

課題番号	Q18L-01
課題名 (和文)	外科的冠血行再建術評価のための心筋組織電気インピーダンス計測システムの研究
課題名 (英文)	Development of an impedance analyzer for an evaluation of recirculation by CABG during open heart surgery
研究代表者	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 理工学部 電子工学系 准教授 氏名 矢口 俊之
共同研究者	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 東京医科歯科大学 准教授 氏名 大内 克洋
	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 理工学部 電子工学系 准教授 氏名 大越 康晴
	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 理工学部 電子工学系 教授 氏名 本間 章彦
	所属 (学部、学科・学系・系列、職位) 理工学研究科 電子・機械工学系 修士課程 氏名 内田 夏綺

#### 研究成果の概要 (和文)

冠動脈疾患に対する外科的な冠血行再建術である冠動脈バイパス術 (CABG) により虚血から脱却できた心筋領域を術中に電気インピーダンス計測にて定量的に可視化することが可能となれば、外科的な冠血行再建術に対する新しい治療戦略の構築が期待される。本研究では冠動脈バイパス術中に虚血心筋領域への再灌流にてもたらされる冠血行再建効果を、電気インピーダンス計測により定量的に評価するため、心筋組織電気インピーダンス計測システムの開発を目的とする。心筋組織への再灌流による電気インピーダンスの相対変化を確認できる計測システムを構築し、組織灌流量とインピーダンス変化との相関性を確認した。

#### 研究成果の概要 (英文)

Previous studies suggest that impedance mapping may be useful for showing significant differences between normal and chronically densely infarcted myocardium. The purpose of this study is to develop an electrical impedance analyzer to evaluate quantitative effectiveness of CABG during open heart surgery. To confirm the correlation between amount of recirculation on a infarcted myocardium tissue and a change of the impedance, we tried to develop a system of impedance analyzer to measure a relative change in the electro impedance due to change in freshness tissue and blood flow as basic study.

## 1. 研究開始当初の背景

冠動脈疾患に対する外科的な冠血行再建術である冠動脈バイパス術 (CABG) は、他の部位から採取した自家グラフトを用い、虚血の原因となっている冠動脈の狭窄・閉塞部位より末梢側に血流をバイパスさせることで冠血流を再建させる外科手術であり、経皮的冠動脈形成術 (PCI) が施行される割合が多い本邦においても病変や病態によっては CABG の優位性が依然として存在する。CABG では吻合したグラフトを術中評価し場合によっては再吻合による修正を行うために、トランジットタイム血流計によるグラフト血流の評価やインドシアニングリーン色素による蛍光造影、高周波心外膜エコーによる吻合部の形態・血流評価などが可能となっている。これらは非常に有効な評価方法であるが吻合したグラフト内の血流や吻合形態の評価に留まっており、CABG による冠血行再建の効果そのものである心筋組織への再灌流量の定量的評価や虚血領域と非虚血領域を判断することこそが本来の治療効果を評価できる重要な情報になると思われる。一方、生体組織の電気インピーダンス測定は組織が本来持つ電氣的性質を計測することでその組織内構成の解析や状態変化の観察に応用されてきており、体組成計や心拍出量計測、腫瘍の浸潤範囲の計測などに用いられてきている。CABG により虚血から脱却できた心筋領域を術中に電気インピーダンス計測にて定量的に可視化することが可能となれば、外科的な冠血行再建術に対する新しい治療戦略の構築が期待される。

生体電気インピーダンス計測法については体外からの無侵襲計測を目的とした報告がこれまでも出されてきたが、様々な構造を持つ生体の電気特性が複雑であり体内の状態変化との関係を十分に解析することが困難であることから、精度の高い計測が為され難いのが現状である。本研究では限定された心筋組織の局所領域における測定を目的に据えることで、心外膜側微小領域での組

織血流量の増減に伴う電気インピーダンス変化を捉えることに特化し、測定に有効な周波数スペクトルと電極間距離等の測定プロトコル及びそれらを精度良く検出できる測定回路を構築し、虚血心筋の再灌流評価に有効なシステムの構築を目指す。

## 2. 研究の目的

本研究では冠動脈バイパス術中に虚血心筋領域への再灌流にてもたらされる冠血行再建効果を電気インピーダンス計測により定量的に評価するため、心筋組織電気インピーダンス計測システムの開発を目的とし、以下を検討した。

