を対象とし，関節筋の弾性を推定することを目的とする。

まず，膝関節における等尺性の収縮実験を行い，膝関節回りの静的なモデルを構築する。次に実験により得られたデータを用いてモデルを構築する。しかし，数式によるモデル化は困難である。これは，計測対象の筋には，二関節筋が含まれること，屈曲，伸展運動に関与する全ての筋の筋電図を測定することは困難であること，そして，関節トルクと筋電図・関節角度の関係は非線形であることによる。そこで，モデルにはニューラルネットワークを用いる。ネットワークは関節角度，筋電図を入力とし，関節トルクを出力する。構築したネットワークを用いて，膝関節角度によらず筋活動度が一定であるときの関節角度-トルク関係，すなわち，静的な弾性を推定する。さらに，弾性の筋活動度および角度に対する依存性について検討する。

2　研究内容

2．1　計測方法

膝関節における等尺性収縮の実験を，1)伸筋群が主働筋となる場合，2)屈筋群が主働筋となる場合の2とおりについて行った。実験装置の模式図を図1に示す。

被験者（健常男性2名，A：25才，B：23才）は，測定台上で仰臥位となる。被験者の腰部，大腿上部をベルトで固定する。下腿を筋力評価装置（リハメイト，川崎重工業）のアームにベルトで固定する。関節角度，関節トルクをリハメイトを用いて測定した。関節角度θを図1のように定め，測定角度θ_iを10，25，…，100度とする。表面筋電図（EMG）を大腿四頭筋の内側広筋，大腿直筋，外側広筋，半腱様筋，大腿二頭筋の長頭の5つ筋（筋番号i，$i=1$，2，…，5）より採取し，全波整流，平滑化して積分筋電図（IEMG）とする[2]。本研究では，IEMGを筋活動度の指標として用いる。

測定の際には，CRT上にトルクが表示されており，被験者にこれをモニタして力を一定の値に維持するよう指示した。また，EMGもCRT上に表示されている。被験者にはEMGもモニタして屈筋・伸筋の同時収縮を起こさないよう指示した。

関節トルクが一定の値に維持されている時，関節トルクおよびIEMGを2秒間AD変換（サンプリング周波数1KHz）し，計算機へ入力した。次に，各々について2秒間の平均値を算出した。

なお，本研究では，筋電図の再現性が高い，最大随意収縮の50％までの等尺性収縮を対象とし，筋活動度が高

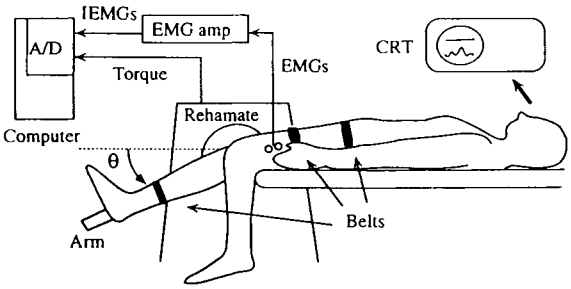


図1　実験装置の模式図

い場合，中程度の場合，低い場合の3とおりについて実験を行った。そのときのトルクを次のように定めた。伸筋群が主働筋となる場合には，被験者Aではそれぞれ約58，44，21［Nm］，被験者Bでは約26，22，18［Nm］である。屈筋群が主働筋となる場合には，被験者Aではそれぞれ約31，18，10［Nm］，被験者Bでは約18，14，10［Nm］である。

2．2　関節トルクとIEMGの平均化

2秒間の平均値においても，データにはばらつきが見られる。そこで，計測値を以下のように区分化し，その集合平均値を用いる。各角度について，関節トルクの小さいものからデータh個を含むブロックを作成する。このブロックをm個ずつずらしながら次々にブロックを作成し，各ブロック内におけるIEMG，関節トルクの平均値（IE_1，…，IE_5，$\hat{T}$）を求める。関節角度θ_iの場合について，筋iに対して行う処理の一例を図2に示す。

$$IE_{ik}=\frac{IE_{is_k}+IE_{is_k+1}+\cdots+IE_{is_k+h-1}}{h} \tag{1}$$

$$\hat{T}k=\frac{T_{s_k}+T_{s_k+1}+\cdots+T_{s_k+h-1}}{h} \tag{2}$$

$$(T_1\leq T_2\leq\cdots)$$

$$s_k=s_{k-1}+m, s_1=1 \tag{3}$$

$$(k=1,2,\cdots,N)$$

ここで，

i＝筋番号（i＝1，2，…，5）

k＝ブロック番号

s_k＝k番目のブロックの先頭データ番号

h＝ブロックに含まれるデータ数

m＝隣接ブロックの先頭データ番号の増分

N＝ブロック数

である。

関節トルクは各筋について共通のパラメータであるので，この処理は5つの筋に共通して行われることになる。したがって，k番目のブロックから計算される平均値は（IE_{1k}，…，IE_{5k}，$\hat{T}_k$）となる。この処理をすべての測定角度θ_iについて行った。

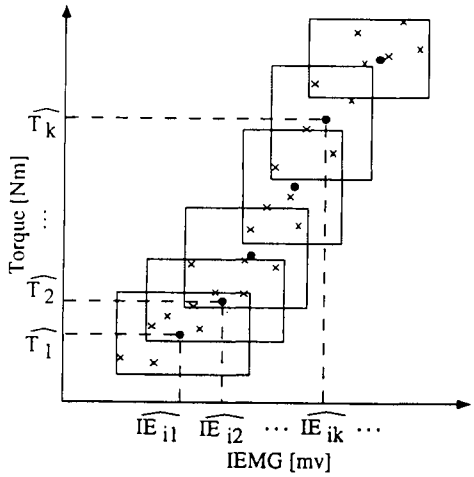


図2　ブロック毎に算出されるIEMG，トルクの平均値

2．3　推定方法

膝関節筋の弾性を推定するために，関節回りの静的なモデルを構築する。各被験者に対して，伸筋群が主働筋となる場合と屈筋群が主働筋となる場合について，それぞれモデルを構築する。このモデルには，ニューラルネットワークを用いる。次に構築したモデルを用いて，種々の筋活動度における関節角度-等尺性トルク関係，すなわち静的な弾性を推定する。

構築したニューラルネットワークを図3に示す。入力は関節角度と5つの筋のIEMGで，出力は関節トルクである。ニューラルネットワークの構造は，入力層のユニット数6個，中間層のユニット数M個（M＝10～16），出力層のユニット数1個の3層の階層型である。各層の出力関数を線形関数，シグモイド関数，線形関数である。教師信号には，膝関節角度θ_iと，先に述べたブロック毎の平均値（IE_{1k}，…，IE_{5k}，$\hat{T}_k$；k＝1，2，…，N）を用

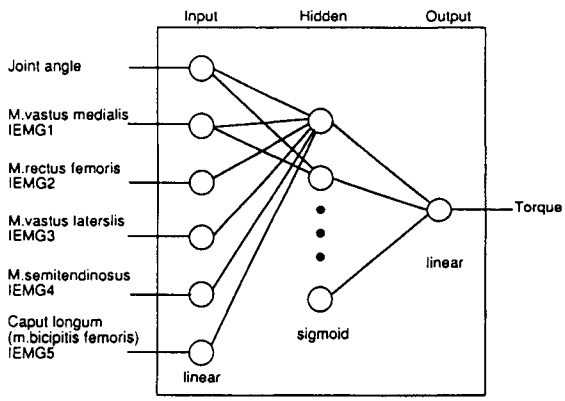


図3　ニューラルネットワーク

いた。学習則にバックプロパゲーションを用い，収束判定条件を式(4)のように定めた。

$$\frac{\Sigma(\text{教師信号-推定値})^2}{\Sigma(\text{教師信号})^2} \leq 2.5\% \qquad (4)$$

中間層のユニット数を7とおり，結合荷重初期値を6とおり変えてニューラルネットワークを構築した。そして，それらの中から，教師信号とは異なるブロックで算出した集合平均値（θ_l, IE_{1k}, …, IE_{5k}, $\hat{T}_k$）に対して，誤差率が最も小さかったニューラルネットワークを選んだ。

学習を終了したニューラルネットワークに，筋電図，関節角度を入力し，関節トルクを推定した。ここで，入力のIEMGを関節角度θ_lでの教師データ，すなわち（IE_{1k}, …, IE_{5k}）で一定値とし，関節角度θのみを$\theta_l \pm 5°$の範囲で変化させて入力する。これにより，各測定角度θ_l近傍における関節角度－トルク関係（弾性）を推定することができるのである。

3　研究成果

図4に，伸筋群が主働筋となる場合の関節角度－トルク関係を示す。

伸筋群が主働筋となる場合，関節角度θが大きくなることは，伸筋の筋長が増大することに対応する。被験者A，被験者Bとも類似した推定結果が得られている。$10° \leq \theta \leq 45°$の領域では，筋長の増大と共にトルクも増加している。すなわち，バネの特性を示している。

そして，このバネの特性を示す角度－トルク曲線の傾きは，筋の活動度が高くなるほど，大きくなっている。このことは，ネコのヒラメ筋を用いて調べられた筋節長-張力関係と一致する[4]。$50° \leq \theta \leq 60°$の領域では，角度に対してトルクは一定の値となり，$\theta \geq 65°$の領域では筋長の増大と共にトルクは減少している。ただし，被験者Bについては，$\theta = 10°$および25°の近傍で筋活動度が高い場合について，推定することが出来なかった。これは，これらの角度では最大随意収縮の50%の収縮では，筋活動度が高い場合のトルク値に達しなかったためである。

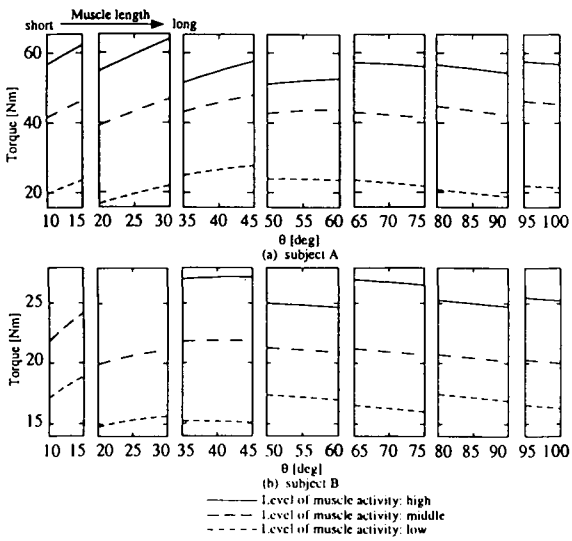


図4　伸筋群が主働筋となる場合の角度－トルク関係

図5に屈筋群が主働筋となる場合の関節角度-トルク関係を示す。屈筋群が主働筋となる場合，関節角度が小さくなるほど，屈筋の筋長は増大する。被験者Aでは$10° \leq \theta \leq 35°$の領域で，被験者Bでは$10° \leq \theta \leq 60°$の領域で，筋長の増大と共にトルクが増加し，バネの特性を示す。また，伸筋群と同様に筋活動度が高くなるほど，バネ係数は大きくなっている。

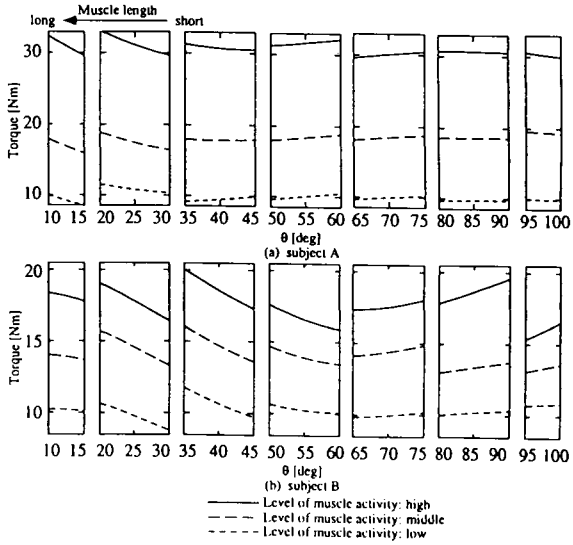


図5　屈筋群が主働筋となる場合の角度－トルク関係

4　考察

被験者Aについて，屈筋群が主働筋となる場合，$\theta \geq 35°$の領域では，角度に対しトルクは概ね一定の値となっている。これは，本研究で対象とした筋以外の張力によるトルクが顕在化したためであろうと考えられる。

また，被験者Bについて，屈筋群が主働筋となる場合，$\theta \geq 65°$の領域では，トルクが増加する傾向にある。これは，半腱様筋の角度-IEMG関係において，筋活動度が中程度および高い場合のIEMGが$10° \leq \theta \leq 85°$の領域では，0.08mV～0.3mVであるのに対し，$\theta = 100°$ではそれぞれ0.42mV, 0.6mVと著しく大きいため，このことがニューラルネットワークの構築に影響したアーティファクトであると考えられる。大腿二頭筋長頭のIEMGを入力とするユニットと中間層のユニットの間の結合荷重が，半腱

様筋のIEMGを入力とするユニットと中間層のユニットの間の結合荷重に比べて大きいことを確認している。このため，100°近傍における推定値について言及することはできないと考える。

摘出筋について，筋節長と張力の関係に関しては次のような報告がある[5),6)]。筋節長が短いとき，筋節長の増大と共に発生張力は大きくなる(上行脚)。さらに筋節長が増大すると，筋節長に対し発生張力は一定となり，さらに増大すると張力は減少する。推定結果と筋節長-張力関係との対応を考えると，伸筋の動作領域は筋節長-張力関係のほぼ全領域に，屈筋では上行脚に対応していると考えられる。両筋の動作領域の違いは，筋線維の走行方向，腱の付着位置などの筋の構造の違い[7)]によるものであると推測される。関節が伸展した状態，すなわち直立に近い姿勢を維持している時，関節の位置制御機構は，屈筋，伸筋の2つのバネによる位置制御であると考えられる。

さて，筋の粘弾性を推定するため，別途，収縮中の下肢筋（膝関節回りの伸筋）をランプ状に伸展させ，発生張力と関節角度の関係を解析することを行った。下肢筋では伸張反射による張力増大が大きく，筋の粘弾性のみの張力を抽出することが困難であった。

そこで，動的モデルを構築し，伸張反射の影響がない状態での応答を推定することを試みている。しかし，非線形特性があるため，モデル化は難しく，現在も継続して研究を行っている。2-3年後には報告できると考えている。

5　まとめ

本研究では，等尺性収縮実験を行い，膝関節筋における弾性を推定した[8)]。等尺性収縮時における大腿四頭筋，大腿二頭筋，半腱様筋の筋電図(EMG)，関節角度および等尺性トルクを測定した。関節角度，EMGを入力とし，関節トルクを出力するニューラルネットワークを構築した。構築したネットワークを用い，筋活動度一定時におけるトルクを推定した。その結果は次のようであった。伸筋の場合，関節角度が10°-45°の領域で筋長の増大とともにトルクも増大した。すなわち，バネの特性を示した。屈筋の場合，関節が伸展している状態でバネの特性を示した。筋活動度が高くなるほど，弾性係数(角度-トルク曲線の傾き）は大きくなった。しかし，関節が屈曲している状態では，屈筋はバネの特性を示さなかった。これは，従来の位置制御の平衡点理論では考慮されていない新しい知見である。

最後に，本研究に際しご助成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。

参考文献

1）A. G. Feldman, S. U. Admovich, D. J. Ostry and J. R. Flanagan: The origin of electromyograms - explanation based on the equilibrium point hypothesis, In: J. M. Winters and S. L-Y. Woo (ed), Multiple muscle systems, 195-213, Springer -Verlag, New York (1990).

2）T. A. Zeffiro: Motor adaptation to alterations in limb mechanics, MIT PhD Thesis, 1-66 (1986).

3）赤澤堅造，滝沢文則，林義昭，藤井克彦：ヒトの運動制御機構を模擬した義手の制御方法および筋電位処理方式の開発，バイオメカニズム学会9，43-53 (1988).

4）P. M. H Rack, D. R. Westbury: The effects of length and stimulus rate on tension in the isometric cat soleus muscle, J. Physiol., 204, 443 -460 (1969).

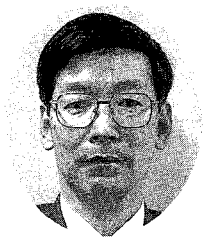
5）真島英信：生理学，47-72，文光堂 (1978).

6）富田忠雄，杉晴夫：新生理化学体系4筋肉の生理学，190-219，医学書院 (1986).

7）R. McN. Alexander, R. F. Ker: The architecture of leg muscles, In: J. M. Winters and S. L-Y. Woo(ed), Multiple muscle systems, 568-571, Springer-Verlag, New York (1990).

8）小柳康史，内山孝憲，吉田正樹，赤澤堅造：膝関節筋の節電図-角度-等尺性トルク関係を表現するモデル，第37回自動制御連合講演会，No. 4021，465-466 (1994).

