

平成 30 年 5 月 31 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(A) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H01791

研究課題名(和文) 危機管理 鳥インフルエンザ感染個体のスクリーニングに関する研究

研究課題名(英文) Research on screening of avian influenza infected individual as crisis management

研究代表者

中島 功 (NAKAJIMA, Isao)

東海大学・医学部・教授

研究者番号：00183509

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 26,000,000円

研究成果の概要(和文)：哺乳類と異なり横隔膜の無い鳥類は、肺が硬く、胸部、腹部の骨格筋の張力で体積変化する気嚢により吸気と呼気の気流を捻出しているため、外見から呼吸異常を把握することは難しいので、鳥インフルエンザ感染を疑う個体を非接触でスクリーニングし、早期に集団から隔離することが感染症の基本であると考えた。実験モデルとして肺炎を低緊張性食塩水の気管支への注入で誘発し、これらに対して非接触で持続的に呼吸をモニタできるように透過型マイクロ波装置と、鳥類のヘモグロビンガスに合わせた血液酸素飽和度計測装置を開発し、実験で検証しその有用性を確認した。

研究成果の概要(英文)：The mammals have diaphragm, otherwise the birds don't have it and lungs are hard, so air current such of intake and expiration shall be carried out with volume change of air sacs which are controlled by the tension of the skeletal muscle of chest and abdomen, therefore, it is difficult for observers to grasp abnormalities from appearance. If we could screen of the infected individual, we will isolate candidate from the group at an early stage. So taking in such a background, we have developed an experiment model induced pneumonia by pouring to the bronchus of a hypotonic salt solution. We have developed microwave devices to monitor the respiration and continuously confirm the condition of the air sac by non-contact, also, developed the blood oxygen saturation measuring device based on the avian hemoglobin curve, through these experiments with pneumonia model, we have reached the good results of screening and confirmed the usefulness of these equipments.

研究分野：災害医学、危機管理、パンデミック、病態生理学、生体テレメトリー、応用情報科学、時系列用、自己符号化器

キーワード：マイクロ波 呼吸・環境モニタ 鳥類のヘモグロビン 気嚢 横隔膜

1. 研究開始当初の背景

(1) 家禽の社会的背景

家禽とインフルエンザウイルス

アジアを中心に世界では 300 億羽の家禽（ニワトリやウズラなど）が飼育され、そのなかに潜在的に低病原性鳥インフルエンザウイルスを持つ個体がいると言われている。鳥から鳥に感染を繰り返す間に、低病原性ウイルスは突然変異を起こし、その中には高い病原性ウイルスへと変貌し個体を死に至らしめる。グローバル化（中国産の雛をアフリカ諸国へ）した家禽市場構造では、飼育者の目視による観察だけで感染を把握できないので、毎年、数万羽の家禽が殺処分されている。

(2) 鳥類の生理学

鳥類の呼吸

鳥インフルエンザウイルスはシアル酸レセプターの細胞、ことに呼吸器系では肺胞上皮型細胞で増殖し、肺に重篤な炎症をもたらす。低酸素状態に至る。診断の確定は抗原抗体反応によるが、疑わしい個体を如何に効率よく選ぶかと言うスクリーニング技術は現状では存在せず、観察者の目視だけである。鳥類は横隔膜が無く、肺は硬く、鞆のような気嚢で換気を行っており、呼吸障害を呈する個体は呼吸数、呼吸パターンの異変を呈するが目視ではその把握はきわめて難しい。

鳥類ヘモグロビン

鳥類の赤血球は哺乳類とは違い有核でヘモグロビンのタイプが違う。還元型ヘモグロビンは青緑色を呈しており吸光度曲線がヒトとは違うので、ヒト用パルスオキシメーターが使えない。ヒトの場合、酸化ヘモグロビン用に赤色 LED 660nm、還元型ヘモグロビン用に赤外線 LED 805nm を使ってその比を求めているが、鳥類の場合、酸化ヘモグロビン黄緑 LED 560nm 還元型ヘモグロビン青色 LED 475nm を用いるのが最適である。哺乳類の酸素飽和度計測器では値が大きく異なる。