- ・マイコンを用いた電気インピーダンスの相対変化計測システム試作
- ・LCRメータを用いたブタ心臓に対する電気インピーダンス計測

## 3. 研究の方法

### 3.1 マイコンを用いた電気インピーダンスの相対変化計測システム試作

本研究では、マイクロコントローラ及びADコンバータとして Arduino Due (Atmel社) を用いたアナライザを使用し高周波数帯域(10kHz以上)での測定が可能なインピーダンスアナライザの試作を行った。低周波から高周波までブロードなスペクトルを持つ電圧制御電流源(VCCS)及び微小な測定信号検出のための高精度計装アンプ(Inst.Amp)を用い、図1に示すようにVCCSへはMicrocontroller (Arduino Due) より指定周波数での正弦波信号を生成した。そしてD/A Converter(DAC)を介して組織へと定電流通電を行い、その際の組織電極間電位をInst.Ampにて高精度に検出し、A/D Converter(ADC)にてMicrocontrollerへ記録することでインピーダンス計測を行うよう設計した。

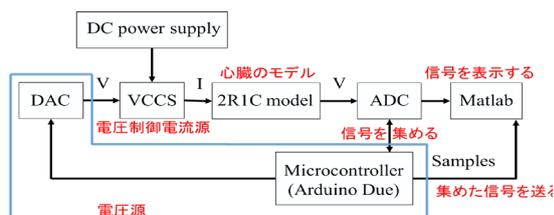


図1 Arduino Due を用いたインピーダンス計測システム (ブロック線図)

試作したアナライザの基礎評価として、正弦波電圧源を測定対象とした周波数特性を計測した。

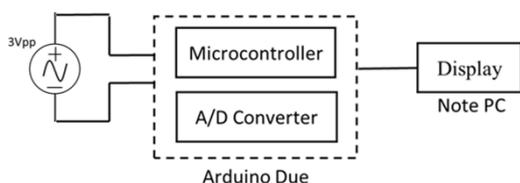


図2 インピーダンス測定システム (Arduino Due)

### 3.2 LCR メータを用いたブタ心臓に対するインピーダンス計測

ここでは測定機器として LCR メータ(HIOKI 製/IM3536)並びに4端子プローブ(HIOKI 製/L2000)を用い、ブタの開胸実験において心臓のインピーダンス計測の基礎検討を行った

#### (1) 解凍ブタ心臓を用いた測定周波数の検討

測定周波数の検討ではまず一般的な細胞の誘電率、導電率を基にして細胞膜内外の導電性の特徴を反映すると考えられる 50kHz を含む 40~8M [Hz]の範囲での広帯域周波数スペクトルを取得した。電極には銀/塩化銀 生体計測用電極パッドを用いた (図3)。



図3 ブタ解凍心への電極パッド装着

#### (2) ブタの開胸心とその摘出後のインピーダンス計測

東京医科歯科大学にて実施されたブタを用いた外科的手術実験終了後の心停止直後の心臓に対し、当システムによるインピーダンス計測の基礎実験を行った。心停止直後 (10分以内程度) であるため、生存中とほぼ変わらない生理状態であると考えられ、組織インピーダンスも拍動中の心臓と同等であると思われる。

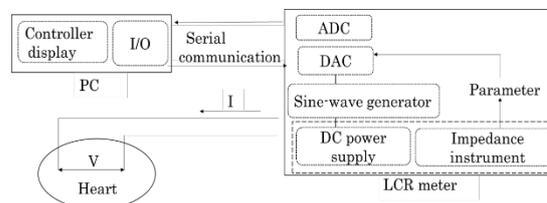


図4 LCR メータを用いた計測システム

計測周波数範囲は 40~8M [Hz]とし、計測用 PC で出力した外部トリガを計測タイミングとし、インピーダンス、導電率、誘電率を記録した。

## 4. 研究成果

### 4.1 マイコンを用いた電気インピーダンスの相対変化計測システム試作

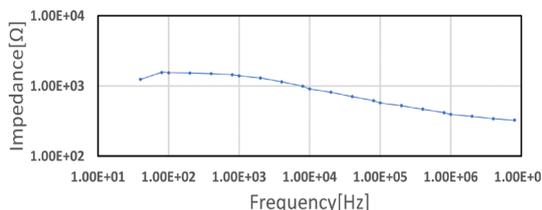
今回の実験では、Arduino Due 内のプログラムの改良を行ったことにより 10 kHz 以上の周波数が計測可能になった。サンプリング定理より、Arduino Due に内蔵されている AD コンバータは最大約 333 kHz までの周波数帯域が計測可能と考えられるが、今回試作したシステムではより高周波帯域でのサンプリングレート計測はできなかった。また、電氣的生体インピーダンスの測定は通常 MHz オーダーで実行されるため、より高周波数帯域での測定が必要と考えられる。さらなる改良等も検討をしたが Arduino Due を用いてのインピーダンス計測は今回の目的に適していないことが示唆された。

