

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月3日現在

機関番号：11201

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2012

課題番号：21300158

研究課題名（和文） ベッドサイド型胎児心磁計の開発と胎児自律神経の発達過程の解明

研究課題名（英文） Development of the bedside type fetus magnetocardiograph and elucidation of the development process of fetus autonomic nerve

## 研究代表者

小林 宏一郎（KOBAYASHI KOICHIRO）

岩手大学・工学部・准教授

研究者番号：60277233

研究成果の概要（和文）：磁気シールドルームを必要としない胎児心磁計の開発を行った。アナログ型制御回路の開発により、胎児心磁図を計測可能な低ノイズ・ワイドレンジの心磁計の開発に成功した。胎児心磁図は、微弱であるためノイズに埋もれた状態で計測される。そこで、独立成分分析とウィナーフィルタを用いたノイズ除去プログラムの作成を行い、胎児心拍変動の抽出が可能となった。また、妊娠経過に従って変化する胎児の心拍変動の特徴を確認した。

研究成果の概要（英文）：Fetus magnetocardiograph which did not require the magnetically shielded room was developed. The fetus magnetocardiograph is using the low noise and wide range type analog control circuit. The fetus magnetocardiogram is weak signal, and it is measured in the condition that was buried in the noise. Then, noise rejection program using the independent component analysis and the Wiener filter was made. The extraction of the fetal heart rate fluctuation became possible. And, features of heart rate variability of the fetus which changed with the pregnancy progress were confirmed.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	3,700,000	1,110,000	4,810,000
2010年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2011年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2012年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
総計	11,600,000	3,480,000	15,080,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：生体生命情報学、医用診断機器開発、計測工学、胎児自律神経、心磁図計測

## 1. 研究開始当初の背景

近年、超高感度磁束計（SQUID 磁束計）の開発に伴い非侵襲で胎児の心臓の電気生理現象の計測が可能となり、胎児の心疾患の診断や出生前診断が行えるようになってきた。また、心拍変動は、自律神経の活動に大きく影響しており、胎児の心拍変動の解析か

ら成熟発達課程の研究が行えるようになってきている。胎児の発達は、生物学上最も重要なテーマであり、人に対する研究は SQUID 磁束計なくしては行うことができない。

従来胎児の出生前診断は、超音波画像診断装置を用いた形態異常や各種血流異常の診

断が行われており、また胎児心拍数モニタリングは胎児 asphyxia (新生児仮死) の検出に大きく役立っている。しかし、超音波画像診断装置では、胎児の電気生理学的な情報を得ることはできないため、突然死の可能性の高い QT 延長症候群や WPW 症候群などの胎児不整脈の非侵襲的な検出は不可能であった。一方、胎児の中樞神経機能に関する情報は未知の部分が多く、胎児期発症の中樞神経疾患の脳性麻痺は、社会的な問題になっている。さらに乳児突然死症候群 (SIDS) は新生児の自律神経系が未発達であることが発症原因の一つであると言われている。しかしながら現在まで胎児期の自律神経活動の発達変化を詳細に検討した報告はなく、未知の領域のままである。

これらの背景から非侵襲的に胎児の電気生理学情報を直接的に精度よく計測可能なシステムとして、胎児心磁計の開発が強く望まれている。

現在、我々は独自開発した心磁図計測用 64chSQUID を岩手医科大学に設置し、臨床試験を進めている。これまでに成人約 500 人、胎児約 50 人の計測実績と研究成果を持っている。しかし、本システムは、成人を対象とした大型システムであること、磁気シールドルーム内でのみ測定が可能あり、検査室やベッドサイドでの計測はできないなど、胎児心磁図計測には問題がある。特に、妊娠中は精神的に不安定になりやすく、磁気シールドルーム内の閉塞感や威圧感を受けた状態では、母体の自律神経の活動に影響し、胎児にも影響することが懸念される。

我々は、これまでに磁気シールドルームの外でも動作可能な超高感度ワイドレンジ型 SQUID 磁束計の開発に成功し、間もなくベッドサイドで動作可能なシステムが完成する段階に来ている。本システムは、SQUID 磁束計の制御回路の開発が中心であり、動作を検証するための 1 チャンネルの装置であり、実際の臨床試験には、数チャンネルのシステムが必要である。

