

平成 26 年 6 月 19 日現在

機関番号：32657

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24650300

研究課題名(和文) 体表面リング電極を用いた自律神経電気活動の非侵襲計測

研究課題名(英文) Noninvasive biopotential measurement in autonomic nervous system using body surface ring electrode

研究代表者

植野 彰規 (Ueno, Akinori)

東京電機大学・工学部・教授

研究者番号：20318158

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,800,000円、(間接経費) 540,000円

研究成果の概要(和文)：電極背部に高入力インピーダンスBufferを実装した、体表面リング電極を製作した。別途製作した高CMRRの神経電位検出回路と組み合わせて、ヒト後膝部の坐骨神経を対象に自律神経電気活動(筋交感神経活動：MSNA)の非侵襲計測を試みた。記録結果のMSNA波形は不明瞭であったが、Wavelet変換に基づくディノイズング法を改良し、MSNAと推察される間歇的な群発火の検出に成功した。検出した群発火は、対側の坐骨神経より微小針電極にて同時記録したMSNAと、賦活化区間が概ね合致していた。また、同時検出した群発火を全波整流積分して得られるピーク値は、高い相関を示した。

研究成果の概要(英文)：A prototype of concentric bipolar active (CBA) electrode with ultra-high input impedance was made. The CBA electrode, combined with a separately developed bio-amplifier with high common mode rejection ratio (CMRR), was investigated to measure muscle sympathetic nerve activity (MSNA) noninvasively from sciatic nerve at posterior region of knee. Simultaneous measurement of the proposed approach and invasive microneurography (MNG) was conducted. While intermittent MSNA bursts were observed clearly in the MNG recording, burst-like spike potentials in the recording of the proposed method were observed only after applying a modified Wavelet-based denoising. However, both activated periods were almost the same, and both peak values of the rectified and integrated bursts correlated each other.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：検査・診断システム 非侵襲計測 自律神経電気活動 筋交感神経活動 Laplacian電極 高入力インピーダンス Wavelet denoising

1. 研究開始当初の背景

微小神経電図法(microneurography: MNG)は、ヒト抹消神経機能の解析に様々な領域で用いられている[1-2]。循環器領域では交感神経活動の計測により(a)高血圧の病態の理解と治療方針の決定、(b)心不全重症度や神経体液性因子の関与程度の評価、(c)交感神経活動が関係する不整脈の診断と治療方針の決定、(d)神経調整性失神の病態の理解と治療方針の決定、などへの適用が期待されている[3]。代謝関係では肥満[4]、呼吸器系では睡眠時無呼吸[5]の病態解明に用いられており、神経疾患では MNG でのみ観察できる現象がある。しかし、MNG は侵襲的手法で、電極針刺入に伴う感染症のリスクや被験者の疼痛、記録手技の習熟に長い期間を要する等の理由から、臨床的に広くは普及していない。

- [1] 角田ほか.: 交感神経活動の観察と臨床応用, *臨床脳波* 34, pp.86-94, 1992.
- [2] Vallbo B, et al.: Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves, *Physiol Rev* 59, pp.919-957, 1979.
- [3] 岩瀬ほか, マイクロニューログラフィ—施行上の倫理と安全性, *脳波と筋電図* 27, pp.524-528, 1999.
- [4] Gudbjornsdottir S, et al.: Sympathetic nerve activity and insulin in obese normotensive and hypertensive men, *Hypertension* 27, pp.276-280, 1996.
- [5] Shimizu T, et al.: Muscle sympathetic nerve activity during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93, pp.345-352, 1994.

