

立命館大学審査博士論文

分圧抵抗スイッチング電極による  
生体内電気信号の信号源推定に関する研究  
(Study on Signal Source Estimation for Bioelectrical Signals  
inside Human Body using Switching Voltage Divider Electrode)

2015 年 9 月  
September, 2015

立命館大学大学院理工学研究科  
機械システム専攻博士課程後期課程  
Doctoral Program in Advanced Mechanical Engineering and Robotics  
Graduate School of Science and Engineering  
Ritsumeikan University

坂上 友介  
SAKAUE Yusuke

研究指導教員：牧川 方昭 教授  
Supervisor : Professor MAKIKAWA Masaaki



# 目次

1	はじめに	3
1.1	本研究の意義	3
1.2	本研究の概要	8
2	抵抗の分圧則を利用した生体信号計測による下腿浮腫の評価	10
2.1	下腿浮腫	10
2.2	理論	12
2.3	下腿浮腫の評価実験	14
2.3.1	実験方法	14
2.3.2	解析方法	17
2.4	実験結果	18
2.5	考察	23
2.6	2章まとめ	24
3	分圧抵抗スイッチング電極による脳信号源の簡易推定	25
3.1	事象関連電位	25
3.2	理論	27
3.3	脳信号源の推定実験	30
3.3.1	実験方法	30
3.3.2	解析方法	33
3.4	実験結果	34
3.5	考察	42
3.6	3章まとめ	44
4	分圧抵抗スイッチング電極による生体内電気信号の信号源推定	45
4.1	理論	45
4.2	水槽を用いた信号源の推定実験	52
4.2.1	実験方法	52
4.2.2	解析方法	55
4.3	実験結果	56
4.4	考察	61
4.5	4章まとめ	62
5	分圧抵抗スイッチング電極による心臓信号源の推定	63
5.1	心臓電気活動	63
5.2	心臓信号源の推定実験	64

5.2.1 実験方法 .....	64
5.2.2 解析方法 .....	66
5.3 実験結果 .....	68
5.4 考察 .....	73
5.5 5章まとめ .....	73
6 おわりに .....	75
謝 辞 .....	77
参考文献 .....	78
研究業績 .....	85

# 1 はじめに

本研究の最終目標は体表面電極で計測された生体電気信号から、生体内電気信号の信号源を推定する生体内電気信号の信号源推定システムを実現することである。この推定システムにおいてコア技術となる分圧抵抗スイッチング電極とは、電圧を計測するために体表面に取り付けられる 2 つの電極間を分圧抵抗で短絡させることで、生体内電気信号の信号源に関する電圧情報と位置情報の 2 つを同時に取得可能な電極のことであり、これら 2 つの情報を使うことで、信号源が推定される。本論文の目的は、分圧抵抗スイッチング電極による信号源推定の基礎検討として、この電極による体表面生体電気信号の計測理論の確立、そのために必要となる計測システムの開発、並びに信号源推定の基礎理論を確立することである。

体表面電極を用いることで、体表面で計測された生体電気信号から、その信号源を推定する方法は、“逆問題”と呼ばれ、脳信号源や心臓信号源を推定することを目的として、古くからその方法が検討されている。本章では、本研究の意義として、体表面電極で計測された生体電気信号から、その信号源を推定する必要性、重要性に加えて、従来の推定理論の概要と課題点を示した後、本研究の新規性と位置付けを記す。

## 1.1 本研究の意義

病気の診断や治療、生体機能の解明を行うためには、対象となる生体組織の生体内部での活動状態を非侵襲に可視化することが重要である。診断を行う場合、可視化された画像から健常状態との比較を行うことで病変の部位、状態、程度などを把握することができ、その結果から適切な治療方法を選択することができる。生体機能の解明では、特定の動作を行った場合や、何らかの刺激が生体に与えられた場合に、活性化する部分を可視化することで、その部位が担っている役割を把握することができる。

そのため、生体内部にある組織の活動状態を可視化する方法は盛んに検討されており、実用化されている技術は多い[1]。生体組織の形態を可視化するために用いられる方法としては、X 線を使用することで体内の断層図を取得するコンピュータ断層撮影(computed tomography: CT)、同じく体内の断層図が取得でき、放射線被ばくのない安全な方法として、核磁気共鳴を利用する核磁気共鳴現象法(magnetic resonance imaging: MRI)が挙げられる。また、放射線を発する陽電子(ポジトロン)体内に投与し、体外からのその放射線を検出することで可視化を行

うポジトロン断層法(positron emission tomography: PET), 生体内に投与した放射性同位体から放射されるガンマ線の検出を利用した単一光子放射断層撮影(single photon emission computed tomography: SPECT)は体内での組織の機能を可視化することができる。脳機能の可視化に特化した方法として, MRI を利用して脳血流動態を映像化する磁気共鳴機能画像法(functional magnetic resonance imaging: fMRI), 近赤外線分光法(near infrared spectroscopy: NIRS)を用いて同じく脳血流動態を可視化する近赤外光脳機能イメージング装置, 脳の電気活動によって生じる磁場を計測する脳磁図(magnetoencephalography: MEG)などが挙げられる。また, 超音波の特性を利用することで, 体内組織の形状を可視化する超音波画像診断装置なども実用化されている。これら方法をその目的に応じて使い分けることで生体内部組織を明瞭に観察することが可能であるが, MRI や CT, PET, SPECT, MEG に関しては装置が大きく, 高価であり, ランニングコストを大きいことが問題点として挙げられる。また, f-MRI や NIRS によって脳機能を可視化することを考えると, これらの方法は脳が賦活化することで増加する血行動態の変化を可視化しているため, 時間分解能が低い。超音波画像診断装置はこれらの方法と比較すると小型, 安価であるが頭蓋骨に覆われた頭部などには適用することが難しい。

生体内で生じる電気現象を金属電極やカーボン電極を用いて計測し, その計測結果を可視化する生体電気現象の計測は, 計測装置が小型, 安価であることから広く使用されている。この生体電気現象の計測方法は, 大きく生体内での計測と体表面での計測の 2 つに分類することができる。生体内での計測に関しては, 深層筋の筋電図を計測することを目的に使用される針電極, てんかん焦点の特定など脳内での脳電気現象を計測することを目的に使用される頭蓋内電極, 不整脈などの心臓疾患の治療の際に, 心臓内での心臓電気活動を計測するカテーテル電極などが挙げられる[2-4]。これらの方法では生体内での特定部位の電氣的な活動状態を詳細に可視化することができるが, 侵襲性が大きいことが問題である。

これに対して体表面での計測は, 体表面電極を皮膚表面に貼付することで, 生体電気現象を計測する方法であり, 非侵襲に実施することが可能である。そのため, 心電図, 筋電図, 脳波などの計測が医療施設や研究施設で行われている。体表面電極で計測された結果からでも, 生体内部での電氣的な活動状態を推定することは可能であるが, その発生源, すなわち信号源を推定することで, より詳細な情報を取得することを目的に実施されるのが, 体表面電位による生体内電気信号の信号源推定である。この方法は, 不整脈などの心臓疾患, あるいは, てんかんなどの脳疾患の疾患部位を非侵襲に推定することができ, 電氣的な活動状態から複雑な生体機能の解明にも適用できることから, 臨床的にも,

学術的にも大きな意義を有している。

体表面で計測された生体電気現象を利用した逆問題の1つに脳信号源の推定がある。この推定方法は、表面電極を頭皮に装着することで、脳電気活動によって生じる頭皮上での電位分布を計測した脳波を利用して脳信号源の推定を行うものである[5, 6]。この方法では、脳信号源を何らかの電氣的なモデルとして仮定する必要があり、大きく点電源で仮定する方法と分布電源で仮定する方法に分けられる。いずれの場合でも、まず、任意の脳信号源が頭皮上に発生される電位分布を順問題として解く必要がある。

ニューロンが興奮している場合に生じる電流の流れは、電流双極子で近似することができ、局在する多数のニューロンの興奮を1つの電流源と考え、これを等価電流双極子として推定する方法が脳信号源を点電源で仮定する双極子モデルである[5-7]。この双極子モデルは、脳信号源推定に関する研究の始まりから、今日に至るまで用いられている方法であり、脳信号源推定における中心的な役割を担っていると言える。本邦では本間らが、等価双極子追跡法として推定理論を確立している[8-10]。双極子モデルでは、脳内に仮想的な等価電流双極子が存在するとして、この双極子によって頭皮表面に生じる電位分布を算出する。そして、算出された電位と頭皮表面で実測された電位との差が小さくなるように仮想的な等価双極子の位置、方向、大きさといったパラメータを変更することで、双極子が推定される。双極子モデルによる研究初期では頭部を導電率が一様な球体と仮定されていたが、近年では、MRIやCTによって取得された頭部の実形状データに対して、導電率の違いを反映させるために頭部を頭皮、頭蓋骨、脳の3層、もしくは頭皮、頭蓋骨、髄液、脳の4層で考える方法が用いられる[9]。

双極子モデルによる推定方法は、局在する脳信号源を推定できることから、てんかん性異常脳波に対して、この推定方法を適用することによるてんかん焦点の推定に有用であることが報告されている[3, 11-16]。また、脳内での情報処理プロセスの解明を目的として、事象関連電位のように、特定の刺激を与えた場合に賦活化する脳部位の推定への応用も盛んである[17-22]。しかしながら、双極子モデルは脳信号源を局在する脳電気活動とするため、ある程度その信号源の位置や数が明らかになっている場合には、非常に有効な推定方法であるが、脳全体に及ぶ電気活動の分布を推定することは難しい。

脳全体に及ぶ電気活動の分布を脳信号源として推定するのが分布電源モデルである。この方法では、脳内を多数の格子点で分割して、各格子点に電流双極子が配置されていると考え、これらの双極子の大きさが推定される。分布電源モデルでは、頭皮表面での計測点の数よりも双極子の数の方が多い劣決定問題となるため、最小ノルム法や重み付け最小ノルム法など様々な最適化法が検討

されている。Pascual-Marqui らによって開発された重み付け最小ノルム法とラブラシアンフィルタを組み合わせた low resolution electromagnetic tomography (LORETA)は、脳電気活動の分布を3次元的に表現することが可能である[23–25]。脳電気活動の分布が可視化されることから、アルツハイマー病や認知症といった脳疾患の診断、双極子モデルと同様にてんかんの診断に用いられている[26–29]。脳機能解明を目的として、事象関連電位への適用も報告されている[30–34]。

体表面心電図から心臓電気活動に伴う心臓信号源の推定も盛んに研究されている逆問題の1つである[35, 36]。この方法を用いることで非侵襲に心臓信号源を推定することができれば、臨床で広く使用されている12誘導心電図よりも詳細に心臓電気活動を可視化できるため、臨床的意義が非常に大きいとされている。心電図逆問題の歴史は古く、1964年のBellmanらの研究成果が最初の報告とされている[37]。心電図逆問題は大きく、心筋活動電位によって生じる心臓内電流分布の推定と、心外膜表面での電位分布の推定に分けられる。心臓内電流分布を推定する場合、心筋の活動によって生じる電流源は、脳信号源と同様に電流双極子でモデル化することができる。心臓信号源の推定においても双極子モデルは、研究の初期から用いられているモデルであり、刺激伝達系による興奮伝搬の推定に始まり、近年では虚血性心筋症などの局在的疾患部位の推定や興奮の伝搬異常など異常信号源の推定に用いられている[7, 38–42]。また、Cohenらは、心臓の電氣的興奮や疾患部位ではなく、不整脈の治療法の1つであるアブレーション治療におけるカテーテル位置を双極子モデルで推定することを試みており、心臓信号源推定における双極子モデルは、更なる発展が期待される[43, 44]。

一方、心外膜表面の電位分布が心臓信号源として推定され始めたのは、1978年のBarrらの報告が始めとされる[45]。双極子モデルは、体表面電位分布から一意に解を求めることが難しいが、心外膜上での電位分布を推定する場合は、体表面電位分布から一意に解を求めることができるため、多くの研究が実施されている[46–48]。この方法は、心外膜表面での3次元電位分布を可視化できるため、多くの心疾患において、その有用性が報告されている[48–51]。

ここまで記したように体表面で計測された脳波や心電図から、その信号源を推定することは、非侵襲に生体内部での電氣的な活動状態を詳細に可視化できることから、病気の診断や治療に有用であるという臨床的な意義と、生体機能解明に関しても有用であるという学術的な意義の双方を併せ持っている。しかしながら、推定に必要な体表面電極数が多いことが課題として挙げられる。脳信号源を推定する場合、高い推定精度を得るためには、詳細な頭皮表面の電位分布と頭部形状データが必要である。これは心臓信号源を推定する場合でも同様であり、その推定精度は、体表面電位分布と上半身の形状データの綿密さ



に依存する．特に実用的な精度を得るためには多数の体表面電極が必要とされ，脳信号源推定においては国際 10-20 法で規定されている 21 個程度の電極を設置する必要がある．心臓信号源では，12 誘導心電図で用いる 10 個の電極で推定が試みられている[52]．しかしながら，脳信号源，心臓信号源の双方で多くの場合 30~250 個程度の電極が必要である．多数の電極を装着することによる被験者への負担，あるいはランニングコストを考えると電極数は少ないほうが望ましい．赤松らは，心臓信号源推定に対して，このような問題を解決するために体表面電極群として複数の体表面電極を一体化させた電極を開発しているが実用化には至っていない[53]．

本論文で記す分圧抵抗スイッチング電極による生体内電気信号の信号源推定方法では，図 1.1 に示すように生体を多数の抵抗素子  $R$  から構成される電気回路網，信号源を電圧源  $V_s$  と仮定することで鳳 - テブナンの法則によって，等価電圧源  $V_b$  と多数の抵抗素子の合成抵抗である生体内内部抵抗  $R_b$  で構成される等価電気回路モデルを得る．従来の推定方法では，ここでの  $V_b$  に相当する計測された電圧のみから信号源を推定していたのに対して，本推定方法では 1 つの信号電極から信号源に関する電圧情報に加えて， $R_b$  による位置情報を得ることが可能であり，これら 2 つの情報から信号源が推定される．本推定方法のように，生体を抵抗と信号源による電気回路としてモデル化する信号源の推定方法は，これまでにない新しい方法であり，1 つの信号電極から信号源に関する 2 つの情報得られることから，従来よりも少ない体表面電極数で生体内電気信号の信号源位置を推定できる可能性がある．本論文では，この新しい推定方法の基礎検討を行い，その有効性を示す．

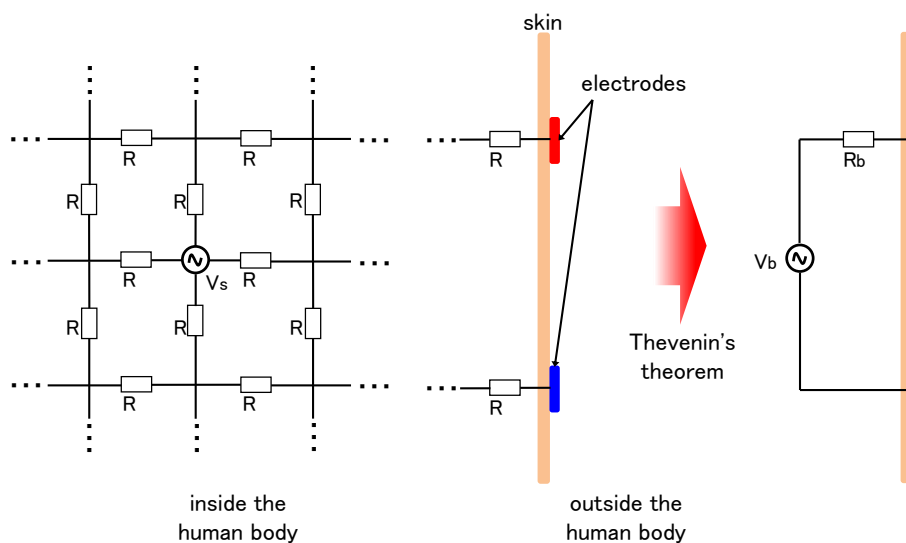


図 1.1 鳳 - テブナンの法則による等価電気回路モデル

## 1.2 本研究の概要

本論文は 6 章で構成されている。

2 章では、本論文で記す分圧抵抗スイッチング電極による生体内電気信号の信号源の推定方法で、基本的な考え方となる生体内内部抵抗と分圧抵抗による抵抗の分圧則を用いた生体信号計測の計測理論を記す。この計測理論では、図 1.1 に示す等価電気回路モデルにおいて、体表面に設置される 2 つの電極間を分圧抵抗とスイッチで短絡させることで、分圧抵抗が接続されている場合と分圧抵抗が接続されていない場合に計測される電圧から、生体内内部抵抗を取得することが可能である。分圧抵抗スイッチング電極では、この生体内内部抵抗を利用して信号源の推定を行うため、ここでは算出される生体内内部抵抗の妥当性を確認する。その方法として、抵抗の分圧則を用いた生体信号計測で計測される外側腓腹筋の筋電図から算出される生体内内部抵抗が、既存の生体内内部抵抗計測システムで計測された生体内内部抵抗と同様に、下腿浮腫の発生前後で減少することを示す。

3 章では抵抗の分圧則を利用した生体信号計測で、信号源に関する位置情報の算出理論を示す。この計測方法では、分圧抵抗を接続することによって、計測される電圧を減衰させる。このとき生体内内部抵抗が小さいと、電圧はあまり減衰せず、生体内内部抵抗が大きいと、電圧は大きく減衰する。生体内内部抵抗は信号源が電極から離れるほど大きくなると考えられるため、電圧の減衰量が信号源の位置を表すことになる。この考え方を実現するためには、信号源が同じ位置にある状態で分圧抵抗の接続状態(接続する, 接続しない)を切り換える必要があり、そのために開発した分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測システムについても記す。電圧の減衰量が信号源の位置を表すことを確認するために、事象関連電位の 1 つである P300 の信号源の簡易推定を行う。P300 の信号源は、脳深部にあることが示唆されているため、本システムを用いて推定された P300 の脳信号源の推定結果がこれに一致することを示す。

4 章では、分圧抵抗スイッチング電極によって得られた生体内内部抵抗を用いることで生体内電気信号の信号源が推定できることを記す。本章では、鳳 - テブナンの法則による等価電気回路に加えて、信号源によって生じる体表面電位分布をラプラス方程式から導き、分圧抵抗スイッチング電極で得られる生体内内部抵抗と組み合わせることで、信号源の推定理論を導く。また、3 章で開発した分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測システムをさらに高機能化した計測システムについても記す。そして、生体を模倣した水槽内に計測用の電極と信号源としての電極を配置して、その信号源が推定できることを示す。

5 章では、分圧抵抗スイッチング電極による生体内電気信号の信号源推定理論

の生体への適用例の 1 つとして、分圧抵抗スイッチング電極で計測した体表面心電図による心臓信号源の推定に関して記す。ここでは、本推定理論によって算出される生体内内部抵抗に、電極と心臓信号源の位置関係がどのように反映されるかを示し、推定された心臓信号源の位置を心臓の電気生理学的な知見と比較することでその妥当性を示す。

6 章では、各章で示した分圧抵抗スイッチング電極による生体内電気信号の信号源の推定方法に関する基礎検討の結果を概説した後、今後の課題点を含めて本研究の結論を記す。

## 2 抵抗の分圧則を利用した生体信号計測による

### 下腿浮腫の評価<sup>[54-56]</sup>

本章では、分圧抵抗スイッチング電極による生体内電気信号の信号源推定における基本的な考え方である抵抗の分圧則を利用した生体信号計測の計測理論を記す。ここでは、双極誘導による体表面電極での生体信号計測を対象としており、2つの信号電極間を分圧抵抗で短絡させ、この分圧抵抗と生体内内部抵抗による抵抗の分圧則を利用することで、生体内内部抵抗が算出される。検証として、抵抗の分圧則を利用した生体信号計測による外側腓腹筋の筋電図計測から算出された生体内内部抵抗による下腿浮腫の評価を行い、既存の生体内内部抵抗の計測方法で計測された生体内内部抵抗と同様に、本計測方法で算出された生体内内部抵抗が下腿浮腫によって低下することを示す。

#### 2.1 下腿浮腫

本節では、本章で評価対象とする健常人に発生する下腿浮腫に関して、その発生メカニズムに加えて既存の評価方法に関して記す。

一般に“むくみ”として広く知られている下腿浮腫は、血液やリンパ液の循環不良によって、細胞外液が下腿内に溜まることで腫れが発生している状態である<sup>[57, 58]</sup>。細胞外液は血管とリンパ管を介して全身に循環されており、その多くは血流によって運ばれている。図 2.1 に示すように心臓から拍出された細胞外液は動脈側の毛細血管から供給され、静脈側の毛細血管で回収された後、静脈を介して心臓へと戻されるが、供給された細胞外液が静脈側で回収しきれない場合に下腿に貯留され、浮腫が発生する。循環不良を引き起こす原因の 1 つとして筋ポンプ機能の低下が挙げられる。静脈での血流は心臓のポンプ機能だけでなく、骨格筋による筋ポンプが重要な役割を担っている<sup>[59]</sup>。つまり、骨格筋が収縮と弛緩を繰り返すことによる筋ポンプと心臓のポンプ機能によって、血流が心臓へと戻されている。またリンパ液の循環も筋ポンプによるところが大きい。特に立位や座位では重力に逆らって血流を心臓側に押し上げる必要があるため、筋ポンプの担う役割が大きく、この機能が低下すると静脈還流が阻害され、循環不良が発生する。健常人のむくみの原因の多くは、筋ポンプ機能の低下である。下腿浮腫は当人に対して不快感をもたらすだけでなく、下肢静脈瘤に代表される合併症を下肢に引き起こす可能性があるため、その予防策や軽減策が検討されている<sup>[58, 60-62]</sup>。

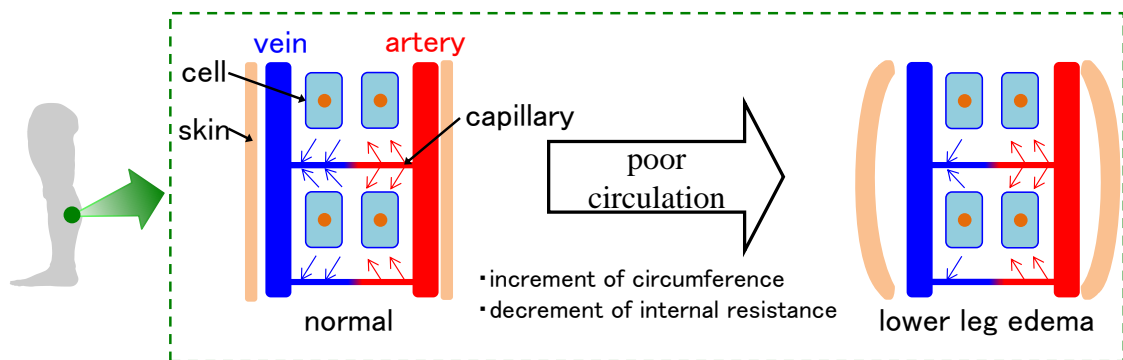


図 2.1 下腿浮腫

下腿浮腫を評価する一般的な方法として、巻き尺を用いて、下腿部の周囲径を計測する方法が挙げられる[61–63]. この方法は簡便に下腿浮腫の程度を評価することが可能であるが、計測ごとに巻き尺の配置が異なる場合や、下腿に巻き尺を押し付けた場合など、計測誤差が大きくなる要因が多数あり、下腿浮腫を厳密に評価することは難しい. 下腿浮腫を厳密に評価するための方法としては生体電気インピーダンス法が適用されている[64]. 生体電気インピーダンス法は、体表面電極を介して、生体内に高周波交流電流を流すことで生体内内部抵抗を算出するものであり、様々な周波数での計測方法が提案されているが、その1つとして 50 kHz の高周波交流電流が用いられる[65, 66]. 先にも記述したように下腿浮腫の原因は下腿における細胞外液の増加であり、細胞外液の量が増加するとその部分で生体内内部抵抗は減少する. つまり、抵抗の変化を利用することで下腿浮腫を精度よく評価することが可能となる. しかしながら生体内に電流を流すため、被験者の感電やペースメーカーの誤動作が引き起こされるといった危険性がある.

本章で示す抵抗の分圧則を利用した生体信号計測では体外から電流を流すことなく、生体内で発生した電気信号を体表面で計測することで生体内内部抵抗を算出することが可能である. そのため被験者の感電やペースメーカーの誤動作といった危険性がない. また、本手法で下腿浮腫を評価するための生体内電気信号としては外側腓腹筋の筋電図を利用する. そのため生体内を流れる交流電流の周波数帯域は筋電図の周波数帯域である 5~500 Hz となり、生体電気インピーダンス法で生体内を流れる電流よりも低周波帯域となる[67]. 図 2.2 に示すように生体インピーダンス法で用いられる高周波交流電流は細胞膜を通過できるために、得られる生体内内部抵抗は細胞外液だけでなく、細胞内液や細胞膜の影響を受けるのに対して、周波数が低い場合、電流は細胞膜を通過して流れることは出来ず、細胞外液内のみを流れることになる[68]. そのため、本手法を用いることで細胞外液の変化のみを計測することが可能となる.