## 2. 研究の目的

本研究では、高価な磁気シールドルームを必要としない、通常の病院の環境 (妊婦検診を行う通常の検査室) で動作可能な胎児用心磁図計測装置 (心磁計) の開発、および胎児心磁図の信号処理・解析 (ソフトウェアの開発) から胎児の自律神経を指標とした発育過程の解析を行う。

本研究の具体的な目的を以下に示す。

- (1) 超高感度ワイドレンジ型 SQUID 磁束計 (心磁計) の開発を行う。(磁気シールドルームレス) また、胎児心磁図の計測を行う。
- (2) 胎児心磁図データのノイズ除去および信号抽出のソフトウェアの開発を行う。

- (3) 胎児心拍の解析用ソフトウェアの開発と胎児心拍を用いた自律神経の解析を行う。

## 3. 研究の方法

本研究では、主に 3 つの目的に分けて、実施した。

- (1) 超高感度ワイドレンジ型 SQUID 磁束計の開発 (心磁計開発)

ここでは、小型の 3ch の SQUID 磁束計の作成、および制御回路である FLL(Flux Locked Loop)回路の作成を行った。主に、高ワイドレンジ型を実現させ、低ノイズの FLL 回路の開発のため、多くの試作回路を作成し、システムの計測可能範囲、ノイズレベル、心磁図の計測を行う。その後、問題点の解明、解析によりシステムの改良を繰り返し、目的の MSR 外で安定して動作する胎児心磁計を作成する。

- (2) 心磁図の信号処理ソフトウェアの開発

次に、胎児心磁図や MSR 外で計測された心磁図は、SN 比が低いため、ノイズ除去を行う必要がある。また、胎児の心臓活動の解析のため、胎児の心拍を抽出するソフトウェアが必要である。そこで、独立成分分析や Wiener filter を用いた心磁図のノイズ除去および胎児心拍抽出用プログラムを作成する。

- (3) 胎児心拍の解析用ソフトウェアの開発と胎児心拍を用いた自律神経の解析

計測した胎児心拍変動を周波数解析により、高周波成分 (HF) と低周波成分 (LF) に分離して、強度などを比較可能なソフトウェアの作成をする。さらに、連続ウェーブレット変換 (CWT) による時間-周波数解析のプログラムを作成する。これらより、胎児心拍を用いた自律神経の解析を行う。

## 4. 研究成果

- (1) 超高感度ワイドレンジ型 SQUID 磁束計の開発 (心磁計開発)

図 1 に示す小型デューワー (心磁計用クライオスタット) と 3ch のセンサを用いて、3ch の胎児心磁計を作成した。

病院の検査室などの磁気シールドルームのない場所 (MSR 外) で、安定して SQUID 磁束計を稼働させるために、高感度ワイドレンジ型 SQUID 磁束計の開発を行った。初めに、SQUID 磁束計の制御回路であるデジタル FLL 回路の開発を行った。このデジタル FLL 回路は、従来より高ワイドレンジを実現させるため、高速演算可能かつ並列演算可能な CPLD (Complex Programmable Logic Device) を用いた。図 2 に従来法の PIC マイコンを用いた方法と今回の方法の演算処理の比較を示す。並列演算可能なため、動作が高速になっていることが分かる。開発したシ

システムの計測可能御範囲を図3に示す。この計測可能御範囲とは、図の直線以下の範囲の信号を安定して計測することができることを示す。したがって、この結果より、新たに開発したデジタル FLL 回路は、広い測定範囲が得られていることが分かる。一方、MSR 内で計測したデジタル型システムのホワイトノイズレベルは、約  $70\text{fT}/\sqrt{\text{Hz}}$  となった。大人の心磁図を計測する場合、十分低いノイズレベルであるが、胎児心磁図を計測する場合、さらに低いノイズレベルが必要である。(学会発表③)