2. 研究の目的

自律神経、とくに末梢血管の収縮・拡張を制御する筋交感神経の活動電位 (muscle sympathetic nerve activity: MSNA) について、体表面微小小血電極から非侵襲的に計測可能な装置を、世界に先駆けて開発することを目的とする。現在、MNG にて実施している検査において、被験者を疼痛から開放し、検査の安全性向上と手技の容易化、時間の短縮を実現することが狙いである。

実現のために、申請者がこれまで開発してきた新規生体電気計測装置(非接触心電計、非接触筋電計、高周波脳波計)を通して培ってきた技術を発展させ、導入する。研究期間内においては、以下を具体的な目標とした。

- 能動型ラプラシアン電極の小型化を図る
- 高入力インピーダンス型電位計の S/N を上げる
- バルサルバ試験中の筋交感神経電位を上記装置にて計測できることを示す
- 記録神経活動と同時計測した血圧変動との関係性を示す

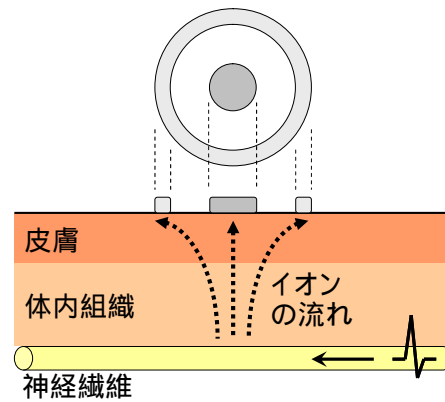


Fig.1 空間分解能を向上できるリング型小径 Laplacian電極の動作原理

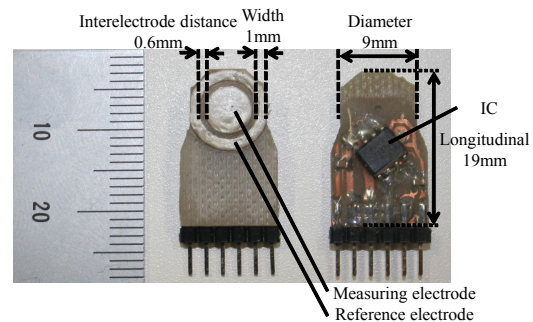


Fig. 2 Front view (left) and rear view (right) of active Laplacian electrode (CBA電極) used in this study.

3. 研究の方法

3.1 リング型小径 Laplacian 電極

円板電極とリング電極を同心で配置し、両者の電位差を検出すると、式(1)右辺に示すように、円板の鉛直軸に沿って流れる電流密度変化を検出できる。

$$v_{source} = -\left(\frac{\partial^2 \phi}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 \phi}{\partial y^2}\right) = -\frac{1}{\sigma} \left(\frac{\partial J_z}{\partial z}\right) \quad (1)$$

つまり、電極直下の電位変化のみを検出でき、電極に空間選択性能を組み込める (Fig. 1)。本研究では、当該電極を小型化し、複数アレイ状に並べ、同時計測に使用した。また、電極裏面にインピーダンス変換回路を実装し(能動化)、計測装置初段の入力インピーダンスを高めた (Fig. 2)。以下、製作した電極を concentric bipolar active (CBA) 電極と呼ぶ。

3.2 信号検出回路

計測対象の自律神経活動電位は振幅が 30μV 前後、持続時間が 1~3ms 程度のスパイク波形である。そこで、信号検出回路として増幅度 20,000 倍、帯域 500~2,000Hz の差動入力回路を製作した。初段の差動増幅器では配線長の統一や誤差の少ない抵抗を用いるなどして、同相除去比を 100dB 以上(実測で 104dB)とした。また、演算増幅器には低雑音 IC を使用し、内部雑音の発生を抑えた(帯域内入力換算雑音 1.38μV)。また、細い神経

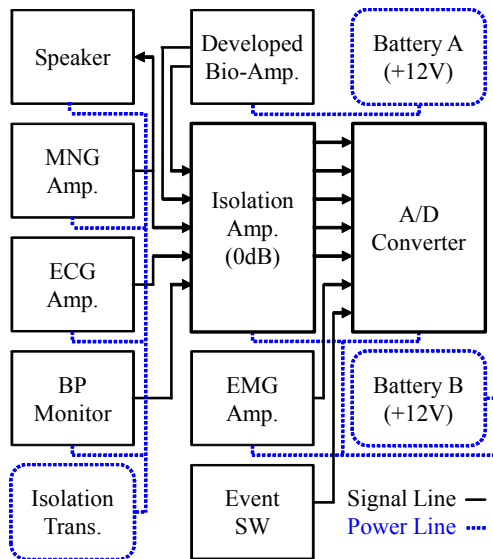


Fig. 3 Block diagram of experimental setup.