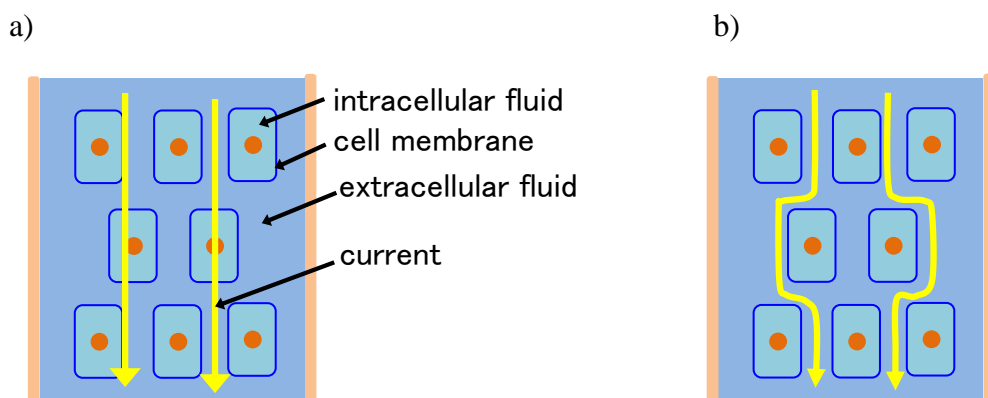


図 2.2 交流電流が流れる経路; a) 高周波数帯域, b) 低周波数帯域

## 2.2 理論

本節で記す抵抗の分圧則を利用した生体信号の計測理論は、図 1.1 に示した生体の等価電気回路モデルを双極誘導での体表面電極を利用した生体信号計測に適用している。図 2.3 に双極誘導における等価電気回路モデルを示す。この図において、 $V_b$  が信号源の等価電圧源であり、本章において信号源は大きさを持たない点電圧源と仮定している。 $V_{out}$  が計装アンプの出力電圧、 $R_{b1}$ 、 $R_{b2}$  は信号源から双極誘導の 2 つの信号電極までの生体内内部抵抗、 $R_{b3}$  は信号源からグラウンド電極までの生体内内部抵抗、 $R_g$  は信号電極間に接続する分圧抵抗、 $R_{in}$  は計装アンプの入力抵抗である。この図に示すように 2 つの信号電極間はスイッチを介して、 $R_g$  で短絡させることが可能であり、このスイッチの ON/OFF を切り換えることで抵抗の分圧則が成立しない場合の計測と、抵抗の分圧則が成立する場合の計測を切り換えることができる。

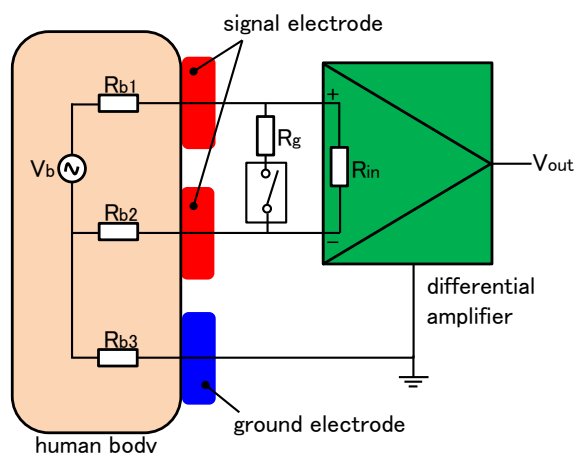


図 2.3 双極誘導における等価電気回路モデル

スイッチが OFF, すなわち  $R_g$  が接続されていない場合に計測される電圧  $V_{out}$  は,  $R_{in}$  が  $R_{b1}$ ,  $R_{b2}$  に対して十分に大きく, 増幅率が 0 dB の場合, 式 1) で表される. スイッチが ON, すなわち  $R_g$  が接続されている場合に計測される電圧  $V'_{out}$  は,  $R_{b1}$ ,  $R_{b2}$  と  $R_g$  による抵抗の分圧則により, 式 2) で表される. これらの式から  $R_{b1}$ ,  $R_{b2}$  の合成値として表される生体内内部抵抗  $R_b$  は式 3) となる. このように抵抗の分圧則を用いることで計測される生体信号から  $R_b$  が算出される.

なお, 本モデルにおいて, 簡単化のために生体内の導電率は一様, 生体と電極の接触面で発生する接触抵抗は  $R_{b1}$ ,  $R_{b2}$  に含まれていると仮定している. 体表面電極を生体に取り付けるために使用される導電ペースト, 体表面電極自体, リード線, スイッチのそれぞれが有する電気抵抗は,  $R_b$ ,  $R_g$  と比較して非常に小さいと考慮して無視している. また, スイッチと計装アンプの入力容量も非常に小さく, その影響はほとんどないと考慮して無視している.

$$V_{out} = V_b \quad 1)$$

$$V'_{out} = \frac{R_g}{R_{b1} + R_{b2} + R_g} V_b \quad 2)$$

$$R_b = R_{b1} + R_{b2} = \frac{V_{out} - V'_{out}}{V'_{out}} R_g \quad 3)$$

図 2.4 に本章で使用した抵抗の分圧則を利用した生体信号計測の計測システムの構成を, 図 2.5 に計測回路ボードの外観を示す. 本計測システムは計測回路ボード, AD 変換器, PC から構成される. 計測回路ボードには 2 つの増幅回路が搭載されており, それぞれ 2 つの信号電極から計測された電圧は差動増幅器 (AD620, Analog Devices), 1 次のハイパスフィルタ (HPF), 汎用オペアンプ (TL071, Texas Instruments) による非反転増幅器, 1 次のローパスフィルタ (LPF) を介して増幅される. 増幅された電圧は A/D 変換器である高精度アナログ入出力ターミナル (AIO-160802AY-USB, コンテック) によりデジタルデータに変換され PC に取り込まれる. 本システムは複数の  $R_g$  を接続することができ, その接続状態は機械的スイッチ (SS-22SDP2, NKK Switches) によって手動で切り換えられる. 本計測回路の増幅率, 通過周波数帯域はそれぞれ 84 dB, 15~500 Hz であり, A/D 変換のサンプリング周波数は 1 kHz である.

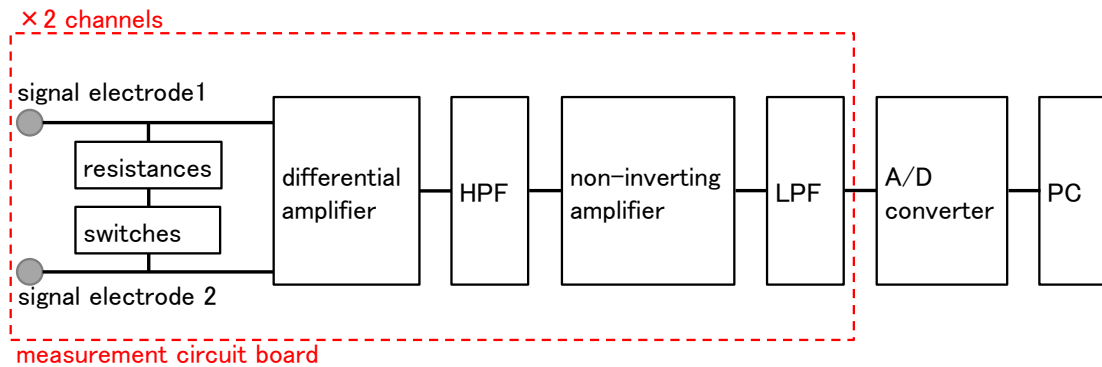


図 2.4 計測システムの構成

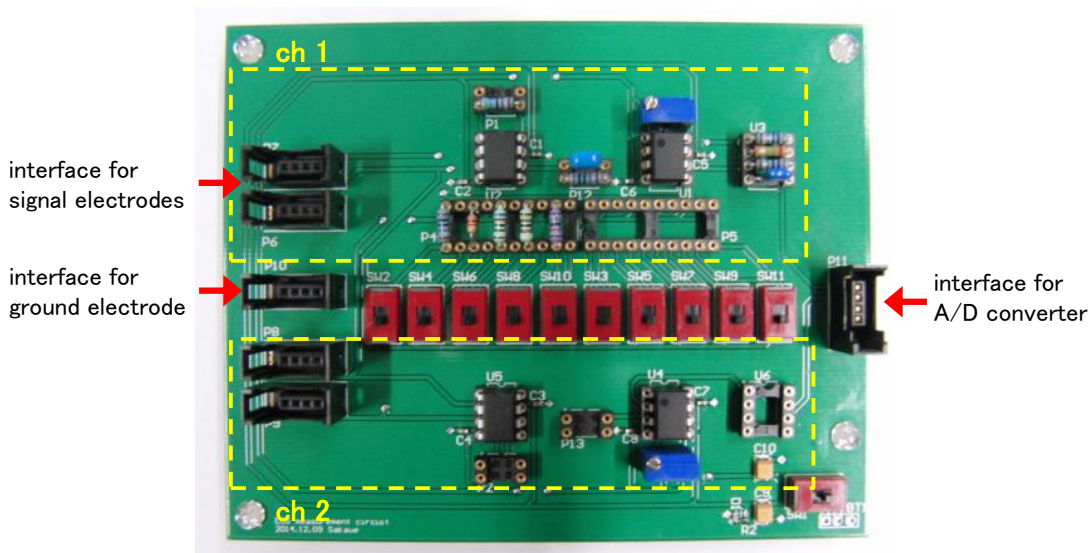


図 2.5 計測回路ボードの外観

## 2.3 下腿浮腫の評価実験

### 2.3.1 実験方法

抵抗の分圧則を利用した生体信号計測で算出される  $R_b$  の妥当性を確認するために、健康成人男性 10 名 ( $23.3 \pm 2.1$  歳) を対象として下腿浮腫の評価実験を行った。本実験では外側腓腹筋の筋電図を計測するため、下肢疾患の病歴がない被験者を対象とした。なお、本実験は被験者に対して十分なインフォームドコンセントを行い、被験者の同意を得た後に実施した。また、本実験は立命館大学における人を対象とする研究倫理審査委員会に承認されている(承認番号：BKC - 人 - 2014 - 025)。



実験では下腿浮腫の発生に伴う  $R_b$  の変化を算出するために意図的に下腿浮腫を発生させた。2.1 節に記すように下腿浮腫は下肢の筋ポンプ機能の低下により引き起こされる。そのため被験者に対して、日常生活において食事と排泄を除き、常に座位の姿勢を保つように指示した。これによって、筋ポンプ機能が低下し、血液やリンパ液の循環不良が引き起こされる結果、下腿浮腫が発生する。実験時間は 10 時から 22 時の 12 時間として、10 時、16 時、22 時に抵抗の分圧則を利用した生体信号計測システムによる筋電図の計測を行った。筋電図は、被験者の右足の外側腓腹筋とした。図 2.6 に示すように、外側腓腹筋の筋腹を挟むように筋繊維の走行に合わせて 2 つの信号電極 e1, e2 を配置し、グラウンド電極 e3 は e1 と同じ高さで右足の脛骨上に配置した。電極にはディスプレイサブル体表面電極(SP-00-S, メッツ)を使用して、電極を設置する前にアルコールを染み込ませた脱脂綿と皮膚前処理剤(スキンピュア, 日本光電)を用いて十分な前処理を行うことで、生体と電極の接触面で発生する接触抵抗を低下させた。

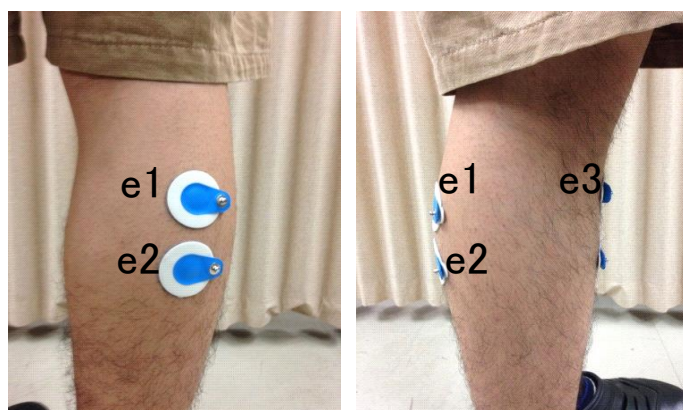


図 2.6 信号電極とグラウンド電極の配置位置

筋電図を計測するときの被験者の姿勢は関節角度計によって、左右の膝関節が  $90^\circ$  となるような座位とした。図 2.7 に示すように、この状態で床に対する角度が  $30^\circ$  となるように作られた治具を被験者の右足の足底と床に間に挿入し、被験者にはこの治具に対して足底が接触することがないように指示して、足関節が  $30^\circ$  屈曲している状態を保持させた。このような姿勢とすることで、外側腓腹筋の筋出力を出来るだけ一定にした状態で筋電図を計測した。



図 2.7 外側腓腹筋の筋電図を計測するときの姿勢

式 2)に示すように、本計測理論では、 $V'_{out}$  は  $R_b$  と  $R_g$  による抵抗の分圧則で減衰される。そのため  $R_g$  が  $R_b$  に対して、非常に大きい場合や、小さい場合には、 $V'_{out}$  を計測することが難しい。つまり、 $R_g$  が  $R_b$  に対して、大きすぎる場合、 $V'_{out}$  は  $V_{out}$  に等しくなり、 $R_g$  が  $R_b$  に対して、小さすぎる場合、 $V'_{out}$  は 0 に等しくなる。そのため、適切な  $R_g$  を設定する必要がある。しかしながら、 $R_b$  には個人差があるだけでなく、本実験のように筋電図を計測中、筋出力が一定となるように被験者の姿勢を固定しても、筋出力にはばらつきが生じる。そこで、本実験で使用する  $R_g$  は事前に筋電図の計測実験を行い、すべての被験者で  $R_g$  が接続されている場合に計測される筋電図の振幅が、元の筋電図の振幅に対しておよそ 0.1~0.9 倍に減衰する値に設定し、計測中に筋出力が変動しても確実に筋電図が計測できるように 5 つの  $R_g$  を使用して、その接続状態をスイッチで切り換えた。本実験で、使用した  $R_g$  の値は 1 k $\Omega$ 、3 k $\Omega$ 、5 k $\Omega$ 、9 k $\Omega$ 、15 k $\Omega$  の 5 つであり、 $R_g$  が接続されていない状態での計測と、各  $R_g$  が接続されている状態での計測を 10 秒間ずつ、合計 60 秒間の筋電図計測を行った。なお、 $R_g$  の接続状態は実験者がスイッチを操作することで変更した。

次に、抵抗の分圧則を利用した生体信号計測から算出される  $R_b$  と比較するために、生体電気インピーダンス法と同様に高周波交流電流を生体に流すことで計測される生体内内部抵抗(以下、リファレンス抵抗と称す)の計測方法に関して記す。リファレンス抵抗は回路素子測定装置(LCR ハイテスタ 3532-50, 日置電機)を用いて電極 e1 と電極 e3 の 2 電極間で計測した。生体内に流す高周波交流

電流の周波数は 50 kHz，印加電圧は 0.01 V とした．人が痛みや痺れを感じる最小感知電流が 1 mA とされることから，被験者が痛みや痺れを感じることがないように流れる電流の上限値を 10  $\mu$ A とした[69]．計測時間は 10 秒間として，計測中の被験者の姿勢は静止立位状態とした．リファレンス抵抗は，抵抗の分圧則を利用した生体信号計測と同様に 10 時，16 時，22 時に計測した．このとき同じく静止立位状態で，下腿浮腫に伴う下腿の周囲径の変化を巻き尺で計測した．被験者の下腿にマーキングすることで 10 時，16 時，22 時の合計 3 回の計測において，同じ位置に巻き尺を配置して周囲径を計測できるようにした．

### 2.3.2 解析方法

PC に取り込まれた計測データは実験終了後に解析を行った．まず 60 秒間の計測データを  $R_g$  の接続状態ごとに，各 10 秒間の 6 つのデータに分割した．図 2.8 に示すように 10 秒間のデータの内， $R_g$  の接続状態の切り換えるためにスイッチを操作することで重畳するノイズの影響を除外するために，各データにおいて 2~8 秒間までの 6 秒間のデータを解析区間とした．この解析区間のデータに対してデジタルバンドパスフィルタにより 15~500 Hz の周波数帯域のデータを抽出して筋電図波形として，その二乗平均平方根(RMS)を算出した．そして， $R_g$  が接続されていない場合の筋電図波形の RMS を  $V_{out}$ ，5 種類の  $R_g$  が接続されている場合の RMS をそれぞれの  $V'_{out1} \sim V'_{out5}$  とし，式 3)を用いることで 5 つの  $R_{b1} \sim R_{b5}$  の値を算出した．本実験では計測対象としている外側腓腹筋の筋出力できるだけ一定に保つようにして計測を行ったが，計測される筋電図には，ばらつきが生じる．そのため，算出された  $R_{b1} \sim R_{b5}$  のうち，最大値と最小値は筋電図のばらつきの影響が大きいと考えて，除外して，残り 3 つの平均値を 1 回の計測における  $R_b$  とした．

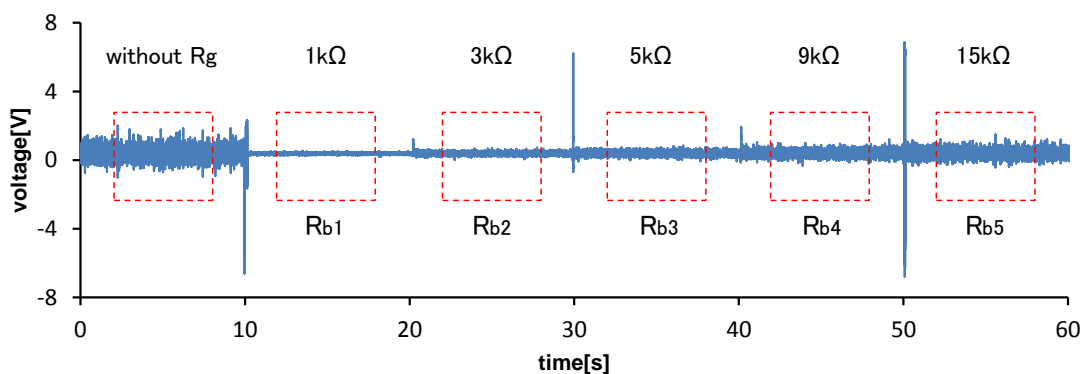


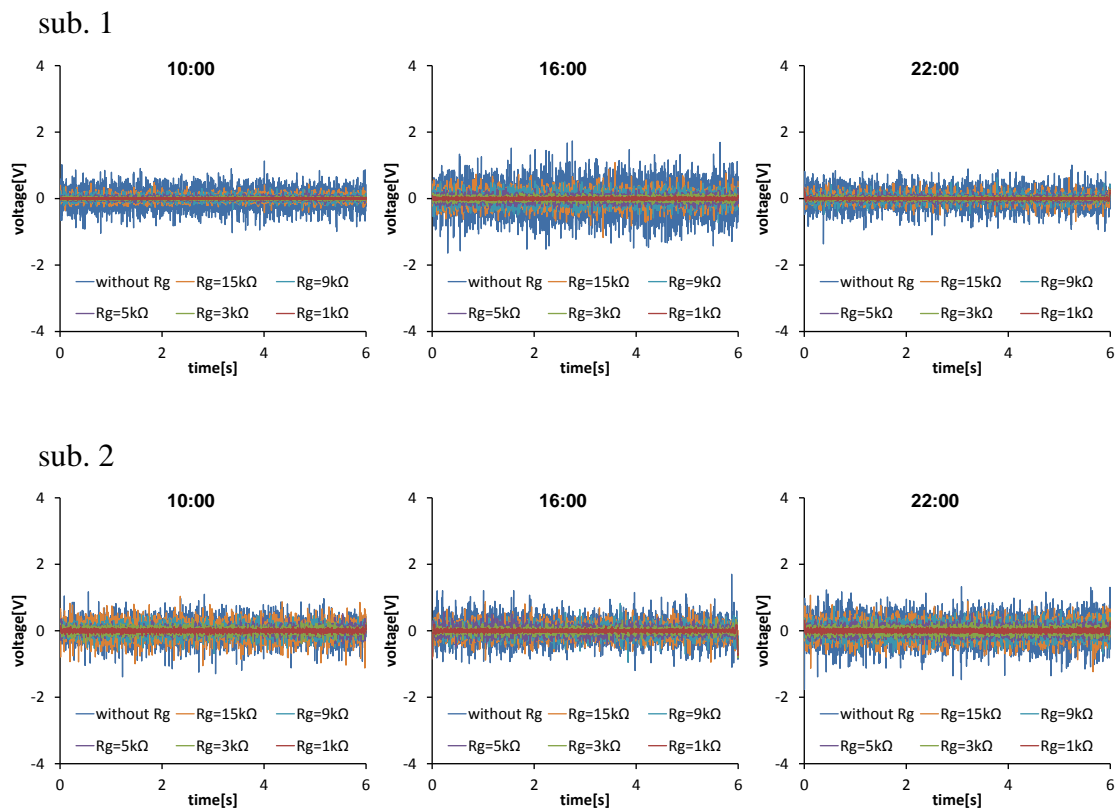
図 2.8 計測された筋電図波形における  $R_b$  の算出区間

また 10 秒間計測されたリファレンス抵抗の平均値を既存の生体電気インピーダンス法と同様の方法で計測された生体内部抵抗  $R_{ref}$  とした。

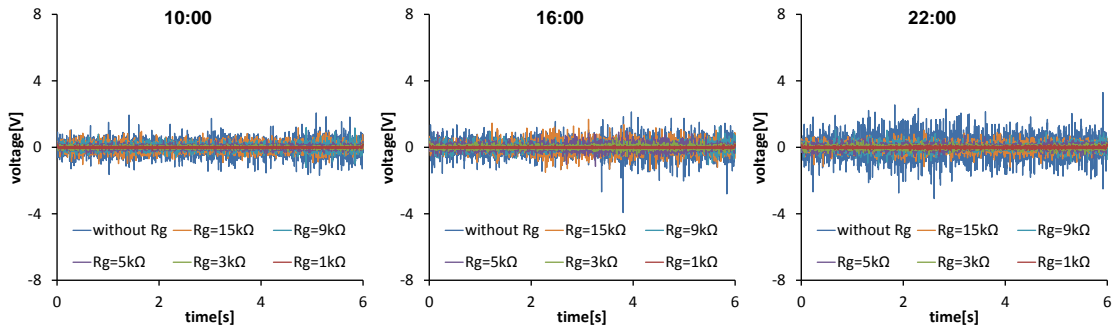
## 2.4 実験結果

図 2.9 に各被験者で計測された筋電図の信号処理後の波形を、図 2.10 にその RMS を示す。すべての被験者において、 $R_g$  が接続されている場合に筋電図の振幅が小さくなっていることが確認される。また、 $R_g$  が最も小さい  $1\text{ k}\Omega$  で振幅が大きく減衰し、 $R_g$  が大きくなるにしたがって、振幅の減衰は小さくなる、すなわち  $R_g$  が接続されていない場合の振幅に近づくことが確認される。これは、抵抗の分圧則を利用した生体信号計測の理論に一致する結果である。

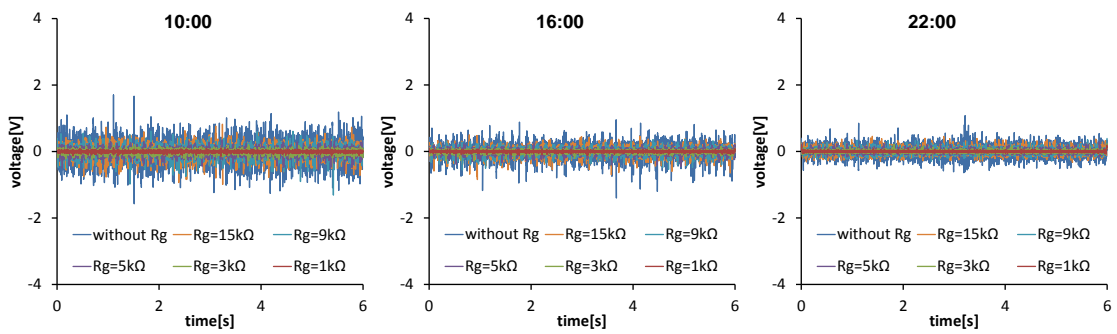
また、同じ姿勢を保っている状態でも、10 時、16 時、22 時の筋電図計測において、その出力は一定ではなく、1 回の計測でもその出力が変動していることが確認される。