そこで、高ワイドレンジであり、低いノイズレベルを実現するため、アナログ型の高ワイドレンジ FLL 回路の開発を行った。図4にアナログ型の高ワイドレンジ FLL 回路のブロック図を示す。コンパレータとアナログスイッチを用いることによって、FQC (flux quanta counting) を行い、高ワイドレンジを実現した。図5に MSR 内で計測したアナログ型システムのノイズレベルを示す。ホワイトノイズレベルは、約  $9\text{fT}/\sqrt{\text{Hz}}$  となり、胎児心磁図を十分に計測可能なノイズレベルである。

アナログ型システムを用いて、健常者(大人)の心磁図を MSR の内外で計測した。計測後信号処理した波形を図6に示す。この結果は、同じ健常者であるが、MSR の内外にて計測しているため、測定部位は異なっている。MSR 内で計測した心磁図を見るとノイズの影響はほぼ受けておらず、高い SN 比で信号が計測できていることが分かる。したがって、開発したアナログ型システムは、心磁図(胎児心磁図も含めて)を計測可能なノイズレベルであることが分かる。MSR 外で計測した心磁図を見ると、心磁図の特徴である波形(R波やT波)が得られ、MSR 外でもシステムが安定して動作する高ワイドレンジを有していることが分かる。一方、計測波形には、磁気ノイズを多く含んでいる。そこで、次の項(4.(2))でノイズ除去の検討を行った。(論文③、学会発表①)

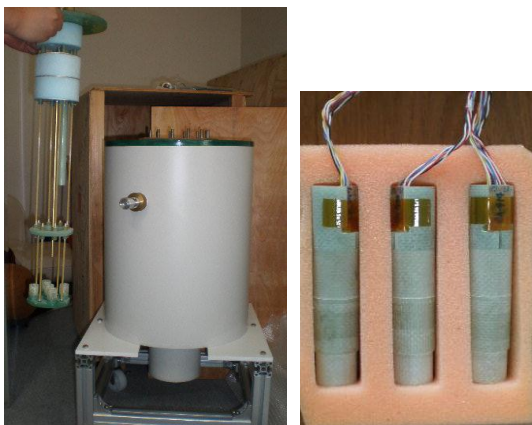
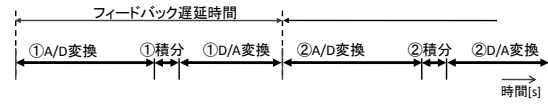
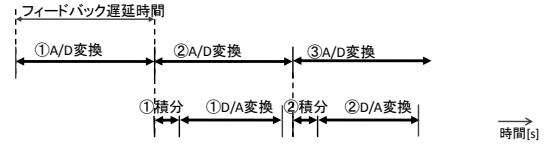


図1 小型デューワーとピックアップセンサ



(a) 従来法 (PIC マイコンによる制御方法)



(b) 本方法 (CPLD による制御方法)