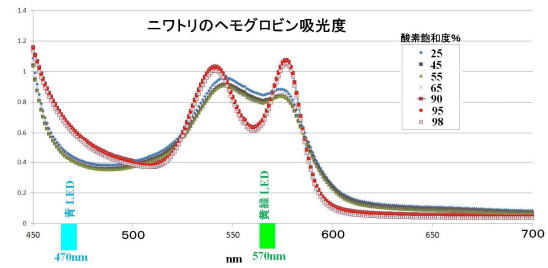


図1 ニワトリのヘモグロビン吸光度、酸素飽和度により曲線に差をもつので、緑 570nm、青 470nm での比率で酸素飽和度の換算根拠とする

2. 研究の目的

鳥インフルエンザは、近い将来、ヒトに対してパンデミックを引き起こすリスクがあり、これを想定し被害を最小限に食い止めるための手段の一つは感染を疑う個体を非接触でスクリーニングし、隔離することが1つの対策と考える。鳥類の呼吸は、肺が硬く、胸部、腹部の骨格筋で駆動する気嚢により吸気と呼気が捻出されるので、その比が哺乳類とは違い 1:1 ではなく n:m である。そのため吸気を非接触で持続的にモニタできるように透過型マイクロ波装置と、この時の鳥類のガス交換の状態を検証できる鳥類用ヘモグロビン酸素飽和度計測装置を開発する。

(1) 透過型マイクロ波装置

2.4GHz ISM (Industry Science Medical) の周波数帯にて軽量化した装置、最終的には飛翔中のカラスの呼吸を非接触でモニタする

(2) 鳥類用ヘモグロビン酸素飽和度計測装置
リファレンスとなるヘモグロビンの飽和度は、工業試験場などで計測し、精度を高める。

3. 研究の方法

(1) 肺炎の実験動物作成

図2のごとく気管チューブ内に細いカテーテルを挿入して浸透圧性の肺炎を誘発する。



図2 気管チューブ内に細いカテーテルを挿入し浸透圧性の肺炎を誘発

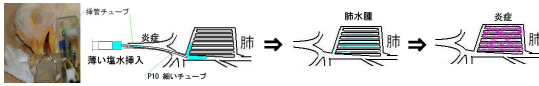


図3 肺炎モデルの概念図

挿入後、経時的に肺炎が図3のごとく進行する。この時、両肺に入れてしまうと実験モデルが死んでしまうので、固定するまで側臥位を維持しなければならない。

(2) 透過型マイクロ波装置

マイクロ波を使い体内の動きを捕える手法の多くはこれまでレーダー方式が一般的であるが、反射波は複数部位から複数伝搬路を經由し、いわゆるマルチパスとして受信される。この受信信号は非線形で、鳥類の場合羽毛と皮膚間はインピーダンスの違いが大きく、このため反射波として強く受信され、内部組織の動きを示す弱い信号をここから分離することは容易ではない。加えてレーダーでは受信電力は距離の四乗で小さくなる。そのため内部組織の動きを隣接する信号から強く取り出すには、皮膚を透過して残った電波で観察できる透過型の方が有利と考えた。

自由空間伝搬損失

無指向性送信アンテナから発射された電磁波は自由空間を伝搬し、波長、距離 r 離れた点で無指向性アンテナで受信された場合、次の式1で自由空間伝搬損失が得られる。

$$\text{自由空間伝搬損失} = (4\pi r/\lambda)^2 \quad \dots \text{式1}$$

これに送信アンテナの利得 G_t 、受信アンテナの利得 G_r 、送信電力を P_t とすれば、受信電力は次の式2より求まる。

$$\text{受信電力} = P_t \cdot G_t \cdot G_r (\lambda / 4\pi r)^2 \quad \dots \text{式2}$$