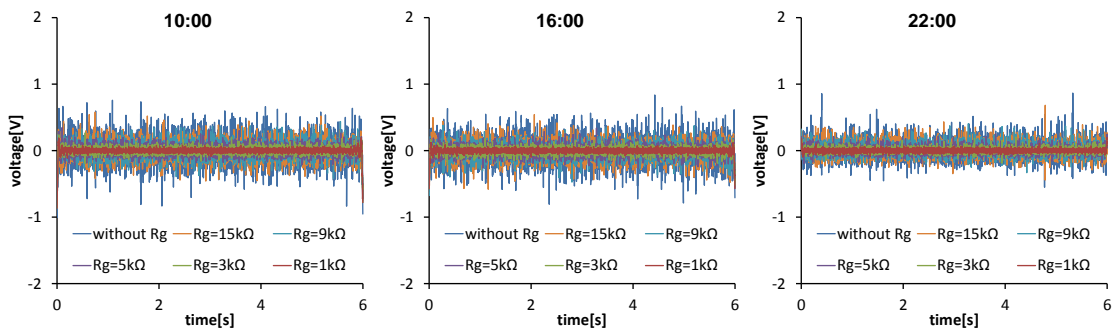
sub. 3



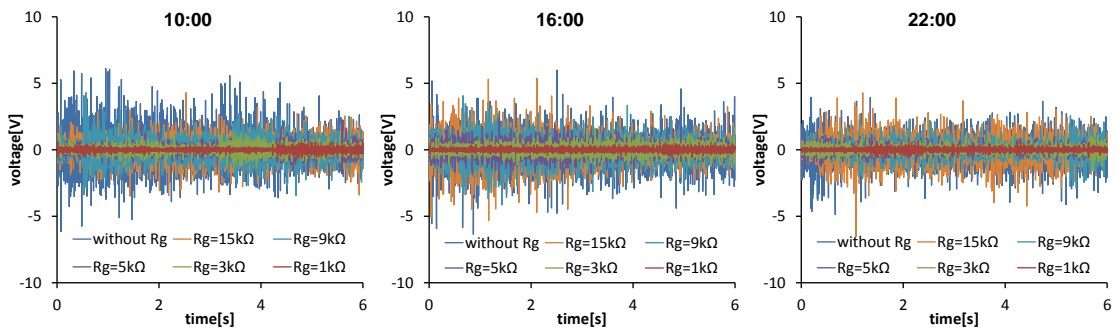
sub. 4



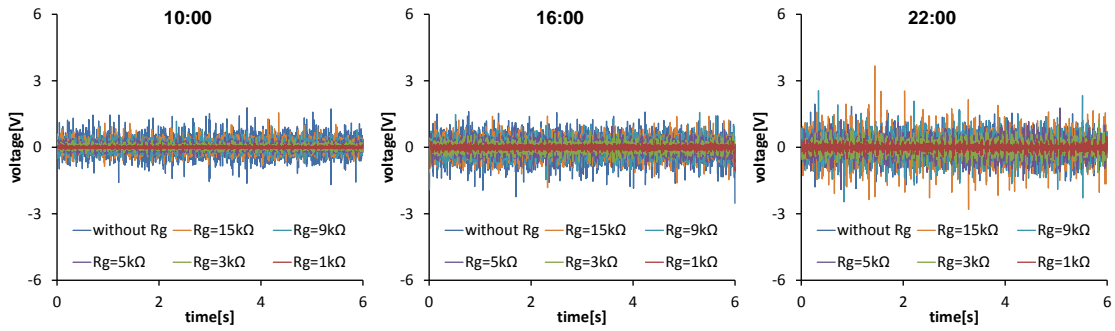
sub. 5



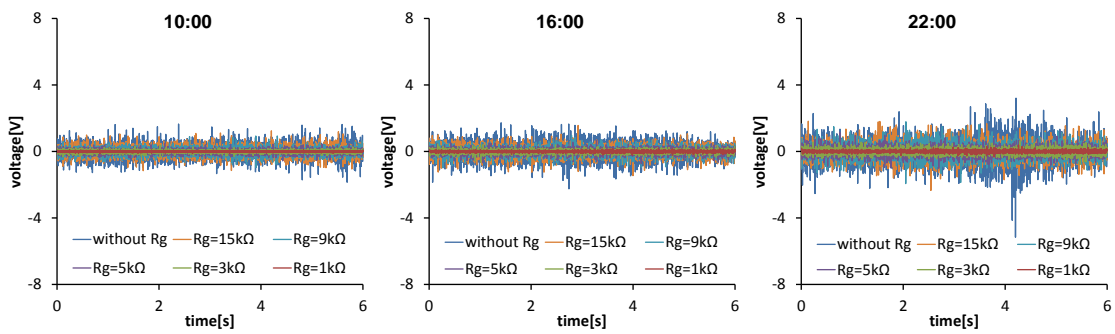
sub. 6



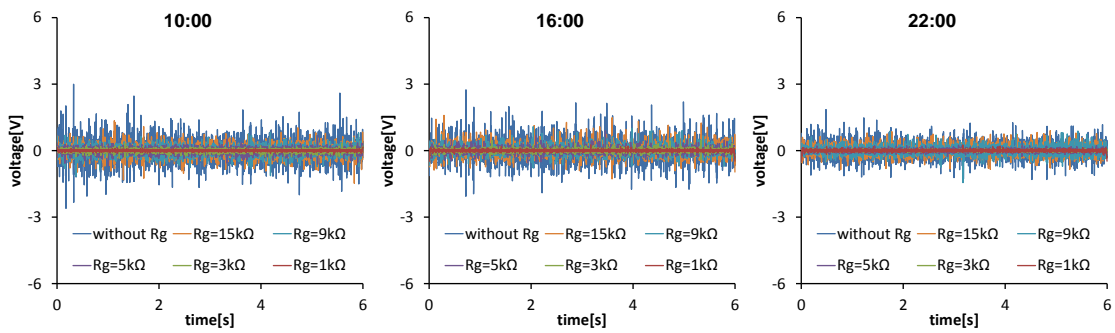
sub. 7



sub. 8



sub. 9



sub. 10

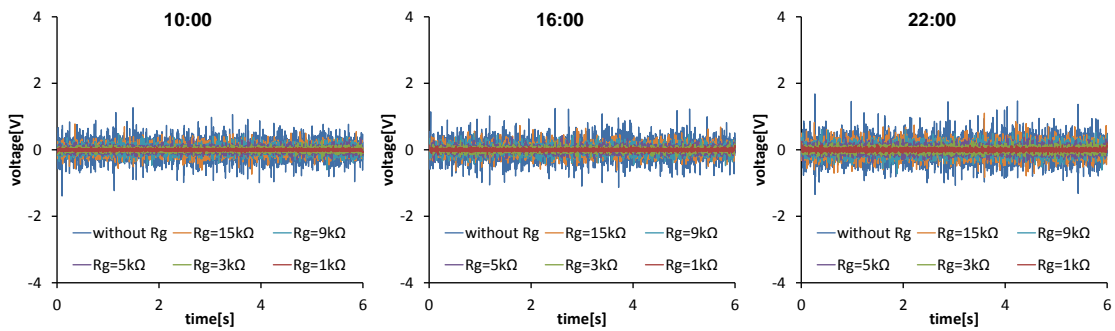
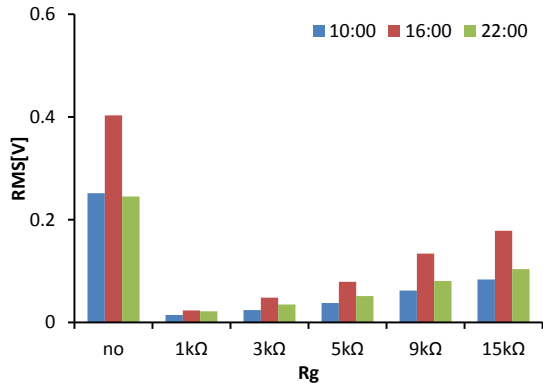
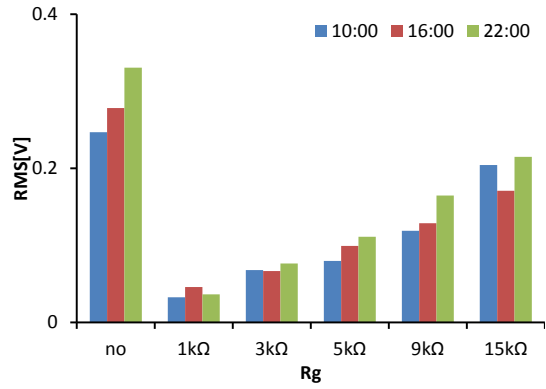


図 2.9 各被験者での信号処理後の筋電図波形

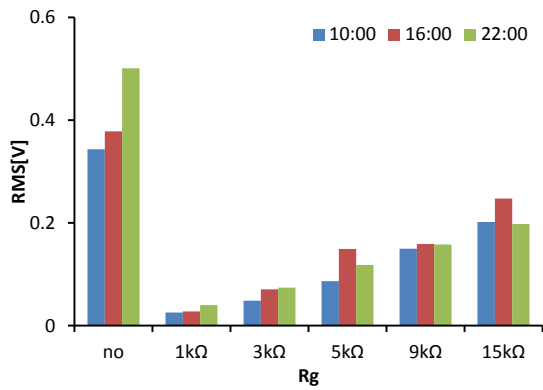
sub. 1



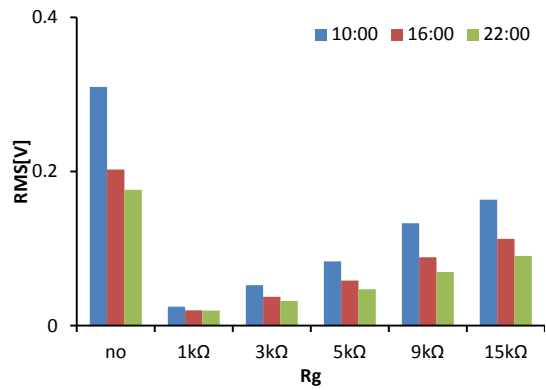
sub. 2



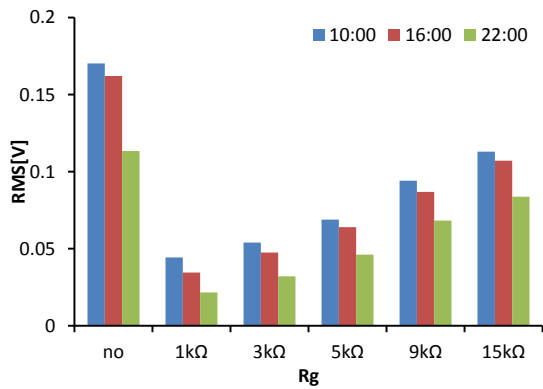
sub. 3



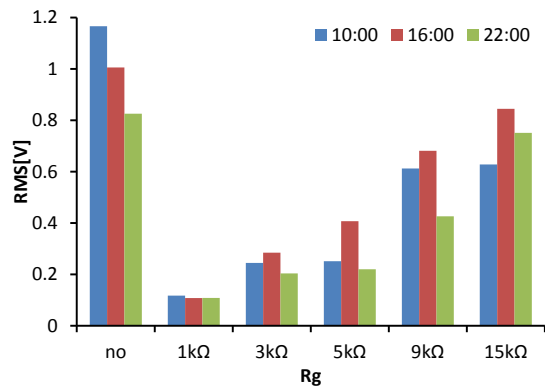
sub. 4



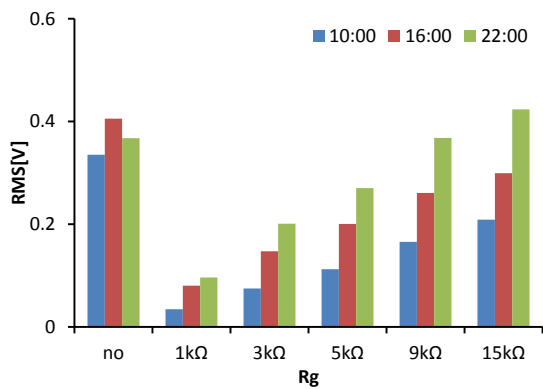
sub. 5



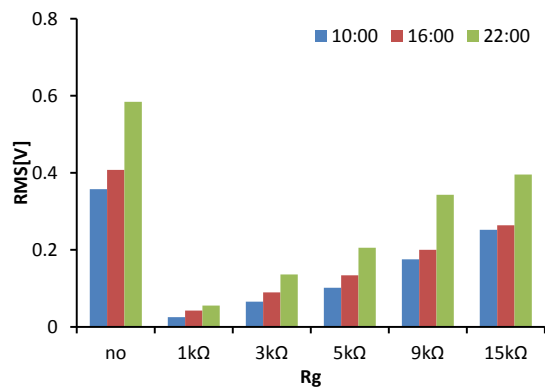
sub. 6



sub. 7



sub. 8



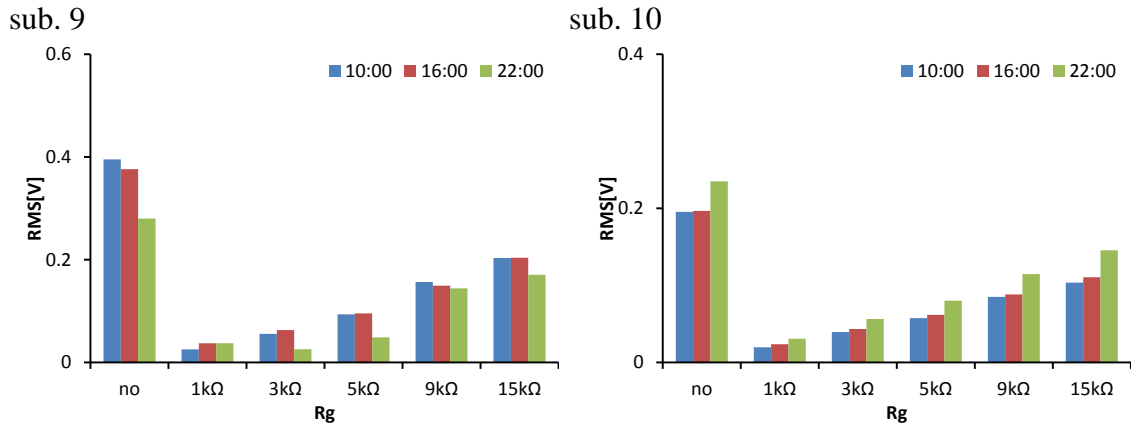


図 2.10 各被験者の信号処理後の筋電図から算出した RMS

表 2.1 に 10 時, 16 時, 22 時に巻き尺で計測された下腿周囲径の値, リファレンス抵抗の計測結果から算出された  $R_{ref}$ , 信号処理後の筋電図波形の RMS から算出された  $R_b$  を示す. すべての被験者において, 下腿周囲径は実験開始からの時間経過に伴って増加しており, 全体としては 10 時の時点から 16 時, 22 時において, それぞれ  $36.4 \pm 2.1$  cm から,  $36.6 \pm 2.1$  cm と  $36.7 \pm 2.1$  cm に増加している.  $R_{ref}$  に関して, sub. 1 を除いて, 16 時, 22 時の値は 10 時の値から低下しており, 全体としては,  $440.8 \pm 54.1 \Omega$  から  $417.3 \pm 46.7 \Omega$ ,  $424.1 \pm 41.0 \Omega$  に低下している.  $R_b$  に関して sub. 2 を除いて, 10 時の値に対して 16 時の値の方が小さく, 全体としては  $12.4 \pm 5.6$  k $\Omega$  から  $9.3 \pm 4.1$  k $\Omega$  に低下している. また sub. 2 と sub. 4 を除いて 10 時の値に対して, 22 時の値の方が小さく, 全体としては  $12.4 \pm 5.6$  k $\Omega$  から  $9.1 \pm 4.2$  k $\Omega$  に低下している.

表 2.1 各被験者の下腿周囲径,  $R_{ref}$  と  $R_b$

time	calf circumference[cm]			$R_{ref}[\Omega]$			$R_b[\text{k}\Omega]$		
	10:00	16:00	22:00	10:00	16:00	22:00	10:00	16:00	22:00
sub.1	36.2	36.3	36.4	485.6	494.5	479.7	27.8	18.9	17.5
sub.2	35.9	36.4	36.2	450.0	420.0	445.0	7.8	8.8	8.7
sub.3	32.4	32.5	32.8	455.0	426.8	441.4	12.8	10.7	11.3
sub.4	38.0	38.3	38.3	368.4	367.2	361.3	12.9	11.7	13.0
sub.5	40.2	40.5	40.9	431.2	368.2	366.3	6.6	4.6	4.7
sub.6	37.2	37.3	37.3	444.5	433.4	425.2	10.7	6.1	7.8
sub.7	34.6	34.8	35.0	441.2	431.5	427.1	9.2	4.8	1.3
sub.8	36.4	36.5	36.6	450.8	396.9	446.9	11.1	9.2	8.3
sub.9	35.6	35.8	36.0	573.5	519.5	499.8	15.1	13.3	11.0
sub.10	38.6	38.8	38.9	536.6	455.6	424.0	11.3	10.4	9.0
Average	36.4	36.6	36.7	440.8	417.3	424.1	12.4	9.3	9.1
S.D.	2.1	2.1	2.1	54.1	46.7	41.0	5.6	4.1	4.2



図 2.11 に 10 時の値を基準とした 16 時, 22 時での  $R_b$  と  $R_{ref}$  の変化率の全被験者における平均値と標準偏差を示す.  $R_b$ ,  $R_{ref}$  ともに 10 時の値から低下していることが確認される. また, 16 時, 22 時における全被験者の  $R_b$ ,  $R_{ref}$  の変化率をそれぞれ t 検定で統計処理をした結果, いずれも  $R_b$  のほうが優位に大きいことが確認された( $p < 0.05$ ).

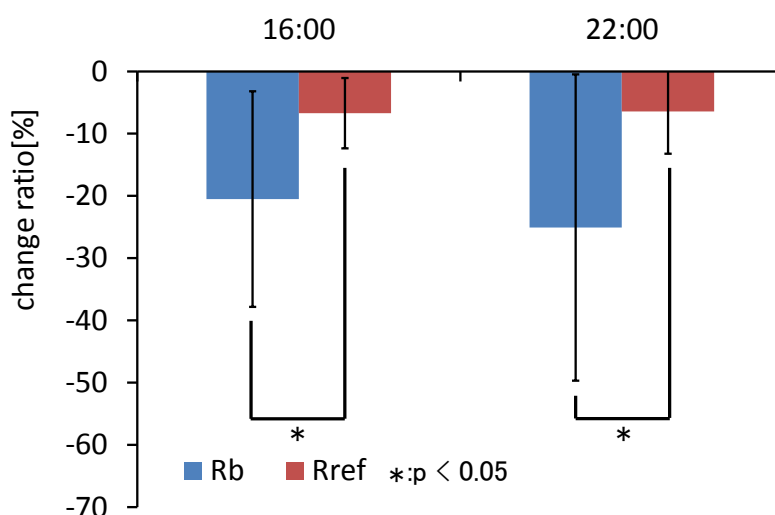


図 2.11 10 時の値を基準とした  $R_b$  と  $R_{ref}$  の変化率の平均値と標準偏差

## 2.5 考察

図 2.9 と図 2.10 に示す信号処理後の筋電図波形と RMS において,  $R_g$  を接続することで計測される筋電図の振幅は減衰し,  $R_g$  が小さいほどその振幅が小さいことが確認される. これは, 外側腓腹筋の筋電図計測において,  $R_b$  と  $R_g$  による抵抗の分圧則が成立することで, 計測される電圧が小さくなっていると考えられる. この結果は抵抗の分圧則を利用した生体信号計測による計測理論に一致することから, この計測理論は妥当であると考えられる.

2.1 節で記したように, 下肢の筋ポンプ機能が低下すると, 血液やリンパ液の循環不良による下腿浮腫が発生する. 下腿浮腫が発生している場合には, 下腿周囲径が大きくなる傾向にあることが先行研究の結果から明らかとなっている [63]. 表 2.1 に示すように全ての被験者において, 下腿周囲径は 10 時からの 16 時, 22 時と時間が経過するに伴って増加していることから, 本実験において, すべての被験者に対して下腿浮腫が発生していると考えられる.

下腿浮腫によって, 下腿内部の細胞外液量が増加すると, 生体電気インピーダンス法で計測される生体内部抵抗は低下する [64]. 本実験結果において, 既存

の生体電気インピーダンス法と同様に高周波交流電流を流した場合に得られる  $R_{ref}$  は時間経過とともに低下する傾向にある。下腿周囲径の計測結果から本実験において、下腿浮腫が発生していることは明らかであるため、 $R_{ref}$  の低下は下腿浮腫による細胞外液の増加を反映していると考えられる。そして、抵抗の分圧則を利用した生体信号計測システムで計測された筋電図から算出された  $R_b$  も時間経過とともに低下する傾向にあり、 $R_{ref}$  の結果に一致することから、抵抗の分圧則を利用した生体信号計測によって得られた  $R_b$  の結果は妥当であると考えられる。

図 2.11 に示すように  $R_b$  は  $R_{ref}$  と比較して低下率が優位に大きいことが分かる。体外から高周波交流電流を流して生体内内部抵抗の変化を計測する生体電気インピーダンス法では、50 kHz の高周波数帯域での変化しか計測することができないのに対して、本章で記した抵抗の分圧則を利用した生体信号計測から算出される  $R_b$  は低周波数帯域での抵抗変化を取得することが可能である。この結果から、 $R_b$  は、低周波数帯域において細胞外液の変化のみを計測しているため、生体電気インピーダンス法よりも高感度で下腿浮腫を検知できると考えられる。

## 2.6 2 章まとめ

本章では分圧抵抗スイッチング電極による生体内電気信号の信号源推定において基本的な考え方となる生体内内部抵抗と分圧抵抗による抵抗の分圧則から生体内内部抵抗を算出する方法に関して記した。その検証として実施した下腿浮腫の評価実験の結果において、抵抗の分圧則を利用した生体信号計測で算出される  $R_b$  は、既存の生体電気インピーダンス法と同様の方法で算出される  $R_{ref}$  と同様に下腿浮腫の発生に伴って、小さくなることが確認された。この結果から、抵抗の分圧則を利用した生体信号計測から算出される  $R_b$  は、妥当であることが確認された。また、本手法を用いることで、生体電気インピーダンス法では計測することができない低周波数帯域での生体内内部抵抗の変化を計測できることから、下腿浮腫をより高感度で検知可能であることが示された。

本章では、健常人に発生する下腿浮腫を対象としたが、 $R_b$  が細胞外液の増加を反映することから、心臓疾患などの疾患によって発生する浮腫の評価にも適用できると考えている。また、悪性腫瘍は良性腫瘍と比較して、抵抗が大きい[70]。このような抵抗の違いは、 $R_b$  に反映されると考えられるため腫瘍の簡易診断への応用が考えられる。このように抵抗の分圧則を用いた生体信号計測は、これまでにない新しい計測方法であるため、信号源推定に留まらず様々な応用が期待される。

### 3 分圧抵抗スイッチング電極による

#### 脳信号源の簡易推定 [71, 72]

本章では、抵抗の分圧則を利用した生体信号計測において、信号源の位置情報が算出できることを示す。2章で記したように、抵抗の分圧則を利用した生体信号計測では生体内内部抵抗と分圧抵抗による抵抗の分圧則によって、計測される電圧が減衰する。このとき生体内内部抵抗が小さいと計測される電圧はあまり減衰せず、生体内内部抵抗が大きいと計測される電圧は大きく減衰する。生体内内部抵抗は信号源から電極までの抵抗値であるため、信号源が電極から離れるほど大きく、近づくほど小さくなると考えられる。そのため、計測される電圧の減衰量が、信号源の位置を表すことになる。2章で示した一定の筋出力を保っているときの筋電図など特殊な場合を除いて、信号源は絶えず、生体内で移動している。そのため、計測される電圧の減衰量が信号源の位置を反映するためには、信号源が同じ位置にある状態で、分圧抵抗の接続状態(接続する、接続しない)を高速でスイッチングする必要がある。そこで分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測システムを開発したので、これに関しても記す。検証として、事象関連電位の1つであるP300と呼ばれる脳波の脳信号源の簡易推定を行い、その信号源が頭蓋内電極を用いて推定された結果と同様に、脳深部にあることを示す。

#### 3.1 事象関連電位

本節では、本章において分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測で対象とする事象関連電位(Event-Related Potential: ERP)の1つであるP300に関して、その概要と発生源と考えられている場所に関して記す。

ERPとは、被験者に対して与えられた何らかの事象に対して発生する一過性の脳電気活動であり、その事象が繰り返し与えられない限り、繰り返して発生することはない[73, 74]。頭皮表面で計測されるERPは、脳の持続的な電気活動から生じる背景脳波の振幅と比較して非常に小さく、通常の脳波計測では確認することが難しい。しかしながら脳波とは大きく異なるこの特徴を利用することで抽出することが可能となる。ERPを発生させる事象としては、被験者の視覚、聴覚、触覚などの感覚器官を介して与えられる外的要因と、認知や判断など脳内での情報処理プロセスとして与えられる内的要因に分類される。そして、外的要因や内的要因など与えられる事象の違いによって、観測されるERP波形

の振幅の大きさ、極性、発生までの時間(潜時)が異なり、一般的に内的要因によって発生する ERP は潜時が遅い。本節で対象とするのは P300 と呼ばれる電位変化であり、これは図 3.1 に示すように、事象が与えられてから、およそ 300 ms 後に出現する陽性の振幅変化を示す波形である。P300 は内的要因によって生じる代表的な波形であり、感情情報の認知、判断処理過程といった高次脳機能を反映する成分と考えられている。そのため、この発生源を推定することで高次脳機能が脳内のどの部分が作用することで発生しているかを明らかにすることが出来る。

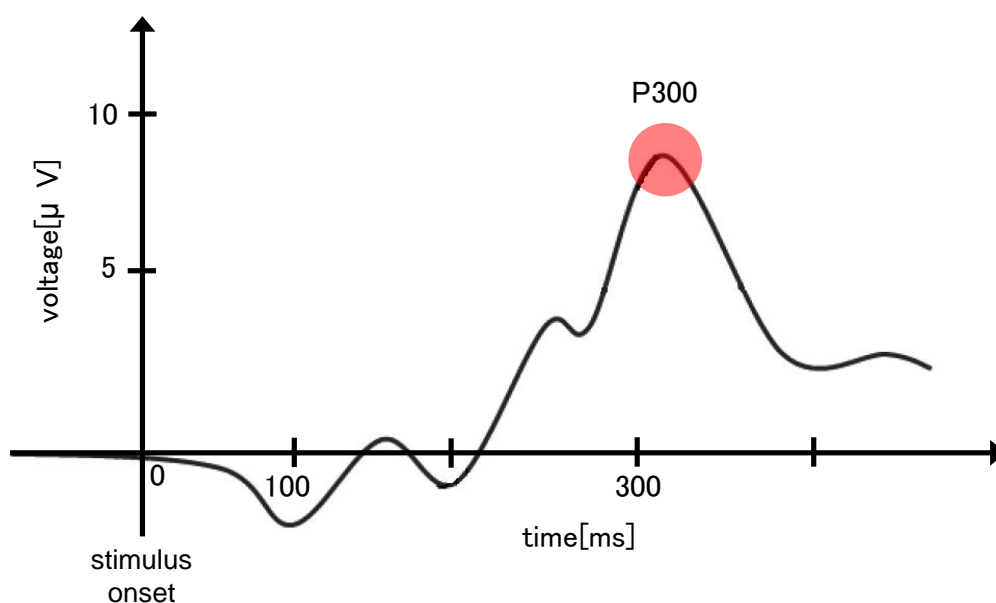


図 3.1 P300 の波形

P300 の発生源の推定は、脳機能解明に役立つことから、古くからさまざまな手法でその発生源の推定が行われてきた。表面電極による脳信号源の推定方法だけでなく頭蓋内電極を被験者の脳内の様々な部位に設置して、その部位での脳電気活動を直接計測する方法も多く取られた。P300 の明確な発生源は、未だ明確に特定されていないものの、頭蓋内電極で脳電気活動を直接計測した結果から、下頭頂小葉などの皮質表面を発生源とする考え方と海馬、内側側頭葉、内側前頭葉、海馬近傍の側頭葉などの脳深部に位置する部位をその発生源とする考え方がある[75-78]。

## 3.2 理論

本節で記す抵抗の分圧則による生体信号計測を利用した信号源の位置情報の算出理論は、単極誘導での体表面電極を利用した生体信号計測を対象としている。図 3.2 に本章で用いる単極誘導を対象とした生体の等価電気回路モデルを示す。この図において、 $V_b$  は信号源の等価電圧源であり、本章に置いて信号源は大きさを持たない点電圧源と仮定している。 $R_b$  は信号源から信号電極までの生体内内部抵抗と信号源からグラウンド電極までの生体内内部抵抗の合成抵抗である。本理論では、表面電極を生体に取り付けた場合に生体と電極の接触面で発生する接触抵抗を  $R_c$  で表しており、 $R_b$  と同様に信号電極、グラウンド電極のそれぞれの接触抵抗からなる。通常の脳波計測では、入力抵抗  $R_{in}$  が非常に大きい増幅器を用いて信号電極とグラウンド電極の電圧が計測されるが、ここでは信号電極とグラウンド電極の間が分圧抵抗  $R_g$  と電気的スイッチで接続されており、この電気的なスイッチの接続状態(ON/OFF)を高速に切り換えることで、信号源が同じ位置にある状態で、 $R_g$  が接続されている場合と  $R_g$  が接続されていない場合の電圧を計測することが可能となる。 $R_e$  は電気的スイッチの内部抵抗である。ここで、電気的スイッチとして 3 本の制御信号を入力することで、その接続状態を 8 通りに切り換えることができるアナログマルチプレクサを用いており、最大 7 個の大きさの異なる  $R_g$  を切り換えることが可能である。本章では、図 3.3 に示す信号電極から電気的スイッチと  $R_g$  から構成される部分を分圧抵抗スイッチング電極と称する。