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



研究責任者　東京大学医学部脳神経外科教授　桐　野　高　明
共同研究者　東京大学医学部脳神経外科講師　鈴　木　一　郎
東京大学医学部脳神経外科助手　谷　口　　真

1．まえがき

脳神経外科手術を安全に行うことは，脳外科医全体の願いである。現在脳神経外科手術は全身麻酔のもとで行われる事が殆どだが，この場合手術の最中に患者の神経機能を把握するのは極めて困難である。そこで全身麻酔下の患者の神経機能を評価する手段として術中電気生理学的モニタリング法が注目されている。これは，手術中に各々の手術で問題になる神経機能を反映する種類の電気生理学的検査を選択してこれを繰り返し施行し，手術操作に伴う神経への侵襲を検査所見の変化を通じて察知し，術者に警告することでさらに致命的な障害が加わる以前に回避させようとする試みである。

このような試みが注目されて既に10年強になるが，今までに実用に供されたモニタリングはまだ少なく，顔面痙攣や三叉神経痛治療のための微小神経血管減圧術の際に聴力保存を目的として聴性脳幹反応（ABR）モニタリングが行われるのと，内頸動脈の一時的もしくは恒久的閉塞を伴う脳血管手術（脳動脈瘤クリッピング，頸動脈内膜剥離術等）の際に体性感覚誘発反応（SEP）や脳波測定による大脳機能モニタリングが行われる程度にとどまる。これはモニタリングが行われ始めた当初，ABRやSEP等の感覚性誘発電位や脳波検査では既に測定技法，測定装置等が確立しており術中モニタリングへの導入がし易かった経緯による。

これに対し，運動性誘発電位は，80年後半以降に実用化されるようになった比較的新しい検査モダリティーで，術中モニタリングへの応用も遅れがちであった。しかし，患者の術後の生活の質を最も大きく左右するのは，咀嚼，嚥下，歩行，摂食，排泄等の運動機能の行方であり，従って信頼の置ける運動機能のモニタリング法の開発は，脳外科医にとっても患者にとっても極めて大きな意義を持つ。筆者らは，このような運動機能のモニタリングの開発を企図し，この為に必要なハードウェア，麻酔法等の整備を行い，この中でも運動神経のモニタリングについて実際の症例において運用したので，その経験を報告する。

2．対象・方法

a）検査モダリティーの選択

新しい電気生理学的検査モダリティーによる術中モニタリングが実用化され，手術を受ける患者の本当の利益につながるまでには，以下のような問題点が解決されていることが前提となる：第一に，評価の尺度として用いる検査所見が，全身麻酔薬の影響下でも安定して連続記録可能なものであること。全身麻酔薬が神経機能の抑制によって作用を発現する以上，多くの電気生理学的反応も当然抑制を受ける。モニタリングにあたっては麻酔薬の影響の少ない検査モダリティーを選択するか，もしくは使用する検査モダリティーに影響を与えない麻酔法の選択が必要になる。第二に，各々の検査所見の変化が，それぞれの手術に際し危険にさらされる各種神経機能の低下を正確に反映し，しかもそれがまだ可逆的な時点で既に変化として検出可能であることが重要である。また第三に，時々刻々と進行する手術の最中に頻回に検査が可能であり，術者に常に最新の情報を提供できることが必要になる。検査所見の変化を素早く察知し，必要なら手術操作の中止を要請出来るため，また不幸にして神経障害を来す結果になったとしても，どの手術操作がその原因であったかを明確に出来るためには，理想的にはリアルタイム測定，ゆずっても最低30秒から60秒のインターバルで新しい検査結果が得られている必要がある。これには，手術室という微細な信号の測定に極めて不適切な環境下で，いかにしてS/N比の良い信号を得るようにするかいろいろの工夫が必要である。出来るだけ原信号

の電位の大きな検査モダリティーの選択，ノイズ対策，抑制の少ない麻酔法の選択等がこれにあたる。

一口に運動機能の電気生理学的検査と称しても，実際には大脳皮質から脊髄，末梢神経から支配筋に到るまでの長い経路全体を対象とする。扱う疾患，手術の種類によって危険にさらされる部位も異なる。このうち今回，筆者らが対象としたのは，運動性末梢神経が危険にさらされる手術で，運動神経への手術侵襲を防ぐ神経・筋モニタリングの開発とした。これは，末梢神経から支配筋までの経路が，比較的全身麻酔薬の影響を受けにくく，筋弛緩剤を使用しないという条件さえ追加すれば安定した術中記録が可能なこと。また，筋電図を測定指標とするため電位が比較的大きく（mV-100mV単位）S/N比が良好で加算を必要とせず，リアルタイムのモニタリングが可能なこと等，前述のモニタリングモダリティーとしての必要条件に合致するからである。

平成６年及び７年を合わせて総計26例の聴神経腫瘍と６例の脊髄脂肪腫手術において神経・筋モニタリングが施行された。聴神経腫瘍は，名前の通り聴神経（正確には前庭神経）から発生する。聴神経がもともと顔面の運動を支配する顔面神経と併走しているため，聴神経腫瘍では，顔面神経は薄く引き延ばされ肉眼的に認識困難な状態で腫瘍表面を走行している。本腫瘍の手術においては，この顔面神経を解剖学的並びに機能的に保持しつつ腫瘍を摘出することが目標とされる。また，脊髄脂肪腫は主として腰仙部で腰仙髄神経を巻き込む形で発育しており，同じく手術にあたって脊髄神経の損傷による歩行機能の悪化，膀胱直腸障害の出現等を防止する必要がある。

今回は，聴神経腫瘍手術の際には眼輪筋と口輪筋の各筋電図を，腰仙髄脂肪腫の場合は，前頸骨筋，腓腹筋，肛門括約筋の各筋電図と膀胱内圧を持続測定した。

b）ハードウェアの整備

図１は，今回作成使用した機器の概念図である。前述したように患者の状態は手術中を通して刻々と変化しており，一瞬の操作が神経機能に致命的な障害を与えることもある。この意味で理想の術中モニタリングではリアルタイムに近い情報提供が可能でないといけない。上述の検査モダリティーの選択も重要であるが，これに加えてモニタリングに適した装置の開発の必要がある。現行の電気生理学的診断機器は，基本的に内科的診断機器として，通常の診察室で一患者について一回限りの検査を行うように構築されており，ハードウェア側の制約が多く術中モニタリングには最適といえない。術中神経・筋モニタリング専用機器としては，以下のような条件が満たされている必要がある。

1，手術の情景と，筋電図変化がモニターの同一視野内で観察可能なこと。

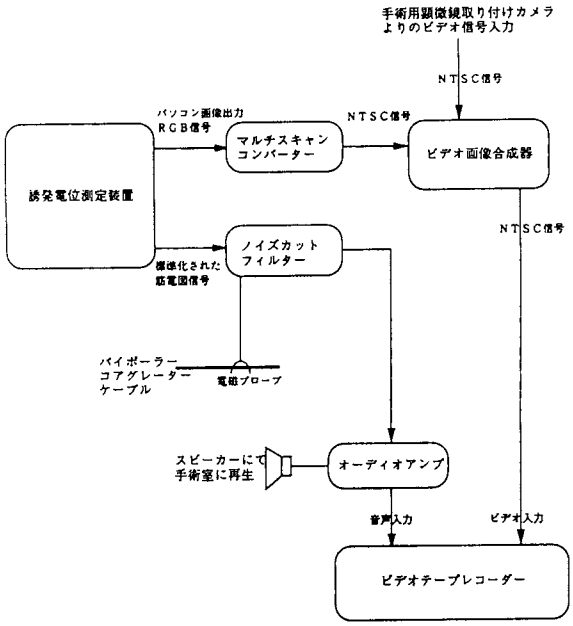


図１　装置の概要

2，あとで再生検討が可能な様に手術の進行と筋電図所見の推移を全て記録に残せること。

3，筋電図変化を眼のみでなく耳でも捉えられる様に，音声化しかつ記録できること。

幸い脳神経外科手術の多くは顕微鏡下に行われ，手術用顕微鏡に接続されたビデオカメラで手術の状況をビデオ信号として入手する事は容易である。そこで筆者らはビデオテープを記憶媒体として利用し，手術の情景とビデオ信号に変換した筋電図所見を画像合成器にて合成し，さらに音声を加えて一つのテープ上にリアルタイムで記録することとした。

さらに実際の運用に入った後，筋電図を音声化したため，手術中に頻用する電気凝固のアーチファクトが増幅されてうるさく術者の集中力を乱すのが問題となった。これには，電気凝固で用いる高周波成分を検知したときのみ自動的に音声をカットするノイズフィルターを作成して対処した。

c）モニタリング手法

聴神経腫瘍摘出手術時の顔面神経温存のためには，２つのモニタリング法を併用した。一つは，誘発顔面筋電図モニタリングである。これは，術野で顔面神経の位置走行を確認するために術野内に銀製単極性刺激電極を持ち込み微小な刺激電流を用いて顔面神経及び顔面表情筋の興奮を誘発する方法である。通常脳幹顔面神経起始部で刺激を加えるとほぼ５msの潜時をおいてpeak-to-peakで500μV程度の複合筋活動電位が誘発される（図２）。同様の方法そのものは過去にも多く報告があるが，

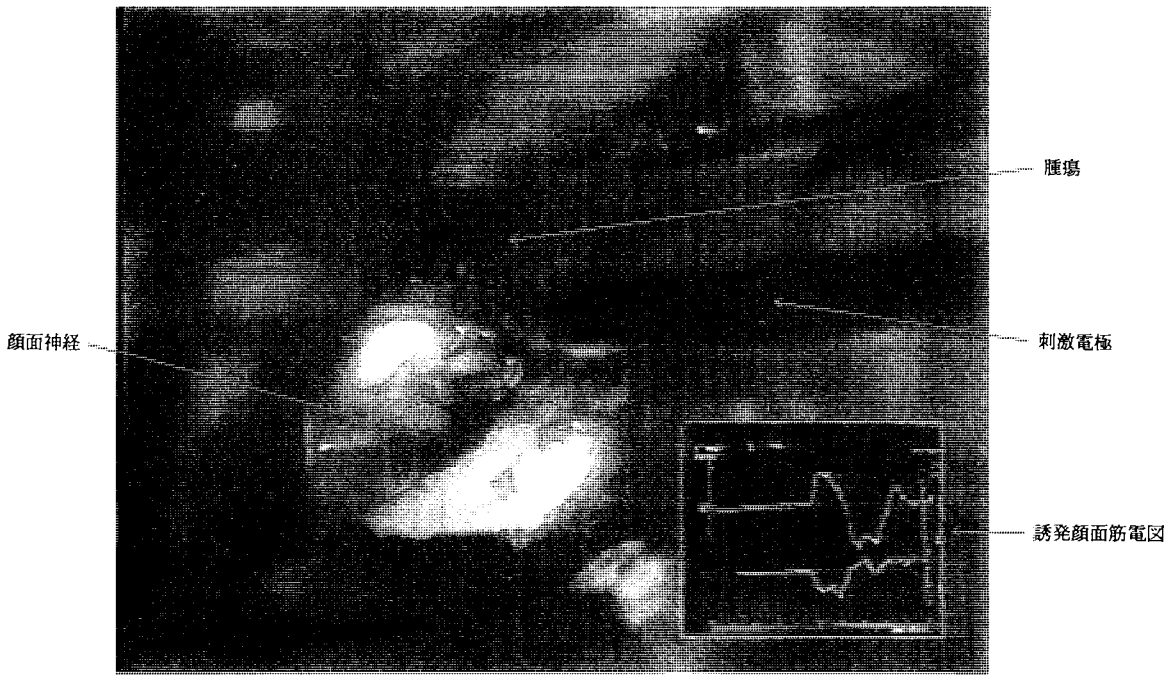


図2　誘発顔面筋電図

筋電図では無く顔面のそのものの動きを確認していたものが多く，また筋電図反応を記録したものでも，この方法を術野での顔面神経の位置走行の確認のみに用いていた。これに対し筆者らは，同一箇所の顔面神経を同一刺激条件で刺激し，しかも術中にその反応の振幅を繰り返し測定することで，顔面神経の連続性を定量的に評価しその結果を参考に手術方針を決定できるよう検討した。

もう一つのモニタリング法は，フリーラン筋電図モニタリング法である。これは，特に刺激電流を送らず，顔面表情筋の筋電図を手術の間を通して連続的に観察する方法で，術者が術野で顔面神経を認識するより先に手術操作で神経に障害を加えてしまう危険を回避すべく，機械的刺激に伴って発生する神経の興奮を筋電図を介して察知使用とする試みである。電気的刺激に同期させた記録ではないのでフリーランと名付けた。過去に数例同意趣の報告があるが，検討不十分で，まだ臨床的有用性について未知数である。今回は，手術操作に伴ってどのような異常所見が見られ，それぞれどの程度の神経障害と対応するかについて検討した。

3．結果

26例の聴神経腫瘍と6例の脊髄脂肪腫手術において本装置を用いたモニタリングを施行した。全例においてアーチファクトに妨害されずに測定記録が可能であった。顔面神経は全例において術野で同定され解剖学的連続性を保って保存された。顔面神経機能を「良好」(House-Brackmann scale Ⅰ&Ⅱ)，「やや障害あり」(Ⅲ&Ⅳ)，「完全障害」(Ⅴ&Ⅵ) に大別すると，手術直後では，12例 (46%) が「良好」，12例 (46%) が「やや障害あり」，2例 (8%) が「完全障害」であった。全ての手術患者は外来でフォローアップが行われたが，6カ月以上の長期フォローアップの終了時には，「良好」92%，「やや障害」4%，「完全障害」4%に回復した。モニタリン

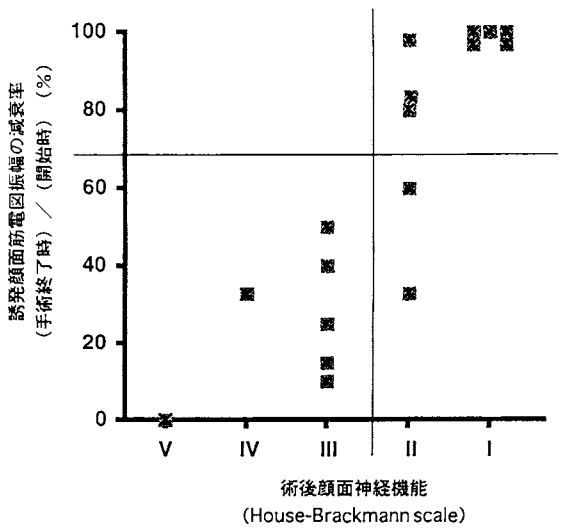


図3　誘発顔面筋電図振幅の減衰と術後の顔面神経機能の関係（手術翌日の成績）

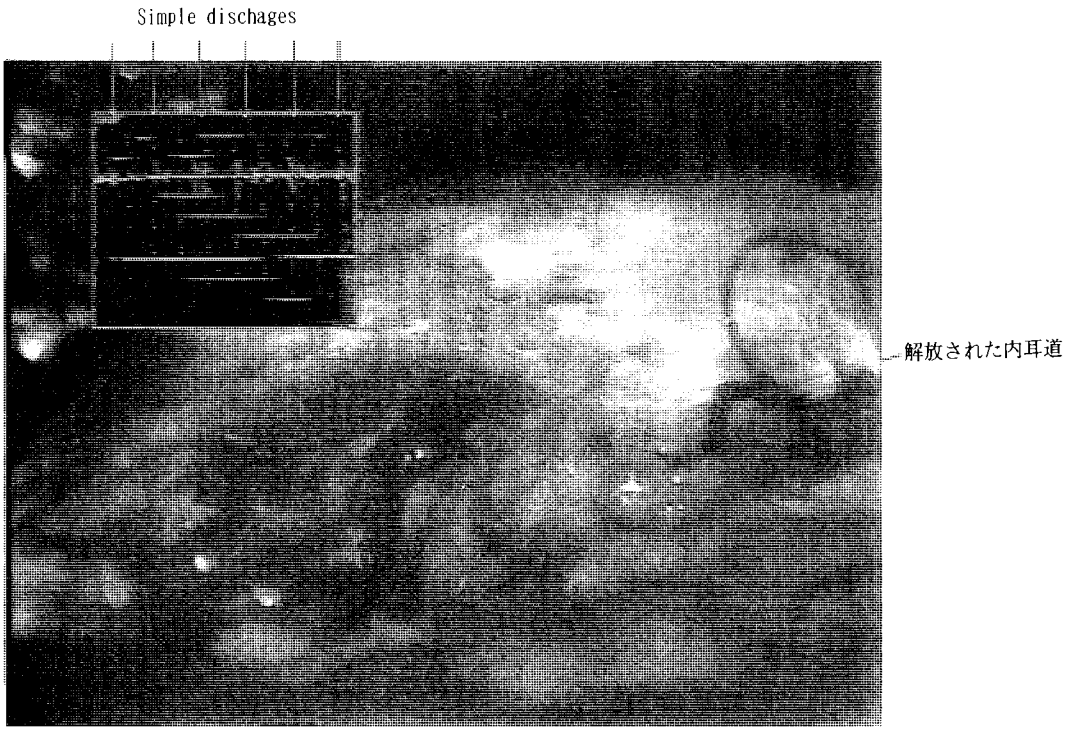


図4　Simple dischage の一例

図5　Complex dischage の一例

グ導入直前の同一術者の14例の成績では，解剖学的顔面神経保存率93%，術後6カ月の時点での「良好」例が77%であったことを考慮すると本モニタリングの導入の効果がわかる。

手術に際してはまず脳幹側で顔面神経起始部を同定し，直接顔面神経そのものに手術操作の加わる前の誘発筋電図反応を得てこれをコントロール値とし，これが手術操作に伴いどの程度まで減衰するかをもって顔面神経の機能的連続性の評価尺度とした。手術直後の顔面神経機能はこの誘発筋電図反応の振幅の減衰度と極めて良く相関した(図3)。手術終了時に開始時の3分の2以上の振幅の誘発筋電図反応が得られた症例では顔面神経機能は手術直後から全例で「良好」であった。逆に3分の1を下回る症例では，手術直後は全例「やや障害」以下の成績であった。3分の1から2の間に属する群でも，直後はやはり「やや障害以下」のものが大部分であったが，前者が少なくとも最初の3カ月の間はあまり明瞭な回復を示さなかったのと異なり，後者では，ほぼ半数で急速な回復を来し「良好」群となった。