具体的には送受信アンテナ利得それぞれ 10dBi、周波数 2.490Mhz、距離 20cm とした場合、送信電力 0dBm では受信電力が -6dBm となる。受信機雑音温度を 600[K°] と仮定するとアンテナ利得と雑音温度比は -17[dB] となり、1 Hz あたりの信号雑音比 $C/No = 164$ [dBHz] となる。仮に振幅変調の所要 C/No が 90dBHz とした場合、信号は雑音から 74dB のマージンがある。これだけのマージンをレーダーで得るには、膨大な送信出力とマルチパスの処理を要する。

実装化

周波数: 2.499MHz、出力 0dBm(1mW)、距離 20cm 信号検出方式は、同期検波でベースバンド信号を AD 変換(格子化 16bits、量子化 200/sec. もしくは 2000/sec.)、これを PC で CSV ファイルに記録した。概念を図4に示した。

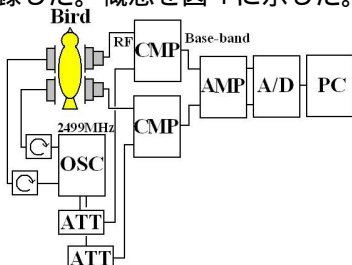


図4 実装した装置の概念図

手技:

事前にイソフルラン吸入麻酔下で外科的に腹部気に対して圧計測用(直径 2mm)の細いビニール製カテーテルを挿入し、さらにプローベに干渉しない胸壁に心電図電極を縫い付けた。その後十分に覚醒させて検査を行った。無麻酔ですべての個体はプローベから非接触である。なお、本実験は東海大学実験動物倫理委員会の審査を受け、許可を得て実施した。

(3) 鳥類用ヘモグロビン酸素飽和度計測装置

鳥類の赤血球は哺乳類とは違い有核でヘモグロビンのタイプが違う。還元型ヘモグロビンは青緑色を呈しており吸光度曲線がヒトとは違うので、ヒト用パルスオキシメーターが使えない。ヒトの場合、酸化ヘモグロビン用に赤色 LED660nm、還元型ヘモグロビン用に赤外線 LED 805nm を使ってその比を求めているが、鳥類の場合、酸化ヘモグロビン 黄緑 LED 560nm 還元型ヘモグロビン 青色 LED 475nm を用いなくてはならない。このような鳥類専用のパルスオキシメーターは内外に報告がまったく無いので、本研究では鳥類専用パルスオキシメーターを開発する。計測の概念図を図5に示した。

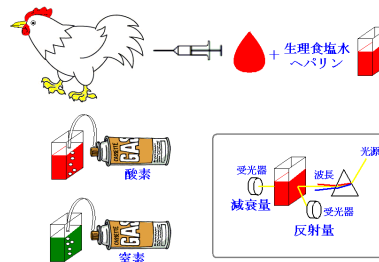


図5 ヘモグロビンの吸光度の計測

4. 研究成果

(1) 透過型マイクロ波による非接触モニタ呼吸

すべての対象個体から呼吸に伴う受信電力の変化、心拍に同期した波形が得られた。例えば、図6はドバトの腹部プローベから得られた受信電力の変化(上)と腹部気嚢圧の変化であり、同期が認められる。

図7は、胸部の振幅を FFT, IFFT し、心拍成分を求め、心電図に同期していることを確認した。

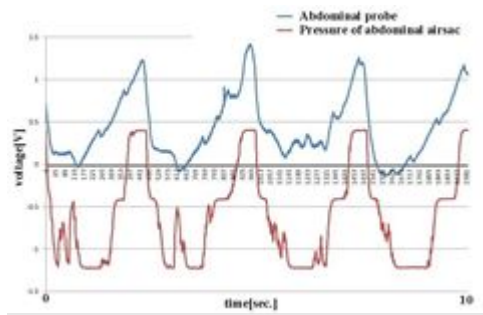


図6 上：腹部マイクロ波振幅曲線と、下：腹部気嚢圧の相関

心拍

ドバトの胸部プローベから得られた受信電力の変化、さらにその信号をFFT(高速フーリエ変換)し、さらに17Hz以下の周波数成分をIFFT(高速フーリエ変換)した波形、さらにこの波形を微分した波形、その下に同時に得られている心電図を記載した。胸部プローベから心拍が得られている。なお、実測された信号は予測計算値より約20dB下がった値平均143[dBHz]であった。