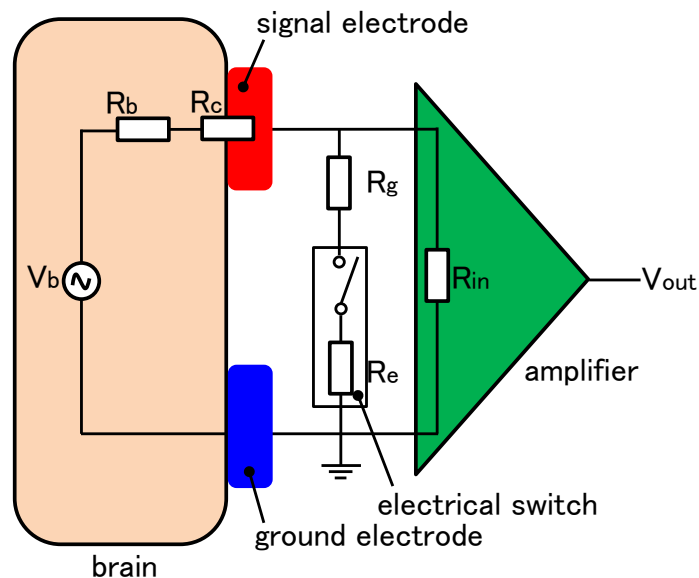


図 3.2 単極誘導における等価電気回路モデル

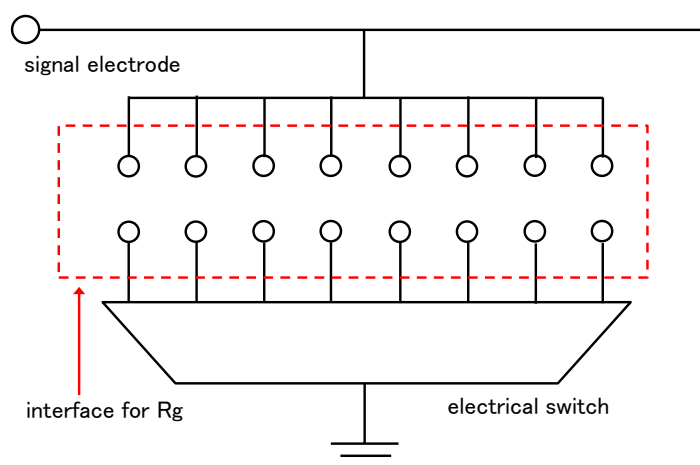


図 3.3 分圧抵抗スイッチング電極

なお、2章と同様に簡単化のため、生体内の導電率は一様と仮定し、体表面電極を生体に取り付けるために使用する導電ペースト、体表面電極自体、リード線のそれぞれが有する電気抵抗は、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_g$ 、 $R_e$ の4つの抵抗と比較して非常に小さいと考えて無視している。電気的スイッチと初段増幅器の入力容量も非常に小さいため、その影響はほとんどないと考えて無視している。

式1)に電気的スイッチがOFFのとき、すなわち $R_g$ が接続されていない場合に計測される電圧 $V_{out}$ を示す。式2)に電気的スイッチがONのとき、すなわち $R_g$ が接続されており、 $R_b$ 、 $R_c$ 、 $R_g$ 、 $R_e$ の4つの抵抗による抵抗の分圧則が成立しているときに計測される電圧 $V'_{out}$ を示す。式2)において、 $R_g$ と $R_e$ は一定であり、生体と表面電極の接触状態が安定した場合、 $R_c$ も同じく一定となる。そのため、 $V'_{out}$ は $R_b$ に依存する。 $R_b$ は信号源が電極から離れるほど大きな値となり、信号源が電極に近づくほど小さい値となると考えられるため、 $V'_{out}$ は信号源の位置によって変化する。そのため、式3)に示す $V_{out}$ と $V'_{out}$ の減衰比 $AR$ は信号源に関する位置情報を表すことになる。すなわち、 $AR$ は信号源が電極に近いときに大きな値となり、電極から離れると小さな値となる。そのため、 $AR$ を用いることで、信号源から電極から遠い、近いという尺度で表すことによって、その信号源の位置の簡易推定が可能となる。

$$V_{out} = V_b \quad 1)$$

$$V'_{out} = \frac{R_g + R_e}{R_b + R_c + R_g + R_e} V_b \quad 2)$$

$$AR = \frac{V'_{out}}{V_{out}} \quad 3)$$

本推定理論を実現するために  $R_g$  の接続状態を高速にスイッチングする分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測システムを開発した[71, 72, 79, 80]. 図 3.4 に本計測システムの構成を, 図 3.5 に分圧抵抗スイッチング電極と取得された電圧を増幅する増幅回路の外観をそれぞれ示す. 本システムには分圧抵抗スイッチング電極が 2 つ搭載されており, アナログマルチプレクサ(TC4051BP, Toshiba)によって,  $R_g$  の接続状態が切り換えられる. この電極で取得された電圧は,  $1\text{ T}\Omega$  という非常に大きな入力抵抗を有するオペアンプ(OPA129U, Texas Instruments)で構成されるヴォルテージフォロア回路と汎用オペアンプ(TL071CP, Texas Instruments)で構成される非反転増幅回路を介して  $80\text{ dB}$  に増幅された後, 汎用マイクロプロセッシングユニットボード(Arduino mega 2560, Arduino)に内蔵されている A/D 変換器でデジタルデータに変換され, マイクロ SD カード(2 GB, SanDisk)に記録される. A/D 変換器の分解能は 10 ビット, サンプルング周波数は  $160\text{ Hz}$  である.

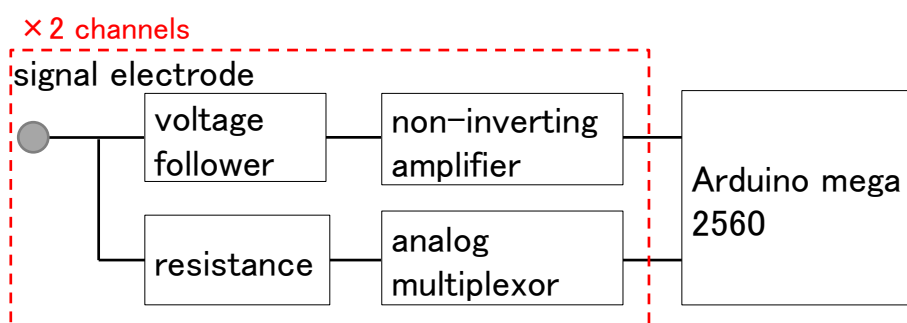


図 3.4 分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測システムの構成

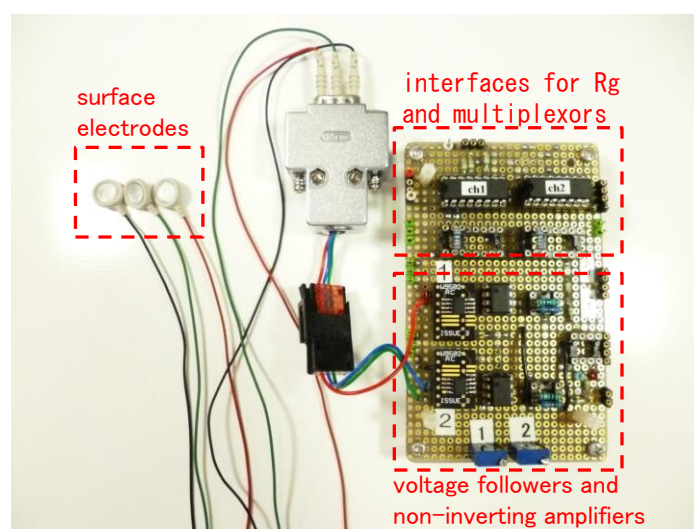


図 3.5 分圧抵抗スイッチング電極と増幅回路の外観

2章では信号源位置が変化しないため、1回の計測で複数の $R_g$ を使用して、計測される電圧を減衰させたが、分圧抵抗スイッチング電極での計測では、信号源位置の同時性を維持するために、 $R_g$ が接続されている場合と $R_g$ が接続されていない場合の2条件の切り換えとした。脳信号源が同じ位置にあると考えられる速度で切り換える必要があるため、脳波の周波数帯域は速くとも30 Hzであることから、2つの状態を160 Hzでスイッチングした[69]。

アナログマルチプレクサの接続状態を変更すると、計測される電圧が安定するまでに過渡応答が発生する。そのため、本システムでは、被験者毎に過渡応答の時間を実測し、アナログマルチプレクサの接続状態変更から、A/D変換までに待ち時間を設定し、電圧が安定してから計測した。

### 3.3 脳信号源の推定実験

#### 3.3.1 実験方法

12名の健常成人男性(22.5±1.3歳)を対象として開発した計測システムによる脳信号源の推定実験を行った。脳波を計測するため、全被験者において、脳疾患や精神疾患の病歴はないことを確認した。本実験は立命館大学における人を対象とする研究倫理審査委員会の承認を得て実施した(承認番号：BKC - 人 - 2012 - 010, BKC - 人 - 2013 - 001)。

P300を誘発するために、図3.6に示すような実験系において、音刺激によるオドボール課題を被験者に課した。このオドボール課題は一般的に使用される音刺激によるP300の誘発方法であり、2種類に異なる音(スタンダード刺激, ターゲット刺激)が一定の間隔で呈示される[73, 74]。被験者には、ターゲット刺激の音が聴こえた場合にのみ手元にある押しボタンを押下するように指示した。この指示により、外部から与えられた音刺激に対する判断という高次脳機能が機能することで、P300を誘発することが可能となる。本実験ではスタンダード刺激, ターゲット刺激としてそれぞれ1000 Hzと2000 Hzの純音をヘッドフォンを介して被験者に呈示した。各刺激の鳴動時間は0.1 sであり、刺激と刺激の間には1 sの無音区間を設けた。スタンダード刺激とターゲット刺激の提示頻度は8:2であり、ターゲット刺激はランダムに40回呈示された。各被験者において、スタンダード刺激とターゲット刺激の呈示順序が異なるオドボール課題(刺激パターン①, ②)を2回実施した。



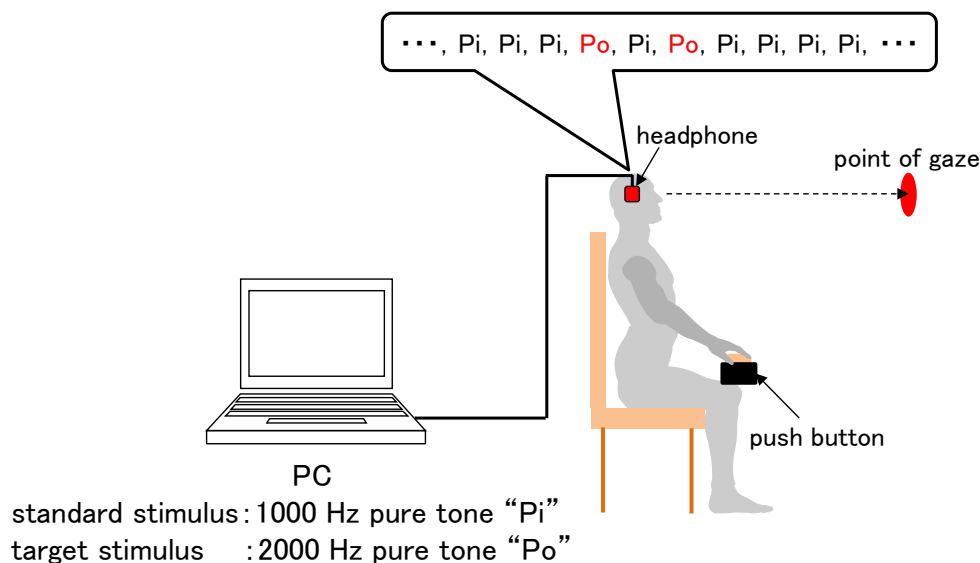


図 3.6 オドボール課題の実験系

脳波の計測実験は、商用電源ノイズの混入を低減するために、シールドルーム内で実施した。被験者の姿勢はシールドルーム内に配置された椅子での安静座位として、体動によるアーチファクトの影響を低減するためにオドボール課題中はできるだけ身体を動かさないように指示した。また、音刺激以外の刺激が被験者の眼を介して与えられることを防ぐために、課題中には、被験者の正面に注視点を設定して、その点を注視させた。脳波計測において瞬目は大きな影響を与えるが、瞬目を意識的に避けると P300 の振幅が小さくなることが明らかとなっているため、瞬目は自然に行うように指示し、瞬目の影響があるデータは、解析の時に除外した[81]。

2 章と同様に分圧抵抗スイッチング電極での生体信号計測でも、適切な  $R_g$  を接続する必要がある。つまり、 $R_g$  が大きすぎる場合には、計測される電圧が減衰せず、 $R_g$  が小さすぎる場合には、計測される電圧が 0 となり、これらの場合、 $R_b$  の変化が  $AR$  に反映されず、信号源を推定することができない。そこで、P300 の信号源推定実験に先立って、全被験者に対して、脳波の計測実験を実施して、 $R_g$  が接続されている場合に計測される電圧が適切に減衰して、 $R_b$  の変化を反映することができる  $R_g$  の値を被験者毎に設定した。本実験では、P300 の脳信号源推定と同じ位置に電極を配置した状態で、開眼状態と閉眼状態における脳波を分圧抵抗スイッチング電極で計測した。開眼状態では視覚野のある後頭葉での脳電気活動が大きくなるのに対して、閉眼状態では後頭葉の脳電気活動が小さくなることを利用して脳信号源の位置を意図的に変化させた。そして脳波の振幅を適切に減衰させることができ、かつ開眼状態と閉眼状態で  $AR$  が異なる  $R_b$  を選択した。表 3.1 に各被験者で使用した  $R_g$  の値を示す[71, 72]。

表 3.1 各被験者での  $R_g$  の値

subject	$R_g$ [k $\Omega$ ]
1	2.0
2	2.4
3	2.4
4	1.3
5	2.0
6	2.4
7	1.8
8	1.3
9	1.6
10	1.3
11	1.3
12	1.0

P300 の脳信号源を推定するために、図 3.7 に示すよう国際 10-20 法における被験者頭部の Cz と Pz に信号電極を、被験者の右乳様突起にグラウンド電極を配置した。電極を取り付けるにあたっては表皮の油分や汚れ、角質層を除去して  $R_c$  を低減させるために、アルコールを染み込ませた脱脂綿と皮膚前処理剤(スキンプュア, 日本光電)を用いて十分な前処理を行った。電極は医療用皿電極 (AP-C010-15, フタミ ME) であり、専用の導電性ペースト(Ten 20 EEG Conductive Paste, Weaver and Company)で頭皮に取り付けた。汎用の多用途生体信号計測装置 (Polymate AP 1132, デジテックス研究所)で  $R_c$  を計測し、その大きさが  $1\text{ k}\Omega \pm 10\%$  となるようにして、電極ペーストが皮膚に十分になじみ  $R_c$  が安定するように電極配置から 1 時間後に脳波の計測実験を行った。

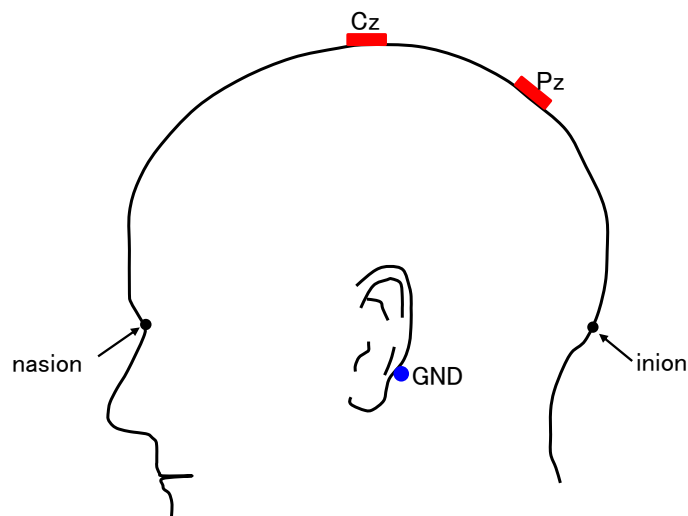


図 3.7 信号電極とグラウンド電極の配置位置

### 3.3.2 解析方法

計測データの解析は脳波の計測実験後に、計測システムに搭載されているマイクロ SD カードからデータを PC に移行してから行った。まず、計測回路のオフセット電圧を除去した。このオフセット電圧は実験開始前に計測システムの入力をグラウンドに短絡させた状態で計測された電圧である。計測された電圧は 80 dB に増幅された電圧であるため、この増幅率を除去することで実際の脳波の電圧を算出し、カットオフ周波数 30 Hz の高域遮断フィルタによって高周波ノイズを除去した。その後、線形回帰によって、生体と電極の境界で発生する分極電圧の影響を除去した。図 3.8 に示すように、ここで得られた脳波電圧において、スタンダード刺激、ターゲット刺激、それぞれの音刺激が被験者に呈示された時間を 0 s として、刺激呈示前 0.1 s から刺激呈示後 1.0 s の区間における電圧を刺激ごとに抽出した。

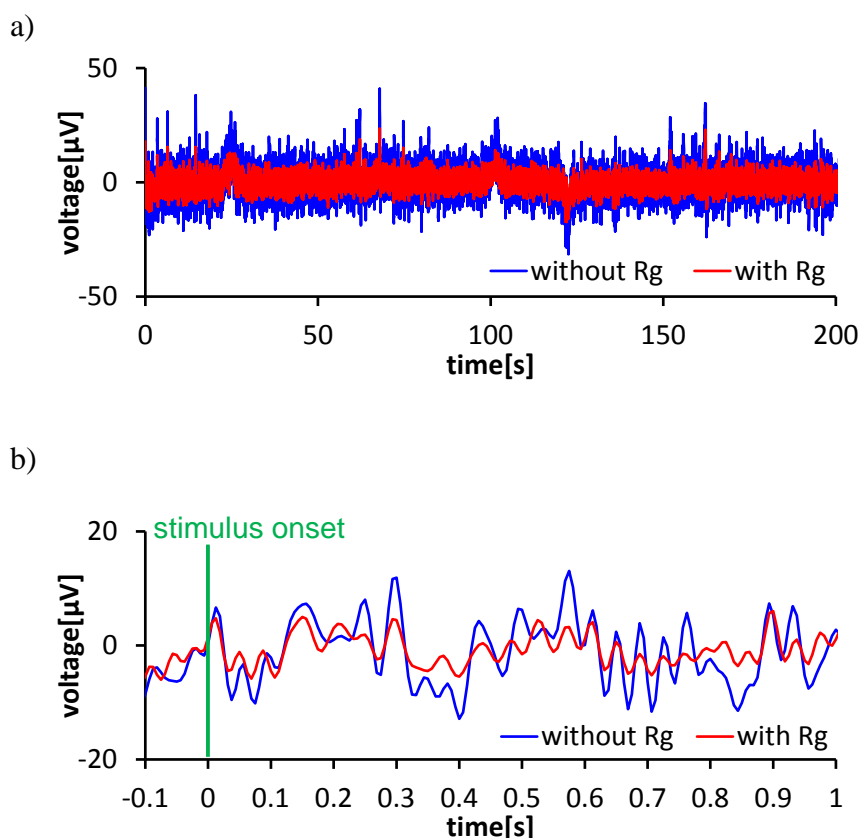


図 3.8 脳波の解析区間の一例; a) 信号処理後の脳波電圧, b) ERP の算出区間

ERP の振幅は非常に小さいため、そのままでは背景脳波に埋もれて確認することが難しい。そのため、各刺激において抽出した電圧に対して 20 回の加算平

均を行うことで背景脳波の影響を除去した[82]. この際, 瞬目や体動によるアーチファクトの影響がある区間のデータは加算平均から除外した. また, ERP の基線は刺激呈示前 0.1 s から刺激呈示までの区間の平均電圧とした. 図 3.9 に示すように音刺激呈示後, 0.25~0.5 s に発生する陽性のピーク値に対して,  $R_g$  が接続されていない状態での振幅を  $V_{out}$ , これと同じタイミングにおける  $R_g$  が接続されている状態での電圧を  $V'_{out}$  として, スタンドアード刺激, ターゲット刺激のそれぞれで  $V_{out}$ ,  $V'_{out}$  を求め, それらによる  $AR$  を算出した. ターゲット刺激に関して確認されるこの陽性のピーク値を P300 とした. ターゲット刺激, スタンドアード刺激のそれぞれで算出された  $AR$  に対して t 検定による統計解析を行い, 有意差を確認した.

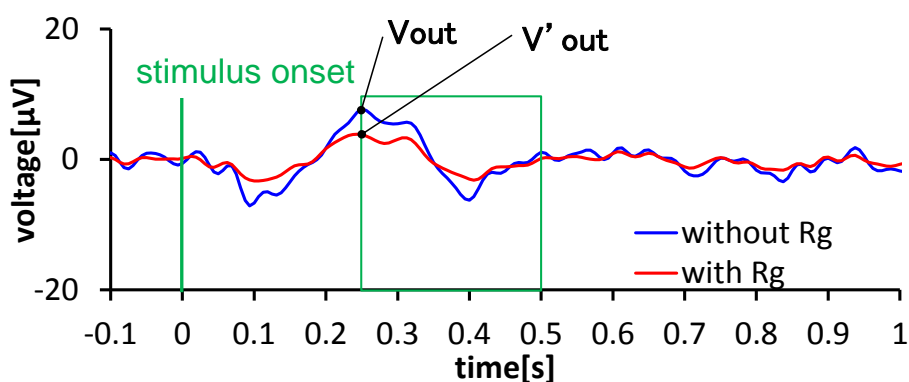


図 3.9  $V_{out}$  と  $V'_{out}$  の抽出区間

### 3.4 実験結果

図 3.10 に計測された脳波の典型波形を示す. この図から  $R_g$  を接続することで, 振幅が減衰していることが確認される. これは分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測の理論に一致する結果であり, すべての被験者で同一の結果であった.

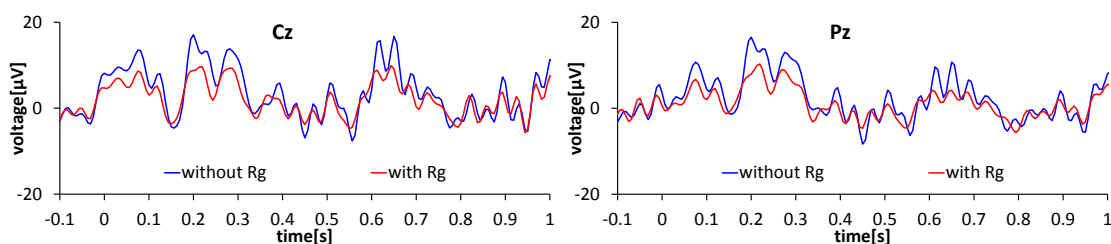
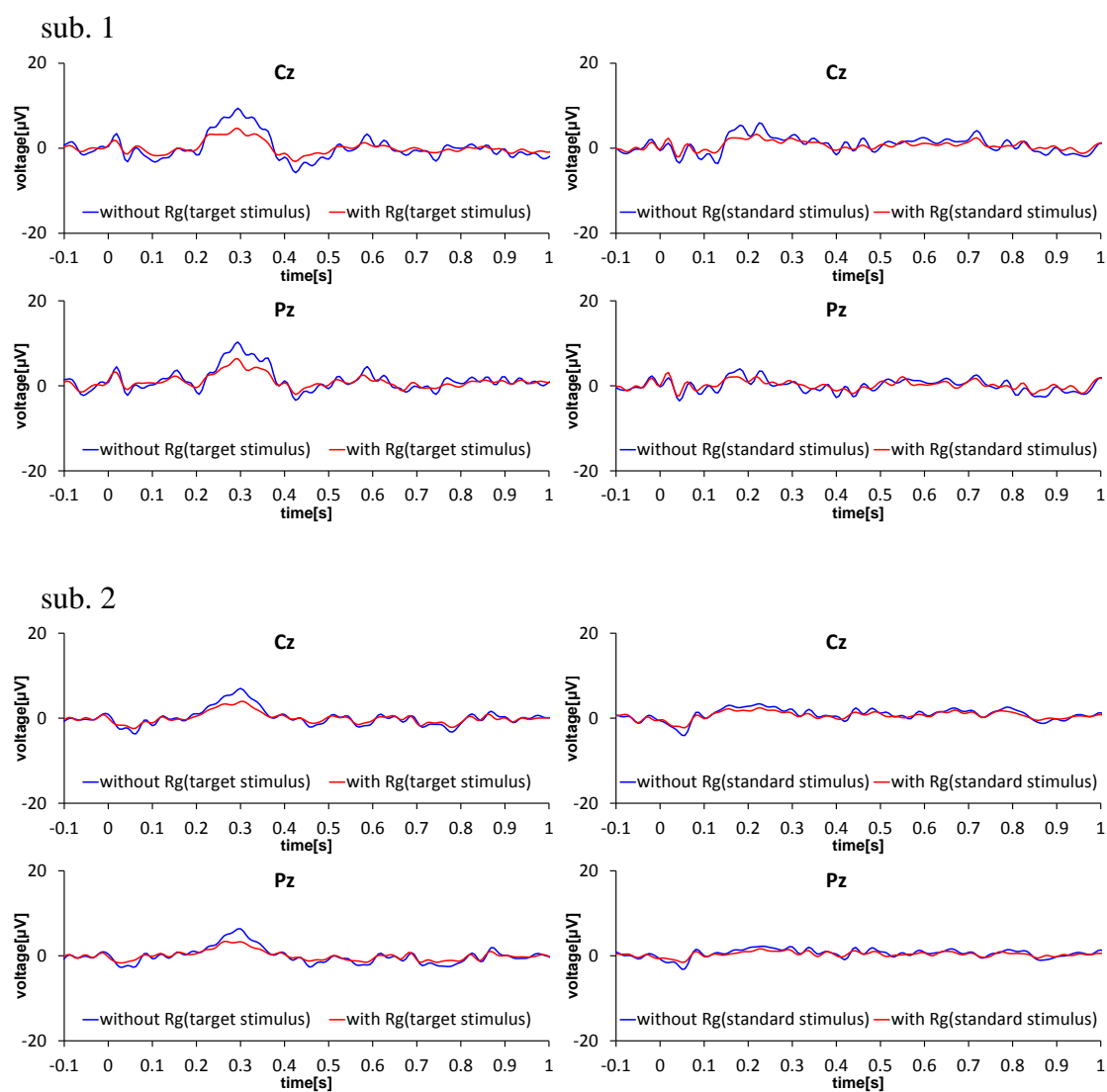
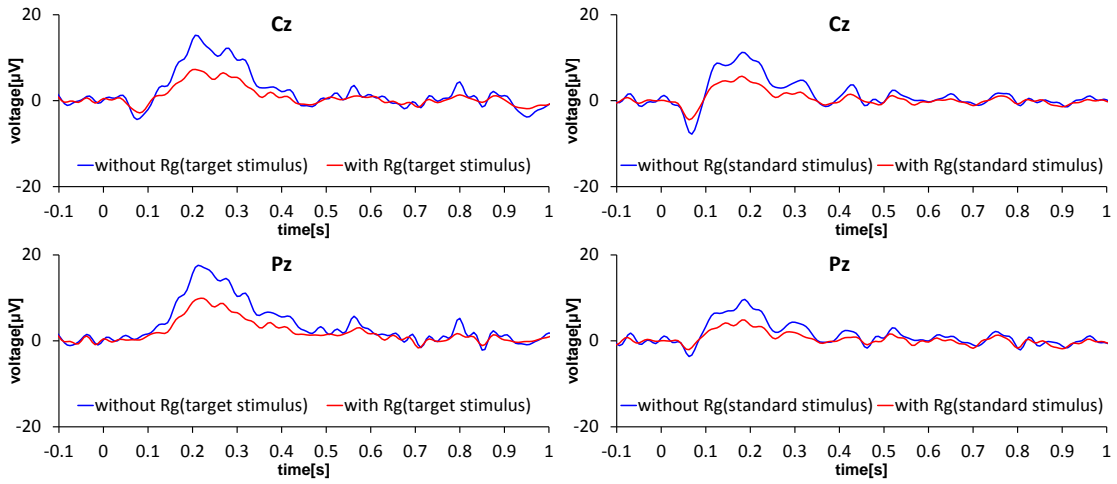


図 3.10 計測された脳波の典型波形

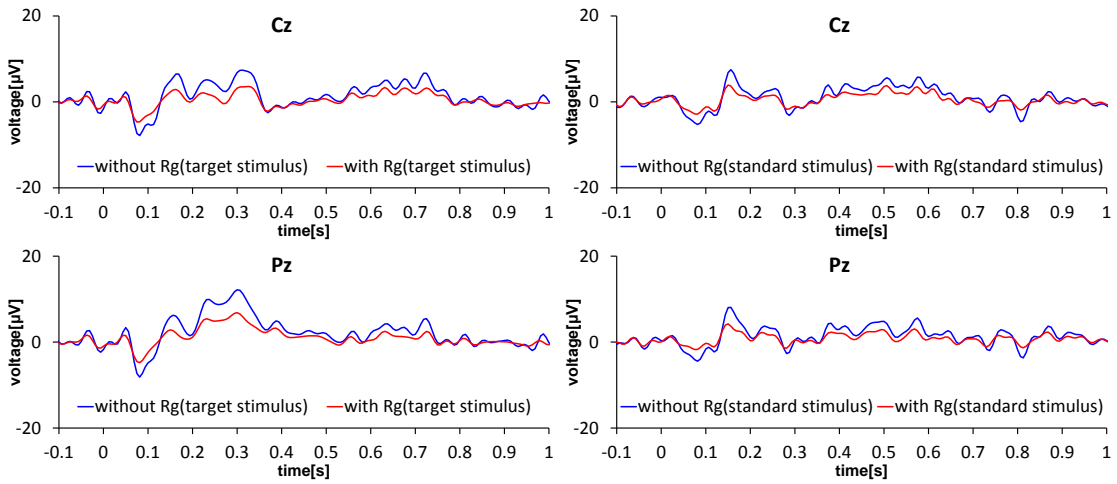
図 3.11 と図 3.12 にオドボール課題における 2 つの刺激パターン①, ②のそれぞれで計測された各被験者の ERP 波形を示す. sub. 1~sub. 6 の ERP 波形では, ターゲット刺激が呈示された場合には, 刺激呈示後 0.25~0.5 s に陽性のピーク値があるのに対して, スタндарт刺激が呈示された場合には, このようなピーク値がない. sub. 7, sub. 8, sub. 10 の 3 名に関しては, ターゲット刺激, スタндарт刺激の双方で, 刺激呈示後 0.25~0.5 s に陽性のピーク値は確認されない. sub. 9 に関しては, ターゲット刺激, スタндарт刺激に双方において, 刺激呈示 0.25~0.5 s よりも早い段階で陽性のピーク値が確認される. なお, 12 名中の 2 名の被験者は瞬目の回数が多く, 加算回数が 20 回に満たないため, 解析対象から除外した.