#### 4.2 LCR メータを用いたブタ心臓に対するインピーダンス計測

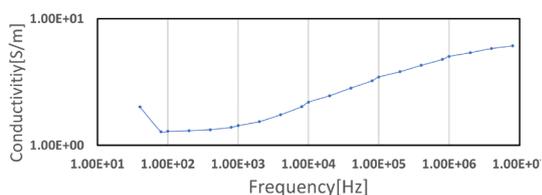
##### (1) 解凍ブタ心臓を用いた測定周波数の検討

図5に解凍ブタ心臓に対して計測したインピーダンス、導電率、誘電率をそれぞれ示す。

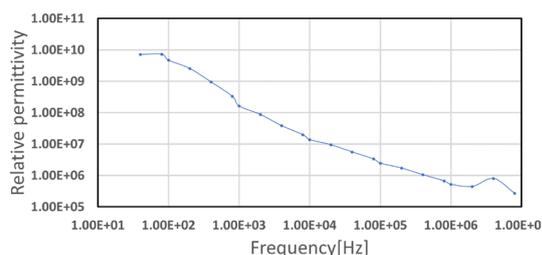
図5より、高周波になるにつれてインピーダンス及び誘電率の減少傾向、導電率は増加傾向が確認された。これは、一般的な生体組織の電気的周波数特性と一致する結果であり、本 LCR メータとプローブを用いた計測システムで生体インピーダンス計測が行えていることが示唆される。ただし、計測中には生体用電極パッドがはがれかけてしまうことがあった。今後、生体組織(心臓)を計測する場合、血液の付着や拍動による振動が原因で生体用電極がさらにはがれやすくなり、計測が不正確となることが予想されるため、正確に安定した計測を行うためには電極を接着または固定保持する方法を検討する必要があると考えられた。



(a) インピーダンス



(b) 導電率



(c) 誘電率

図5 ブタ解凍心の周波数特性

##### (2) 開胸術下での心停止直後の心筋組織に対するインピーダンス計測

ブタの開胸術後の心停止直後(5分以内)の心臓に対してインピーダンス計測の基礎実験を行った。解凍心での基礎計測で用いた生体計測用の電極パッドの心臓表面への接着固定が困難であったため、一般のワニ口クリップを介してプローブと心臓を接続した。



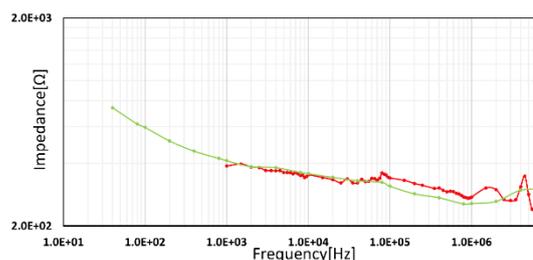
図6 ブタ開胸術でのインピーダンス計測

生体組織は、東京医科歯科大学の動物実験委員会の承認を受けた動物実験にて、深麻酔下で塩化カリウムを静脈内投与、心電図波形から心停止を確認することで安楽死とした後の臓器を用いた。

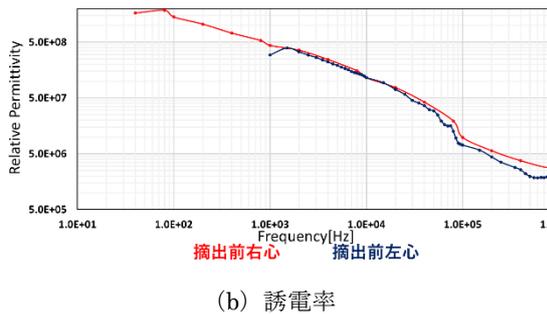
インピーダンス計測周波数範囲は 40~8M [Hz] とし、計測用 PC で出力した外部トリガを計測タイミングとし、インピーダンス、導電率、誘電率を記録した。