フリーラン筋電図モニタリングでは，手術操作に伴い大別してrepetitive typeとnon-repetitive typeの筋電図反応が見られた。repetitive typeには，おそらく単一の運動単位（motor unit）の連続発火によると考えられる50 μV程度の振幅で20Hz以下の周波数のいわばsimple type discharge（図4）と，振幅はほぼ同一だがより速い周波数（300Hzまで）で短時間持続のcomplex discharge（図5），及び複数のmotor unitが同時に固有の周波数でsimple dischargeを来たしたものと思われるnoise等が見られた。このうちsimple type dischargeは，比較的太い神経束が牽引を受けた際に良く見られた。またnoiseは，生理食塩水による術野の洗浄操作に付随して発生することが多かった。

non-repetitive typeは，手術器具が顔面神経をこすって刺激を与えた時にしばしば，一瞬100mv程度までの比較的大きな振幅の筋電図反応が見られたものを指す。腫瘍被膜内で腫瘍の内減圧操作を行っている際に腫瘍被膜が徐々に薄くなり，裏面に隠れていた顔面神経に操作による外力が達した時に見られることが多く，顔面神経を発見，損傷を回避する上で極めて参考になった。

フリーラン筋電図モニタリングでは，しかし必ずしも神経に対する損傷を全て察知できるわけではなく限界があるようであった。実際，手術の終了時まで肉眼的に顔面神経の連続性が保たれていたにも係わらず誘発筋電図反応が出現しなくなった2例では，終止フリーラン筋電図モニタリングが行われたにもかかわらず上記異常筋電図反応の何れも認められなかった。また異常筋電図反応の出現度数，持続時間と手術直後の顔面神経機能の間には相関関係は認められなかった。

脊髄脂肪手術についても同様の2種のモニタリングが行われ誘発筋電図，フリーラン筋電図にて同様の評価が行われた。フリーラン筋電図では上記simple type dischargeとnoiseに相当する異常所見も術中観察された。幸い現在まで術後機能悪化例を経験せず，また絶対症例数も少ないため，本疾患群での神経・筋モニタリング法の有用性については今後未だ追加検討の要があると考えられる。

4．考察

運動系の術中モニタリングが実用化された場合の患者に対する恩恵は計り知れない。しかし既に述べたように運動系伝導路は長く，また種々の手術でいろいろのレベルでの障害が起きるので，複数のモニタリング法が必要になる。また既述の様に，運動系に限らず一つの新しいモニタリングモダリティーが実用の域に達するために必要なステップはかなり多い。今回筆者らは比較的実用化への支障の少ない神経・筋モニタリングを選択し，ハードウェアの整備に主眼をおいて研究を行った。顔面神経は，表情をつくりコミュニケーションの主役をなす重要な神経である。聴神経腫瘍摘出時の顔面神経機能保存を目的とした今回のモニタリングシステムの開発導入は実際明らかに手術成績の向上につながった。

このように全ての情報を一箇所に集中して監視，記録，再生できる今回のモニタリングシステムは，今後神経・筋モニタリングのみならず多方面の術中モニタリングに応用可能で，また異常所見を記録に残せる利点は今後術中モニタリングを志す者の教育，啓蒙のために多いに力となるものと考えている。

5．結論

1，聴神経腫瘍手術時の顔面神経温存を目的に，ビデオモニター画面に手術操作の進行状況と顔面表情筋筋電図所見の変化が複合表示される新しい術中モニタリング装置を開発した。

2，筋電図を評価尺度にするモニタリングでは信号の良好なS/N比のため真のリアルタイムモニタリングが可能になった。

3，顔面表情筋誘発筋電図の反応振幅を術中に繰り返し測定することで顔面神経への障害程度が定量的に評価可能になり，術中の意志決定に有益な情報を提供した。

5，フリーラン筋電図モニタリングは，術者が手術中に意図せず顔面神経に障害を与えた局面を検出し，更なる障害を回避させるのにしばしば有効であったが，false negative responseもあり，今後の経験の蓄積，手法の洗練が必要であると思われた。

6，同様の手法が，腰仙髄脂肪腫の摘出手術の際の膀胱直腸機能，下肢機能の温存を目的としたモニタリングに

も応用可能であった。

最後に多大な援助をいただいた財団法人中谷電子計測技術振興財団に深謝いたします。

学会発表

聴神経腫瘍手術時の顔面神経モニタリング　―自発筋活動記録とビデオ記録による経験の蓄積―，谷口真，佐々木富男，鈴木一郎，桐野高明，第53回日本脳神経外科学会総会，徳島，1994

聴神経腫瘍術中モニタリング精度向上の試み　―持続顔面筋電図記録を中心に―，谷口真，鈴木一郎，佐々木富男，桐野高明，第6回日本頭蓋底外科研究会，名古屋，1994

ビデオのピクチャー・イン・ピクチャー機能を活用した術中筋電図モニタリング用装置の運用経験，谷口真，佐々木富男，鈴木一郎，桐野高明，第4回手術・機器研究会，横浜，1995

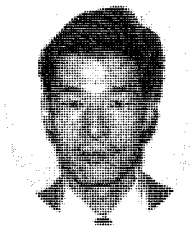
聴神経腫瘍術中持続筋電図モニタリング26症例の経験―顔面神経機能予後との相関，問題点，改良の試み―，谷口　真，佐々木　富男，鈴木　一郎，桐野　高明，東京，第4回聴神経腫瘍研究会，1995

Preservation of facial nerve function during acoustic neuriuoma surgery using continuous EMG monitoring, Taniguchi M, Sasaki T, Suzuki I, Kirino T, 2nd International conference on acoustic neuroma surgery and 2nd European skull base society congress, Paris, 1995

聴神経腫瘍手術時の顔面神経保存率向上への術中顔面筋電図モニタリングの貢献，第54回日本脳神経外科学会総会，名古屋，1995

聴脳神経腫瘍手術時の顔面表情筋筋電図持続モニタリングの経験，第7回日本頭蓋底外科研究会，福島，1995

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



研究責任者　大阪市立大学工学部電気工学科助手　黒　田　輝

1．まえがき

腫瘍・前立腺肥大症などの温熱療法及び超音波・レーザー治療時の体内温度の監視・制御，代謝異常・血行障害・炎症などの疾患の診断のために体内温度分布の非侵襲画像化技術の実用化が切望されている。本研究の最終目的は磁気共鳴で観測される水プロトン化学シフトによる温度分布画像化法の確立である。筆者は水プロトン化学シフトの温度依存性（純水において-0.01ppm/℃[1]）に着目し，これまでにマウス臓器（筋，肝，腎，脳）を用いた*in vitro*実験により組織の水プロトン化学シフトが臓器に依らず純水と同程度の温度係数（-0.007～-0.009 ppm/℃）で温度に比例することを見出し，本パラメータの組織依存性が他のパラメータのそれに比べて著しく小さいことを示した[2),3)]。磁気共鳴分光画像化法[3),4)]及び位相分布画像化法[5)]を用いた温度分布画像化を提案し，両法による生きた動物体内の温度分布画像化が可能であることを示した[6),7),8)]。しかしながら，まだ臨床で必要とされる定量性（例えば癌温熱療法においては1℃/1㎤/1 min）を得るには至っていなかった。定量性の向上のためには本パラメータの温度依存機構の解明，及びその機構への生体要素の寄与の定量評価が必要であった。本研究では各種の水溶液ならびに麻酔下の小動物を用いて，これらの点を検討した。本報では特に電解質の水プロトン化学シフトの温度依存性への作用を明らかにし，これを基に麻酔下のマウスにおける同パラメータの温度依存性が摘出臓器におけるものと大きく異なる理由を論じる。

2　内容および成果

2．1　対象ならびに方法

(1) 化学シフト測定の安定度

9.4Tの分光器（GX-400，日本電子，プロトン共鳴周波数400MHz）の化学シフト測定の安定度を検討した。水と重水の混合試料（H_2O：50%，D_2O：50%）をガラス試料管（直径5㎜）に高さ40㎜まで満たした。試料温度を27℃に保ち，重水素信号による磁界周波数ロックを行わず，さらに試料内の静磁場強度均一性向上のため一般に行う試料のスピニングも行わない状態で，2時間にわたって5分毎に水プロトン化学シフト測定をくり返した。FID信号の積算回数は1回とした。

(2) 電解質水溶液における水プロトン化学シフトの温度依存性

(1)で用いた分光器を用いて種々の電解質水溶液における水プロトン化学シフトの温度変化を比較した。試料にはKCl（1，10，100，1000mM），NaCl（1，10，100，1000mM）及び$CuSO_4$（0.3，0.5，1，5，10，20，30，50，100，1000mM）を用いた。試料はすべて直径5㎜の耐熱ガラス試料管に高さ40㎜まで満たした。試料管に温度制御した空気を吹き付けて試料の温度を変化させた。空気の温度は27，30，40，50，60，70℃と上昇させて設定し，最後に再び27℃に設定した。各温度においてプロトンスペクトラムを観測し，水プロトン化学シフトの相対変化を測定した。

(3) マウス*in vivo*組織における温度依存性

マウスにおける温度依存性を検討した。麻酔下（生食にて10倍希釈したペントバルビタール）のマウス（Jcl: ICR，雌，30-40ｇ）を(1)と同様の分光器のサーフェスコイルプローブ上に保定した。右後肢上部より温度制御した空気を吹き付け，同部位の温度を変化させた。空気の温度はまず27℃から51℃までの3℃刻みで上昇させ，同じ温度点をとおって下降させた。温度をモニタするために熱電対（素線径0.1㎜，テフロン被覆，東京ワイヤー製作所）を同部位内に刺入した。右後肢下にサーフェスコイル（直径11㎜）を置き，各温度における同部位のプロ

Table 1 Temperature dependence of the water proton chemical shift measured with the fat resonance (δ_{W-F}) in the mouse thigh muscle *in vivo*. Values are mean ± standard deviation for 9 animals.

Period	Temperature coefficient x 10^{-3} [ppm / °C]	δ_{W-F} at 40 °C [ppm]	Correlation coefficient	Number of samples for the calculation
Heating	-9.68 ± 4.81	3.17 ± 0.107	- 0.866 ± 0.140	9
Cooling	-14.3 ± 7.35	3.19 ± 0.092	- 0.915 ± 0.856	9
Over all	-12.0 ± 6.64	3.18 ± 0.100	- 0.891 ± 0.119	9

トンスペクトラムを観測した。スペクトラムより温度に対する水，脂肪プロトン化学シフトの相対変化，ならびに両プロトン間の化学シフトの差の変化を測定した。

2．2 結果

分光器の設定温度の不安定性は±0.3℃以内であった。図1に水プロトン化学シフトの測定値の不安定性を示す。測定値の不安定性は120minで最大0.005ppmであった。測定値に一次回帰を行うと，傾き及び相関は-0.0011 ppm/h及び0.53であった。ゆえに主磁界の減弱による化学シフト測定の誤差は2時間の測定において0.002ppm/h程度，それ以外の，設定温度の不安定性を含む原因による誤差は最大で0.007ppm程度であったことになる。0.005ppmの変化が仮に27から50℃の温度変化の間に起こったとすると，起こりうる最大の温度係数の変化は2.2 x 10^{-4}ppm/℃であった。

図2に電解質水溶液の濃度と水プロトン化学シフトの温度係数の関係を示す。純水試料における，酸素の常磁性の温度による変化を見積もった。試料の直径と高さはそれぞれ4㎜と40㎜で，その体積は約0.5㎤になる。この体積外の試料管内がすべて酸素で満たされていたと仮定した。試料外の酸素の圧力は体積，モル数一定のときの気体の状態方程式に，試料内の酸素の溶解量はHenryの法則に，各々支配される。これより温度Tにおける試料の体積磁化率χ_v (T) は次式で求められた；

$$\chi_v(T)=\frac{C}{T}\cdot\frac{V_{O2}}{V_O}\cdot P(T)\cdot V_S$$

ここにCは酸素のCurie定数 ($C=0.391\mathrm{K}^{-1}$)，$V_{O2}(T)$は1 atm，TKにおける酸素の純水への体積溶解度を標準状態（1 atm，273K（0℃））に換算した値 [m^3 (O_2)/m^3 (water)]，V_Oは標準状態における気体の体積（$V_O=2.24\times10^{-2}$ [m^3]），$P(T)$は温度Tにおける試料管内の圧力 [atm]，Vsは試料の体積（$Vs=5\times10^{-7}$ [m^3]）である。T=27℃ (300K) において$V_{O2}=2.82\times10^{-2}m^3(O_2)/m^3$ (water)，P (T) = 1 atm，70℃ (343K) において$V_{O2}=1.85\times10^{-2}m^3$ (O_2)/m^3 (water)，$P(T)$=1.14atmとおく[9]とXv (27℃) = 8.26×10^{-4}ppm，Xv (70℃) =

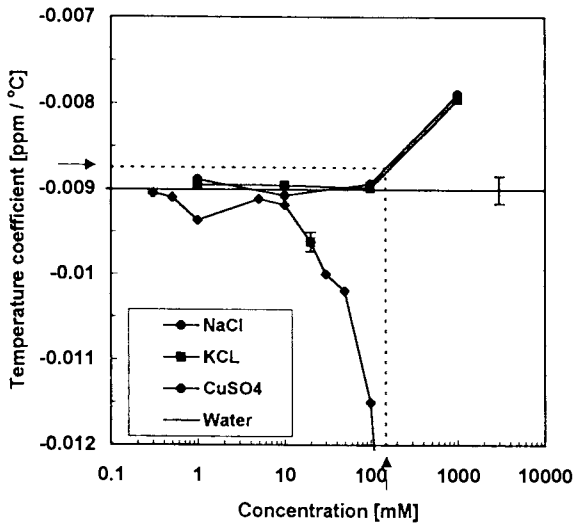


Fig. 2 Temperature dependence of water proton chemical shift in electrolyte samples.

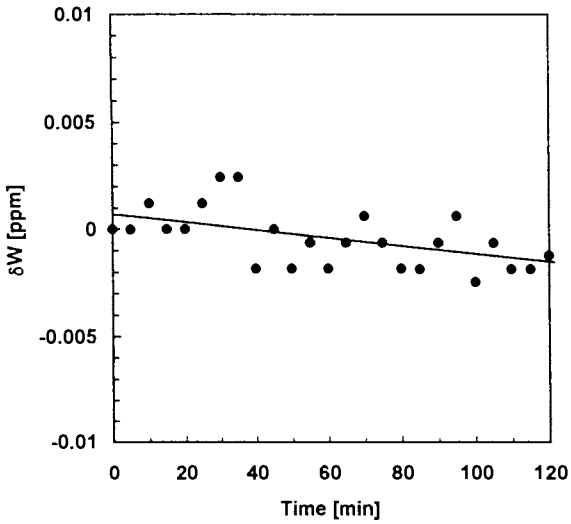


Fig. 1 Stability of the measurement of proton chemical shift of the pure water sample without sample spinning and field-frequency lock.

5.37×10^{-4}ppmとなり，両者の差は2.78×10^{-4}ppmであった。これは43℃の温度変化に対して高々0.03℃の差を生じるに過ぎず，分光器の設定温度の不安定性±0.3℃の1/10程度であるため無視できた。これより水溶液試料の脱気は行わず，化学シフトは全てある温度あるいは時刻における値を基準とした相対的な変化で評価した。純水試料の温度係数は27℃から50℃の温度範囲において$-9.1\times10^{-3}\pm1.6\times10^{-4}$ppm/℃であった。この値は2重試料管を用いて外部基準を基に測定された温度係数（-1.06×10^{-2}～-9.5×10^{-3}ppm/℃[1),10)]）よりもゆるやかであった。

図3に麻酔下のマウス体内外各部の温度変化の一例を示す。マウスの大腿部の厚さを考慮し，サーフェスコイルの面より2㎜の距離で90°パルスとなるように励起パルスの幅は14μsとした。図4，5及び6にそれぞれ水プロトン化学シフトの相対変化，脂肪プロトンの相対変化及び両者の差を示す。図4及び5に示すごとく，麻酔下マウスの大腿部の水・脂肪プロトンの相対変化は温度に対し共に正の相関を示した。変化は*in vitro*の場合[2),3)]と異なり非線形であると共に，最大0.3ppmに及ぶヒステレシスを示した。これに対し脂肪を基準として水プロトン化学シフトを観測した場合には，図6に見られるごとく全ての個体で負の相関を示した。直線回帰を行った結果では表1のごとく相関係数の平均は-0.9程度であり，相対変化の場合に比べて明らかに直線性が向上した。ヒステレシスは27℃における平均で0.08ppmで相対変化の場合に比べて著明に減少した。

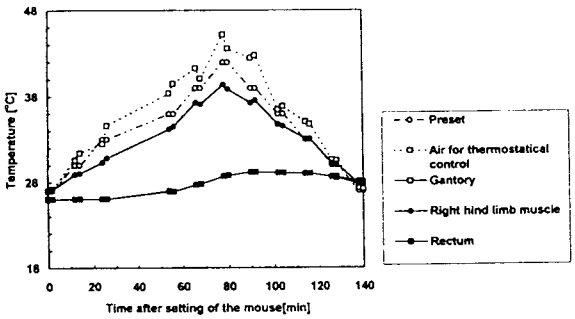


Fig. 3 An example of temperature change in and around a mouse.