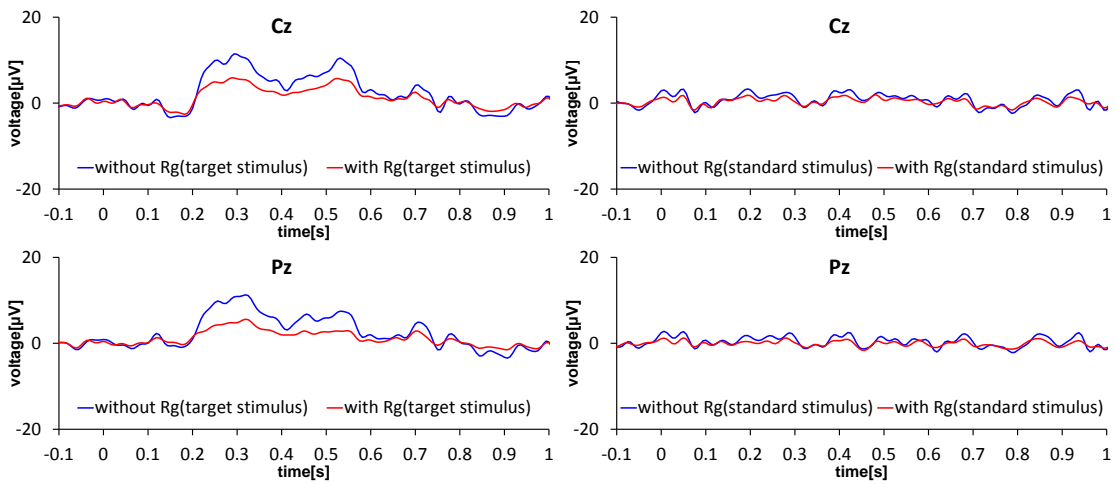
sub. 3



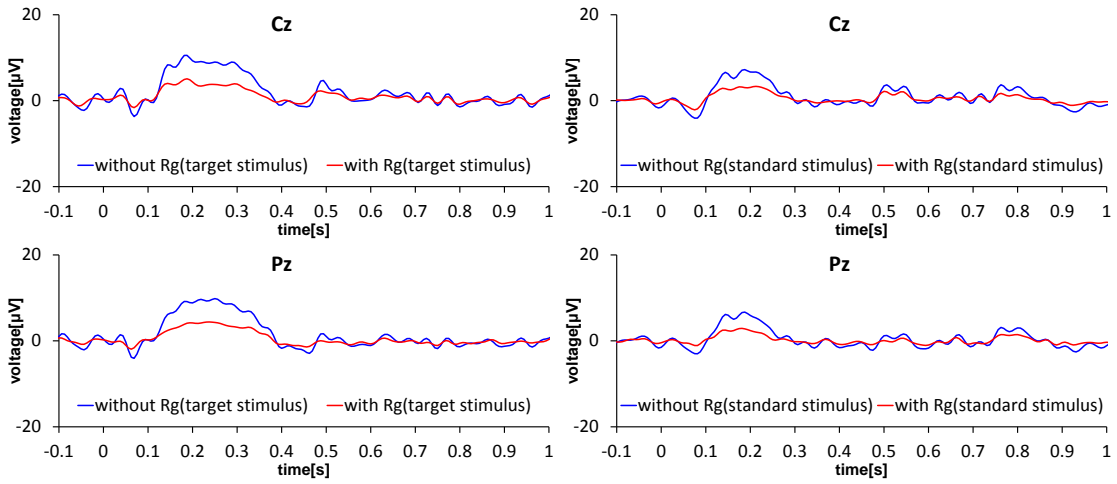
sub. 4



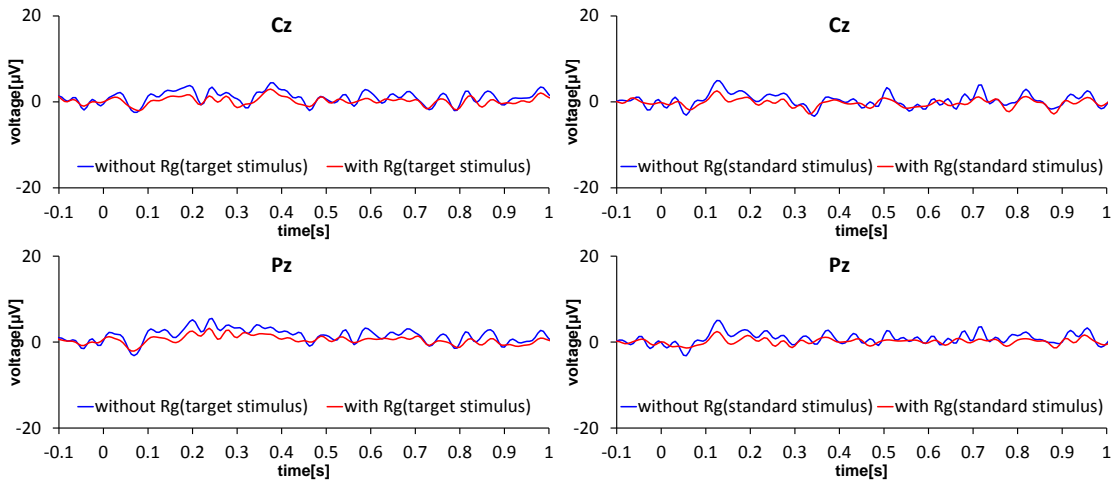
sub. 5



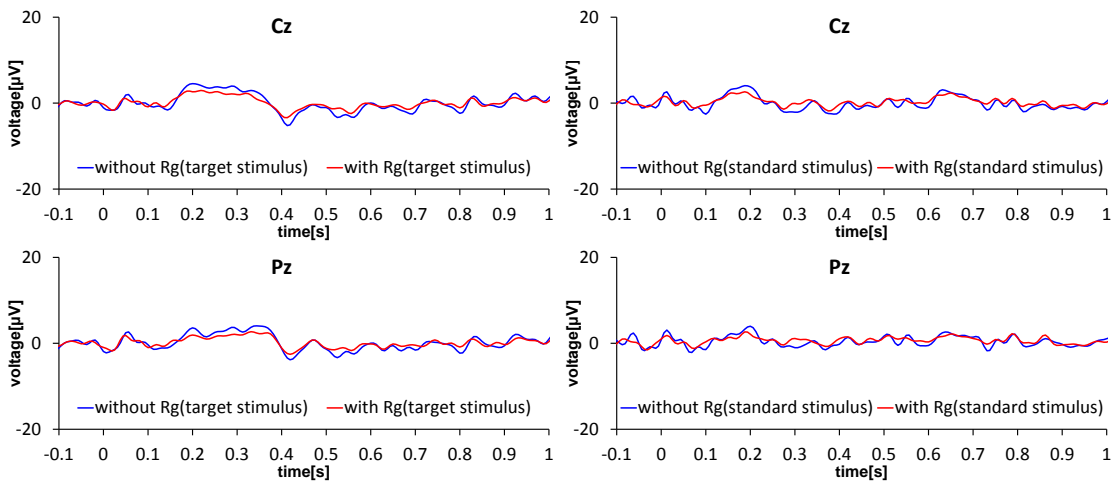
sub. 6



sub. 7



sub. 8



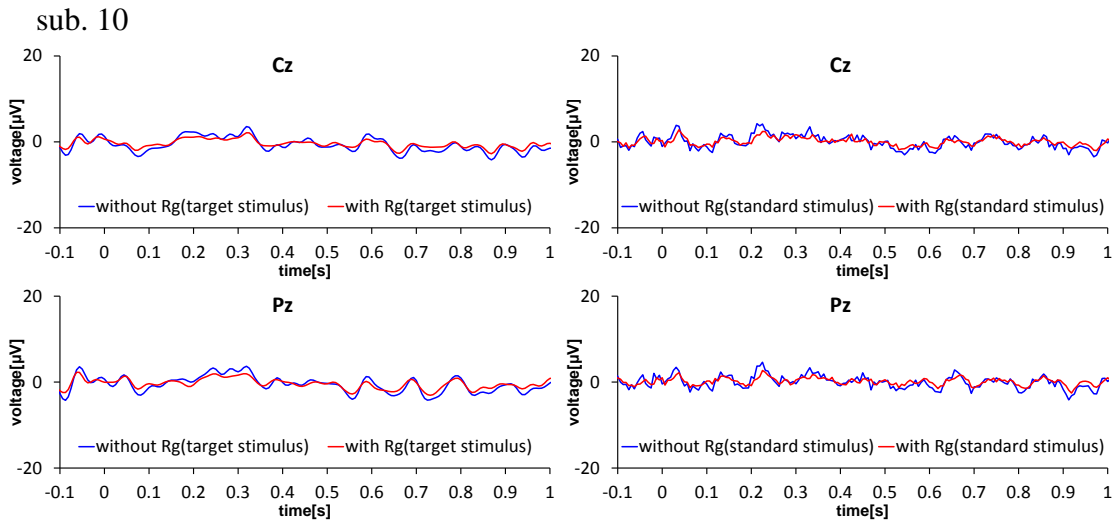
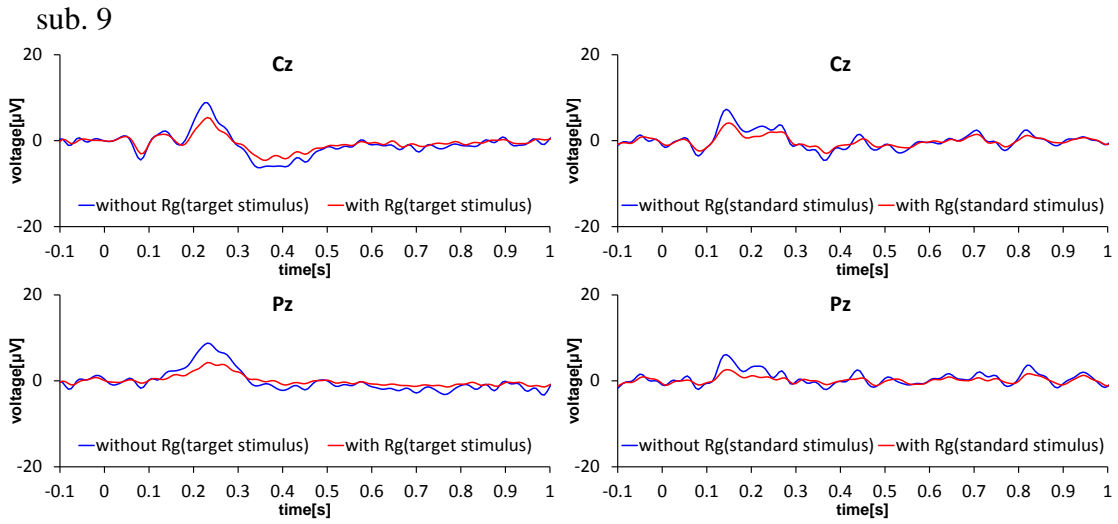
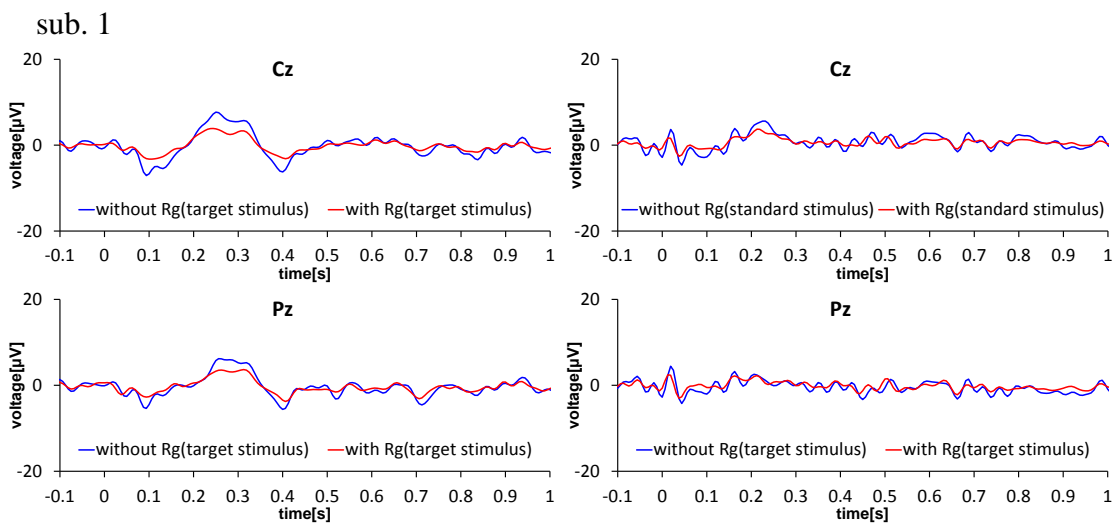
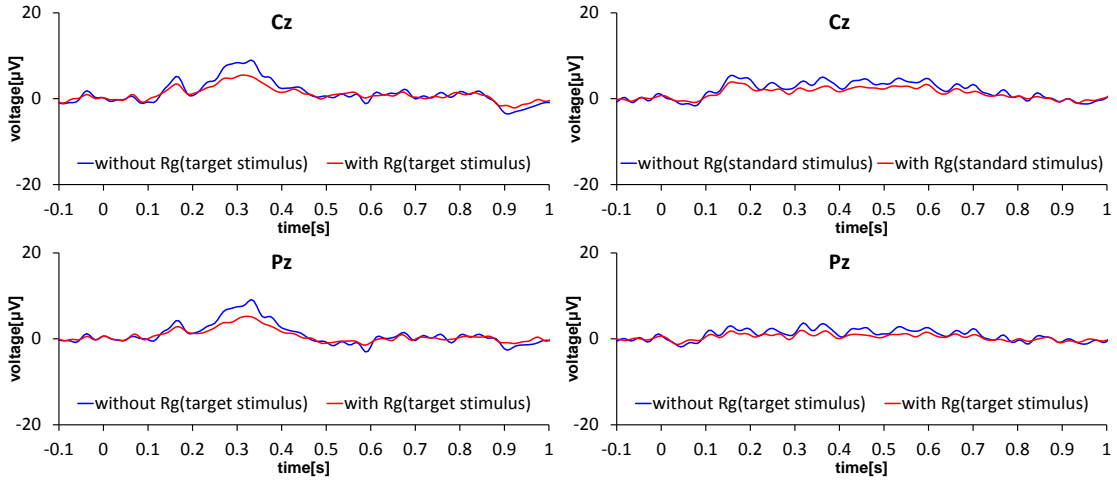


図 3.11 刺激パターン①で計測された各被験者の ERP 波形

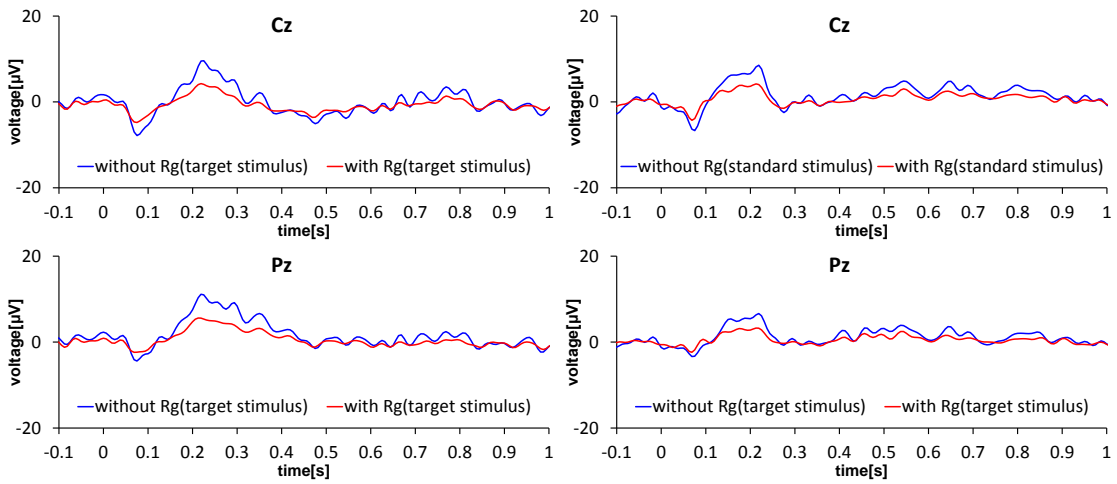




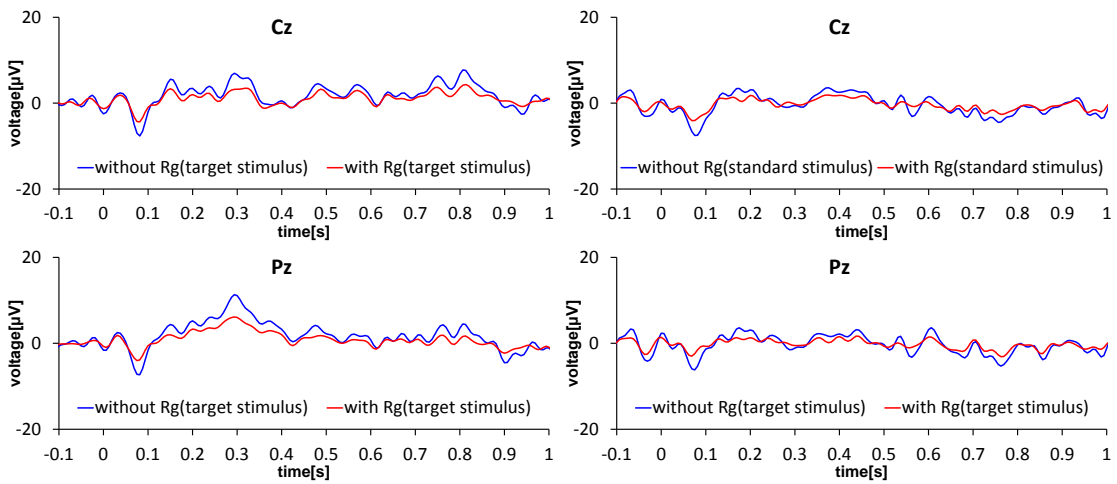
sub. 2



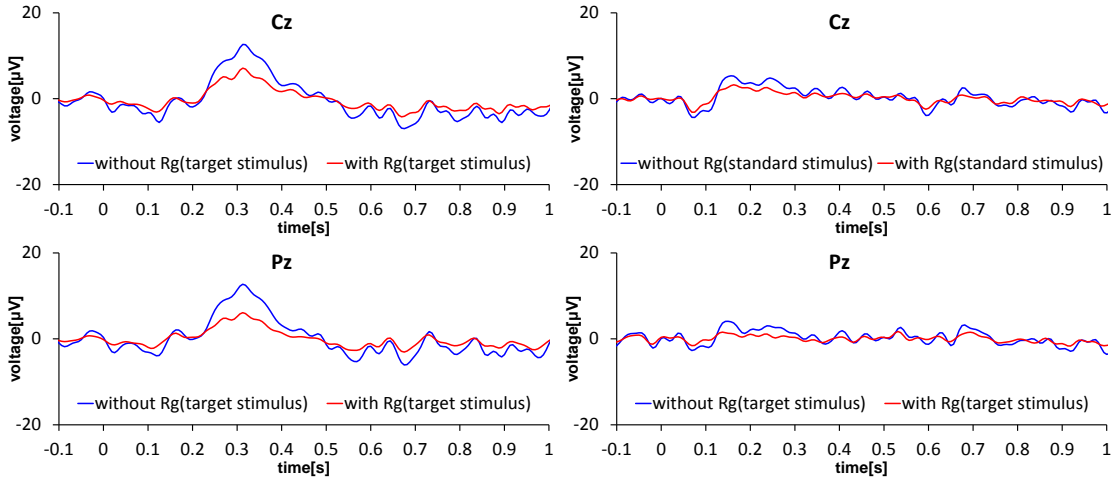
sub. 3



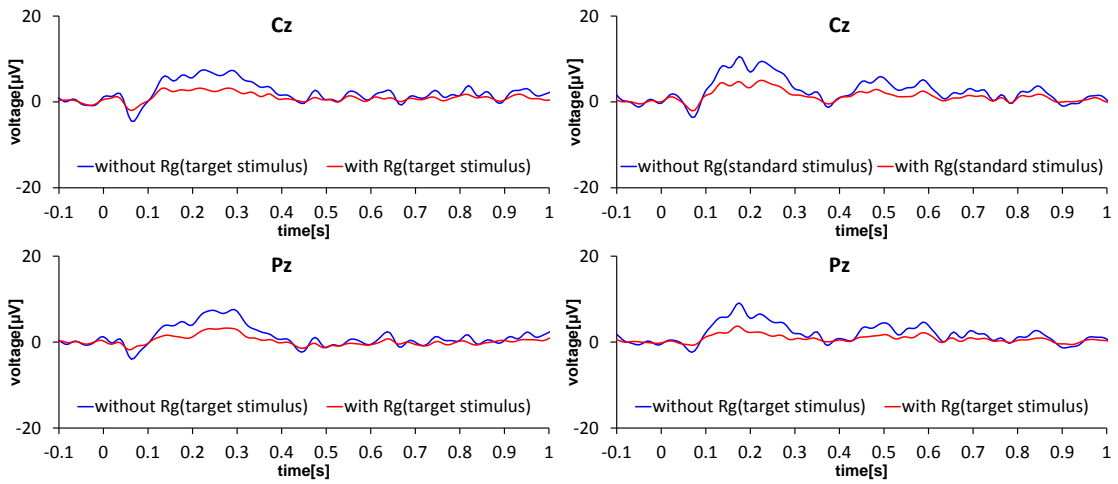
sub. 4



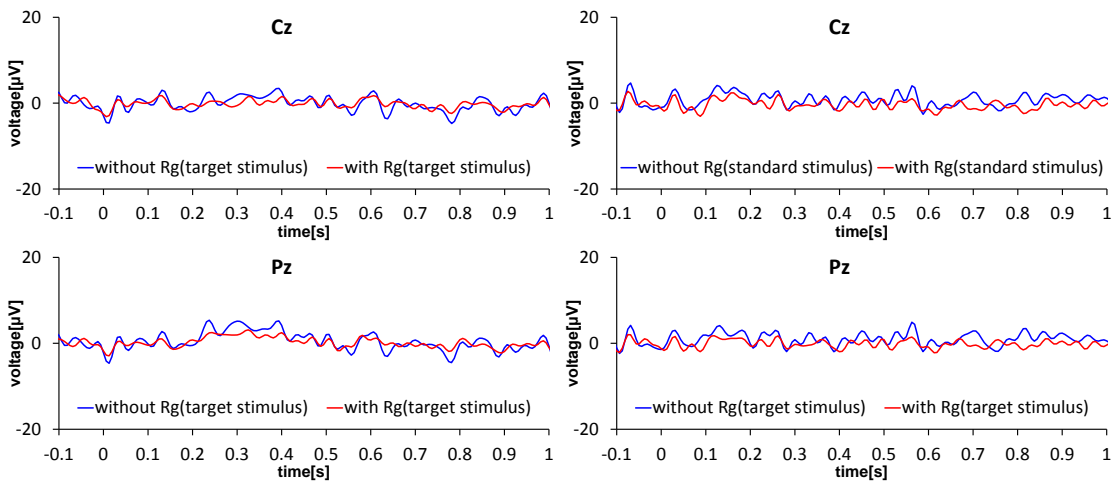
sub. 5



sub. 6



sub. 7



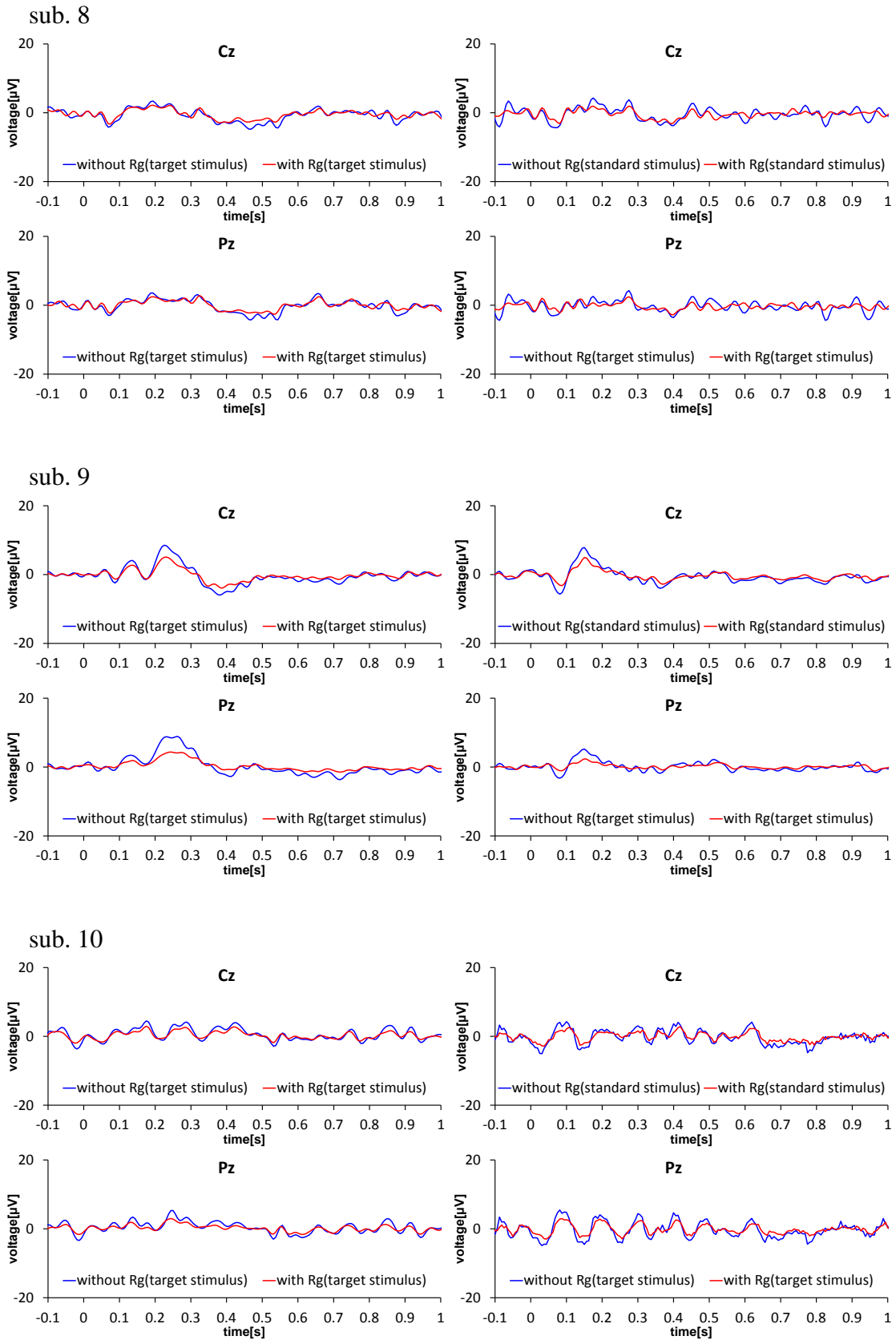


図 3.12 刺激パターン②で計測された各被験者の ERP 波形

ターゲット刺激呈示後 0.25~0.5 s の区間で陽性のピーク値が確認された 6 名の被験者におけるそのピーク値での AR と同様の被験者でスタンダード刺激呈示後 0.25~0.5s の区間の ERP 波形のピーク値で算出した AR の平均値と標準偏差を図 3.13 に示す。この図からターゲット刺激，スタンダード刺激の双方において，ピーク値は減衰しているが，ターゲット刺激のほうが有意に減衰していることが確認される。なお，刺激パターン②で計測された sub. 4 の Pz でのピーク値の AR，及び刺激パターン①と②で計測された sub. 5 の Pz でのピーク値の AR は他の AR に比べてその値が著しく小さく計測システムの不具合であったため，解析対象から除外した。