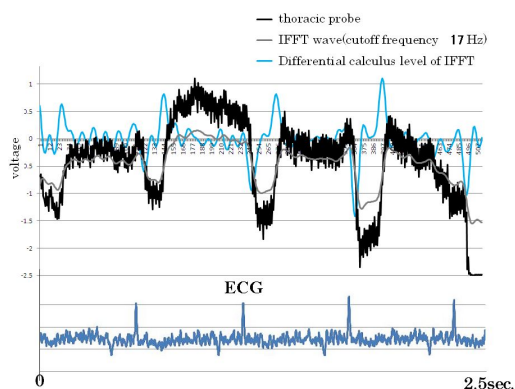


図7 胸部からは呼吸以外に心拍も検出できる

(2) 血液酸素飽和度

すべての計測において、誤差5%以下で血液酸素飽和度を得た。さらにメーカーの哺乳類用のパルスオキシメータとの差が最大で8%程度であることも確認した。

(3) 考察

研究を通して把握できたことを考察し、以下にまとめた。

鳥類は圧倒的に交感神経優位の動物である。

肺炎を発症した個体は、交感・副交感神経のバランスが早期より乱れる。

肺炎ではRR間隔の標準偏差は抑制され、極めて小さな値となる。

透過的マイクロ波で呼吸と循環がモニタできる。

カラスの飛翔中も挿入した食道カテーテルからのマイクロ波照射で、呼吸、心拍が把握できた。

鳥ヘモグロビンに適した血液酸素飽和度センサを開発し、動作を確認した。

酸素分圧が高く、二酸化炭素分圧が低い気嚢は、後胸部気嚢であり、吸気時の圧変化は気道内圧と同期しており、吸気がもっとも早期に入る気嚢であった。

国際電気通信連合に対して鳥類テレメトリに使用する注意喚起と周波数資源に関するリエゾンステートメントをITU-D(遠隔医療)を介してITU-R(無線通信)に求めるための寄書を提出した。

結語 開発した透過型マイクロ波による振幅と位相によるセンサは、総重量4gまで軽量化でき、カラスに装着して飛翔中の心拍、呼吸を持続的にモニタできた。鳥インフルエンザ感染個体は、早期より血管の透過性が亢進し、自律神経制御が乱れるので、これを透過型マイクロ波で観察し、集団から疑わしい個体を早期にスクリーニングできれば、前向きな鳥インフルエンザの対策が行えるものと確信する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7件)

Kaoru Nakada, Isao Nakajima, Jun-ichi HATA, Masuhisa Ta. Study on Vibration Energy Harvesting with Small Coil for Embedded Avian Multimedia Application. Journal of Multimedia Information System 査読有 Vol 5 No1:47-52,2018. ISSN 2383-7632(Online) <http://dx.doi.org/10.9717/JMIS.2018.5.1.47>

中島 功、猪口 貞樹、中田 薫.鳥類胸壁に取り付けた磁界センサから呼吸を推定する研究, 日本遠隔医療学会雑誌 査読有 13:157-159,2017

北野 利彦,中田 薫,猪口 貞樹,中島 功. 複数の鳥に装着する2.4GHz帯送受信モジュール間の相互通信性能に関する実験の評価. 日本遠隔医療学会雑誌 査読有 12: 134-137,2016