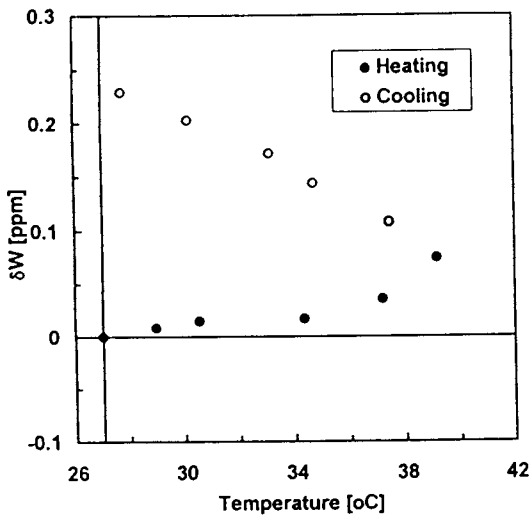


Fig. 4 Relationships between relative change in water proton chemical shift and temperature in a mouse thigh.

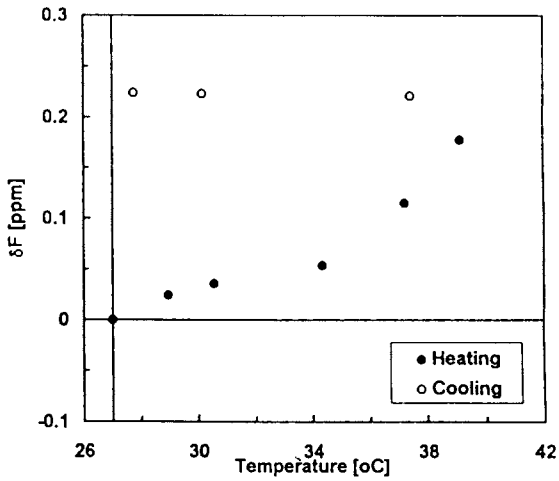


Fig. 5 Relationships between relative change in fat proton chemical shift and temperature in a mouse thigh.

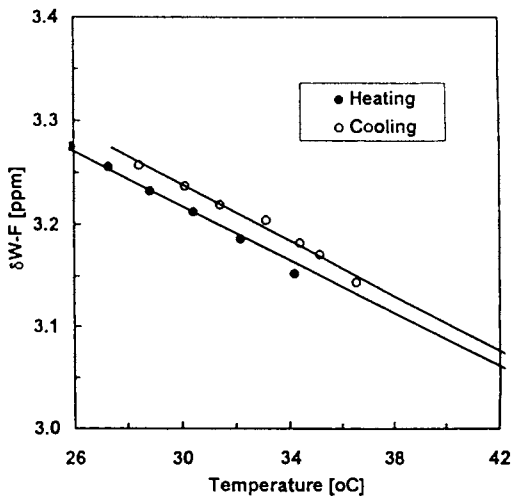


Fig. 6 Relationships between water proton chemical shift measured from fat proton resonance and temperature in a mouse thigh.

2．3　考察

純水試料の温度係数が外部基準を基に測定された値より有意に小さかった原因は純水の密度の変化による体積磁化率の温度変化，及び試料にかかる圧力の温度変化[10]と考える。

この純水の温度係数を基準にNaCl，KCl及び$CuSO_4$水溶液の温度係数を考察する。NaCl及びKClは水素結合に対してstructure-breaking作用[11]を有し，水分子間の水素結合を緩め，プロトン周りの電子雲による磁気遮蔽効果を促進し，一定の温度下ではH_2Oの化学シフトを低周波側にシフトさせる。その作用は両電解質でほぼ等しい。K^+，Na^+，Cl^-は全て反磁性イオンであり，これら自身の磁性が温度によって変化することはないため，この作用の変化は磁化率効果とは別の作用である。したがってまた内部基準物質によって補正することはできない。このstructure-breaking作用が温度に対し一定であれば温度係数の変化は起きず，温度依存直線のy切片が低下するはずである。ところが図2よりこれらの電解質の濃度の増加に伴い，温度係数が正の向きに有意に増加した。これは電解質による低周波側へのシフトは温度が高くなるにつれて小さくなり，高温における化学シフトは低温における化学シフトより高周波側になったためと考える。哺乳動物の骨格筋の代表的な電解質として，細胞内液にはK^+が155mM，Na^+が12mM，Cl^-が120mM程度，細胞外液にはK^+が4 mM，Na^+が145mM，Cl^-が4 mM程度含有される[12]。図2によるとKClの150mMの濃度で，温度係数は-8.8×10^{-3}ppm/℃程度である。この結果より位相分布画像化法[4),6),8)]による場合の如く，内部基準物質を使わずに組織水のプロトン化学シフトを観測した場合の温度係数が純水の場合を下回る理由のひとつが明らかになった。

$CuSO_4$水溶液の温度係数は濃度の増加に伴い，負の向きに増加した。著者の知るところでは硫酸銅の水素結合への影響を水プロトン化学シフトの観点から論じた報告がなく，この電解質の作用機序は明らかでない。しかしながら，Cu^{2+}イオンが常磁性を示す[9]ことから，$CuSo_4$水溶液におけるこの温度係数の変化はCurie則に従う体積磁化率の変化であると考える。試料の体積及び圧力の温度変化を無視すると，温度Tにおける試料の体積磁化率χ(T) は次式で求められる。

$$\chi_v(T)=\frac{C}{T}\cdot\rho V_s$$

ここにCはCurie定数，ρはモル濃度[mol/m³]，V_sは試料の体積[m³]である。C，ρ，V_sを一定とおくと$\chi_v(T)$は温度の上昇に伴い反比例的に減少するため，高温度における化学シフトは低温度における化学シフトよりも低周波側に測定される。図2において$CuSO_4$水溶液の水プロトン化学シフトの温度係数が純水よりも負の向きに大きくなったのはこの常磁性の効果であると考える。さらに濃度が増加したときこの負の向きへの変化が大きくなったのは，常磁性の効果が濃度と共に増大したためと考える。以上より常磁性電解質がその磁化率効果により温度係数を負の向きに大きくすることが示された。

麻酔下マウスによる実験では水及び脂肪プロトン化学シフトの相対変化は図4及び5のごとく温度に対し正の相関を示し，両者の差は図6のごとく負の相関を示した。表1のように，この差を求めて得た相関・温度係数も個体によって大きく異なったが，この理由は温度をモニターした点が大腿部の1点であったのに，信号はサーフェスコイルプローブの感度領域全体で観測したためであると考える。このように定量性は十分でないものの，感度領域内に内部基準をおいて観測することにより，遮蔽定数に伴う変化と類似の結果が得られたことから，相対変化における正の相関は体積磁化率の変化によるものと考える。先述のごとく水プロトン化学シフトの相対変化の温度係数は反磁性電解質により符号は負のまま絶対値が小さくなり，常磁性電解質によりやはり符号は負のまま絶対値が大きくなるが，少なくとも生体組織中における電解質濃度の範囲では温度係数が正の符号を持つことは起きなかった。これより，ここで見られた正の相関は常磁性成分の濃度そのものが増加したためと考える。可能性のある解釈としては，温度の上昇に伴う還元ヘモグロビン濃度の増加がある；マウスの体に比して温度制御機構の熱容量が大きかったために温度変化が大腿部の局所のみならず体全体に及んだ。実際，深部体温を反映する直腸温度が制御温度の変化に伴って4℃から12℃変化した。深部体温の上昇は代謝の活性を促し，血流量及び局所での酸素消費を促進したので，還元ヘモグロビン濃度が増加し体積磁化率が増加した。その増加が遮蔽定数の増加を上回り化学シフトが高周波側にシフトした。さらにその増加は温度の上昇に対して遅れを伴うため非線形となった。逆に温度が降下し始めても，血流量及び酸素消費量はすぐには低下せず，遅れを伴うため温度降下時は温度上昇時より常に化学シフトの値が高周波側にあった。この解釈を証明する実験データはまだ得られておらず，今後更なる検討を要する。しかしながら本結果により，*in vivo*の温度分布画像化において温度変化が広範囲あるいは長時間に及ぶ場合には，内部基準を用いて水プロトン化学シフトを測定する必要があることが示された。

3　まとめ

水プロトン化学シフトの温度係数の温度依存性はNa^+，K^+，Cl^-といった反磁性イオンの水素結合に対するstructure-breaking効果の温度依存性，常磁性物質のCurie則に従う磁化率の温度変化に伴う体積磁化率の変化の寄与を受けることが分かった。生体組織においては

さらに常磁性成分（特に還元ヘモグロビン）の密度変化により温度に対し正の相関を持つことがあるが，そのような常磁性成分の変化は観測視野内（画像化の場合のボクセルにあたる）に内部基準を置くことにより補正できることが示唆された。現在，更に高分子及びpHの寄与の定量評価，還元ヘモグロビンの常磁性の影響の定量評価，各臓器組織の構成成分の違いによる水プロトン化学シフトの温度依存性の臓器差の解明を続けている。

最後に本研究に関し多大なる助成を頂いた中谷電子計測技術振興財団に心から感謝申し上げます。なお筆者が本研究を通じてハーバード大学医学部放射線科にて臨床用画像化装置を用いた研究を行う機会（平成7年7月1日より1年間）を得，現在当地に滞在中であることを付記致します。

参考文献

1）J. C. Hindman, Proton resonance shift of water in gas and liquid states, J. Chem. Phys., 44, pp. 4582-4592 (1966).

2）黒田輝，三木陽一郎，堤四郎，プロトンケミカルシフトによる無侵襲温度分布計測の検討，医用電子と生体工学，28，4，pp. 253-258 (1990).

3）K. Kuroda, K. Abe, S. Tsutsumi, Y. Ishihara, Y. Suzuki and K. Satoh, Non-invasive temperature mapping using water proton magnetic resonance spectroscopic imaging, Biomedical Thermology, 13, 8, pp. 43-62 (1993).

4）黒田輝，中川敬由，堤四郎，石原康利，鈴木義規，佐藤幸三，水プロトンMRSIによる体内温度分布の非侵襲画像化法の検討，電子情報通信学会論文誌D-II，J 76-D-II，3，pp. 765-775 (1993).

5）Y. Ishihara, A. Calderon, H. Watanabe, K. Okamoto, Y. Suzuki, K. Kuroda and Y. Suzuki, A precise and fast temperature mapping using water proron chemical shift, in "Proc. SMRM, 11th Ann. Meeting, Berlin, 1992", p. 4803.

6）黒田輝，玉井伸男，鈴木裕，石原康利，岡本和也，鈴木義規，プロトン化学シフトによる生体内部温度分布の非侵襲画像化，Medical Imaging Technology, 13, 5, pp. 703-709 (1995).

7）K. Kuroda, Y. Suzuki, Y. Ishihara, K. Okamoto and Y. Suzuki, Temperature mapping by water proton chemical shift obtained with 3D-MRSI-Feasibility *in vivo* -, Magn. Reson. Med., 34 (1995, 印刷中).

8）Y. Ishihara, A. Calderon, H. Watanabe, K. Okamoto, Y. Suzuki, K. Kuroda and Y. Suzuki, A precise and fast temperature mapping using water proron chemical shift, Magn. Reson. Med., 34 (1995, 印刷中).

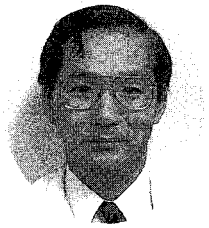
9）国立天文台，理科年表，丸善 (1992).

10）鈴木啓三，水及び水溶液，共立出版 (1990).

11）E. Von Goldammer, NMR studies of electrolyte solutions, *in* Modern Aspects of Electrolyte Chemistry, J. O'M Bockris and B. E. Conway. *Eds.*, No. 10, pp. 1-91, (1975).

12）真島英信，生理学，分光堂 (1990).

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



研究責任者　大阪大学医学部第一内科助手　増山　理
共同研究者　大阪大学医学部第一内科講師　堀　正二
大阪大学医学部　大学院生　真野敏昭
クリーブランドクリニック心臓内科学教室研究員　近藤寛也

1　まえがき

冠動脈硬化病変は狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患の原因となり，また，これらの心疾患は数多くある心疾患の中でもとくに罹患患者数が多いことからこれまでにもその効果的な治療法について積極的に研究がなされてきている。今日では，経皮的冠動脈形成術の発達によって従来開胸手術が必要とされてきた症例に対しても内科的に治療を行い得るようになった。しかしながら，経皮的冠動脈形成術の成功率や遠隔成績は今なお不充分であり，更なる検討が必要とされている。

経皮的冠動脈形成術の失敗の原因として，動脈硬化の程度が非常に強いため充分な拡張が得られないことや過大な圧力によって軟らかい組織を傷害することなどがあげられる。すなわち，病理学的な血管壁の性状の違いが経皮的冠動脈形成術の成否を大きく左右するが，その情報については血管造影によっては捕らえることができない。

血管壁の性状を知る手段の一つとして血管内超音波検査法があり，冠動脈形成術に先行して検査を行うことにより治療法の選択に有用であることが報告されている[1]。従来，血管内超音波検査法による血管壁の性状評価は通常，超音波像の肉眼による主観的な定性的評価によってなされてきた[2,3]。これに対して，超音波反射強度による組織性状評価や超音波像のテクスチャ解析によって血管壁性状を客観的に評価することが試みられ，正常血管壁に比し動脈硬化病変部位では，超音波の反射が強く，また反射強度の空間的分布が不均一であることが知られている。これらの客観的評価方法は，再現性や精度を保つため入射超音波強度や入射角度などの条件を一定に保つことを必要としている[4]。しかし血管内超音波検査法では，カテーテル先端に取りつけられた超音波振動子を用いるため，その操作性は著しく制限されている。そのため，1．血管壁の鏡面反射，2．石灰化巣によるシャドウ現象，3．超音波振動子位置の偏位による超音波強度の不均一性，などの条件により再現性の良い結果を得ることが困難であるのが現状である[5]。

2　内容

本研究では，血管内超音波像の解析に新しい手法を用いて血管内超音波検査時の条件の違いによる結果の変動を低減することによって，正常血管壁と動脈硬化性病変部位との鑑別を試みた。

左冠状動脈に狭窄病変を有し，経皮的冠血管形成術の施行に先だって冠動脈内超音波検査を受けた症例を対象とした。血管内超音波装置はヒューレット・パッカード社製SONOS Intravascular System（30MHz）を用いた。

血管内超音波装置は先端部に超音波振動子を持ち，先端を血管内に挿入することによって，血管軸に対して垂直な平面内で放射状に超音波を送受信し，反射波の強度を輝度値に変換し血管の輪切り像を実時間で表示する。血管造影時に確認した冠動脈狭窄部位狭窄部の遠位部から近位部へ一定速度で超音波振動子を引抜くことによって走査し，その間に得られた連続した血管の断面像をビデオテープに記録した。この画像は超音波反射強度の解析に用いるため，装置内で行われる超音波感度利得補正などの条件の設定はこれらの検査を通じて固定して行った。ビデオテープに記録された引抜き像の全フレームをビデオデジタイザを用いて，デジタイズした。コンピュータ上にてこれらの冠動脈の輪切り像を重ねあわせ，三次元のデータとした（Fig.1）。

三次元に再構築されたデータにおいて血管周方向および軸方向に平滑化処理を施してノイズを低減したのち，血管の走行に沿って径方向にデータを新たに切り出した（Fig.2）。三次元再構築像から得られた新たな血管壁断面

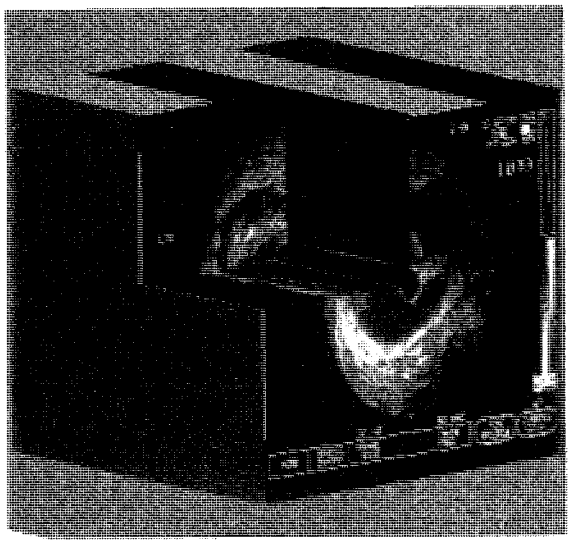


Fig.1. 冠動脈血管内エコー像の三次元構築。

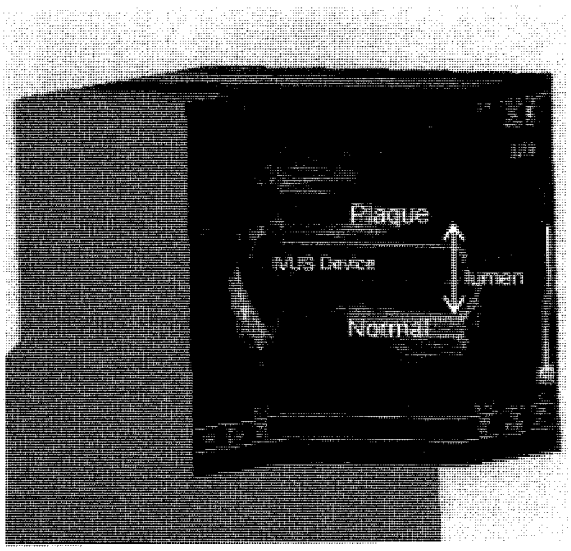


Fig.2. 冠動脈血管内エコー像の三次元構築(平滑化処理後)。

像の輝度値を解析に供した。この像で，輝度値の高い部分は反射超音波強度が強く，輝度が低い部分は反射超音波強度が弱いことを示している。

血管内超音波振動子から冠動脈周囲組織までの輝度値を径方向に求め，その平均値を入射超音波強度の指標とした。また，超音波伝播経路上に強く超音波を反射し高輝度に表示される組織が存在する場合はその遠位に伝えられる超音波強度が減弱する[6]。補正係数を模擬実験から求め，超音波伝播経路上の近位部の反射による超音波減弱の補正を行った。多重反射や干渉の影響のため，超音波反射強度は深度が異なると細かく変動する。このため画素単位での補正は困難であるので，血管最内側から外側に向かって0.6mmごとに領域を分割し，各領域ごとに補正を適応した。血管壁内膜面の鏡面反射の影響を避けるため壁境界から深さ0.3mmまでの領域の信号を除外した。