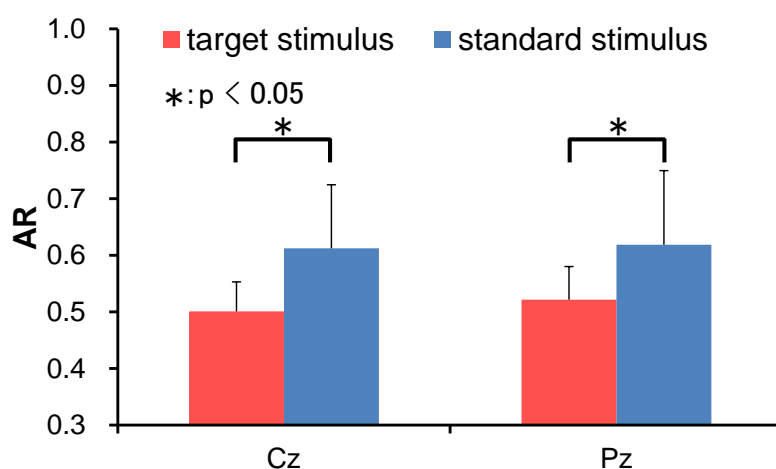


図 3.13 ターゲット刺激とスタンダード刺激での AR の平均値と標準偏差

### 3.5 考察

図 3.11 と図 3.12 に示す ERP 波形において，sub. 1~sub. 6 ではターゲット刺激呈示から 0.25~0.5 s の区間で陽性のピーク値が確認され，このピーク値は P300 であると考えられる。これに対して，スタンダード刺激では刺激呈示後 0.25~0.5 s の区間で陽性のピーク値は見られない。この結果はスタンダード刺激では P300 が誘発されていないことを示唆する。この結果は，音刺激を用いたオドボール課題による P300 誘発に関する先行研究に一致する。そのため，分圧抵抗スイッチング電極による脳波計測においても，問題なく ERP 波形が計測できていると考えられる。ターゲット刺激でも P300 が誘発されない被験者に関しては，被験者が純音で構成される音刺激が刺激強度として不十分であったことが考えられる。

図 3.13 の結果では，P300(ターゲット刺激)で算出される AR は，P300 以外(スタンダード刺激)で算出される AR に対して，Cz, Pz の双方で有意に小さい。本

実験ではグラウンド電極は脳から離れた部位に配置しているため、信号源の位置変化の影響は小さく、Cz, Pz において、同程度に影響していると考えられることができる。つまり、AR の変化は Cz, Pz から信号源までの  $R_b$  の変化によるものであり、この結果は、P300 の信号源は P300 以外の信号源と比較して、Cz, Pz からより遠くにあることを示唆している。また、Cz と Pz において、算出された AR の値は、ターゲット刺激、スタンダード刺激でほぼ同じ大きさである。これは、信号源が 2 つの電極から同程度離れた場所に位置することを示している。本章では信号源は大きさを持たない点電圧源と仮定しているため、この結果から、図 3.14 に示すように、信号源は Cz, Pz を中心とする 2 つの球面の交点に位置すると考えられる。そのため、P300 での信号源が Cz と Pz から遠くに位置するという結果は、図 3.14 で示すように、P300 の信号源は脳深部に位置することを示唆する。3.1 節での記したように、P300 の明確な発生源は未だに特定されていない。しかしながら、頭蓋内電極による研究成果から、海馬、内側側頭葉、内側前頭葉、海馬近傍の側頭葉などの脳深部に発生していることが示唆されている[75–78]。本実験の結果は、これら先行研究の内容に一致することから、AR は信号源に関する位置情報を表しており、信号源が電極から離れるほど小さく、近づくほど大きくなると思われる。

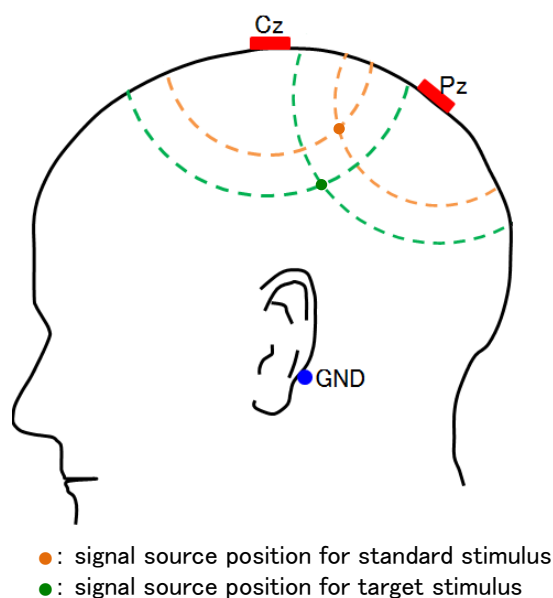


図 3.14 スタンダード刺激とターゲット刺激での信号源位置

### 3.6 3 章まとめ

本章では、抵抗の分圧則を利用した生体信号計測を利用した信号源に関する位置情報の算出理論に関して記した。本章における位置情報とは、 $R_g$  が接続されていない場合に計測される電圧と、 $R_g$  が接続されている場合に計測される電圧から算出される  $AR$  であった。信号源が同じ場所にある状態で  $AR$  を算出するために開発した分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測システムを用いて、検証として実施した P300 の脳信号源の簡易推定の結果では、先行研究で示されている結果と同様に P300 の脳信号源は脳深部に位置することが示唆された。この結果から、分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測で算出される  $AR$  が信号源の位置の情報を表すことが示された。

また、本手法を用いることで、頭皮表面に電位分布を生じされる脳信号源に関しては、1つのグラウンド電極と2つの信号電極の合計3つの体表面電極を頭皮に貼付することで、脳信号源の簡易推定が可能であることが示された。

## 4 分圧抵抗スイッチング電極による 生体内電気信号の信号源推定

本章では、分圧抵抗スイッチング電極による生体内電気信号の信号源推定の推定理論に関して記す。3章で記したように分圧抵抗スイッチング電極では、生体を鳳 - テブナンの法則から導かれる等価電気回路として扱うことで、信号源に関する電圧情報だけでなく、位置情報を同時に取得することが可能である。2章、3章では信号源を点電圧源として考えていたのに対して、本章では正の電位を有する点電圧源と負の電位を有する点電圧からなる大きさを有する信号源が、分圧抵抗スイッチング電極から得られる 2 つの情報から推定されることを確認する。検証として、生体を模倣した水槽内に配置された信号源から生じさせた電気信号を分圧抵抗スイッチング電極で計測することで、その位置を推定できることを示す。

### 4.1 理論

本章での推定理論は単極誘導で体表面電極を利用した生体信号計測を対象としている。図 4.1 に本章での等価電気回路モデルを示す。これは 3 章で示した等価電気回路モデルを改良したものである。ここで  $V_b$  が信号源の等価電圧源、 $R_g$  が分圧抵抗、 $R_m$  が増幅回路の入力抵抗である。 $R_b$  は信号源から信号電極、グラウンド電極までの生体内内部抵抗と各電極での接触抵抗の合計値である。本章では、簡単化のために生体と電極の接触面で発生する接触抵抗は  $R_b$  に含まれていると仮定している。式 1), 2) に  $R_g$  が接続されていない場合に計測される電圧  $V_{out}$  と、 $R_g$  が接続されている場合に計測される電圧  $V'_{out}$  の式を、式 3) に 3 章で示した  $AR$  の式を改めて示す。式 1)~3) から、式 4) として  $R_b$  が算出される。 $AR$ 、 $R_b$  はいずれも信号源に関する位置情報を表す。

これまでと同様に、この等価電気回路モデルにおいて、生体内の導電率は一樣と仮定し、体表面電極を生体に取り付けるために使用する導電ペースト、体表面電極自体、リード線のそれぞれが有する電気抵抗は、 $R_b$ 、 $R_g$  と比較して非常に小さいと考えて無視している。また、電気的スイッチと初段増幅器の入力容量も非常に小さいため、その影響はほとんどないと考えて無視している。3章では考慮したスイッチの内部抵抗に関して、本章では計測システムを改良することで十分に小さいスイッチに変更したため、モデルから除外している。

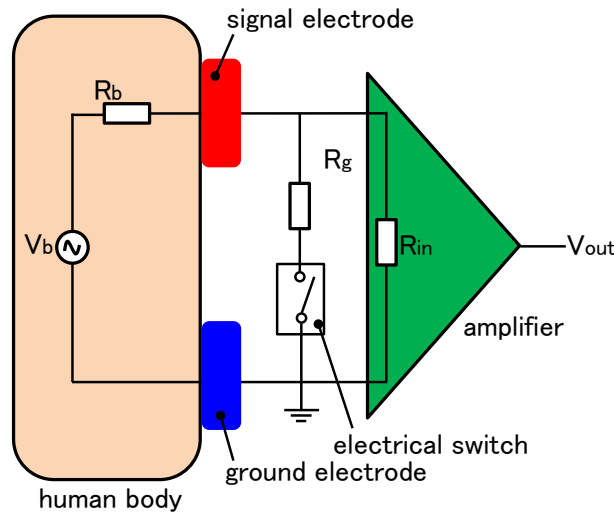


図 4.1 改良した単極誘導での等価電気回路モデル

$$V_{out} = V_b \quad 1)$$

$$V'_{out} = \frac{R_g}{R_b + R_g} V_b \quad 2)$$

$$AR = \frac{V'_{out}}{V_{out}} \quad 3)$$

$$R_b = \left( \frac{V_{out}}{V'_{out}} - 1 \right) R_g \quad 4)$$

ここで信号源を、大きさが同じで極性が異なる 2 つの点電圧源、つまり正の電位  $V_o$  を有する点電圧源(正極)と負の電位  $-V_o$  を有する点電圧源(負極)による電圧双極子( $V_s=2V_o$ )と仮定する。  $V_s$  は図 1.1 で記した電圧源である。この信号源によって生じる体表面電位から  $R_b$  と信号源位置の関係式を導く。まず、生体を導電率が一樣である容積導体として、その内部に正極のみがあると考えると、図 4.2 に示すような正極による電位分布は式 5) に示すラプラス方程式で表すことができる[83]。この式で、 $\varphi$  は容積導体内での任意に位置における電位であり、この式の解の 1 つは式 6) で表される。ここに  $\varphi_r$  は正極から任意の距離  $r$  だけ離れた位置での電位、 $R$  はこの電位の有限領域内に存在する基準までの距離、 $a$  はこの有限領域内で電位の変化を滑らかにするための正值の係数であり容積導体の導電率に関連すると仮定している。すなわち、 $a$  の値が大きい場合には、信号源から離れても電位の減衰は緩やかであるのに対して、 $a$  の値が小さい場合には信号源から離れると電位は急激に減衰する。有限領域端までの距離  $R$  に関して、 $R \gg r$  が成立するため、正極から  $r$  だけ離れた位置での電位は式 7) で表すことが



出来る．また，負極から  $r'$  だけ離れた位置での電位  $\varphi'_{r'}$  は正極の場合と同様に考えることで，式 8) で表すことが出来る．

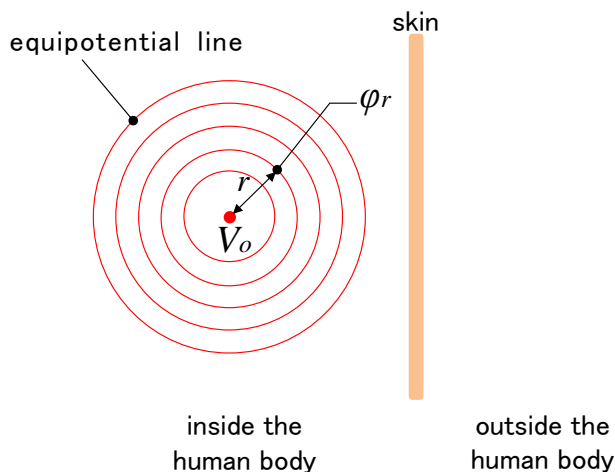


図 4.2 正極による電位分布

$$\nabla^2 \varphi = 0 \quad 5)$$

$$\varphi_r = \frac{a(R-r)}{R(a+r)} V_0 \quad 6)$$

$$\varphi_r = \frac{aV_0}{a+r} \quad 7)$$

$$\varphi'_{r'} = -\frac{aV_0}{a+r'} \quad 8)$$

体表面に信号電極とグラウンド電極の 2 つの電極が取り付けられていると考え，図 4.3 のように正極から信号電極，グラウンド電極までの距離を  $r_{ps}$ ,  $r_{pg}$ ，負極から信号電極，グラウンド電極までの距離を  $r_{ns}$ ,  $r_{ng}$  とすると， $R_g$  が接続されていない場合に計測される電圧  $V_{out}$  は，式 9) としても表すことが出来る．その結果，式 4) と式 9) から， $R_b$  は式 10) でも表すことができる．式 4) で表されるように  $R_b$  は実測値である  $V_{out}$  と  $V'_{out}$  から具体的な数値が算出されるため，式 10) は  $R_b$  が任意の定数であるときに，信号源が存在する曲面の方程式となる．ここで 3 次元直交座標での正極の座標を  $x_p$ ,  $y_p$ ,  $z_p$ ，負極の座標を  $x_n$ ,  $y_n$ ,  $z_n$  とすると，未知数は正極，負極の座標に加えて， $V_0$ ,  $a$  の 8 つであるため，1 個のグラウンド電極に対して 8 個の信号電極，すなわち 9 個の体表面電極から曲面の方程式を算出することで，その交点として信号源位置を推定することが可能となる．

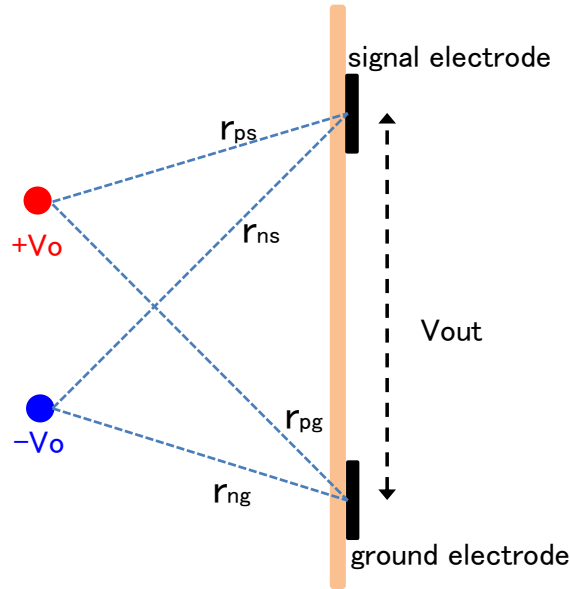


図 4.3 信号源の正極，負極と信号電極とグラウンド電極の位置関係

$$V_{out} = aV_o \left( \frac{1}{a+r_{ps}} - \frac{1}{a+r_{ns}} - \frac{1}{a+r_{pg}} + \frac{1}{a+r_{ng}} \right) \quad 9)$$

$$R_b = \left\{ \frac{aV_o}{V_{out}} \left( \frac{1}{a+r_{ps}} - \frac{1}{a+r_{ns}} - \frac{1}{a+r_{pg}} + \frac{1}{a+r_{ng}} \right) - 1 \right\} R_g \quad 10)$$

ここで分かりやすいように信号源の正極と負極の位置関係が明確で  $x_n=x_p$ ,  $y_n=y_p-10$ ,  $z_n=z_p$  と表すことができ、 $a$  と  $V_o$  が任意の値であると仮定する。そして容積導体内に1つのグラウンド電極と、3つの信号電極(電極1, 電極2, 電極3)が配置されているとする。未知数は  $x_p$ ,  $y_p$ ,  $z_p$  の3つであるため、式10)で表現されるのは、信号源の正極が存在しうる曲面の方程式である。そのため、図4.4に示すように各信号電極から算出される曲面の交点に信号源の正極が位置することになる。なお、図4.4において、3つの信号電極とグラウンド電極の座標、および  $a$ ,  $V_o$  の値は、後述する本章での検証実験で得られる値を適用している。

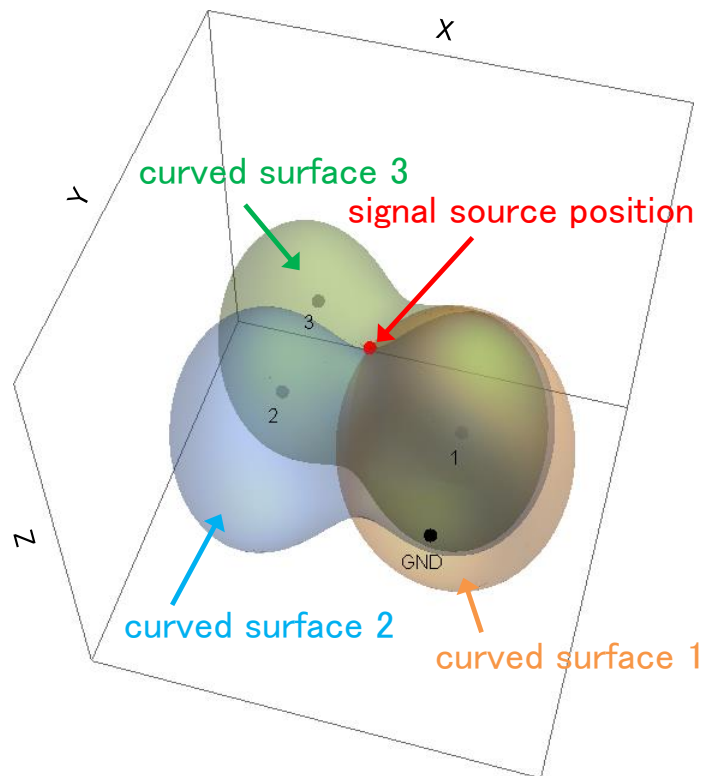


図 4.4 各信号電極で得られた曲面の交点として求められる信号源位置

3 章で開発した分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測システムを改良した新しい計測システムを開発したため、その内容を記す。本システムの主な改良点としては、①分圧抵抗の切り換え周波数の高速化、②サンプリング周波数の高速化、③分圧抵抗スイッチング電極に搭載される電氣的スイッチの高性能化、④A/D 変換器の高性能化、⑤搭載される電極数の増加の 5 つである。この改良は、5 章で詳細を記す分圧抵抗スイッチング電極による心臓信号源の推定を行うために実施したものであり、本計測システムは、分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測システムの 1 つの完成形である。図 4.5 に本計測システムの構成を、図 4.6 にその外観を示す。本システムは大きく分圧抵抗接続部とアナログマルチプレクサから構成される分圧抵抗スイッチング電極、電極で取得された電圧を増幅するための増幅回路、増幅回路で増幅された電圧をデジタルデータに変換する A/D 変換回路、変換されたデジタルデータの PC への送信と分圧抵抗のスイッチングを制御するマイクロプロセッシングユニット(MPU)から構成されている。

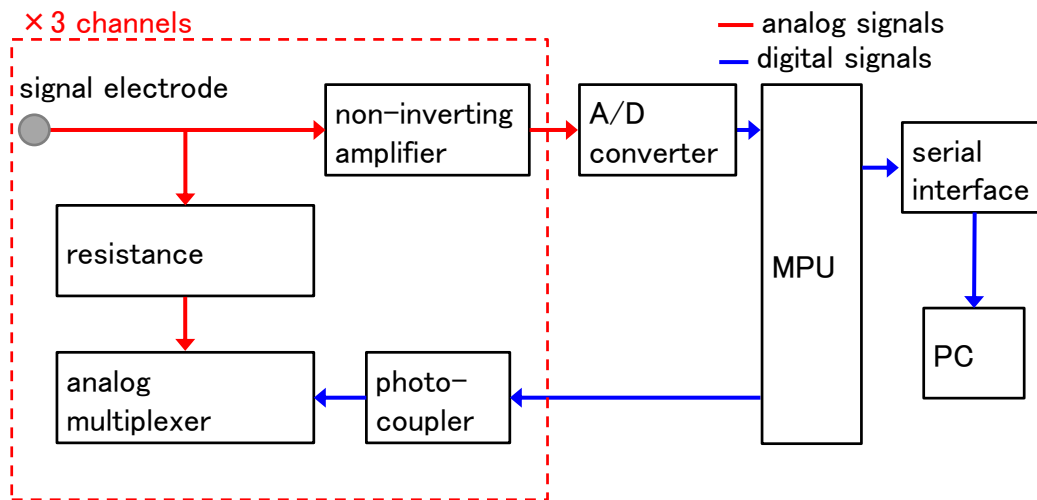


図 4.5 改良した分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測システムの構成

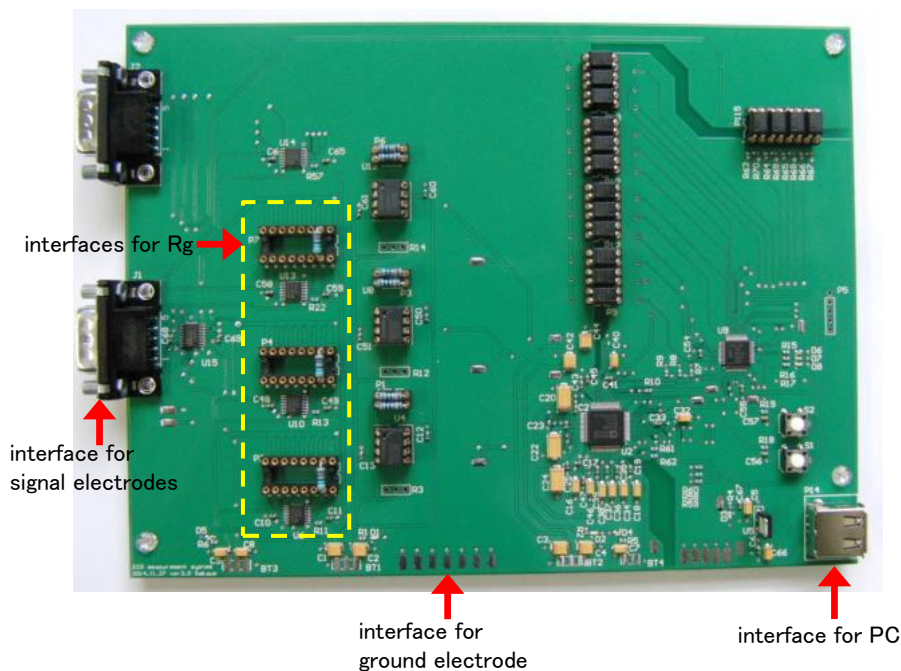


図 4.6 改良した分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測システムの外観

分圧抵抗スイッチング電極は、分圧抵抗接続部とその接続状態を切り換えるための電氣的スイッチとしてアナログマルチプレクサ(ADG708BRUZ, Analog Devices)から構成されており、図 4.7 に示すように増幅回路に接続されている。分圧抵抗接続部は、最大 7 個の異なる値の  $R_g$  を自由に付け替えることが可能で