線維上へ正確に電極を配置する事が困難であるため、複数電極の配置による検出確率の向上を旨とし、同一仕様の回路を2セット製作した。

3.3 実験システム

提案装置（自主製作した CBA 電極 + 信号検出回路）と MNG との同時計測実験では、前述の信号検出回路の出力（2ch）のほか、MNG 信号、心電図（ECG）、連続血圧（BP）、筋電図（EMG）、イベントスイッチ電圧（SW）を同時に計測する必要がある。そこで、Fig.3 に示す実験系を構築した。実験系では、グラウンドループを切断し、A/D 変換器からの雑音混入を防ぐため、生体信号計測装置（筋電計を除く）と A/D 変換器との間にアイソレーション・アンプを挿入した。また、感電防止のため、全ての装置を電池あるいはアイソレーション・トランスを介した商用電源にて駆動した。尚、SW は内臓の乾電池で駆動した。全計測信号は $10\text{kHz} \cdot 16\text{bit}$ でデジタル信号に変換し、PC に保存した。

3.4 実験方法

インフォームド・コンセントが得られた被験者 1 名を対象に、MSNA の計測を試みた。検証のため、右足後膝部にある坐骨神経へ MNG 用の針電極を刺入し、左足坐骨神経近傍の体皮上に CBA 電極を設置した（Fig.4）。後膝部では坐骨神経が体皮近くを走行していることが知られている。また、MSNA は左右の系で同様に活動することが分かっており、賦活刺激に対して左右の坐骨神経から同様の応答が得られると期待できる。

坐骨神経の位置の特定には電気刺激装置を用いた。刺激強度は運動閾値とし、刺激足の足先が最も感度良く内側へ動く刺激部位を、電極位置とした。針電極の刺入は、スピーカに接続した MNG アンプの出力音を聞き分けながら、位置や深さを調整した。CBA 電

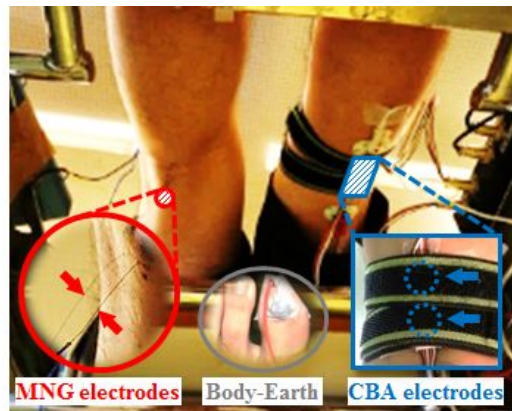


Fig. 4 Electrode placement behind the knees of the subject for MNG (left) and for the proposed noninvasive method (right, CBA electrode).

極は、MNG と体軸対称の位置において、皮膚の汚れと角質の除去を行った後、生理食塩水塗布し、ゴム製バンドで圧着した。ポディアース用の皿電極は、CBA 電極と同様の前処理の後、電解質ペーストを塗布し、左足の親指爪上に設置した。なお、針電極の刺入と神経位置の特定は、MNG 実験の経験が豊富な医師に実施を依頼した。また、事前に当該医師の所属機関（愛知医科大学）ならびに研究代表者の所属大学（東京電機大学）の倫理委員会の承認を得た。