3 成果

一例として，正常部位でありながら超音波反射強度の強い（high intensity）領域と（fig.3），粥状硬化巣の形成が見られるが超音波反射強度の弱い（low intensity）部位の結果を示す（fig.4）。正常部位では深度が内・中膜

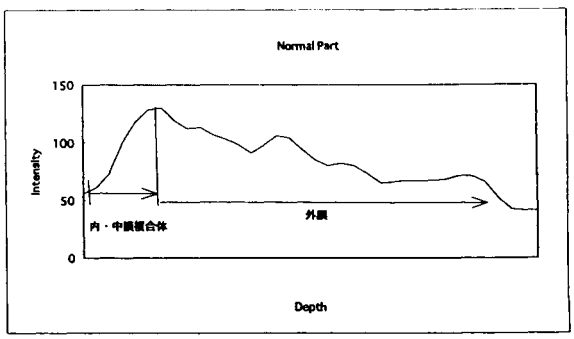


Fig.3. 正常部位における超音波反射強度。

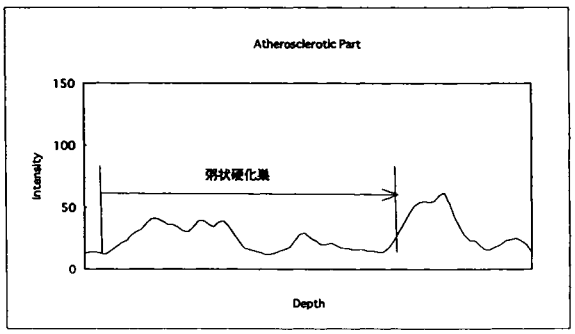


Fig.4. 粥状硬化部位における超音波反射強度。

複合体よりも深くなるに従って信号強度が比較的単調に減少しているのに対して，粥状硬化巣では組織の不均一性に伴って複雑な変化を示している。このように超音波入射強度の補正を施さない場合は信号強度から正常部位との鑑別は困難である。これに対して先に述べた手法により補正を行いrelative intensityを求めた場合では信号強度の減衰が補正され，組織が均一な正常部位ではほぼ平坦になっているが（fig.5），硬化巣では全般に高いintensityを示し，石灰化の可能性が疑われる領域位では特に高い値を示している（fig.6）。

補正後のrelative intensityの平均値は正常部位に対し

て硬化部位では有意に高い値を示し（1.4±0.16 vs. 1.8±0.21，P<0.01），本手法を用いることにより，血管内超音波検査法において超音波反射強度から血管壁組織性状の推定ができると考えられた。

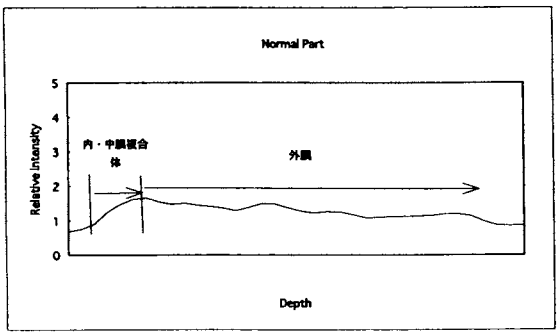


Fig.5. 正常部位における超音波反射強度（補正した場合）。

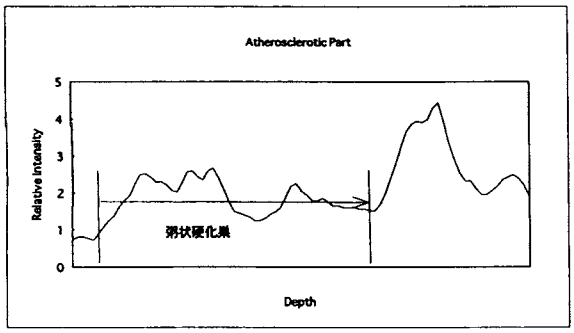


Fig.6. 粥状硬化部位における超音波反射強度(補正した場合)。

4 まとめ

超音波検査法は高分解能の断層像を提供することで，今日の医療に欠かせない検査法となっている。これらの画像では専門医の手によって周囲の組織像との比較の結果，主に形態的特徴から主観的に診断が下されている。超音波画像の持つ情報を最大限に活用し，より客観的な診断に結びつけるため，超音波反射強度の定量的計測による生体組織の性状診断が試みられている[7]。血管内超音波検査法においても同様の試みがなされてきたが血管内という制約のため条件を統一することが困難であった。

本研究において，組織内伝播による超音波の散乱や減衰の影響を補正することにより血管内超音波検査法に対しても超音波反射強度による組織診断が行い得る可能性が示された。

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いたします。

5 文献

1) Lee DY, Eigler N, Luo H, et al.: Effect of intracoronary ultrasound imaging on clinical decision making. American Heart Journal 1995; 129 (6): 1084-93.

2) Isner JM, Rosenfield K, Losordo DW, et al.: Combination balloon-ultrasound imaging catheter for percutaneous transluminal angioplasty. Validation of imaging, analysis of recoil, and identification of plaque fracture. Circulation 1991; 84 (2): 739-54.

3) Jain SP, Jain A, Collins TJ, Ramee SR, White CJ: Predictors of restenosis: a morphometric and quantitative evaluation by intravascular ultrasound. American Heart Journal 1994; 128 (4): 664-73.

4) Naito J, Masuyama T, Mano T, et al.: Validation of transthoracic myocardial ultrasonic tissue characterization: comparison of transthoracic and open-chest measurements of integrated backscatter. Ultrasound in Medicine & Biology 1995; 21 (1): 33-40.

5) de Kroon MG, van der Wal LF, Gussenhoven WJ, Rijsterborgh H, Bom N: Backscatter directivity and integrated backscatter power of arterial tissue. International Journal of Cardiac Imaging 1991; 6 (3-4): 265-75.

6) van der Steen AF, Rijsterborgh H, Mastik F, Lancee CT, van Hoorn WM, Bom N: Influence of attenuation on measurements of ultrasonic myocardial integrated backscatter during cardiac cycle (an in vitro study). Ultrasound in Medicine & Biology 1991; 17 (9): 869-77.

7) Perez JE, Miller JG, Holland MR, et al.: Ultrasonic tissue characterization: integrated backscatter imaging for detecting myocardial structural properties and on-line quantitation of cardiac function. [Review]. American Journal of Cardiac Imaging 1994; 8 (2): 106-12.

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

研究責任者　東京医科歯科大学,
難治疾患研究所，神経疾患研究部門　助手　辰　巳　仁　史
新技術事業団　さきがけ研究21
共同研究者　東京医科歯科大学,
難治疾患研究所，神経疾患研究部門　教授　片　山　芳　文

1　まえがき

光ピンセット（レーザートラッピング）とはアシュキン（A. Ashkin, 1986）[1]によって報告された新しい光学技術である。光の放射圧を用いて50μmほどの大きさの細胞からそれよりずっと小さい微粒子（40nmの金コロイド粒子）を捕まえ自由にその位置を操作することができる。またレーザー光を用いるため微小領域に集光することによって，目的の粒子にのみ力を非接触で作用させることができる。生物試料（細胞や細胞の部分構造）の操作など光ピンセットの応用例が報告されはじめているが，神経科学の領域での応用研究は少なく，今後広がっていくものと考えられる[2)3)]。金コロイド粒子により標識された膜蛋白分子の光ピンセットによる捕捉と操作は，分子レベルでの蛋白分子の操作と運動の計測記録が行えるということで極めて重要な技術になると考えられる。光ピンセットの開発と応用は物理学の領域でなされ，光ピンセットによる中性粒子の捕捉と極低温への冷却が行われている。これについては優れた解説がある[4)]。

本稿ではまず光ピンセットの動作原理について触れ，本研究で製作した光ピンセットと光ピンセットの効果を測定するための画像処理光学顕微鏡について述べる。最後に蛋白分子の運動について光ピンセットで力を作用させた場合の実験結果と膜蛋白分子に作用する力の見積もりについて研究成果を述べる。

2　内容および成果

2　1　光ピンセットの動作原理

光ピンセットの動作原理について，光の集光による粒子の捕捉のしくみについて発展の歴史もふまえて簡単に述べる。光がエネルギーを持っていることはよく知られている。このエネルギーが熱に変わることは普段の生活でも体験することができる。一方で光は質量を持たないが運動量は持っている。光が物体にあたるとその衝突によって小さな力を生じるのは，光の運動量の変化（速度ベクトルの方向の変化）が起こるためである（図1a）。この力は，放射圧（radiation pressure）と呼ばれる。放射圧が極めて小さいことはマクスウェルの理論から推定され，レーザー光線の出現以前に実験的に証明されていたが，その応用研究はほとんど行われなかった。1960年にレーザー光線が発明され，それ以前とは比べ物にならないほど強い単色光を用いた光の放射圧の研究が可能となった。またレーザー光のエネルギー分布は単純な発振モードではガウス型で，中央が高いエネルギー分布をもつベルの形をしている。レーザー光はほぼ平行光線であるため，光を理論限界に近い約1波長の半径に収束させることができる。アシュキンが例を示しているように，1ワットのレーザー光（波長500nm）を波長と同じ大きさの半径をもつ粒子に集光し粒子が完全に光を反射した場合には，10^{-3}ダインの力を発生する，この粒子の比重が1である場合にはこの力は重力の100万倍の大きさである。粒子が完全に光を反射する場合や，粒子が透明で光との相互作用が屈折や回折だけの場合，レーザー光のエネルギー吸収による大きな熱発生と，粒子の周りに存在する流体の熱発生に伴う対流を考える必要はない。光ピンセットの初期の研究の関心事は上記の熱発生とそれにより発生する熱対流現象と，光の放射圧により発生する現象との区別であった[5)]。また熱発生の問題は，生物現象に光ピンセットを応用する場合でも問題である。

熱の拡散を効率良く行うため水の中に透明な屈折率の大きい粒子をおいてレーザー光をあて粒子の動きを観察する実験が1970年ごろから行われ，粒子が光の放射圧により光線の方向に移動する様子が観察された。また粒子はレーザー光束の中央部のエネルギーの高い方向に引き寄せられながら移動することが観察された。それは進行

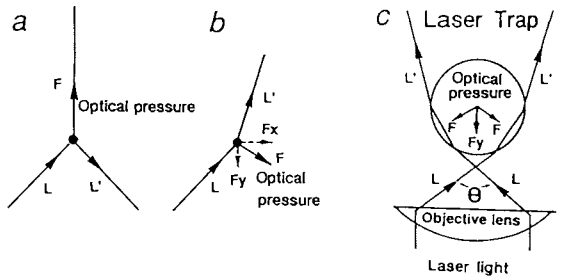


図1　光ピンセットの動作原理
a）光が粒子（黒丸）にあたって全反射する場合（光Lが反射してL'になる場合），光の放射圧はベクトルFのようになり，粒子を押すように働く。b）光が粒子の周りで屈折する場合。光Lが屈折してL'になり，光の放射圧Fが発生する。この力をx方向y方向に分割すると，粒子を光の進行と逆方向に引き戻す力のベクトルFyが発生する。c）レンズによる集光の場合，集光の開き角θが大きいと，b図と同様のベクトルFyが発生し，粒子を引き戻す力が作用する。

方向にたいして粒子の外側では弱い光による屈折が，内側では強い光による屈折が起こっているため，内側へ向かう力のベクトルの大きさが外側へ向かう力のベクトルを上回るためである。アシュキン等は2本のレーザー光を向かい合わせに照射して巧妙にレーザー光の光路を設定すると粒子の3次元的捕捉が可能であることを示している[5]。しかし，レーザー光による粒子の捕捉は，1本のレーザー光を使うだけで可能であることが，その後の研究で明らかになり，広く使われている。その原理を簡単に図1に示す。図1aに示すように光が反射した場合は，反射面を押す方向に光の放射圧は作用する。一方図1bに示すように光が屈折により曲げられた場合，垂直方向の運動量を考えるとそのベクトルの変化分に相当する運動量を保存するように屈折点を下方向に押し下げる。この考えを図1cの場合に適用する。開口数の大きいレンズでレーザー光を集光すると，光の屈折に伴う光の運動量の変化から発生する光の放射圧が負の方向つまり光の向かっていく方向の反対方向に発生する（図1cにベクトルFyを示す）。この成分の大きさは図1cの角（θ）の大きさに依存する。よって開口数の大きいレンズを用いて集光することが必要である。この負の方向の力のベクトルのために粒子が光の焦点の方へ引き寄せられると，今度は斥力が発生し粒子を光の進行方向へ押しやろうとする。この二つの力と物体にかかる重力のつりあったところで粒子は捕捉される。また光はガウス型のエネルギー分布を持っているために粒子の位置が光束の中心から外れた場合，粒子は光束の中心に引き寄せられる。よって，原理的には球形をした粒子の3次元的捕捉が可能となる。

2　2　光ピンセットの製作とマルチ計測顕微鏡への組み込み

本研究において製作し培養神経細胞の研究に使用しているレーザー光ピンセットの構成を図2に示す。光ピンセットの構成のための土台となる装置は，ビデオ強化型微分干渉顕微鏡である。ビデオ強化型微分干渉顕微鏡とは，微分干渉顕微鏡の映像をビデオとそれに付随する画像強調装置を用いて観察記録する装置である。レーザー光を集光している様子を直接肉眼で観察する事は危険でありテレビ画像を使った観察が中心になる。また，光ピンセット効果により捕捉できるものは極めて小さい粒子であるため，ビデオ強化型微分干渉顕微鏡強による観察が必要となる。

このビデオ強化型微分干渉顕微鏡装置に落射蛍光観察のための照明光路を加える。この落射蛍光の照明光路にレーザー光を導入し開口数の大きい対物レンズによりレーザー光を集光し，細胞あるいは細胞の小片に照射すると光ピンセットとして作用することが観察される。Zeiss

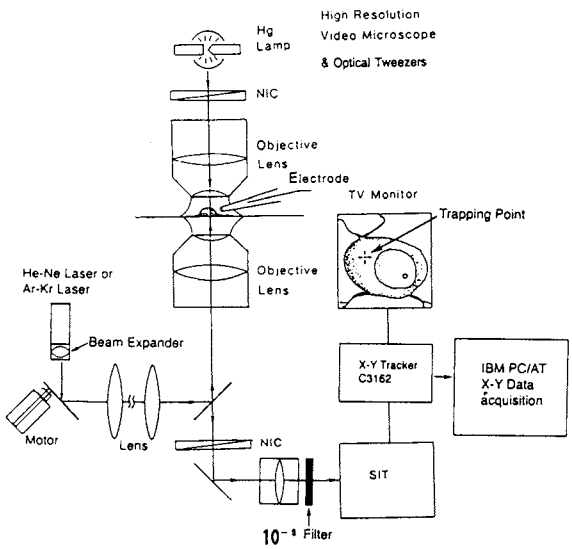


図2　光ピンセットとビデオ強化型微分干渉顕微鏡の構成

社の水浸レンズ（63倍／開口数1.2）あるいは株式会社ニコンの対物レンズ（60倍／開口数1.4）を使用し集光すると，光ピンセット効果が発生した。

光ピンセットのための光源としては種々のレーザー光源が使用され報告されている。本研究ではヘリウムネオンレーザー（10mW），アルゴンクリプトンレーザー（100mW）を使用した。レーザ光の出力は数mW程度で光ピンセットの効果をみることができた。レーザ光の出力をあげれば捕捉力は高まるが，使用している光学系および生

物標本がレーザ光で受けるダメージを考慮する必要がでてくると思われる。レーザ光はビームエクスパンダーを用いて光束を広げたのちに，対物レンズに導いた。これは対物レンズの開口数を有効に利用しレーザ光線のエネルギーを小さい領域に集光するためである。またエクスパンダーによりビームの集光点を微調整することができ，微分干渉像の観察焦点面とレーザの集光点を一致させることができた。落射照明のダイクロイックミラーは赤反射ミラー（赤い光を反射し，紫から緑にかけての可視光を透過させるミラー）に置き換えられている。以上の装置でレーザ光を標本に照射し光ピンセットとして作用させた。光ピンセットにより捕捉された標本の微分干渉像はこの赤反射ミラーを通り抜けてレーザ光防御光学フィルター（赤色を10万分の1に減衰）を通過し接眼レンズ及びビデオカメラに導かれた。そして光ピンセットの効果が発生している事を確認することができた（この場合，図3に示すようにレーザ光自身は観察されない）。レーザ光の集光条件などの検討のためには100分の1の防御フィルターが有効であった。この場合弱いレーザ光を観察することができる。より長波長側のレーザ光（YAGレーザー1064nm）を用いると，生物学的ダメージを少なくできると想像できるが，光の集光条件などは赤外線カメラを使用しなければ確認できないなどの理由から，本研究では使用をみあわせた。

本研究ではさらに光ピンセットの作用点を視野の中で移動させるための光学系を構成した。瞳転送光学系を用いると光学的に対物レンズの瞳をそれと共役な点に移動させる事ができた。共役位置に遠隔操作できるミラーを置く事で，光ピンセットの作用点を顕微鏡視野の中で自由に移動させる事ができた（図2の左下2枚のレンズが瞳転送系レンズ）。

2　3　光ピンセットの捕捉力の評価

ストークスの定理を応用した光ピンセットの捕捉力の評価の方法とその結果について述べる。ほぼ球体の形状をした細胞の断片やラテックスビーズを光ピンセットで捕捉し，ステージをスライドし，球体が流れの中に留まっている状態を作り出す。流速を上昇させ，球体が捕捉