中島 功,中田 薫,村木 能也,北野 利彦. マイクロ波を使った鳥類の心拍・呼吸モニタの研究開発. 日本遠隔医療学会雑誌 査読有 12: 142-144,2016

中島 功, 中田 薫,北野 利彦, 村木 能也,猪口 貞樹. 生体情報を自動ファイル転送する鳥鳥間通信プロトコル<時分割タブレット方式による同報通信>. 日本遠隔医療学会雑誌 査読有 11:154 - 157,2015

北野 利彦, 中田 薫, 村木 能也,猪口 貞樹,中島 功. 鳥装着用2.4GHz送受信モジュールの通信性能の基礎的評価. 日本遠

隔医療学会雑誌 査読有 11:150 - 153,2015

猪口 貞樹, 中田 薫, 北野 利彦, 村木 能也, 中島 功. 鳥類の呼吸テレメトリーに有用な計測法の検討. 日本遠隔医療学会雑誌 査読有 11:158 - 159,2015

〔学会発表〕(計 9 件)

中島 功, 中田 薫, 猪口 貞樹, 内藤佳津子, 三橋 國嶺, 秦 順一. マイクロ波を使った鳥類の心拍呼吸モニタ 装着タイプの開発. 日本鳥学会 2017 年度大会.2017

中田 薫, 猪口 貞樹, 中島 功, 田中 幸恵, 三橋 國嶺, 秦 順一. Sacvitzky Golay 法でノイズ除去した鳥類心電図の PR、RP 間隔. 日本鳥学会 2017 年度大会.2017

Isao Nakajima. ICT to help prevent avian influenza. The 23rd Pacific Science Congress, 2016

北野 利彦, 中田 薫, 秦 順一, 中島 功, 仲村 昇, 尾崎 清明. 複数の個体間で生体や位置情報を更新・共用するトランシーバの相互通信性能に関する実験的評価. 日本鳥学会 2016 年度大会.2016

中田 薫, 北野 利彦, 中島 功, 田中 幸恵, 秦 順一. 食道カテーテル内の角速度センサと血圧の相関. 日本鳥学会 2016 年度大会.2016

中島 功, 中田 薫, 村木能也, 北野 利彦, 内藤 佳津子, 三橋 國嶺. マイクロ波を使った鳥類の非接触心拍呼吸モニタ. 日本鳥学会 2016 年度大会.2016

中島 功, 北野 利彦, 中田 薫, 村木 能也, 秦 順一, 尾崎 清明. パケット通信端末で把握できるネットワークポロジの基礎知識. 日本鳥学会 2015 年度大会.2015

中田 薫, 北野利彦, 中島功, 秦順一, 田中幸恵, 内藤 佳津子. キジ・ウズラの RR 間隔と筋電図混入の対策. 日本鳥学会 2015 年度大会.2015

北野 利彦, 中田 薫, 秦 順一, 中島 功, 尾崎 清明. 鳥装着用生体センサ付きトランシーバの開発. 日本鳥学会 2015 年度大会.2015

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 1 件)

名称：鳥類の呼吸計測法及び計測装置
発明者：中島功
権利者：中島 功、株式会社田定研究所
種類：特許
番号：特願 2016 - 054751
出願年月日：2016.3.18
国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中島 功 (NAKAJIMA, Isao)
東海大学・医学部・教授
研究者番号：00183509

(2) 研究分担者

秦 順一 (HATA, Jun-Ichi)
実験動物中央研究所・所長
研究者番号：90051614
黒川 清 (KUROKAWA, Kiyoshi)
政策研究大学院大学・政策研究科・客員教授
研究者番号：30167390
尾崎 清明 (OZAKI, Kiyooki)
山階鳥類研究所・副所長
研究者番号：40106729
猪口 貞樹 (INOKUCHI, Sadaki)
東海大学・医学部・教授
研究者番号：60160008

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

田 益久 (TA, Masuhisa)
三橋国嶺 (MITSUHASHI, Kokuryo)