MSNA の賦活にはバルサルバ法（VM）を採用した。VM はいわゆるいきみ動作で、被験者には閉塞気道に対して $30 \sim 40\text{mmHg}$ の胸腔内圧にて $10 \sim 15$ 秒間の呼気努力を行うよう指示した。VM の前後に十分な安静区間を設け、計 3 回の VM を行った。VM 実施中はイベントスイッチを ON にし、試験区間の同定に使用した。胸腔内圧のモニタにはシリンジを接続したマノメータを用いた。VM を行うと 4 つの時相からなる血圧変動が生じることが知られている：I 相) いきみによる胸腔内圧と血圧の急激な上昇、II 相) 静脈還流の減少による血圧の下降と血管収縮補償反応による血圧漸増、III 相) いきみ終了による胸腔内圧と血圧の急激な下降、IV 相) 定常血圧への回復。生体は恒常性維持のため、血圧低下に対する補償反応として、血管を収縮させ血圧が上昇するよう自律神経機能が働く。MSNA はこの補償反応において賦活するため、II 相の後半で顕著な群発火が複数観測される。また、MSNA 群発火を全波整流積分したピーク値が、当該時刻の平均血圧と逆相関を示すことが知られている。

3.5 Wavelet-based Signal Denoising

雑音に埋もれた MSNA 群発火を抽出するため、ウェーブレット変換に基づくデノイジングを、MNG および CBA 電極の計測結果に適用した。CBA 電極の計測結果は MNG よりも S/N が悪かったため、Brychta らが提案した手法を改良し、単波形ではなく群発火への検出感度を向上させた。変換には定常ウェー

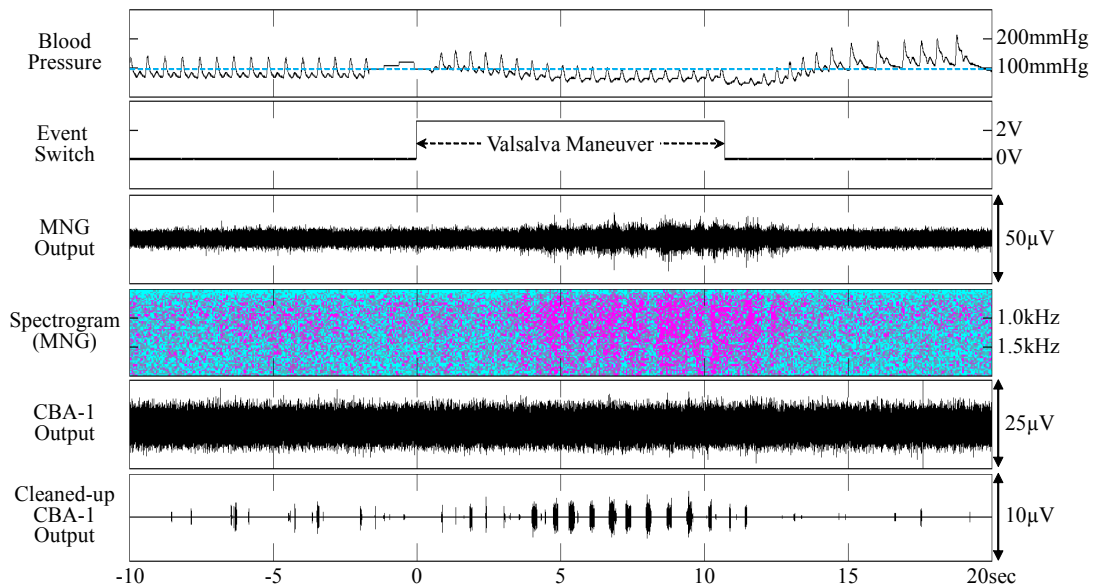


Fig. 5 Simultaneously recorded and post-processed MNG and CBA electrode signals (1st VM).

ブレット変換 (stationary Wavelet transform: SWT) および定常ウェーブレット逆変換 (inverse stationary Wavelet transform: ISWT) を使用し、マザーウェーブレットは symlet7 とした。展開レベルは 4、帯域は 315 ~ 2500Hz (2 ~ 4 レベル) とした。処理手順は次の通りとした: SWT 後の各係数を全整流積分 (時定数 0.1s)、安静区間 (5s) の全波整流積分係数から平均 (I-k_mean) と標準偏差 (σ) を算出、「 $I-k_mean + 2\sigma$ 」を閾値とし、全波整流積分係数が閾値以上となる区間 (積分群発火区間) を検出、積分群発火区間から 0.05s (積分時定数の半値) 遡った区間を「群発火区間」とし、群発火区間外の SWT 係数 (積分前) を 0 に置換、置換後の係数に ISWT 適用。すなわち、本法では、SWT 係数の全波整流積分値が安静時よりも有意に増加した区間を積分群発火区間とし、積分処理にともなう時間遅延を補正したのち、群発火区間の決定とデノイジング処理を行った。