##### ①心停止直後の胸腔内心臓に対する計測

心臓周囲が多量の電解質に囲まれている胸腔内での心筋組織のインピーダンスと誘電率を示す。



(a) インピーダンス



(b) 誘電率  
図 7 胸腔内ブタ心臓の周波数特性

4-1-3 と同様にインピーダンスの減少傾向が確認された、これは 4-1-4 と同様に生体組織の電気的特性に従いインピーダンスが減少したと考えられる。

また、1 MHz 以上でインピーダンスの増加が確認された、これは誘電率が 1.5 MHz 以上で負の値を示しているためインピーダンスが増加したと考えられる、しかし誘電率が負の値になるとコンデンサの値も負になってしまうため 1.5 MHz 以上では正しい計測ができていないと考えられる。他に、左心室を 40 Hz から測定したとき豚の心臓の拍動が一定でなくなり豚の心臓に負担がかかってしまった、そのため左心室は 1 kHz から測定を行った。

この原因としては、低周波数(1 kHz まで)を筋肉に流すと干渉波()が発生し筋収縮が起きるため心臓の拍動が一定でなくなってしまうと考えられ心臓に負担がかかると心停止などが起きてしまい正しい計測ができなくなるため細胞が浸透すると考えられている高周波数(10 kHz)からの測定が適していると考えられる。

②心停止直後の摘出心臓における計測

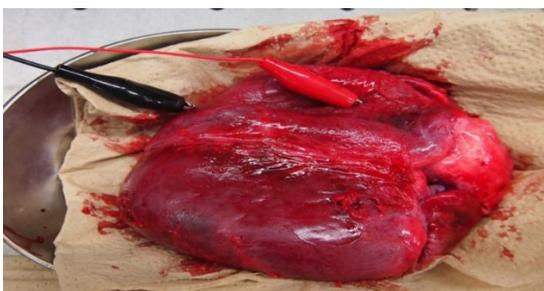
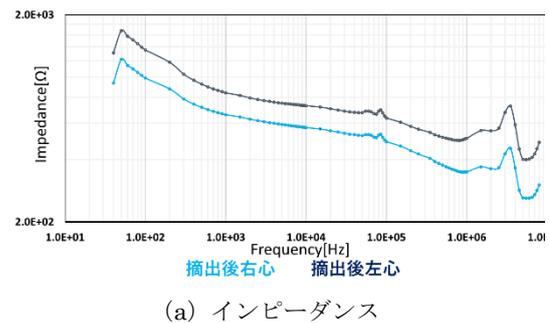


図 8 電極を取り付けた摘出ブタ心臓

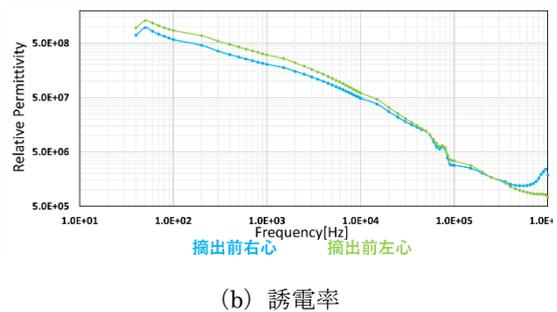
心停止直後に摘出し、心臓周囲に電解質が無い状態でのインピーダンスと誘電率を図 9 に示す。また摘出前後における周波数の比較を図 10 に示す。

周波数特性としては解凍ブタ心筋組織と同様に生体組織の電気的特性に従った結果と考えられるインピーダンスの減少が確認された。MHz 帯においては周波数特性にピークが現れており、今後の詳細な検討が必要である。

また、再灌流状態を確認する対象範囲が変わればその範囲をどのように分割し、最適な電極間距離での計測が必要となることが考えられるので今後の詳細な検討が必要である。

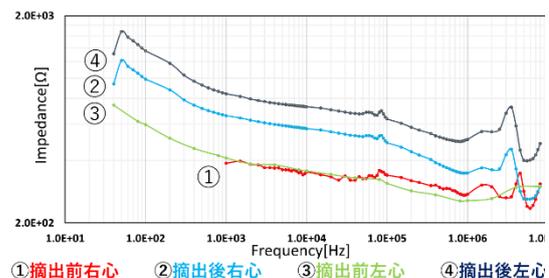


(a) インピーダンス



(b) 誘電率

図 9 摘出心における周波数特性



①摘出前右心 ②摘出後右心 ③摘出前左心 ④摘出後左心

図 10 摘出前後での周波数特性