図2 従来法と本方法の演算法の比較

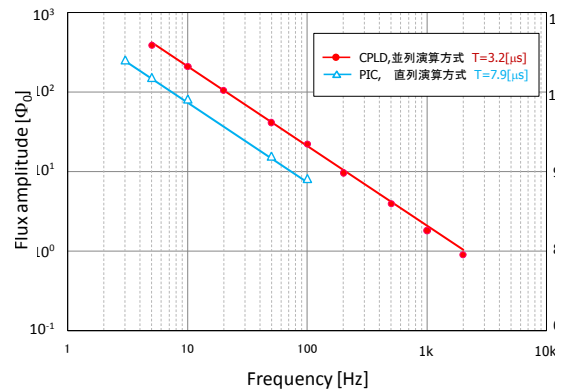


図3 計測可能範囲の比較

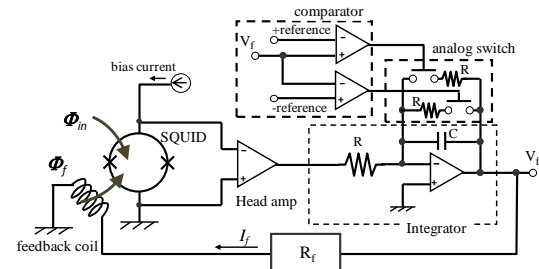


図4 アナログ型の高ワイドレンジ FLL 回路のブロック図

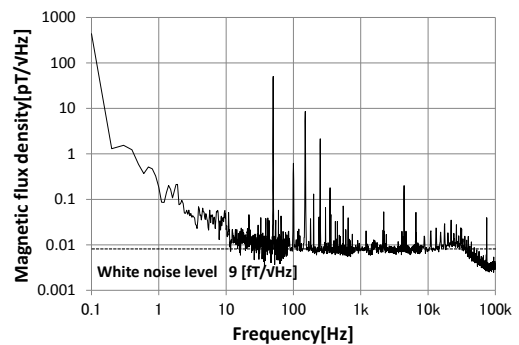
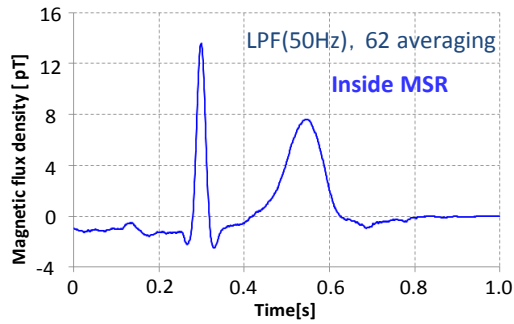
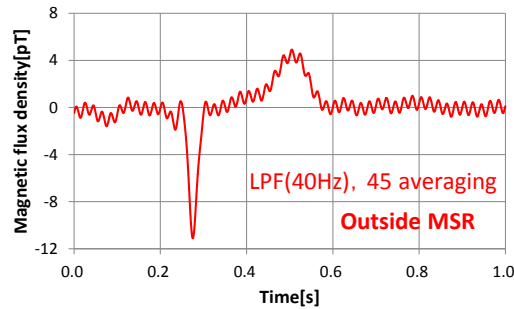


図5 MSR 内で計測したノイズレベル



(a) MSR 内で計測した心磁図



(b) MSR 外で計測した心磁図

図 6 MSR 内外で計測した心磁図波形

(2)心磁図の信号処理ソフトウェアの開発

心磁図の SN 比向上を目指して、独立成分分析 (ICA) を用いたノイズ除去を行った。今回、ノイズ除去精度を定量的に評価するため、以下のデータを作成した。すでに開発済みの 64chSQUID 磁束計を用いて、MSR 内で計測した心磁図を加算平均し、ノイズのない理想心磁図データとする。次に、MSR 内でノイズのみを計測する。そして、理想心磁図データにノイズデータを定数倍して加え、SN 比の異なる心磁図データを作成した。図 7 に理想心磁図データ、図 8 に各 SN 比の心磁図データにおける 1 つの測定点の波形を示す。図 9 に作成したプログラムによりノイズ除去した心磁図データを示す。ノイズ除去前後の波形を見ると明らかに SN 比が向上していることが分かる。図に示した理想心磁図データとノイズ除去後データの相関係数は、SN 比 0dB では 0.99、SN 比 -20dB では 0.96 と高い相関が得られた。したがって、十分なノイズ除去が行えていることが分かる。(論文⑥)

次に、胎児心拍を抽出するため、独立成分分析と Wiener filter を用いたプログラムの作成を行った。図 10 に作成したプログラムのブロック図を示す。図 11 に計測した胎児心磁図波形を示す。SN 比が低く胎児心拍を抽出することは困難である。そこで、独立成分分析のみを用いて胎児心拍変動を抽出した結果を図 12、独立成分分析と Wiener filter

を用いて胎児心拍変動を抽出した結果を図 13 に示す。結果を比較すると独立成分分析のみでは、正しく心拍変動を抽出できていないが、Wiener filter を用いることによって、正しく心拍変動を抽出できていることが分かる。(論文⑤)