ある。また、本システムで使用しているアナログマルチプレクサは MPU からの制御信号により最大で 8 通りの接続状態をスイッチングすることが可能である。また、その内部抵抗は 3 章で使用したマルチプレクサのおよそ 1/170 である  $3\Omega$  (typ 値) と非常に小さく、計測結果への影響が無視できる。増幅回路は  $10\text{ T}\Omega$  と非常に大きいオペアンプ(OPA602BP, Analog Devices)による非反転増幅器で構成されている。非反転増幅器の増幅率は帰還抵抗の値を変えることで任意に設定することが可能である。本システムには 3 つの分圧抵抗スイッチング電極と、それぞれに対する増幅回路が搭載されており、最大 3 箇所から生体信号を計測することが可能であり、使用する電極は図 4.7 内に記載されているアナログスイッチ(ADG734BRU, Analog Devices)の ON/OFF で選択することができる。このスイッチの ON 抵抗は、 $2.5\Omega$  (typ 値) と非常に小さいため、計測結果に影響はない。

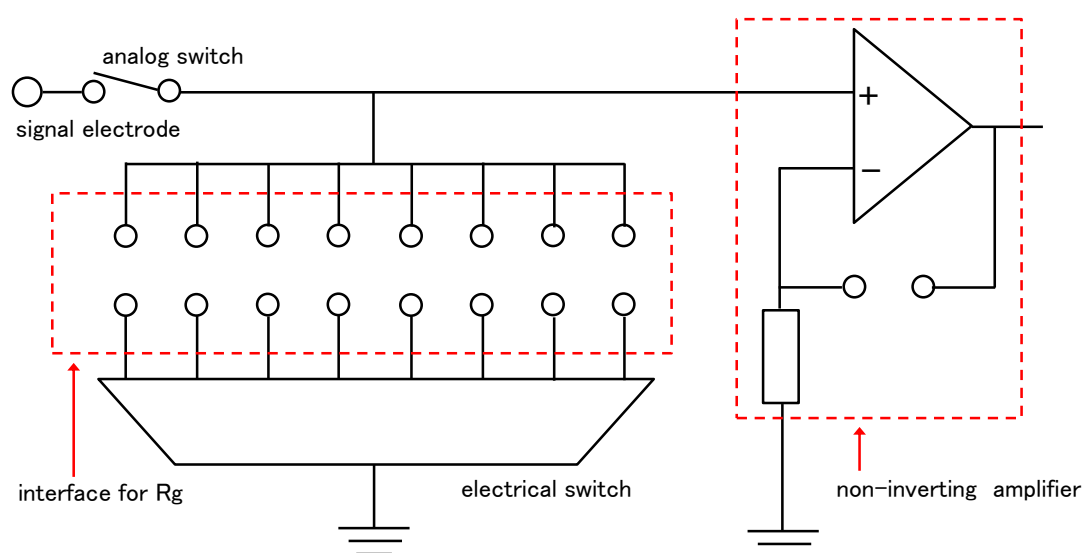


図 4.7 改良した分圧抵抗スイッチング電極と増幅回路の構成

各分圧抵抗スイッチング電極で取得された電圧は増幅回路で増幅後、A/D 変換回路を介してアナログデータからデジタルデータに変換される。この A/D 変換回路は、A/D 変換 IC(AD7656BSTZ, Analog Devices)とその電源回路から構成されており、変換されたデータは SPI 通信を介して、MPU(LPC1114FBD48/301, NXP Semiconductors)に送られる。MPU の役割は A/D 変換 IC から送られてきたデジタルデータのシリアルインターフェイス IC(FT232H, FTDI Chip)を介したリアルタイムでの計測用 PC への送信と、A/D 変換のサンプリング周波数の制御、並びにアナログマルチプレクサを介しての  $R_g$  の接続状態の制御である。シリアルインターフェイス回路は MPU から送信される RS232C 通信プロトコルの通信データ

を USB 通信プロトコルに変換する。また、MPU からアナログマルチプレクサへの制御信号はフォトカプラを介して送られる。これはシステム内でアナログ回路部分とデジタル回路を分離するためである。グラウンドの配線もアナログ回路とデジタル回路で分離して、A/D 変換 IC 直下の 1 点で結線されている。

また、本システムで生体信号を計測し、 $R_b$  を正しく算出するためには、計測される電圧に含まれるノイズの影響を小さくする必要がある。そこで、熱雑音の影響を抑制するために、オペアンプ、AD 変換 IC など、動作中に温度が上昇する部分にはヒートシンクが取り付けられている。また、本システムは全部で 4 つの電源回路から構成されているが、計測される電圧に影響するオペアンプ、マルチプレクサ、A/D 変換 IC 内の AD 変換部に供給される電源は、全てバッテリーから直接供給することでノイズの影響を低減させている。なお、駆動する電源電圧は分圧抵抗スイッチング電極に搭載されている 3 つのオペアンプが  $\pm 9\text{ V}$ 、マルチプレクサが  $\pm 3\text{ V}$ 、A/D 変換 IC の AD 変換部が  $\pm 9\text{ V}$  で、A/D 変換 IC 自体は  $5\text{ V}$  である。また、MPU を含むデジタル回路は計測用 PC の USB から供給される  $5\text{ V}$  で駆動する。

本計測システムで生体信号を計測するフローに関して記す。本システムには 3 つの分圧抵抗スイッチング電極が搭載されており、計測は、ch1 の  $V_{out}$  の計測、ch2 の  $V_{out}$  の計測、ch3 の  $V_{out}$  の計測、計測データの PC への送信、ch1 の  $V'_{out}$  の計測、ch2 の  $V'_{out}$  の計測、ch3 の  $V'_{out}$  の計測、計測データの PC への送信、の順で実施される。各 ch での電圧の計測は、計測する ch のアナログスイッチを ON、マルチプレクサを介して  $R_g$  の接続状態の変更、過渡応答が落ち着くまでのポーリング、A/D 変換によるデータの取得の順で行われる。3 章でのシステムと同様に過渡応答に関しては、被験者毎に実験開始前にその振る舞いを実測することで確認して、その値を基に十分な待ち時間が設定される。水槽実験でも同様であり、実測値から十分な待ち時間を設定している。

## 4.2 水槽を用いた信号源の推定実験

### 4.2.1 実験方法

本推定理論で生体内電気信号の信号源が推定できることを確認するために、生体を模した水槽内に計測のための信号電極とグラウンド電極、並びに信号源としての正極電極と負極電極を配置して、信号源の推定実験を実施した。

水槽はポリプロピレン製であり、その大きさは  $360 \times 510 \times 165\text{ mm}$  である。生体を模倣するために、水槽の底面から  $50\text{ mm}$  の位置までが水道水で満たされている。水槽の底面には直径  $0.5\text{ mm}$  のステンレス電極が水槽内での長さが  $0.8\text{ mm}$

となるように設置されている。その電極間距離は 20 mm であり、図 4.8 に示す配置で 25 本配置されており、中央部に配置されている電極#1～#9 を電圧を計測するための計測電極として使用した。なお、電極#5 は水槽底面の中央に一致する。

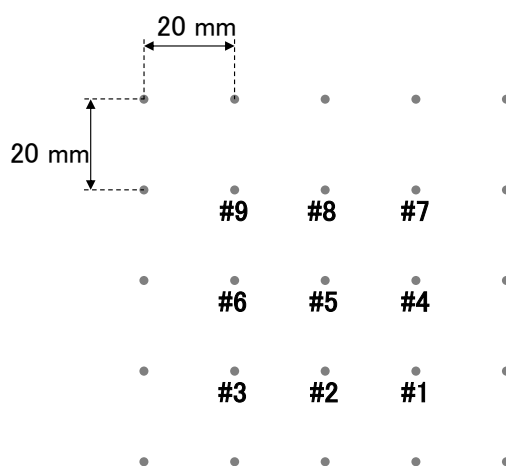


図 4.8 計測電極の配置

図 4.9 に示すような位置関係で水槽内に信号源の正極電極( $V_o$ )と負極電極( $-V_o$ )が配置されている。これらの電極は、直径 0.5 mm、長さ 0.2 mm のステンレス電極で、電極間距離は 10 mm である。正極電極が電極#5 の真上に位置し、正極電極と電極#5 の距離は 12 mm である。この信号源からは信号源電圧として  $\pm 4.5$  V、80 Hz の正弦波が出力される。これらの振幅と周波数は計測される電圧が体表面心電図と同程度になるように振幅の範囲が  $\pm 5$  mV、周波数が 80 Hz となるように調整されている。本実験では図 4.9 に示すような直交座標系を設定し、電極#1 を原点として表 4.1 に示すように各計測電極、信号源電極の座標を設定した。

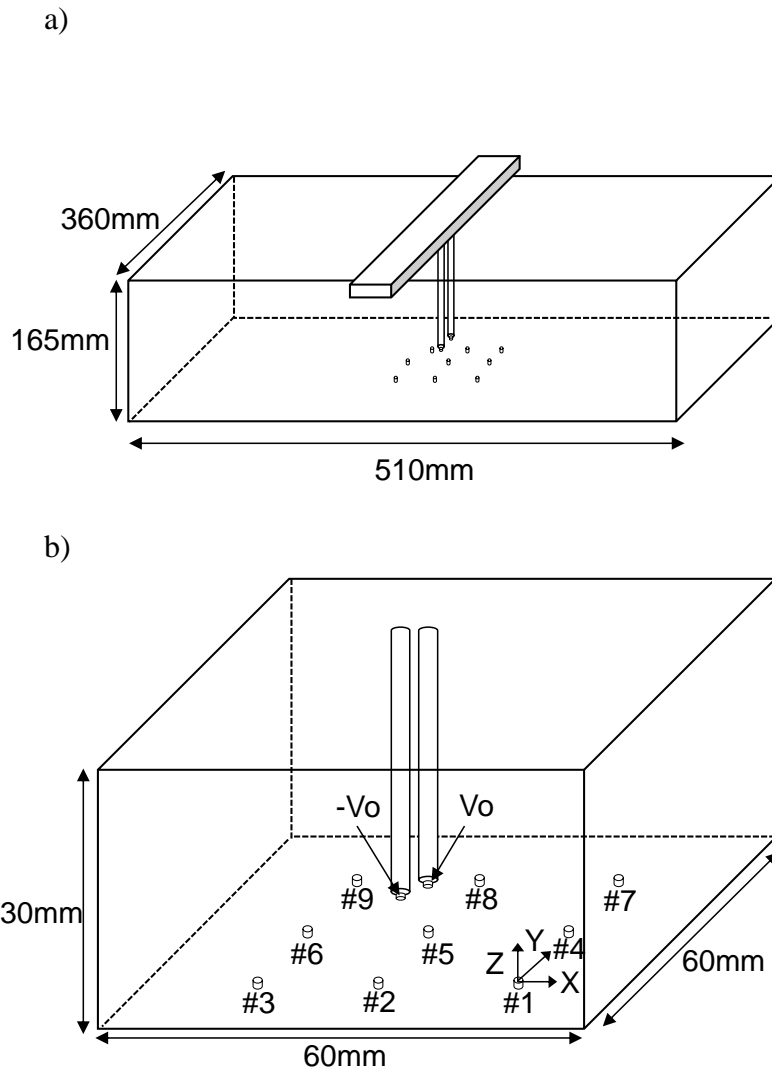


図 4.9 計測電極と信号源電極の位置関係; a) 全体図, b) 電極近傍の拡大図

表 4.1 計測電極と信号源電極の座標[mm]

	X	Y	Z
electrode #1	0	0	0
electrode #2	-20	0	0
electrode #3	-40	0	0
electrode #4	0	20	0
electrode #5	-20	20	0
electrode #6	-40	20	0
electrode #7	0	40	0
electrode #8	-20	40	0
electrode #9	-40	40	0
$V_o$	-20	20	12
$-V_o$	-20	10	12



電極#1 をグラウンド電極，電極#2～#9 を信号電極として，グラウンド電極と各信号電極において信号源から生じる電圧を計測した．計測時間は 240 s，信号増幅率は 47 dB，サンプリング周波数は 1 kHz とした．信号源の位置推定実験を実施するに先立って，すべての計測電極で電圧が減衰される  $R_g$  を確認し，その値を 100 k $\Omega$  とした．本実験では，信号源位置が変化しないため， $R_g$  の接続状態を高速でスイッチングさせる必要はない．そのため， $R_g$  が接続されていない場合での計測と， $R_g$  が接続されている場合での計測を 20 s 間隔で繰り返した．また，電極の周囲に気泡が発生した場合，大きな抵抗成分となり算出される  $R_b$  に影響することで， $R_b$  が信号源の位置情報を反映することが難しくなると考えられるため，計測前に電極周囲の気泡を除去した．計測実験は室温環境下で行い，水槽内の水道水の水温と導電率は，それぞれ 26.9  $^{\circ}\text{C}$ ，125  $\mu\text{S}/\text{cm}$  であった．

## 4.2.2 解析方法

本実験では正極の座標を  $x_p, y_p, z_p$ ，負極の座標を  $x_p, y_p-10, z_p$ ，として，計測された電圧から図 4.4 と同様に正極の推定を行った． $V_o$  は信号源間で発生させている正弦波の振幅から 2.25 V とした．そのため，未知数は正極座標  $x_p, y_p, z_p$  と係数  $a$  の 4 つであり，4 本の連立方程式の解として正極の位置を推定した．

計測された電圧データの解析は実験終了後に実施した．解析手順としては，まず計測回路のオフセット電圧を除去した．このオフセット電圧は実験開始前に計測システムの入力をグラウンドに短絡させた状態で計測された電圧である．その後，240 s の計測データ内で  $R_g$  が接続されている場合と  $R_g$  が接続されていない場合の区間において，分極電圧による基線の変動が小さい 5 s のデータを抽出し，増幅率を除去することで実際の計測電圧に変換した．このデータに対して線形回帰を行うことで分極電圧による基線の変動を除去した．信号周波数以外の帯域に混入するノイズ成分を除去するために，70～90 Hz のバンドパスフィルタによる信号処理を行った後， $R_g$  が接続されている場合のピーク値と  $R_g$  が接続されていない場合のピーク値の平均値を，それぞれ  $V_{out}, V'_{out}$  として，式 10) に示す方程式を導き，信号源を推定した．なお，式 10) は非線形連立方程式であるため，複数の解が算出される．そのため，水槽内における信号源電極の配置と係数  $a$  の定義から，式 11)～14) の範囲となる解を交点とした．

$$-200 < x < 0 \quad 11)$$

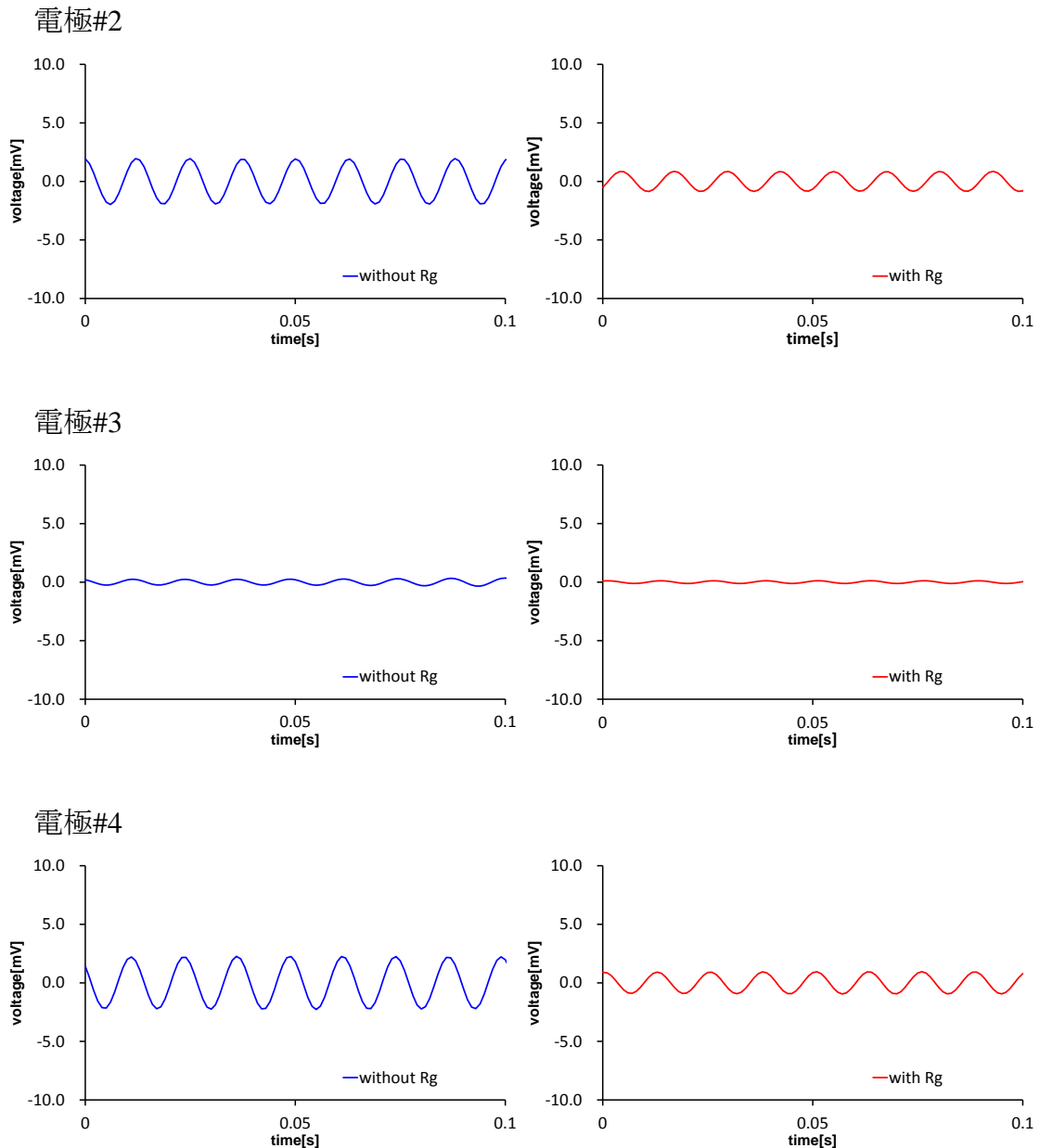
$$0 < y < 275 \quad 12)$$

$$0 < z < 40 \quad 13)$$

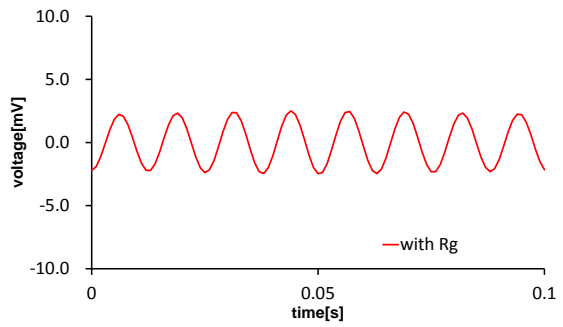
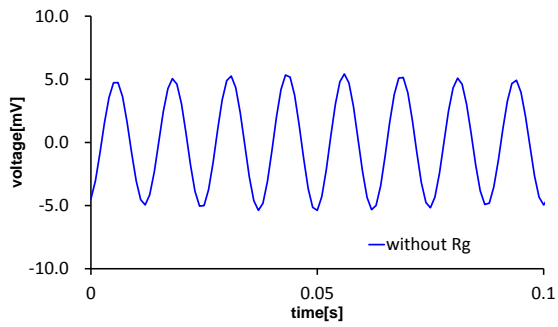
$$0 < a \quad 14)$$

### 4.3 実験結果

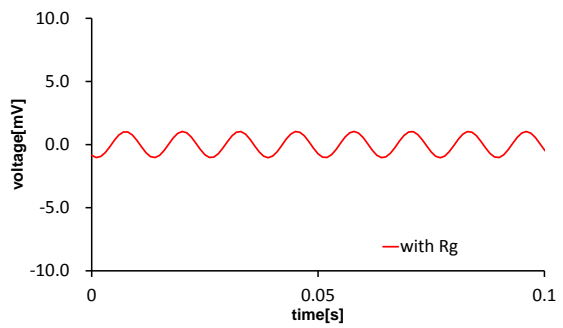
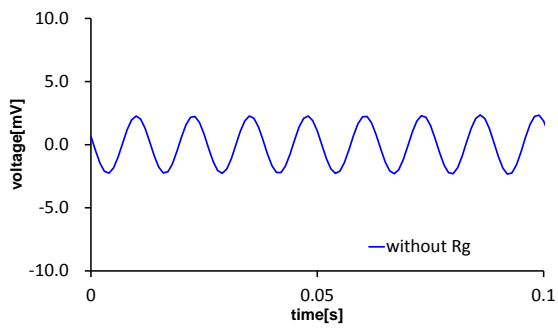
図 4.10 に各信号電極で計測された電圧の信号処理後の波形の一例を示す。電極#3 において、計測される電圧は他の電極で計測される波形と比較すると著しく小さいことが確認される。電極#2~#9 において、 $R_g$  を接続した場合に振幅は減衰している。



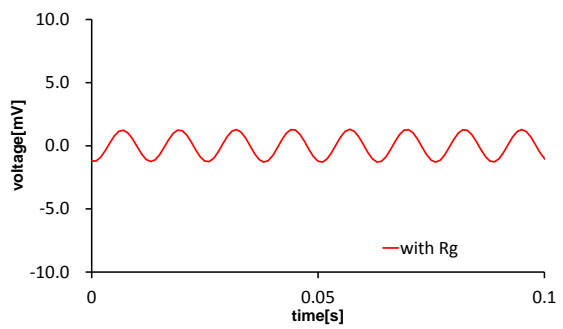
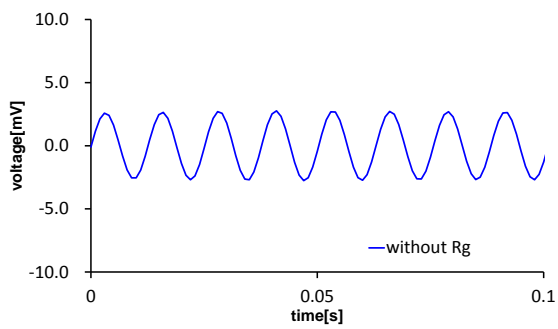
電極#5



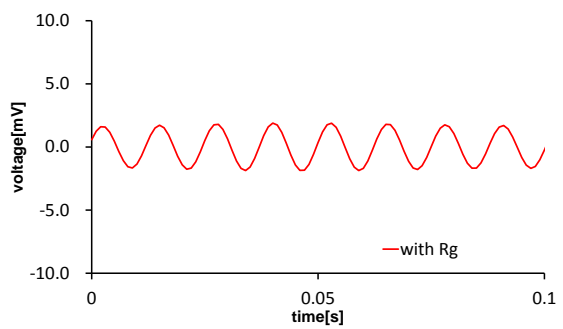
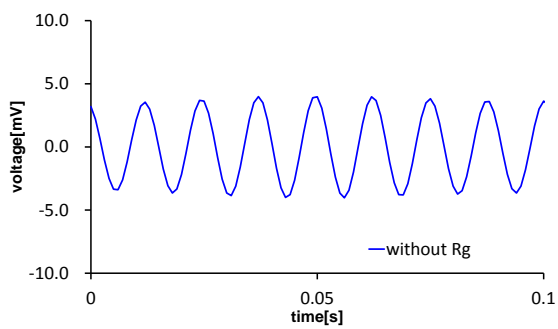
電極#6



電極#7



電極#8



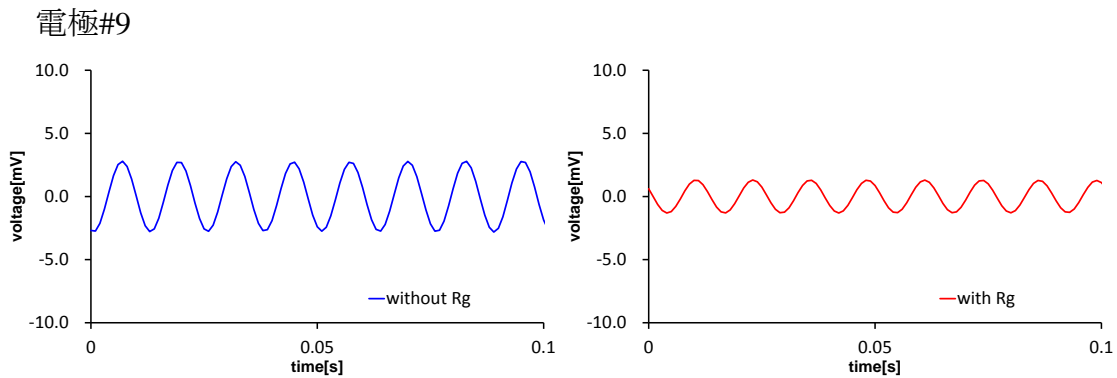


図 4.10 電極#2～#9 で計測された電圧波形(信号処理後)

図 4.11 に電極#2～#9 での振幅のピーク値から求めた  $V_{out}$  と  $V'_{out}$  から算出された  $AR$  の値を示す. この結果において,  $AR$  は電極#5～#9 でほぼ同じ大きさであり, 電極#2～#4 での  $AR$  は電極#5～#9 と比較して小さいことが確認される.

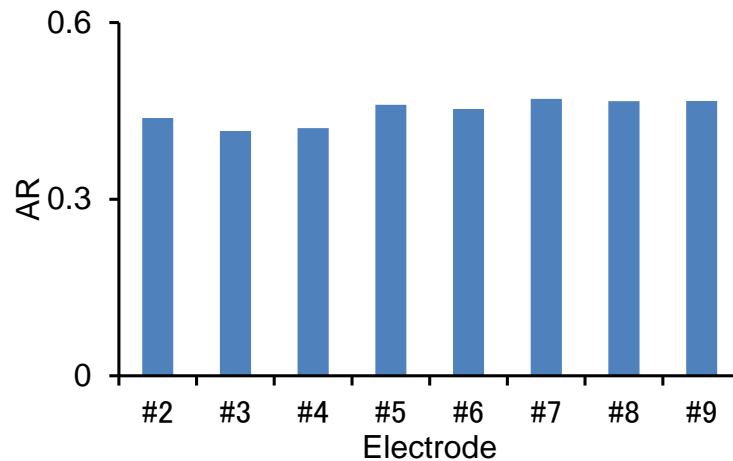


図 4.11 電極#2～#9 で算出された  $AR$  の値

図 4.12 に電極#2～#9 において, 算出された  $R_b$  の値を示す. この結果において, 電極#5～#9 での  $R_b$  はほぼ同じ大きさであり, 電極#2～#4 の  $R_b$  は電極#5～#9 での  $R_b$  よりも大きいことが確認される. また, 電極#4 と電極#6 は信号源電極との位置関係が同じであるにもかかわらず,  $R_b$  の値が異なっている.