3.6 Correlation Analysis to Mean Blood Pressure

VM 区間における血圧と MSNA との相関関係を解析するため、デノイジング後の MNG 波形およびデノイジング後の CBA 電極出力 (Cleaned-up CBA Output) に対して、時定数 0.1s にて全波整流積分波形 (I-MNG および I-CBA) を算出した。更に、Matsukawa らの手法に従い、心臓の拍動 1 回に対応する平均血圧と I-MNG 値、I-CBA 値を算出した。手順は以下の通りである: 平均血圧の包絡線を求め、II 相開始時刻 (最大血圧を示し、血圧が降下し始める時刻) と II 相前半の終了時刻 (最小血圧値を示し、血圧降下が終了する時刻) の間を解析区間とする、解析区間内の心電図 R 波ピークをすべて検出し、各ピーク時刻における平均血圧値を崩落線より算出する、各 R 波ピーク時刻から 1 ~ 1.8s

後の区間における I-MNG および I-CBA の最大値をそれぞれ算出する、平均血圧 (で算出) と積分ピーク値 (で算出) の値を用いて、相関係数を算出する。なお、使用した連続血圧計は仕様で 1s 遅れて値が出力されるため、時間補正後の平均血圧を用いて上記の解析を行った。

4. 研究成果

4.1 CBA 電極と信号検出回路の製作

当初の設定目標どおりに、小型の能動型ラプラシアン電極を製作した。また、信号検出回路においては S/N 向上を実現し、同相除去比 104dB、帯域内入力換算雑音 $1.38\mu\text{V}$ を達成した。

4.2 微小針電極と CBA 電極による同時計測

MSNA の同時計測結果 (1 回目の VM) を Fig. 5 に示す。波形は上段から血圧・イベントスイッチ電圧・MNG 出力・MNG スペクトログラム・CBA 電極 1 の出力・デノイジング後の CBA 電極 1 出力である。まず、血圧とイベントスイッチ電圧を比較すると、VM 区間とその前後において、3.4 節で説明した I 相 ~ IV 相に対応する血圧変化を確認できる。この結果より、VM が設計通りの血圧負荷を被験者に与え、被験者自身の自律神経機能により補償応答が生じたことが確認できる。

次にイベントスイッチ電圧と MNG、MNG スペクトログラムを比較すると、VM 後半の MNG にて群発火と考えられる振幅の増加が複数箇所を確認できる。これらは過去の MSNA 研究の結果と一致しており、本実験で刺入した微小針電極にて、MSNA を検出できたことが確認できる。

最後に前述の結果と CBA 電極 1 の出力・デノイジング後の CBA 電極 1 出力を比較する。まず、CBA 電極 1 出力では、目視で容易

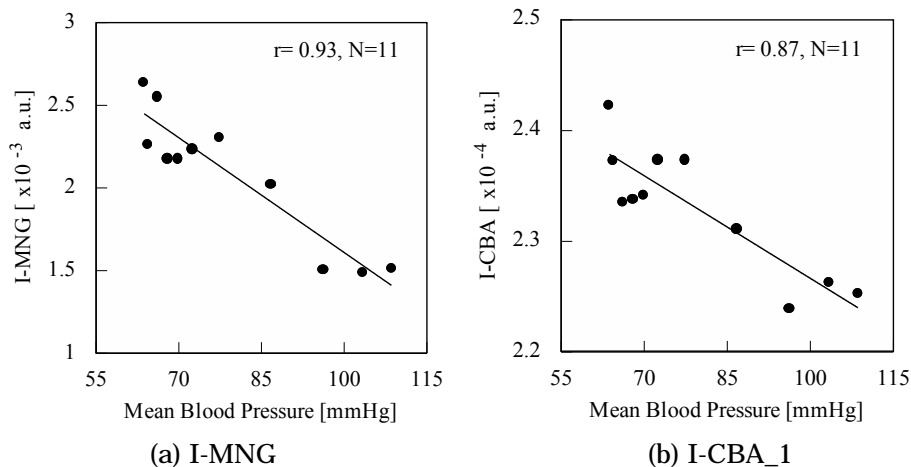


Fig. 6 Beat-to-beat linear regression analysis of mean BP to I-MNG (MSNA) or to I-CBA_1 during 1st VM trial