以上より、心磁図のノイズ除去および胎児心拍変動を抽出できるプログラムが作成できた。

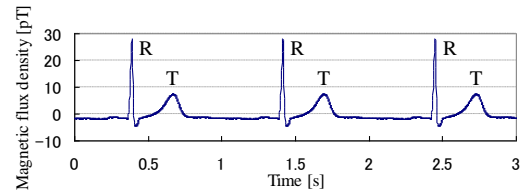


図 7 理想心磁図データ

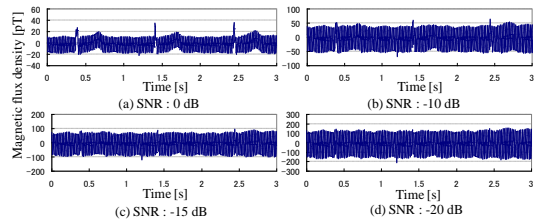


図 8 各 SN 比の心磁図データ

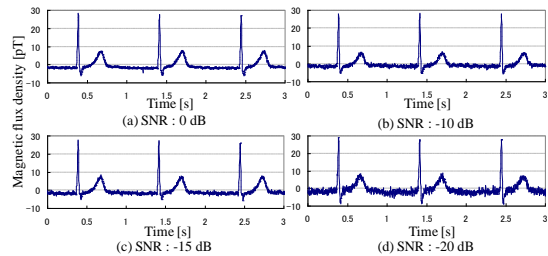


図 9 ノイズ除去後の心磁図データ

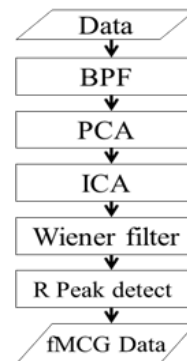


図 10 胎児心拍抽出プログラムのブロック図

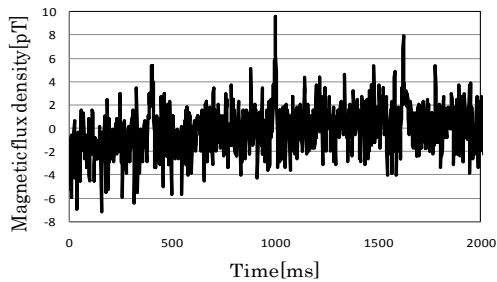


図 11 計測した胎児心磁図波形

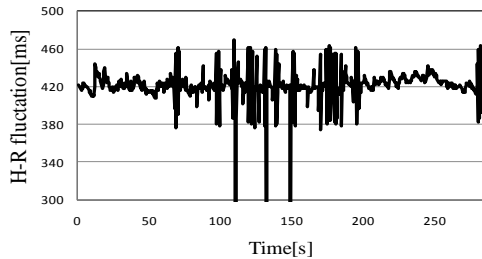


図 12 独立成分分析のみを用いた胎児心拍変動

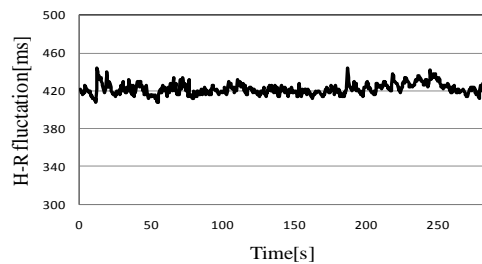


図 13 独立成分分析と Wiener filter を用いた胎児心拍変動

### (3) 胎児心拍の解析用ソフトウェアの開発と胎児心拍を用いた自律神経の解析

胎児心拍変動の周波数解析を行うため、高周波成分 (HF)、低周波成分 (LF)、LF/HF および心電図 RR 間隔変動係数 CVRR (coefficient of variation for the R-R Interval) 値を求めるプログラムを作成した。その結果、正常胎児における CVRR 値は妊娠経過に従って増加傾向を示したが、胎児発育遅延症例では妊娠経過による変化を認めなかった。また、正常例および胎児発育遅延症例における LF/HF 値は妊娠経過に従って増加傾向を示したことを確認した。(論文②) しかし、詳細な自律神経の活動と発達の関係の解明は、今後の課題となった。

次に、詳細な解析を目指して、連続ウェーブレット変換による時間-周波数解析のプログラムを作成した。プログラムの実行結果を図 14 に示す。時間変化に伴う心拍変動の周波数変化を見ることが可能である。今後、これらを用いて、詳細な自律神経の活動と発達の関係の解明を行いたい。

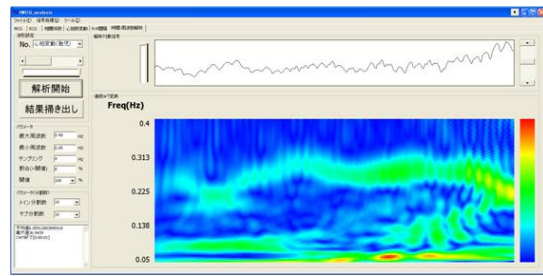


図 14 胎児心拍変動の連続ウェーブレット変換による時間-周波数解析

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 10 件)