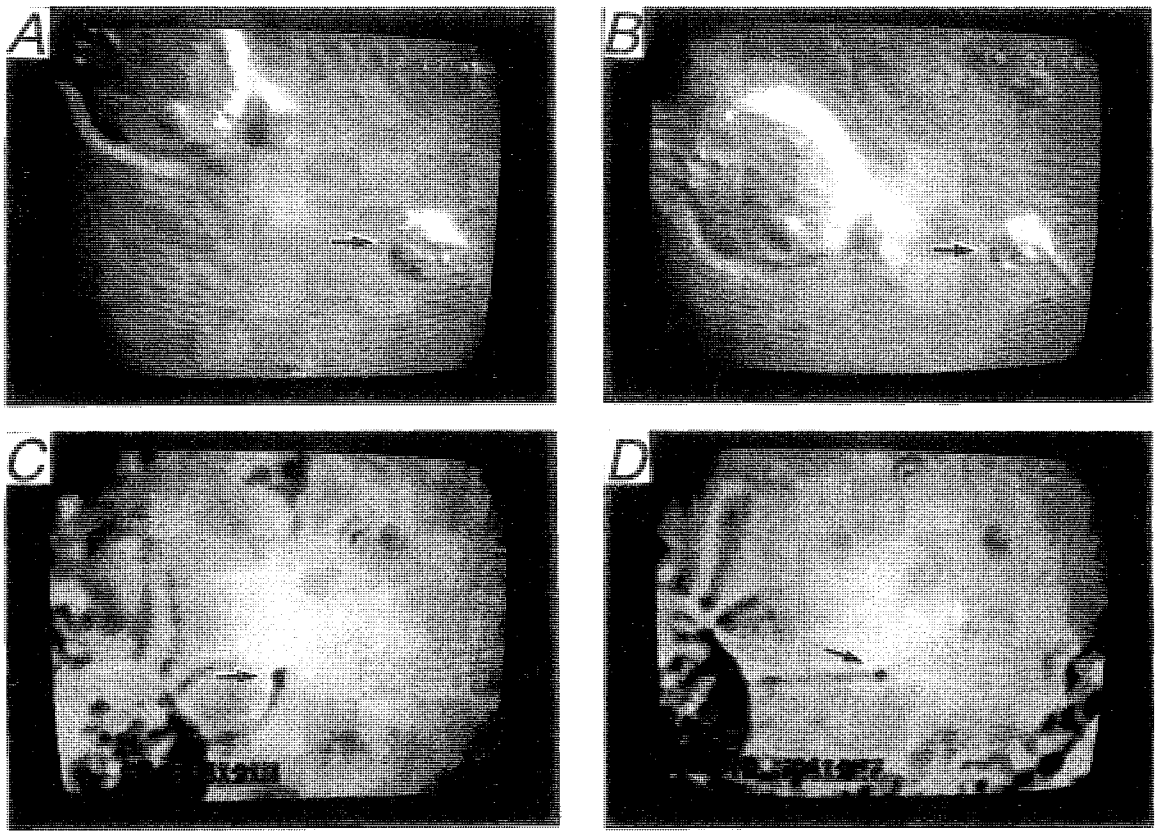


図3　光ピンセットを神経細胞へ作用させた例。AとB，小さい神経細胞（矢印で示す）の光ピンセットによる捕捉と移動。CとD，フィロポディアの先端部（矢印で示す）を光ピンセットで捕捉し移動することで，フィロポディアを伸展した。

から開放される最大流速（v）を求める。この値と流体の粘性（η），球の半径（d），から捕捉力の最大値を求める。これらの値をストークスの式（$F = 6\pi d\eta v$）に代入し光ピンセットの最大捕捉の推定を行った。本研究では，レーザービームを左右に移動させることでも同様に最大離脱速度（v）を求めることができ，光ピンセットの最大捕捉力を推定した。細胞の断片やラテックスビーズ（直径0.9μm）を，光ピンセットで捕捉し光ピンセットの集光点を左右に移動させて，光ピンセットによる捕捉状態からラテックスビーズが離脱する臨界速度を計測し，光ピンセットの捕捉力の評価を行った。その結果ラテックスビーズでは50μm/sの速さであった。これから光ピンセットの捕捉力は約0.5pNであることが推定された。

2　4　光ピンセットの神経科学への応用

光ピンセットにより酵素分離直後の浮遊神経細胞を移動することは容易である。図3Aでは，画面右端にある小さい細胞を光ピンセットによる捕捉を行っている。ステージをY方向（図では下方向）にスライドさせているので中央のカバーグラスに接着した大きな神経細胞は，ステージの移動にあわせて下方向に画面を動いているが，右端の小さい細胞は光ピンセットによる捕捉を受けて，画面の中で留まっている（図3B）。今回の研究から，比較的小型の細胞を捕捉する事が容易である事が判明した。大きな細胞では，顕微鏡の振動などによる溶液の揺れで，細胞にかかる力が，光ピンセットの捕捉力を上回ってしまう事があり，細胞は捕捉から逃れた。このように光ピンセットの捕捉力は小さいため，培養皿の底床に接着した細胞をひきはがして移動させることは一般には不可能であった。細胞内小器官（細胞内小胞体など）への力学的作用をおよぼし移動させることも可能であった。光ピンセットにより浮遊状態のフィロポディアの先端を無標識で捕捉する事ができた。顕微鏡のステージをx方向に動かすとフィロポディアを直線状に引き伸ばす事ができた（図3C D）。フィロポディアは神経成長円錐（図4A，以下に述べる）から伸びる細胞構造でシナプス形成において神経細胞が相手の細胞を探索するとき，センサーとして働く可能性が示唆されている。このセンサー部を任意の位置に移動できる事は，神経科学の研究にとって有用な研究手段を提供できると考えられる。

膜蛋白分子の捕捉と移動に光ピンセットを用いることは，特に重要な応用である。光ピンセットの能力を最大に生かすには，光学的測定に有利な偏平な標本を使うことが第一に重要である。発生過程の神経細胞や培養神経細胞の神経突起の先端には成長円錐が観察される。神経成長円錐は偏平な細胞構造で運動性が高く，神経突起伸長に必要な認識物質の識別を行い伸長方向を決定すると考えられている（図4A）。ラット培養海馬神経細胞の神経成長円錐の膜蛋白分子に，直径15～40nm（ナノメートル，10億分の1メートル）の金粒子を付着させると金粒子を電子顕微鏡によって観察できる（図4B，矢印）。この金粒子を高倍率微分干渉顕微鏡と高感度ビデオカメラを用いて光学的に可視化し，コンピュータ画像処理によって単一蛋白分子に付着した金粒子の動きをナノメートルの精度で分析した。この計測方法はナノメートル計測顕微鏡法と呼ばれる[6),7)]。本研究において金粒子の付着した

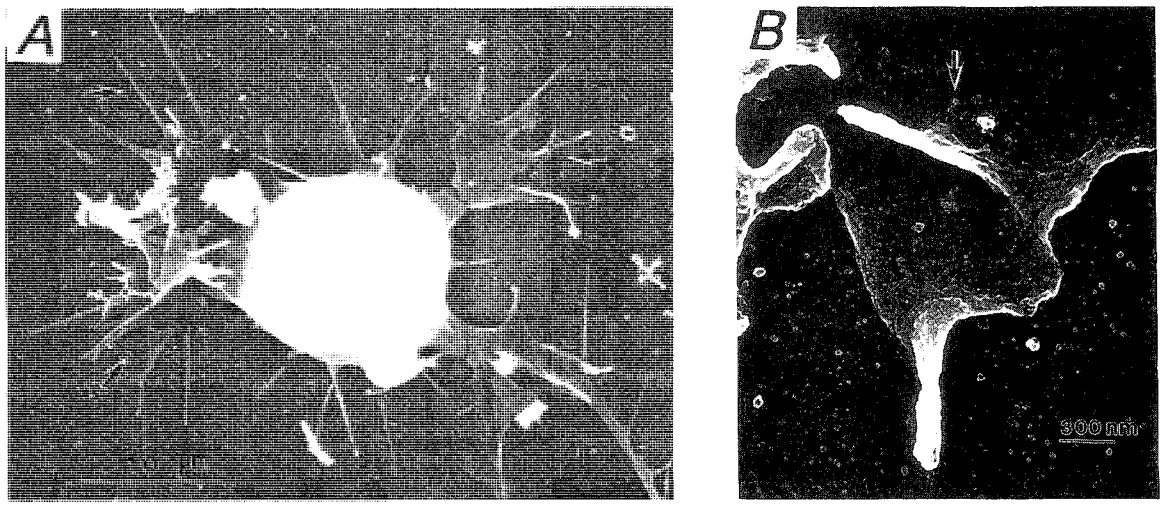


図4　培養神経細胞の走査電子顕微鏡像
A，ラット神経細胞の培養を行うと神経成長円錐（偏平な構造）とその先端にフィロポディア（矢印で示す）が形成された。B，神経成長円錐の表面に金コロイド粒子（矢印で示す）が付着している電子顕微鏡像。

単一蛋白分子の運動は，束縛された領域に制限されている事が判明した（図5A B）[8]。この装置に光ピンセットを組み込み金粒子の捕捉を試みたところ細胞膜の状態に依存して光ピンセットによる金粒子の捕捉が可能で，金粒子の付着した単一蛋白分子を直接操作できることが判明した(図5C)（金コロイド粒子のように光の波長よりも小さい物体の捕捉の原理は，光の放射圧に加えて電磁場の勾配力を考えなければならないとされるが詳しくは他の報告書を参照されたい[1]）。上記の光ピンセットの捕捉力の評価から蛋白分子の運動への制限力の大きさはpNレベルであり，これほど小さい力で運動領域が制限を受ける事から，この蛋白分子の運動の成因は熱的擾乱によるブラウン運動であると推測された。この実験例では，糖鎖を持つ膜蛋白分子を標識するコンカナバリンAでラベルされた金粒子を用いた。膜蛋白分子の多くは細胞骨格と密接な関係にあることが，我々の研究も含めいくつかの研究から明らかになりつつある[6),7),8)]。光ピンセットによる蛋白分子の直接的操作を行うと膜蛋白分子をその束縛域の境界まで移動する事が可能であった。しかし，一般にその束縛領域を決定している細胞の膜構造いわゆる〝垣根〟を超えて蛋白分子を移動させる事はできなかった。よってこの〝垣根〟と膜蛋白分子の間に働き得る力はpNレベルよりも大きいと推定される。この研究を更に発展させ細胞膜構造の力学的様相を明らかにする必要があると考える。

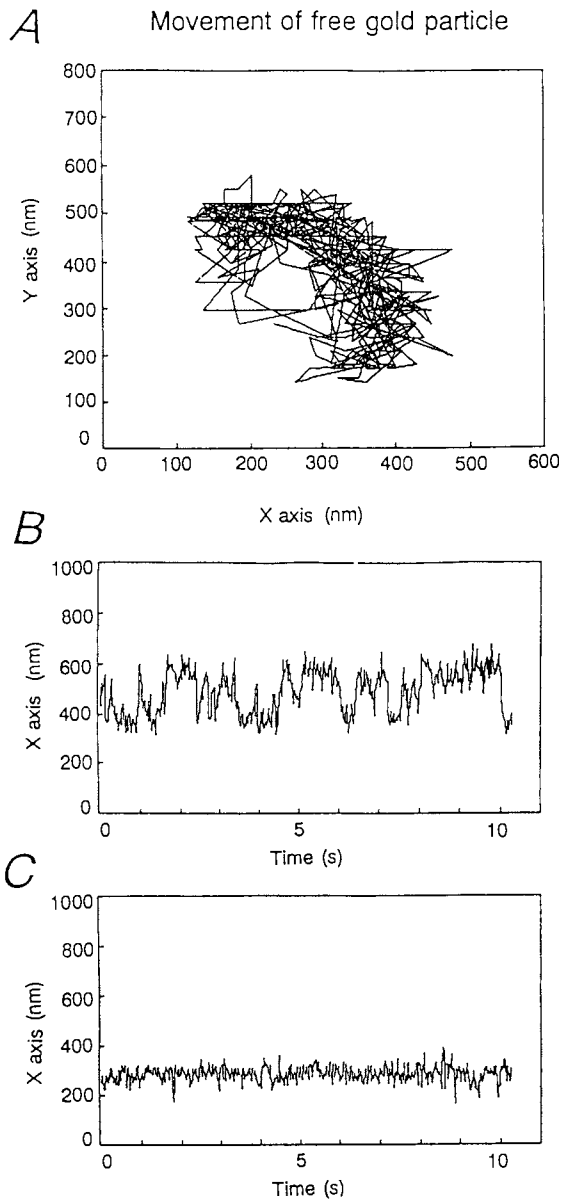


図5　神経成長円錐の金コロイド粒子により標識された膜蛋白分子の運動x-yトレース。A，自由に運動している膜蛋白分子の運動のx-yトレース。運動は300nm（0.3 μm)ほどの領域に制限されていた。B，自由に運動している膜蛋白分子の運動のx方向の変位を時間にそって測定した例。膜蛋白分子は，x方向では200nmほどの領域に閉じこめられ運動している。C，この自由に運動している膜蛋白分子の運動領域を光ピンセットで制限した。光ピンセットの捕捉力により運動は約100nmの範囲に制限された。

3　まとめ

1）測定装置について。本研究の成果により，光ピンセットの装置はおおむね作動するようになった。またナノメートル精度での光ピンセットの作用力の場を評価するための準備も整いつつある。さらに蛋白分子の運動とそれに対する作用力の評価を精度良く行うためには，レーザーの集光点の測定と制御をより高いレベルで行う必要がある。また顕微鏡のステージや細胞を操作するマニプレータの動きの精度もサブミクロンからナノメートルレベルが必要になりつつある。これらの点についても本研究から指針を得ることができた。

2）生物学的測定。本研究から細胞膜上の蛋白分子がランダムに高速運動している場合，その運動の原因は水分子のブラウン運動による膜蛋白分子への衝突であり，kT（kボルツマン定数　T絶対温度）として知られる揺動力がはたらいている。この揺動力は4 pNの力を1 nm働かせる仕事量と等価であり，この力によるランダム運動は，光ピンセットの束縛場において抑制することができた。この運動の束縛が蛋白分子の機能にどのような作用を及ぼすかは，今後の重要な研究課題である。

4　謝辞

この研究を遂行するにあたり中谷電子計測技術振興財団による援助を受けました。また電子顕微鏡の撮影につ

いては，近畿大学医学部佐々木宏教授に協力していただきました。謹んでお礼申上げます。

参考文献

1）Ashkin, A., et al.; Optical Letters, 11： 288-290, (1986)
2）Block, S.M.; In 'Noninvasive techniques in cell bilogy', pp375-402, Wiley-Liss. Inc., (1990)
3）辰巳仁史　光ピンセット　バイオマニュアルUPシリーズ　実験医学別冊　羊土社　p204-206 1995年
4）S．チュー；レーザによる中性粒子のトラップ　日経サイエンス
4月号：62-74, (1992)
5）A．アシュキン；レーザー光の圧力　日経サイエンス　特集レーザー
未来を開く光　pp. 85-94, (1973)
6）Sheetz, M. P. et al.; Nture 340： 284-288 (1989)
7）楠見明弘；蛋白核酸酵素，39： 176-189, (1994)
8）Tatsumi, H., et al.; Neurosci. Res. Suppl., 18： S127, (1993)

発表論文

1）Tatsumi, H and Katayama, Y. Brief increases in intracellular Ca^{2+} activate K^{+} current and non-selective cation current in rat nucleus basalis neurones. Neuroscience 58： 553-561 (1994)

2）Tatsumi, H and Katayama, Y. Calcium homeostasis in the presence of fura-2 in neurons dissociated from rat nucleus basalis: theoretical and experimental analysis of chelating action of fura-2. J. Neurosci. Methods 53： 209-215 (1994)

3）Ono, A., Tatsumi, H. Yamamoto, K. and Katayama, Y. Human B lymphocytes respond to Epstein-Barr virus with an increase in intracellular Ca^{2+} concentration. The Bulletin of Tokyo Medical and Dental University. 42： 9-18 (1995)

4）Tatsumi, H and Katayama, Y. Analysis of Ca^{2+} homeostasis in neurons dissociated from rat nucleus basalis. Neuroscience Research 22： 259-266 (1995)

5）Tatsumi, H and Katayama, Y. Na^{+} dependent Ca^{2+} influx induced by depolarization in neurons dissociated from rat nucleus basalis. Neuroscience Letters 196： 9-12 (1995)

6）Uma Maheswari, R., Tatsumi, H., Katayama, Y. and Ohtsu, M. Observation of nanostructure of single neurons with an illumination mode photon scanning tunneling microscope Optics Communications 120 ： 325-334 (1995)
7）辰巳仁史　光ピンセット　バイオマニュアルUPシリーズ　実験医学別冊　羊土社　p204-206 (1995)
8）Tatsumi, H. and Katayama, Y.: Evoked release of acetylcholine from growth cones of rat cholinergic neurons. Neurosci. Res. Suppl., 19： S142, (1994)
9）辰巳仁史，辻繁，添田博充，片山芳文：神経成長円錐からの伝達物質の放出，生物物理　34： S69 (1994)
10）辰巳仁史；画像処理顕微鏡の基礎，バイオマニュアルUPシリーズ　細胞内カルシウム実験プロトコール　工藤佳久編　実験医学別冊　羊土社P47-58(1996)

平成７年度技術交流助成成果報告

星　野　高　伸（ほしの　たかのぶ）
東京警察病院外科　副医長　医学博士

会議または集会名　第３回 国際先端外科手術学会
(Third International Congress on New Technology and Advanced Techniques in Surgery)