Table 1 Correlation coefficients among mean BP, beat-to-beat I-MNG, I-ALE1 and I-ALE2

	I-MNG	I-CBA_1	I-CBA_2
Mean BP	-0.85	-0.88	-0.84
I-MNG	---	0.95	0.94
I-ALE1	---	---	0.92

に捉えられる群発火を得られていない。しかし、デノイズ後の CBA 電極 1 出力では間欠的な群発火が VM 中に多数検出されており、その持続時間が VM 後半で増加傾向にある。また、持続時間が延長した群発火が出現した VM 後半の区間は、MNG スペクトログラムにおいて高周波パワー (500-2000Hz) が増加した (マジエンダ色の) 区間とも概ね一致する。

更に、紙面の関係でデータを示していないが、デノイズ後の CBA 電極 2 出力においても、デノイズ後の CBA 電極 1 出力と同様な間欠的な群発火が確認された。その全波整流積分波形の増減は、I-MNG の増減と同期する傾向にあった。一方、2 回目および 3 回目の VM では、CBA 電極 1 出力および CBA 電極 2 出力のデノイズ結果は、群発火が散発的で、1 回目のような間欠的なパターンが観測されなかった。

4.3 平均血圧と I-MNG、I-CBA との相関

VM 中の II 相前半における 1 拍毎の平均血圧と I-MNG との一次相関係数は -0.85 であった (Fig. 6(a))。平均血圧との高い逆相関は従来の報告と一致することから、MNG において MSNA を検出できていたと考えられる。他方、1 拍毎の平均 BP と I-CBA_1 との一次相関係数も -0.88 となり、高い逆相関を示した (Fig. 6(b))。更に、I-MNG と I-CBA_1 における相関係数も 0.95 を示し、両者の変化が高く相関していることが確認された (グラフの提示はなし)。また、Table 1 に示すように、I-CBA_2 においても I-CBA_1 と同様な高い相関結果が得られた。

4.4 まとめ

小型化したラブラシアン型能動電極と S/N 向上した信号検出回路と組み合わせ、と MNG との同時計測を実施し、MSNA の非侵襲計測が可能であるか、実験的に検証した。また、既存の Wavelet Denoising 手法を改良し、計測信号に適用した結果、1 名の被験者の初回の VM において、MSNA と考えられる群発火を検出することができた。再現性の確認と、装置の S/N 向上が今後の課題である。

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 0 件)

[学会発表] (計 3 件)

- [1] S. Hasegawa, Y. Aoki, Y. Fukuoka, G. Cauwenberghs, S. Wada, Y. Shimizu, N. Nishimura, S. Iwase, A. Ueno, "Concentric bipolar active electrode for noninvasive biopotential measurement in autonomic nervous system," Proceedings of the 4th IEEE International Conference on E-Health and Bioengineering - EHB 2013 (Iasi, Romania), PID#159(4pages), 2013-11-23.
- [2] 長谷川 翔悟, 植野 彰規:「新型神経電位計の開発と自律神経活動の非侵襲計測」, 第 40 回自律神経生理研究会 (東京), #20, 2012-12-1.
- [3] Y. Aoki, Y. Fukuoka, A. Ueno, "Non-invasive measurement of sympathetic nerve activity with body surface Laplacian electrode array," 生体医工学シンポジウム 2012 予稿集 (大阪), #3-2-06, 2012-9-8.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

http://uenolab.jp/uenolab_hp/teacher/list.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植野 彰規 (東京電機大学)

研究者番号：20318158

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：