① K. Kobayashi, A. Kon, M. Yoshizawa, Y. Uchikawa, Active Magnetic Shielding using Symmetric Magnetic Field Sensor Method, IEEE Trans. Magnetics, 査読有, Vol.48, No.11, 4554-4557, 2012

DOI: 10.1109/TMAG.2012.2197854

② A. Fukushima, A. Matsumoto, M. Terata, T. Kanasugi, K. Nakai, Prenatal Diagnosis of Fetal Arrhythmias and Assessment of Autonomic Nervous System Activity by Fetal Magneto-cardiography, The Open Medical Devices Journal, 査読有, Vol.4, 13-21, 2012

DOI: 10.2174/1875181401204010013

③ K. Kobayashi, M. Yoshizawa, Y. Uchikawa: Wide dynamic range analog FLL system using high-Tc SQUID for biomagnetic measurements, IEEE Trans. Magnetics, 査読有, Vol.47, No.10, 2871-2873, 2011

DOI: 10.1109/TMAG.2011.2158199

④ D. Oyama, M. Higuchi, Y. Adachi, J. Kawai, G. Uehara, H. Kado, K. Kobayashi: Electric Current Imaging by Ultrasonography and SQUID Magnetometry; IEEE Transactions on Applied Superconductivity, 査読有, Vol.21, No.3, 440-443, 2011

DOI: 10.1109/TASC.2010.2084984

⑤ 佐藤嘉輝, 小林宏一郎, 中居賢司, 福島明宗, 吉澤正人, 内川義則: 胎児心磁図における独立成分分析と Wiener filter を用いたノイズ除去, Journal of the Magnetics Society of Japan, 査読有, Vol.35, No.3, 308-311, 2011

DOI: 10.3379/msjmag.1104R016

⑥ 小林宏一郎, 小山田健太, 吉澤正人, 内川義則: 心磁図における独立成分分析を用いた環境磁気ノイズ除去—成分選択と縮約次元数決定の自動化—, Journal of the Magnetics

Society of Japan, 査読有, Vol.34, No.2,  
156-160, 2010  
DOI: 10.3379/msjmag.1002R0010

〔学会発表〕(計 19 件)

① K. Kobayashi, D. Oyama, 他, Development of wide dynamic range analog flux-locked loop using flux-quanta counting for SQUID magnetometer”, Applied Superconductivity Conference, 2012.10.8, Oregon Convention Center in Portland (USA)

② 中居賢司, 小林宏一郎, 他, 64 チャンネル心磁計と 187ch ベクトル合成心電計の開発—臨床での意義と課題, 日本生体磁気学会, 2012.5.31, 東京電機大学 (東京都)

③ K. Kobayashi, D. Oyama, 他, The parallel arithmetic method of digital FLL circuit for SQUID magnetometer using CPLD, Superconductivity Centennial Conference, 2011.9.20, World Forum Convention Centre (Netherlands)

④ 福島明宗, 小林宏一郎, 他, 64 チャンネル心磁図による胎児不整脈の診断とその治療, 日本生体磁気学会, 2010 .7.29, 東京大学 (千葉県)

〔図書〕(計 1 件)

① K. Kobayashi, 他, InTech, SUPERCONDUCTORS –PROPERTIES, TECHNOLOGY, AND APPLICATIONS, 2012, 389-404

〔その他〕

ホームページ

<http://www.wel.iwate-u.ac.jp/kobayashi/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小林 宏一郎 (KOBAYASHI KOICHIRO)

岩手大学・工学部・准教授

研究者番号：6 0 2 7 7 7 2 3 3

### (2) 研究分担者

福島 明宗 (FUKUSHIMA AKIMUNE)

岩手医科大学・医学部・准教授

研究者番号：2 0 2 0 8 9 3 7

### (H22～追加) 研究分担者

小山 大介 (OYAMA DAISUKE)

金沢工業大学・先端電子技術応用研究所  
助教

研究者番号：6 0 5 6 9 8 8 8