開催地　ルクセンブルク・ルクセンブルク市

時期　平成７年６月11日～17日

１．会議の概要

平成７年６月11日より一週間にわたって開かれた第３回国際先端外科手術学会は、ヨーロッパ外科学会（ＡＥＣＶ：Association Europeenne de Chirurgie Viscerale)・ヨーロッパ内視鏡外科学会（ＥＡＥＳ：European Association for Endoscopic Surgery)およびアメリカ内視鏡外科学会（ＳＡＧＥＳ：Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons）という３つの外科系学会の合同で行われ、今回で第３回となります。演題数は合計 522題、うちヨーロッパから 320題、北米から 145題、中南米から17題、アジアから39題（うち日本からは17題）、オーストラリアから１題と、欧米中心に世界中から集まっておりました。７日間の日程のうち、最初の２日間は主に胸部外科領域（胸腔鏡下手術など）、残り５日間が腹部一般外科領域の発表にあてられていました。

２．会議の研究テーマとその討論内容

本学会の研究テーマは、外科系のすべての領域（腹部一般外科・胸部外科・血管外科・麻酔科・産科婦人科・泌尿器科・整形外科・形成外科等）における先端技術を駆使した診断および治療の方法論についてであり、外科医のみならず、内視鏡医・麻酔医・工学系の学者や医療機器会社の研究員など、幅広い人材が討議に参加し、活発な意見交換が行われました。主な討論内容は、①管腔臓器（胃腸管・気管・膀胱・血管等）における内視鏡的治療（内視鏡的腫瘍切除・狭窄拡張等）、②胸腹腔鏡下（または胸腹腔鏡補助下）血行再建術、③放射線診断学的テクニックを用いた治療（Interventional Radiology)、④先進的な画像診断の方法、⑤低侵襲性手術としての胸腹腔鏡下（または胸腹腔鏡補助下）手術の方法とそれに関連する機器開発、等でありました。近年の腹腔鏡下手術の目覚ましい発展を反映して、全演題の半数以上は腹腔鏡下手術の方法論またはそれに関連したものであり、私自身も、吊り上げ法による腹腔鏡下手術（Gasless Laparoscopic Surgery）のセッションで口演発表を行いました。

3．出席した成果

私の発表した演題は、我々の研究グループ（東京警察病院外科研究グループ）で独自に開発した皮下鋼線腹壁吊り上げ法による腹腔鏡下手術(Gasless Laparoscopic Surgery by Double Subcutaneous Wiring）の手技および成績に関するものでした。腹腔鏡下手術には、腹壁吊り上げ法（Gasless Method, or Abdominal Wall Lifting Method）と従来から行われている気腹法（Gas Method, or Pneumoperitoneum Method)とがあります。前者は後者に比べ、体内の生理的環境を維持しながら行う安全な手術であるということが、我々の計測（腹腔内圧・温度・湿度・PCO2等）により明らかにされています。更に臨床成績からも、多数の困難症例を含む約 500例の手術（主に腹腔鏡下胆嚢摘出術）で、1例の開腹移行例もなく、また1例の重篤な合併症もなく、安全・スムーズに手術遂行が可能であったことを示しました。会場からも、この新しい手術法に対して手術手技の細かい点にまで質問があり、この方法に対する関心の高さを実感することができました。また、胆嚢摘出術だけでなく、胃・大腸切除術等より高度な手術を腹腔鏡下（または腹腔鏡補助下）に行う場合には更に威力を発揮することが示唆され、今回の学会発表を今後の本法の更なる改良・発展へ向けてのはずみとすることができたと思います。

最後に、今回の国際学会への参加・発表を可能として下さった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。

菅　野　剛　史（かんの　たかし）
浜松医科大学医学部臨床検査医学　教授　医学博士

会議または集会名　第11回 ＩＦＣＣ・ヨーロッパ臨床化学会議
(11th IFCC European Congress of Clinical Chenmistry)

開催地　フィンランド・タンペル

時期　平成7年7月2日～7月7日

1．会議の概要

第11回ＩＦＣＣ／ヨーロッパ臨床化学会議は1995年7月2日より7日までフィンランド・タンペル市の市民ホール，タンペル大学を会場として開催された。会議の参加者は約1200人，展示出展者を加えて1500人程度の会議であった。

この会議に出席した理由は2つであり，一つはＩＦＣＣ教育およびマネージメントの部会(ＥＭＤ)のマルチメディア教育の委員会に出席すること。二つは，アミラーゼ測定に関する国際的な動向を調査することであった。

2．会議の研究テーマと討論内容

シンポジウム，ワークショップ，ラウウンドテーブルディスカッション，一般演題としてのポスターなどが会議を構成する大きな区分けであるが，

シンポジウムは全部で13テーマが組まれており，

1. Molecular Biology of Lipid Disorders
2. Medical Needs of Analytical Quality
3. Lipid Peroxidation and Antioxidants in cardio vascular Diseases
4. Recent Advances in Laboratory Diagnosis and Management of Leukemias
5. Biology and Makers of Prostatic Cancer
6. Chalenges in Laboratory Drug Monitoring
7. Cardiovascular Endocrinology
8. Diagnostic Possibilities of Molecular Cell Genetics
9. Dietary Factors in Cancer
10. Thyroid Function Tests
11. New Aspects of Diabetic Research
12. Standardization of Molecular Biology Techniques
13. Peroxisomal Disorders

この中の2つが平行して開催されている。ほとんどのシンポジウムで分子生物学的手法を取り入れられて，討論されている。

特に，第三のシンポジウムは，リポ蛋白の酸化と動脈硬化，抗酸化治療による動脈硬化の抑制が話

題の中心である。ＬＤＬの酸化による陰性荷電の増加と高比重化はビトロの成績からも確実である。この酸化ＬＤＬがマクロファージのスカベンジャー受容体を介して血管内皮下で動脈硬化層を形成する。ＬＤＬのサブフラクションの分離と動脈硬化の関連などが示されていた。

一方，食品栄養の観点から，動脈硬化は予防以外には現実に治療はないということで，ビタミンＣ，トコフェノール，カロチンなどの摂取による動脈硬化の抑制作用が示されていた。我が国では臨床化学会に栄養学領域から演題が提出されることは滅多にないことであり，沢山の中年の女性が前の方の席を占拠して演題に聞き入っていた。（北欧では女性の職場の占有率が高い）

その他，ワークショップでも12テーマと多彩なものである。それらは

1. Population Screening of Hereditary Disorders.
2. Strategies of Urinalysis.
3. Quality Assessment of Reference Intervals and their Transferabilities.
4. High Resolution Electrophoretic Techniques in Clinical Chemistry.
5. Hospital Informayion System as a source of Clinical Knowlerge.
6. Coagulation, Thrombosis and Hypercoaguability.
7. Cancer Screening.
8. Novel Methods in Diagnosis and Monitoring of Ascute Myocardial Infarction.
9. On-site Veterinary Clinical Chemistry.
10. Cost Benefit in Bone Metabolism.
11. Markers in Clinical Laboratory Services.
12. Standaedization od hCG determination.

さらに，11題のラウンドテーブルは，興味ある演題であり誰でも討論に参加できるように討論時間が多く設定されており，私も教育関連のテーマに２つ出席した。 740題の一般演題を含めて，エストニアなどの東欧からの参加者が熱心に討論に参加していたのは注目すべきである。

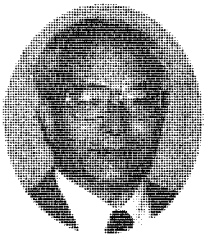
３．成　　果

教育関連のラウンドテーブル，さらに品質管理関連のラウンドテーブルとワークショップは日本の現状を省みるに大いに成果が得られた。また，予定されていたＥＭＤの中での今後の日本の寄与に関しては十分の成果が得られた。

４．そ の 他

タンペレはフィンランドで二番目の都市という。しかし，人口は18万人と小さな都市であり，しかも大学の学生が１万人というから大学の町ともいえるが，工場の多い工業都市である。この町が工業都市である所以は，町の東西の二つの湖の水位に18メートルの落差があったことで水力発電が可能であったことに由来する。工業都市であるからに，研究開発の必要も大きく，大学が作られ，かつ工学系の学部が要求されたため学生の人口が増えたものと推察である。普段は静かなタンペレの町に，約1,500 名の科学者が集まり熱心な討論を展開したこと，学会関連の方々が熱心に運営してくれたこと，活気のある一週間であった。そして，会場でマイクをもって飛び回っていたスタッフはタンペレ大学の医学部の学生さんであったことも銘記すべきである。

橋　本　琢　磨（はしもと　たくま）
金沢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11回 欧州臨床化学会議
開催地	フィンランド・タンペル
時期	平成7年7月2日～7月7日

1．会議の概要

第11回欧州臨床化学会は1995年7月2～7日，フィンランドのタンペル市で開催された。この学会はＡＡＣＣと並んで臨床検査医学の分野で，世界を二分する学会の一つである。

今回は，シンポジウム13題（各シンポジウムに約5題の口演発表），ワークショップ12題（各ワークショップ口演4－6題）あり，最新の医療診断技術や臨床化学に関するトピックスが討議された。一般演題は全てポスター発表で，936題が発表された。さらに展示場では最新鋭の機器試薬が集められ，盛会であった。

今回の学会の焦点は21世紀医療への新技術開発にあてられ，斬新な企画に満ち溢れていた。

2．会議の研究テーマとその討論内容

シンポジウムは以下の13テーマについて行われた。

1. Molecular biology of lipid disorders
2. Modical needs of analytical quality
3. Lipid peroxidation and antioxidants in cardiovascular diseases
4. Recent advances in laboratory diagnostics and management of leukemias
5. Biology and markers of prostatic cancer
6. Challenges in laboratory drug monitoring
7. Cardiovascular endocrinology
8. Diagnostic possibilities of molecular cell genetics
9. Dietary factors in cancer
10. Thyroid function tests
11. New aspects of diabetes research
12. Standardization of molecular biology techniques
13. Peroxisomal disorders

ワークショップは以下の12テーマについて行われた。

1. Population screening of hereditary diseases
2. Strategies in urinalysis

3. Quarity assessment of reference intervals and their transferability
4. High resolution electrophoretic techniques in clinical chemistry
5. Hospital information system as a source of clinical knowledge
6. Coagulation, thrombosis and hypercoagulability
7. Cancer screening
8. Novel methods in diagnosis and monitoring of acute myocardial infarction
9. On-site veterinary clinical chemistry
10. Cost benefit in clinical labolatory services
11. Markers of bone metabolism
12. Standardization of HCG determinations

3. 出席した成果

私の専門分野は内分泌学であるので，シンポジウムの中ではThyroid function testsのところが一番収穫が大きかった。

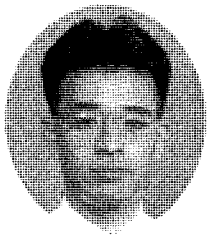
米国のSpencer が第3世代および第4世代の超高感度ＴＳＨ assayの有用性について口演したが，いつもは英文雑誌でしか読んでいない内容を生の声で聞けたことは印象的であった。この分野は，1975年に私自身がcytochemical bioassay を用いて探求したところであり，その結果が20年経った現在，化学発光自動免疫測定法という新技術で追試されているわけであるが，私の論文の正しさが証明されていることは喜ばしいことであった。しかし一方で，私が英語国民でないために事実だけが追試発表され，その事実を発見した本人がここにいるということをアピールできないもどかしさを感じた。廊下でSpencer と会った時，私を覚えているといったが，それだけで会話を続けることができなかったことは残念であった。しかし，昔に比べ，この第3世代の測定法は精度・感度が良く，そのおかげで研究レベルから日常検査レベルまで使用可能になった成果は大きいと思う。

FT_3, FT_4 の測定に関しては，私もdiscussionに加わった。特に異型抗体の影響について，我々も日常頭を悩ませている問題であり，この討論は有意義であった。結論としてウシ免疫グロブリン（IgG）を加えることにより，異型抗体の干渉が解除されたということであったが，何故ウシでよいのか不可解であった。廊下でオランダのKarlssonと話し合ったが，彼も何故ウシでよいのか疑問を感じていた。しかし，今後追試してみる価値はありそうであった。

4. その他のトピックス

多数の分子生物学的手法を用いた研究発表が行われていた。この方法の普及により，病因追及の手段が手に入り，各分野の研究者が病因を追及できるようになったことで，医学は益々発展していくことが実感された。19世紀の顕微鏡による診断の時代から，21世紀の遺伝子診断の時代へと病因発見の歴史は，第2の全盛期を迎えようとしているが，その胎動が感じられる学会であった。

立　花　博　之（たちばな　ひろゆき）
川崎医療短期大学医用電子技術科　助手



会議または集会名　地中海医用生体工学会議（Mediterranean Conference on Medical and Bioloigical Engineering）

開催地　イスラエル・エルサレム

時期　平成7年9月17日～21日

1．会議の概要

Mediterranean Conference on Medical and Bioloigical Engineering（地中海医用生体工学会議，ＭＥＤＩＣＯＮ'95）がイスラエル・エルサレム郊外のMitzpef Ramat-Rachel Hotelにおいて9月17日から21日の5日間を会期として開催された。本会議は国際医用物理生体工学連合主催のもと，世界各国の医用生体工学の研究者が集い，それぞれの研究内容について議論を交わす場を提供することを目的に1977年に第1回の会議が開催されて以来，今回で7回目を迎える。学会の各セッション（口頭，ポスター），その他様々な催しがイスラエル側の実行委員会のご尽力により大変うまくオーガナイズされていた。5日間の会期中，ヨーロッパの研究者を中心に世界29ヶ国から 200名余りの参加者（日本からの参加者12名，参加者詳細は別表）が一同に会し，発表数 196件と盛大かつ内容も多岐にわたり非常に充実したものであった。

2．会議の研究テーマとその討論内容

発表のテーマはバイオメカニクス，冠循環，肺循環，医用画像工学，人工臓器，リハビリテーション工学，生体材料，生体計測，モデルシミュレーション，生体信号処理，超音波計測法，臨床工学など広範囲にわたり，プログラムにそって連日活発な討議が繰り返された。発表内容は研究・開発段階にあるものからすぐにでも臨床応用可能なもの，教育的なものに加え，医用工学的アプローチによる生物・医学系の基礎研究の発表も多数あり，幅広い領域が網羅されていて，新しく示唆に富むものばかりであった。

3．出席した成果

私は，冠循環のセッションにおいて口頭発表（タイトル：Analysis of the Distribution of Myocardial Perfusion by a Novel Method of Digital-Radiography Combined with a Molecular Tracer，血流分子トレーサによる心筋局所血流分布の解析）を行った。

心筋梗塞などに代表される虚血性心疾患は，社会的にも駆逐しなければならない疾患であり，そのためには冠循環の血流調節系の理解が重要となってくる。そのためには，微小レベルにおいて心筋の血流情報を獲得する必要がある。心筋の局所領域の血流量を計測する手段として従来ＲＩマイクロスフェアー法が広く用いられているが，その分解能は高々1mm程度に限られていた。今回我々が発表し

た計測法は，ＲＩマイクロスフェアー法の約10倍の高い分解能（分解能：0.1㎜）で局所血流量を得ることができる方法である。発表後の討論の折り，計測の方法論に関する質問など３題の質問を頂き討議を行った。質問のなかには，今後我々の研究を進展させる上で非常に参考になるものも含まれていた。

私が発表した冠循環のセッションのみならず，生体計測，生体信号処理などモデルシミュレーションなどのセッションを順次拝聴してまわった。なかには最近注目されているカオス理論を用いた循環システムの解析に関する発表があり，我々の計測法で得られた血流量データを解析する上で非常に参考となった。

４．おわりに

学術的な観点を離れても，Get-Together Partyをはじめ，３大宗教の聖地エルサレム旧市街地の見学など昼夜のSocial Programなど盛況であり学会に華を添えた。

今回，私のイスラエル滞在中に村山首相がイスラエルを訪問なされ，エルサレム街頭の至る所に日の丸が掲載されており，その歓迎ぶりに感銘を受けた。

最後に，本会議への出席を可能として下さい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。

（別　表）

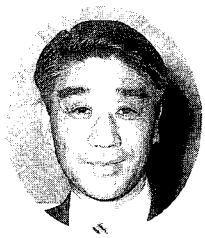
参加国と国別参加人数

Italy	12	South Africa	1	Slovene	3
Austria	1	Hungary	4	Spain	4
Australia	1	Holland	1	Poland	11
Estonia	1	Turkey	1	Portugal	1
ＵＳＡ	8	Greece	5	France	4
Bulgaria	1	Japan	12	Croat	1
Belgium	6	Yugoslavia	1	Cyprus	1
England	7	Isrsel	83	Switzerland	2
Germany	10	Latvia	1	Swenden	1
Denmark	3	Mexico	2		

参加国と国別参加人数

(写真)　テルアビブ大学アイナフ教授（本会議事務局長）と筆者

堀　　原　一（ほり　もとかず）
筑波大学名誉教授



会議または集会名　第10回 世界心臓ペーシング・電気生理会議
（The Xth World Symposium on Cardiac Pacing and Electrophysiology）

開催地　アルゼンチン・ブエノスアイレス
Sheraton Buenos Aires Hotel & Towers

時　　期　平成７年10月22日～26日

１．会議の概要

会　　長：Alejandro Dussaut 博士
学術委員長：Oscar Oseroff 博士
主　　催：国際心臓ペーシング・電気生理学会，国際心臓連合，ラテンアメリカ心臓ペーシング学会，アジア・太平洋心臓ペーシング・電気生理学会，ヨーロッパ心臓学会，ヨーロッパ不整脈ワーキンググループ，北米心臓ペーシング・電気生理学会，アルゼンチン医学会，アルゼンチン心臓学会，アルゼンチン外科学会，アルゼンチン国内８大学医学部ほか
参　加　国：５１か国
参　加　者：約 2,500名の循環器内科，心臓外科，医用工学（ＭＥ）分野の研究者および看護婦・技師の医療技術者多数（うち日本から研究者約20名）
プログラム：開会式，チュートリアル 21，ゼネラルセッション 13，一般演題セッション 32，コントロバーシーセッション９，ポスターセッション５および閉会式（夜の催しにアルゼンチンの夕，バンケットあり）ならびに技術・工業展示

２．会議の内容

心臓突然死の予防および各種不整脈の治療のための，病態生理をはじめとする基礎研究の最近の進歩が，分子・細胞レベルから心臓・生体システムレベル，さらには地球レベル全体にわたって世界的権威者によって発表された。私はそのなかで生体の示す諸現象を電気的センサーとして捉える方法について，運動，体温，呼吸（血液ガス），交感神経緊張度，感情，内分泌状態の電気的変換および計測のゼネラルセッションを次期会長Ｅ．Alt 博士（ドイツ）とともに司会し，コメントを述べた。

心臓突然死と不整脈のうち徐脈および頻脈の予防・治療には，薬剤，電気的治療（心臓ペーシングと除細動）および外科手術があるが，それらの得失がどのセッションでも論じられ，わけても心臓ペースメーカーと自動除細動器植込みがトピックとなった。

前回（1991年）IXth World Symposium（米国ワシントンＤ．Ｃ．）のときから植込み型心臓ペースメーカーはさらに小型軽量化が進み（20ｇくらいの 500円硬化大），長寿命化（数～10年程度）が促進されたほか，さらにインテリジェント化したマイクロプロセッサーと先端に工夫をこらした電極に

よる生体現象のセンシングおよび心臓各部位の電気刺激方法が高度化し，患者の治療成績が向上したことが示された。センシング，テレメトリーおよび刺激のアルゴリズムが高次化し，心臓ペースメーカーはまさに最も進歩した植込み型ＭＥ機器・人工臓器のトップにあることが実証され，21世紀に向けての展望が随所で発表された。

もう一つの進歩と普及が顕著であったのが植込み型自動除細動器である。これにより心臓突然死の予防が効果的に行われるようになったが，陰路はまだ大型であること，その理由の大きな要素が大容量の電池と面積の大きい電極にあった。電池については1970年代から植込み型心臓ペースメーカー電源としてリチウム電池を開発した Wilson Greatbatch博士が，さらに小型長寿命のリチウム・カーボン・アイオダイン・フロライド電池を開発しつつあるという発表をして多くの希望を集めたうえ，閉会式では同博士が主要功績者として表彰を受けたことが特記される。

手術治療よりはるかに低侵襲性で電気生理学的頭脳的治療ともいえ，最近理論的根拠が解明されて普及しつつある心臓刺激伝導系アブレーションを高周波やレーザーで行う方法が，本学会でも一大トピックとなった。カテーテルを用いる遠隔（テレ）操作で実施されるため，大々的開心手術を行う心臓外科医の手から内科・循環器科医の手に移った感が強い。

心臓突然死と各種不整脈の疫学，ことに心筋症や虚血性心疾患の地域・人種差が発表され，世界大会の真髄をみることができた。アジアからは日本よりも多数参加した中国，少数ではあったが韓国，台湾，香港，シンガポール，インドなどのなかには途上国もあり，虚血性心疾患が増加しているとはいっても少く，相対的に心筋症，感染症，低栄養や不明の変性疾患が目立ち，また医学・医療が低開発のための近代医療技術からの隔絶を思わせる局面があった。

最後のゼネラルセッションは進歩したこの分野の医療費をいかに減らすかというテーマで，これまで４年ごとに開催されて来た過去９回の世界大会では患者から摘出された心臓ペースメーカーの再利用や途上国への提供による援助の問題は論じられたことはあったものの，高額先端医療の出費が内政上のウエイトを増して来た先進国では従来は問題とならなかったトピックであった。

この分野で先駆者の Seymour Furman 博士（アメリカ）が司会し，スペイン，イタリア，アメリカ，カナダから医療費政策についての発表があった。

最先進国のアメリカが保健医療改革の真直中にあり，心臓ペースメーカーと植込み型除細動器の適応の厳正化，患者および医師の教育によって不適正な使用を減少させることができること，過剰ともいえるデラックスな機能を持つ機種の選択の適正化などが論ぜられた。また同一機種でも輸入する国によって価格が大きく異なることも議論され，流通に問題があることが述べられた。

今後の展望とわが国への反映：学術・技術・経済先進国であるわが国は，高次エレクトロニクスの所産である心臓ペースメーカーを 100％輸入している現状であるが，近年，国（厚生省）と企業（３社）の共同開発プロジェクトが進行中で，早急にわが国のためだけでなく，アジア・西太平洋地域の近隣途上国を援助することが望まれている。1976年 Vth World Symposiumを主宰したわが国ではあったが，その後欧米を巡って開催されて来た世界大会が1999年のドイツに次いで2003年に香港で開催されることが本大会で決定した。２年後に中国となる香港での世界大会に，わが国からの参加と学術・技術・経済的貢献が期待されている。

技術開発に対する研究助成状況

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
平成５年度	平成６年２月25日	11件	2,100万円
平成６年度	平成７年３月24日	11件	2,160万円

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 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 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 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 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 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 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 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 電気工学第二学科　教授	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)
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 医用電子工学講座　教授	２００
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 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	赤澤　堅造	大阪大学工学部 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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線回析法による計測技術の開発	八木　直人	東北大学医学部 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 第三内科　講師	３００
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 難治疾患研究所 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計測	堀　正二	大阪大学医学部 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 微生物学講座 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 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 資源化学研究所 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 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 脳疾患研究施設 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 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 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 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 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 医用エンジニアリング 研究室　助手	１５０
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 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 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 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 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 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 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 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 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 電子工学科　教授	220
フーリエ変換赤外分析法を応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 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　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 一般教育物理学 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 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 情報工学科　教授	220
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 医用電子研究施設 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 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 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 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 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 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 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 工業分析化学講座 助教授	180

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 医用電子研究施設 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 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 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 臨床検査医学講座 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 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 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 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 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　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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 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 生物化学システム工学科 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 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 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 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 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線回析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 電子工学科　教授	１５０

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 氏　名	所属機関名職名	研究助成金額 （万円）
散乱光による粒子計測法を用いた血小板凝集能計測器の開発	尾崎由基男	山梨医科大学医学部 臨床検査医学講座 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 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 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 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 臨床検査医学講座 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)
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 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 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 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 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 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 難治疾患研究所　助手	１５０

第11回（平成６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)
心電図の無意識的計測を行うための入力機構と信号処理システムの開発	太田　茂	川崎医療福祉大学 医療技術学部 医療情報学科　教授	２２０
筋電制御式完全埋め込み型機能的電気刺激装置の開発	高橋　幸郎	埼玉大学 地域共同研究センター 助教授	１８０
DNAの電極への効率的固定化と化学センサへの応用	前田　瑞夫	九州大学工学部 応用物質化学科 助教授	２００
不整脈発生源からの微小電位記録法の開発と応用に関する研究	相沢　義房	新潟大学医学部 第一内科教室　講師	１８０
三次元超音波法による心臓の動態評価と機能計測	三神　大世	北海道大学医学部附属病院　循環器内科学講座 助手	２００
高生体適合性血管内留置型酸素分圧センサの開発	田中　志信	東京医科歯科大学 医用器材研究所 有機材料部門　助手	２００
レーザー・トラッピングされたプローブを用いたニアフィールド光学顕微鏡による生体細胞内のナノメトリック観察に関する研究	河田　聡	大阪大学工学部 応用物理学科　教授	２００
血液および血管壁の自己蛍光分析による動脈硬化診断装置の開発に関する基礎的研究	佐藤　正明	東北大学工学部 機械電子工学科　教授	２００
電子線干渉計測と生物構造解析への応用	来　関明	静岡大学工学部 電気電子工学科　助教授	２００
動揺病発症における半規管，耳石器，および頚部体性感覚の関与に関する研究	井須　尚紀	鳥取大学工学部 知能情報工学科 助教授	１８０
磁気刺激による生体機能測定に関する研究	上野　照剛	東京大学医学部 医用電子研究施設　教授	２００

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

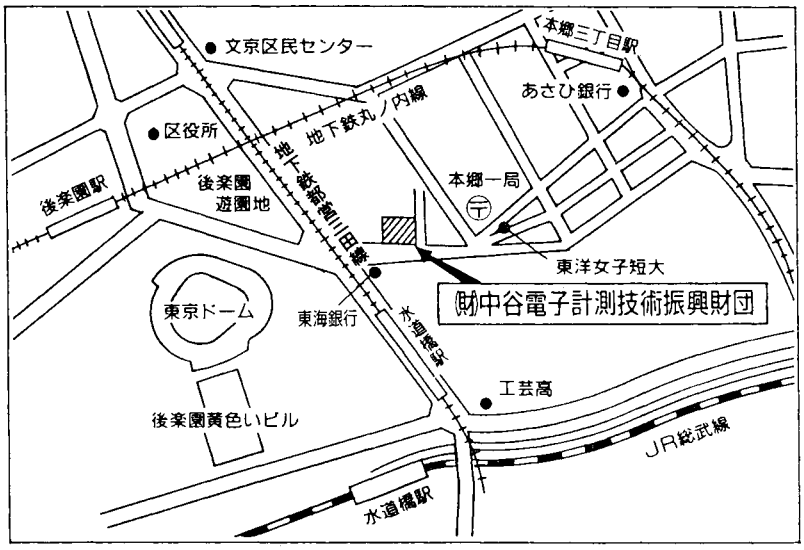
氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
巽　典之	大阪市立大学 医学部講師	国際血液学標準化委員会・ヨーロッパ臨床検査学会19次年次総会	ベルギー ルーベン フランス ツールース	昭和60年 4月
堀　原一	筑波大学 臨床医学系教授	第3回アジア太平洋心臓ペーシング・電気生理シンポジウム	オーストラリア メルボルン・シドニー	10月
黒川一郎	札幌医科大学教授	国際血液標準化委員会	イギリス ブライトン・ロンドン	10月
Reinhard Thom	ベルリン自由大学 医学部教授	血液電子計測研究会	東京	11月
八幡義人	川崎医科大学教授	日米学術交流セミナー	アメリカ ミネアポリス	昭和61年 1月
柴田　昭	新潟大学医学部 教授	第21回国際血液学会議	オーストラリア シドニー	5月
新谷和夫	関東通信病院 血液研究部長	第21回国際血液学会	オーストラリア シドニー	5月
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	アメリカ シカゴ・サンフランシスコ	7月
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	アメリカ ボルチモア	9月
信太克規	電子技術総合研究所 標準計測部 主任研究官	国際度量衡委員会電気諮問委員会他	フランス パリ イギリス ロンドン	9月
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	アメリカ ヒューストン	11月
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〕	中国 上海	12月
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	アメリカ ニューポートビーチ	昭和62年 2月
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	ベルギー ブラッセル	7月
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	ベルギー ブラッセル	7月
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	東京	8月
三輪史朗	㈶冲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	インド ボンベイ	12月

氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
杉　江　　昇	名古屋大学 工学部教授	国際神経回路網会議	アメリカ サンディエゴ	昭和63年 7月
吉　村　武　晃	神戸大学工学部 助教授	国際ME学会	アメリカ サン・アントニオ	8月
安　藤　　繁	東京大学工学部 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	中華人民共和国 北京・瀋陽	8月
関　根　松　夫	東京工業大学 大学院総合理工学研究科　助教授	第18回ヨーロッパ・マイクロ波国際会議	スウェーデン ストックホルム	9月
浅　野　茂　隆	東京大学医科学研究所　助教授	造血と分化因子に関する国際シンポジウム	オーストラリア メルボルン	8月
山　口　延　男	神戸大学医学部 教授	第22回国際血液学会	イタリア ミラノ	8月
荒　井　恒　憲	防衛医科大学校 医学教育学助手	第4回医学における光学ファイバーの応用国際会議	アメリカ ロスアンゼルス	平成元年 1月
志　賀　　健	大阪大学医学部 教授	第7回国際バイオレオロジー学会総会	フランス ナンシー	6月
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	フランス パリ	7月
幸　道　秀　樹	東京大学医科学研究所　講師	国際実験血液学会総会	フランス パリ	7月
菊　地　　眞	防衛医科大学校 教授	第2回国際医用生体工学学会 (汎太平洋シンポジウム)	オーストラリア メルボルン	7月
只　野　寿太郎	佐賀医科大学 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	アメリカ サンフランシスコ	8月
八　幡　義　人	川崎医科大学 教授	赤血球膜および代謝に関する国際シンポジウム	東ドイツ ベルリン	8月
岡　田　正　彦	新潟大学医学部 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	アメリカ ワシントン・シアトル	11月
大　西　　昇	名古屋大学工学部 助教授	第11回医用生体工学国際会議	アメリカ シアトル	11月
松　本　　元	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	ソビエト モスクワ	平成2年 5月
尾　辻　省　吾	鹿児島大学医学部 教授	第24回世界スポーツ医学会議	オランダ アムステルダム	5月
作　間　英　一	計量研究所 量子計測研究室長	精密電気磁気測定国際会議	カナダ オタワ	6月
大　城　　巌	和歌山県立医科大学 中央検査部主任技師	国際臨床化学総会	アメリカ サンフランシスコ	7月
桐　生　昭　吾	電子技術総合研究所 基礎計測部　研究員	応用超電導国際会議	アメリカ アスペン	9月
		第1回極東医用生体工学会議	東京	10月

氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
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）	イギリス ロンドン	平成3年 2月
鈴木宏治	三重大学医学部 教授	第13回国際血栓止血学会	オランダ アムステルダム	6月
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	カナダ バンクーバー	6月
犬塚　貴	新潟大学医学部 助手	第13回国際神経化学会	オーストラリア シドニー	7月
樋口哲也	電子技術総合研究所 情報アーキテクチャ部 主任研究官	国際人工知能会議	オーストラリア シドニー	8月
増田俊久	電子技術総合研究所 エネルギー基礎部 主任研究官	第2回欧州宇宙用電源会議	イタリア フィレンツェ	9月
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	デンマーク コペンハーゲン	9月
北風政史	大阪大学医学部 医員	第64回米国心臓病理学会	アメリカ アナハイム	11月
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	アメリカ デンバー	12月
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	デンマーク ナイボルグ	平成4年 3月
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	アメリカ ノースカロライナ	5月
黒田新一	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	イタリア フィレンツェ	6月
八木康之	電子技術総合研究所 エネルギー基礎部 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	ドイツ ヴュルツブルグ	9月
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	フランス パリ	10月
三戸章裕	計量研究所熱物性部 主任研究官	第15回レーザとその応用に関する国際会議	アメリカ ヒューストン	12月
中村　収	計量研究所力学部 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	オーストラリア シドニー	平成5年 2月
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	マレーシヤ クアラルンプール	8月
猪狩　淳	順天堂大学医学部 教授	第18回国際化学療法学会	スェーデン ストックホルム	7月
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	カナダ トロント	6月

氏　名	機関・職名	会　議　名	開催地	時　期
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	デンマーク アールボー	8月
濱崎直孝	九州大学医学部 教授	ゴードン研究国際会議	アメリカ ニューハンプシャー	8月
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	メキシコ アカプルコ	10月
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	オーストラリア メルボルン	11月
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	メキシコ アカプルコ	10月
岡部紘明	熊本大学医学部 教授	第15回国際臨床化学会 第6回アジア・太平洋臨床化学会	オーストラリア メルボルン	11月
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	イギリス ケンブリッジ	9月
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	オーストラリア メルボルン	11月
大垣英明	電子技術総合研究所 量子放射部主任研究官	1993年原子核科学及び医用画像に関する合同会議	アメリカ サンフランシスコ	11月
河野均也	日本大学医学部 教授	第15回国際臨床化学会議	オーストラリア メルボルン	11月
中山　貫	計量研究所 首席研究官	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	イタリア トリノ	平成6年 3月
関口　進	防衛医科大学校 教授	第72回米国臨床病理学会春季大会	アメリカ シアトル	4月
森　徹	京都大学医学部 教授	第76回米国分泌学会議	アメリカ アナハイム	6月
伊藤順司	電子技術総合研究所 電子デバイス部 主任研究官	第7回国際真空マイクロエレクトロニクス会議	フランス グルノーブル	7月
加藤吉彦	電子技術総合研究所 光技術部 主任研究官	電磁精密測定国際会議	アメリカ ボルダー	7月
望月精一	川崎医療短期大学 講師	国際医用物理生体工学会議	ブラジル リオデジャネイロ	8月
菅原基晃	東京女子医科大学 教授	国際医用物理生体工学会議	ブラジル リオデジャネイロ	8月
佐野雅之	佐賀医科大学 輸血部　講師	接触因子異常症とその臨床に関する集会	アメリカ ベセスダ	9月
櫻井晃洋	信州大学医学部 助手	第68回米国甲状腺学会議	アメリカ シカゴ	9月

氏　　名	機関・職名	会　　議　　名	開催地	時　期
津　田　展　宏	計量研究所量子部 精密測定研究室長	第4回ジョイントナノテクノロジーシンポジウム及び国際自動制御会議	イギリス ロンドン	9月
熊　野　和　雄	北里大学医学部 講師	第15回国際腹膜透析学会	アメリカ ボルチモア	平成7年 2月



財団法人 中谷電子計測技術振興財団　年報

10号

平成8年11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　㈲盛光印刷