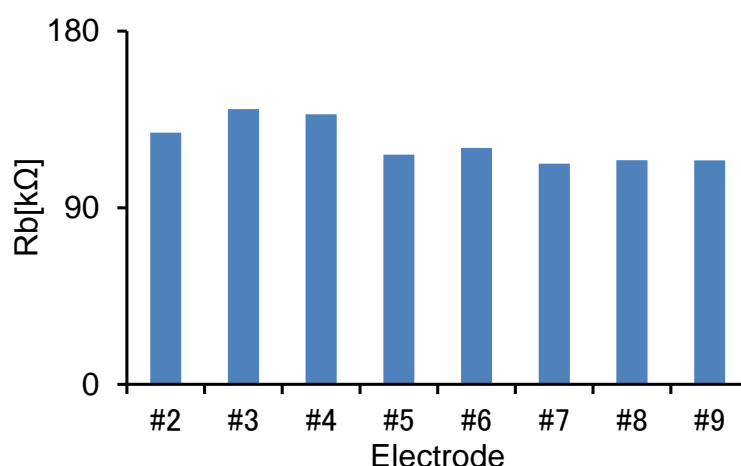


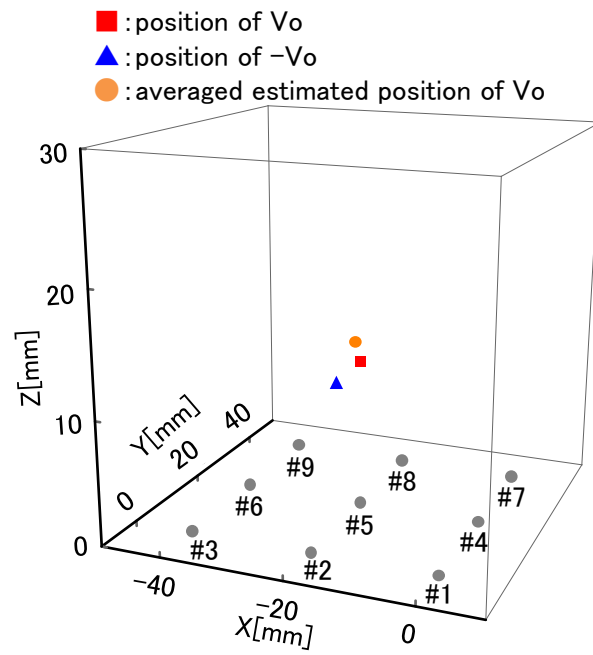
図 4.12 電極#2～#9 で算出された  $R_b$  の値

表 4.2 に信号源の正極電極側に位置する電極#4～#9 の 6 つの信号電極を組み合わせることで合計 15 通りの電極配置で推定した  $x_p$ ,  $y_p$ ,  $z_p$ ,  $a$  の推定値を, 図 4.13 に推定された正極位置の平均値と実際の正極電極, 負極電極との位置関係を示す. この図において, 1 通りだけ, 電極の組合せによって, 解が得られない場合があるが, その組み合わせを除くと実際の正極電極の位置が推定されており, 実際の位置と推定された平均位置との誤差は, X 軸方向で-0.5 mm, Y 軸方向で-1.1 mm, Z 軸方向で+1.8 mm であり, 最大推定誤差は電極#4, #6, #8, #9 の組合せの場合に, Z 軸方向で+2.6 mm である.

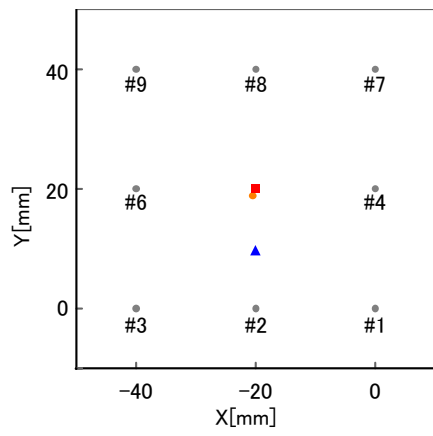
表 4.2 電極の組合せと推定値

combination of electrode	a	X	Y	Z
#4, #5, #6, #7	0.0102	-20.3	18.9	13.6
#4, #5, #6, #8	0.0102	-20.3	18.9	13.6
#4, #5, #6, #9	0.0102	-20.3	19.1	13.5
#4, #5, #7, #8	0.0102	-20.4	18.9	13.6
#4, #5, #7, #9	0.0104	-20.5	18.8	13.8
#4, #5, #8, #9	0.0105	-20.6	18.7	13.8
#4, #6, #7, #8	0.0102	-20.3	19.0	13.5
#4, #6, #7, #9	-	-	-	-
#4, #6, #8, #9	0.0108	-20.3	18.9	14.6
#4, #7, #8, #9	0.0106	-20.5	18.8	14.0
#5, #6, #7, #8	0.0102	-20.3	19.0	13.6
#5, #6, #7, #9	0.0102	-20.5	19.1	13.5
#5, #6, #8, #9	0.0102	-21.5	19.3	13.2
#5, #7, #8, #9	0.0105	-20.5	18.7	13.9
#6, #7, #8, #9	0.0107	-20.5	18.9	14.4
Average	0.0104	-20.5	18.9	13.8
S.D.	0.0002	0.3	0.2	0.4

a)



b)



c)

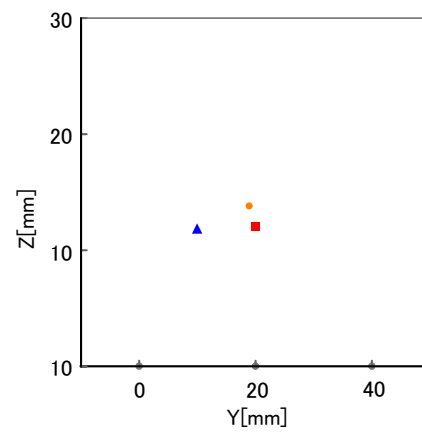


図 4.13 信号源位置の推定結果; a) 3次元表示, b) XY 平面, c) YZ 平面

## 4.4 考察

図 4.10 に示す各信号電極における信号処理後の計測波形から、 $R_g$  を接続することで振幅が減衰していることが確認され、この結果は分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測の計測理論に一致する。この結果から、本章で開発した分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測システムで生体を模した水槽内に発生された正弦波信号を正しく計測できていると考えられる。

電極#3 において、電圧波形の振幅が他の電極と比べて著しく小さくなっているのは、本実験での信号源電極と計測電極の位置関係において、信号電極の正極と負極が、共に信号電極とグラウンド電極の垂直二等分線近傍に位置することが理由である。このような位置関係となる時、正極、負極から信号電極、グラウンド電極までの距離は等しくなるため、正極、負極によって信号電極とグラウンド電極に生じる電位の大きさも等しくなる。全ての電極が取り付け誤差や電極の寸法公差がない状態で配置されている場合には、電極#3 では電圧は計測されないが、これらの誤差をなくすことは難しい。これらのことから電極#3 で計測される電圧は他の電極で計測されるものと比較して、著しく小さくなっている。この結果は、4.1 節で示したラプラス方程式の解として求められた信号源による電位分布の理論に一致するため妥当な結果である。

図 4.11 と図 4.12 に示される  $AR$  と  $R_b$  の結果において、電極#5～#9 での  $AR$ 、 $R_b$  の大きさはほぼ同じである。 $AR$  と  $R_b$  は共に信号源と計測電極の位置関係を表すことから、この結果は、水槽実験における信号源と電極#5～#9 の位置の違いによる  $R_b$  の変化が小さいことを示唆している。また、信号源との位置関係が同じであるにも関わらず、電極#4 と電極#6 での  $R_b$  が異なる理由としては、各電極の取り付け誤差、電極の寸法公差、電極の表面状態などが  $R_b$  に影響していることが考えられる。

表 4.2 と図 4.13 に示す信号源位置の推定結果から、推定された値の平均値と実際の位置の誤差は最大で+1.8 mm、各電極の組合せにおいて算出される推定値と実際の位置の最大誤差は+2.6 mm である。15 通りの電極の組合せ中に 1 通りだけ信号源を推定出来ない場合があるが、それを除くと正極位置が推定されていることから、本推定理論は妥当であると考えられる。電極#4、#6、#7、#9 の組合せでは、4 本の連立方程式は実数解をもたない、すなわち信号源位置が推定されない。この電極配置では信号源の正極と負極は電極#4 と電極#6、並びに電極#7 と電極#9 の垂直二等分線上に位置する。この場合、4 つの曲面の交点は電極#4 と電極#6、並びに電極#7 と電極#9 で算出される  $R_b$  が一致するときのみ、存在する。そのため、電極の状態によって生じている  $R_b$  のばらつきによって、この組み合わせでは解が求まらないと考えられる。

推定された係数  $a$  の値は、ほぼ一定の値である。本推定理論では、 $a$  は導電率に関する係数であり、本実験では水槽内の導電率は一様であることから、この値が導電率を反映していると考えられる。 $a$  の値と導電率の関係についての詳細な検討は、今後の研究で実施する。

## 4.5 4 章まとめ

本章では分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測によって得られる信号源に関する電圧情報と位置情報を使用した信号源の推定理論を示した。この推定理論では、正極と負極からなる大きさを有する信号源によって、体表面に生じる電位分布の理論式をラプラス方程式から導き、これと分圧抵抗スイッチング電極によって算出される  $R_b$  を用いることで信号源が推定される。検証として実施した生体を模倣した水槽内に配置した信号源位置の推定実験において、信号源位置を推定できたことから本推定理論の妥当性が示された。

本推定理論に関して課題としては、水槽と生体の違いが推定結果に及ぶ影響の検討、係数  $a$  と導電率の関係を明確にすることに加えて、信号源に対する電極配置を考慮することが挙げられる。図 4.10 に示す結果のように、信号源が信号電極とグラウンド電極の垂直二等分線上にある場合、計測電圧が著しく小さくなる。この場合、計測電圧に対するノイズの影響が大きくなり、その結果、 $AR$  や  $R_b$  の算出精度が低下する可能性がある。そのため、グラウンド電極、信号電極の最適な配置を検討する必要がある。



## 5 分圧抵抗スイッチング電極による

### 心臓信号源の推定

本章では、分圧抵抗スイッチング電極による生体内電気信号の信号源推定理論の生体への適用例として、体表面心電図を用いた心臓信号源の推定に関して記す。ここでは、これまでに確認してきた内容を含めて、体表面心電図から算出される生体内内部抵抗に対する電極と心臓の位置関係の影響、並びに推定された心臓信号源の位置を心臓の電気生理学の知見と比較することで、その妥当性を示す。

#### 5.1 心臓電気活動

本節では、本章で分圧抵抗スイッチング電極による生体内電気信号の信号源推定の対象となる心臓信号源を生じさせる心臓電気活動に関して記す。

心臓電気活動は、右心房の上部にある洞結節で電気的な興奮が生じることから始まる。洞結節で始まった興奮は、まず心房内で伝搬されることで、心房が収縮する。心房内を伝搬された興奮は心房と心室の間に存在する房室結節を介してヒス束、右脚・左脚、プルキンエ繊維の順で伝搬されることで、心室全体が収縮することで全身に血液が送り出される。このように洞結節から始まり、心室全体へと伝搬されていく電気的な興奮伝搬を体表面電極で計測したものが心電図波形である。心電図波形に現れる特徴的な波形には名称があり、興奮伝搬の順に従い、心房での脱分極を反映する P 波、心室での脱分極を反映する Q 波、R 波、S 波、心室の再分極を反映する T 波である。中でも R 波は左心室から大動脈に血液が送り出されるタイミングであり、大きな振幅として確認される[69]。本章では、この R 波を対象として心臓信号源を推定する。

本章で実施する体表面心電図波形による心臓信号源の推定は、この電気的な興奮の発生源を推定することである。1 章で記したように心臓信号源の推定を行うためには、この心臓内を伝搬される電気的な興奮を何らかの電気モデルに置き換える必要がある。ここでは、4 章の水槽実験のように電気的な興奮を大きさが等しく、極性が異なる電圧双極子と考え、電気的な興奮の伝搬は、この電圧双極子が心臓内を移動することによって発生していると仮定する。

## 5.2 心臓信号源の推定実験

### 5.2.1 実験方法

本章では健常成人男性 1 名(30 歳)を被験者として,分圧抵抗スイッチング電極によって計測された体表面心電図を用いた心臓信号源の推定実験を実施した.本実験では体表面心電図から心臓信号源を推定するため,被験者に心臓疾患の病歴がないことを確認した.本実験では被験者に対して十分なインフォームドコンセントを行ったのち,被験者の同意を得てから実施した.なお,本実験の被験者は著者である.

本実験では 4 章で記した単極誘導を対象とした等価電気回路モデルによって心臓信号源の推定を行った.本実験における電極の配置位置を図 5.1 に示す.本推定理論で信号源位置を推定するためには,1 つのグラウンド電極と 8 つの信号電極が必要となる.12 誘導心電図では,グラウンド電極は心臓電気活動の影響を受けないように心臓から十分に離れた位置である右足足首に設置される.しかしながら,本推定理論では,信号源とグラウンド電極間の生体内内部抵抗を取得するために,グラウンド電極も心臓電気活動の影響をうける場所に設置する必要がある.そのため,グラウンド電極は胸骨下端から,30 mm の位置で正中線近傍に配置した.信号電極に関しては 12 誘導心電図での胸部誘導における V1, V2, V3, V4, V5, V6 と,第 2 肋間における V2 と同じ位置を#1,第 3 肋間における V2 と同じ位置を#2,第 3 肋間における V4 と同じ位置を#3 として,合計 9 箇所配置した.本推定理論では,体表面に取り付けた電極の 3 次位置情報が必要となるため,磁気センサ式 3 次元形状取得システム(3D デジタイジングシステム,メロンテクノス)を用いて電極座標を取得した.本システムを用いた測定系の原点は上半身の中心部近傍とし,図 5.1 に示すように座標軸を設定した.実際に計測された電極の座標は表 5.1 に示す.また,同じく 3 次元形状取得システムで,胸部の輪郭を計測した.

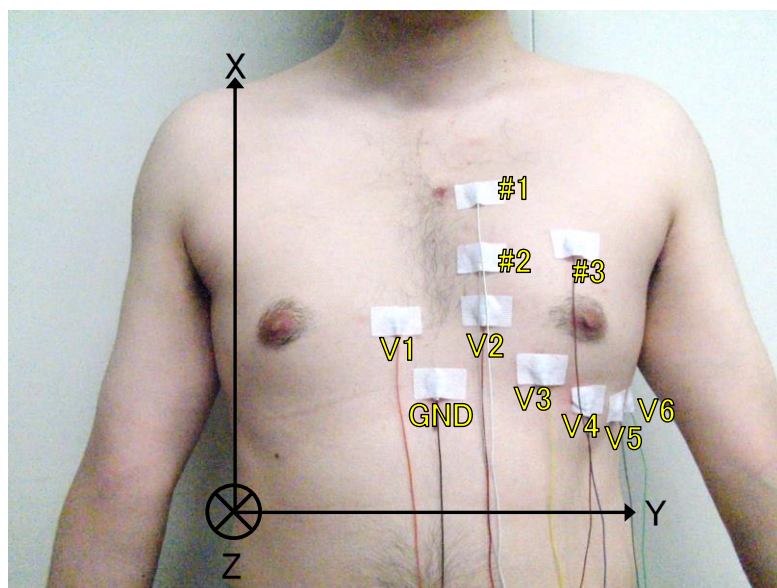


図 5.1 信号電極とグラウンド電極の配置位置

表 5.1 信号電極とグラウンド電極の位置座標

electrode	X	Y	Z
#1	7.6	5.8	-6.6
#2	2.6	5.8	-7.2
#3	3.6	11.0	-5.6
V1	-1.8	-2.0	-8.2
V2	-1.0	6.2	-7.2
V3	-5.1	8.9	-6.0
V4	-6.9	11.1	-3.7
V5	-7.2	13.3	0.3
V6	-6.6	13.9	3.9
GND	-7.9	1.0	-8.4

体表面電極は医療用皿電極(AP-C010-15, フタミ ME)を用いて, アルコールを染み込ませた脱脂綿と皮膚前処理剤(スキンピュア, 日本光電)を用いて, 十分に前処理を行ったのち導電性ペースト(Ten 20 EEG Conductive Paste, Weaver and Company)を用いて被験者の皮膚表面に取り付けた. 電極ペーストが皮膚に十分になじみ生体と電極の接触面で発生する接触抵抗が安定するように電極配置から 1 時間後に心電図の計測実験を行った.

本実験は単極誘導で実施しているため, 商用電源ノイズの混入を防ぐために, シールドルーム内で実施した. 心電図の計測実験中, 被験者の姿勢は安静座位とした. 心電図の計測は, 4 章で記した分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測システムで行い, 本システムは最大 3 箇所からの生体信号を計測するこ

とが可能であるため、1回の計測時間を240 sとして、3回に分けて心電図の計測した。1回目の計測ではV2, V3, V4の心電図波形を、2回目の計測ではV5, V6, V1での心電図波形を、3回目の計測では#1, #2, #3の心電図波形を計測した。信号の増幅率は57 dB, サンプルング周波数は335 Hzである。

心臓信号源の位置推定実験に先立って、計測システムを用いて被験者の心電図波形を計測し、その振幅を適切に減衰させることができる値として $R_g$ は2.2 k $\Omega$ とした。また、心活動に伴って心臓内を移動する心臓信号源に対して、信号源が同じ位置にある状態で $R_g$ が接続されていない場合と、 $R_g$ が接続されている場合の心電図を計測するために $R_g$ の接続状態を高速で切り換えた。心電図波形の周波数帯域は0.05~100 Hzであることから、切り換え周波数を667 Hzとした[69]。

## 5.2.2 解析方法

PCに取り込まれた計測データの解析は、計測実験終了後に実施した。まず、計測システムのオフセット電圧を除去した。このオフセット電圧は、実験開始前に計測システムの入力をグラウンドに短絡させた状態で計測された電圧である。その後、 $R_g$ が接続されている場合と $R_g$ が接続されていない場合のそれぞれの計測データで分極電圧による基線の変動が少ない24.5 s間のデータを抽出した。このデータに対して線形回帰を行うことで分極電圧による基線の変動を除去した。その後、これらのデータに対して各信号電極でのR波のピーク値を基準として、1拍ごとの心電図波形に分割した。抽出区間は、心電図波形の特徴点であるP波の始点から、T波の終点を含む、およそ0.7 s間とした。

本実験では、 $R_g$ を高速スイッチングしているが、図5.2に示すように $V_{out}$ と $V'_{out}$ の計測には、およそ1.5 msの遅延時間が発生する。そこで心臓信号源の同時性を維持するために $V'_{out}$ を補正した。具体的には、 $R_g$ が接続されていない状態で任意の時間T msで計測された電圧を $V_{out}(T)$ 、1.5 ms後に $R_g$ が接続された状態で計測された電圧を $V'_{out}(T+1.5)$ とする。サンプルング周波数が335 Hzであるため、 $V'_{out}(T+1.5)$ の1つ前のデータは $V'_{out}(T-1.5)$ で表される。これら2つのデータ間を線形補間することによって、 $V'_{out}(T)$ を算出した。

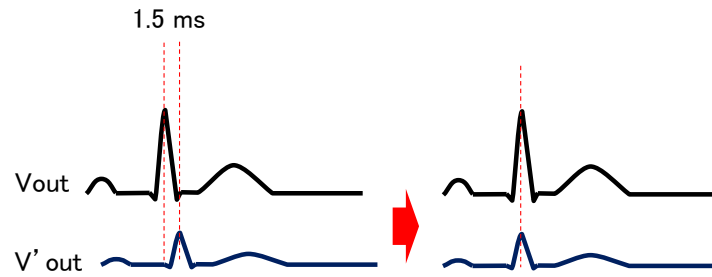


図 5.2  $V_{out}$  と  $V'_{out}$  に発生する遅延とその補正

計測値に含まれるホワイトノイズの影響するため、10 拍分の心電図波形の加算平均を行った。この加算平均心電図に対して、0~0.01 s 間の平均値を心電図の基線として、 $R_g$  が接続されている場合と、 $R_g$  が接続されていない場合の R 波ピーク値に対して増幅率を除去して実際の体表面心電図の電圧に変換した値をそれぞれ  $V_{out}$ ,  $V'_{out}$  として  $R_b$  を算出した。そして、4 章に示す式 10) を用いて R 波の心臓信号源が存在する曲面の方程式を取得した。本章では、推定する未知数として、心臓信号源の正極の位置座標を  $x_p$ ,  $y_p$ ,  $z_p$ , 負極の位置座標を  $x_n$ ,  $y_n$ ,  $z_n$ , 心臓信号源の電圧の大きさを  $V_o$ , 導電率に関する係数を  $a$  とした。そのため、8 本の連立方程式の解をニュートン法によって算出した。

ニュートン法では初期値によって、得られる解が異なる場合がある。そこで、初期値の探索範囲を設定し、その範囲において、式 1) に示す評価関数が一定値に収束した場合、もしくは反復計算回数の上限に到達したときの値を解の候補とした。式 1) において、 $R_{bcal}$  は連立方程式から算出される抵抗値であり、 $R_{bmeas}$  は、実測値から算出される抵抗値である。収束条件は  $S < 25$ , 反復計算回数の上限は 50 回とした。本実験では、電極の配置から  $x_p$ ,  $y_p$ ,  $z_p$ ,  $x_n$ ,  $y_n$ ,  $z_n$  の初期値の探索範囲を式 2)~式 4) として、探索範囲の最小値から 2 ずつ値を変動させた。式 5) に示す係数  $a$  の探索範囲は、水槽実験の結果に基づいて設定し、式 6) に示す  $V_o$  の探索範囲は実験的に求めた。これらの値は探索範囲の最小値から 0.2 ずつ値を変動させた。算出された解の候補の内、式 7)~式 10) に示す電極の配置と  $a$  の定義から求まる解領域内で式 1) に示す評価関数を最小とする組合せを最適解とした。

$$S = \sum_{n=1}^8 (R_{bmeas_n} - R_{bcal_n})^2 \quad 1)$$

$$-8 < x_p, x_n < 4 \quad 2)$$

$$-2 < y_p, y_n < 14 \quad 3)$$

$$-8 < z_p, z_n < 4 \quad 4)$$

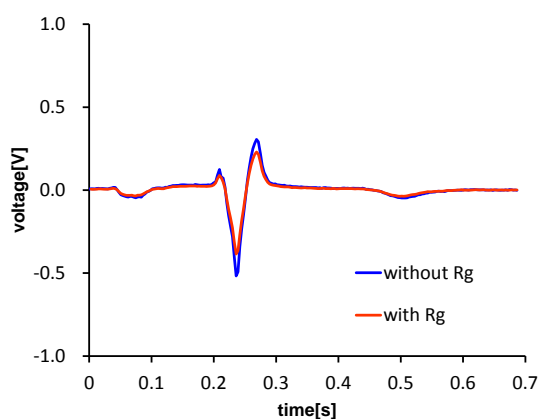
$$0 < a < 1 \quad 5)$$

- |                      |     |
|----------------------|-----|
| $0.2 < V_o < 0.6$    | 6)  |
| $-8 < x_p, x_n < 4$  | 7)  |
| $-2 < y_p, y_n < 14$ | 8)  |
| $-8 < z_p, z_n < 4$  | 9)  |
| $0 < a$              | 10) |

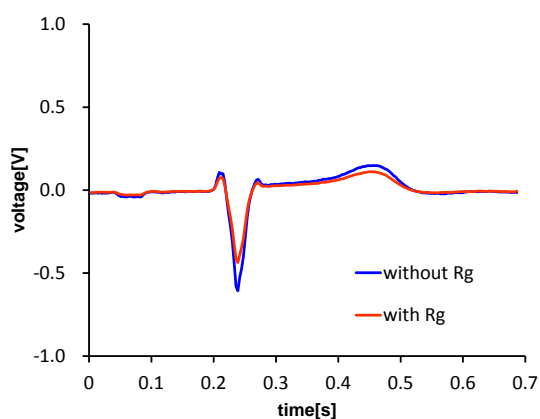
### 5.3 実験結果

図 5.3 に各信号電極での加算平均心電図を示す. すべての電極での加算平均心電図波形において,  $R_g$  が接続されている場合に, 振幅が減衰していることが確認される.

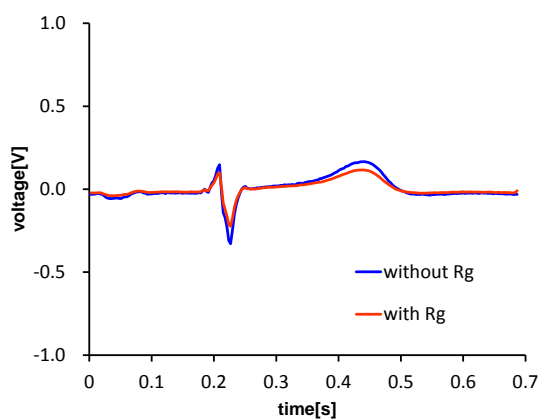
#1



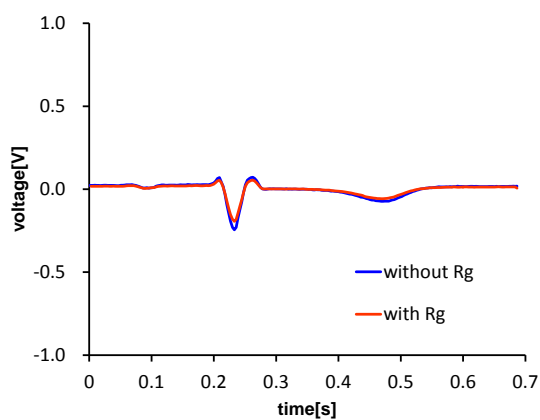
#2



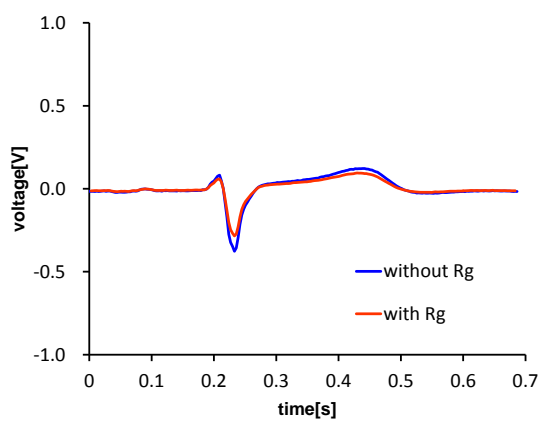
#3



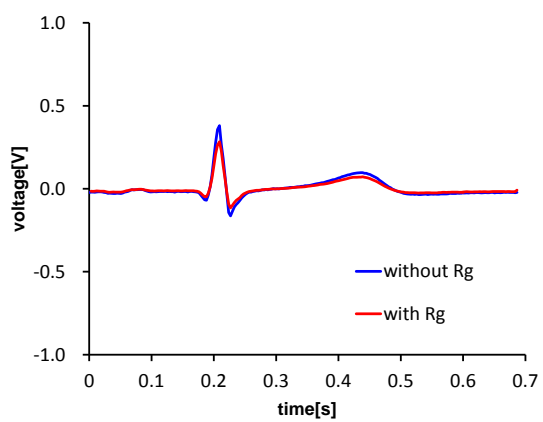
V1



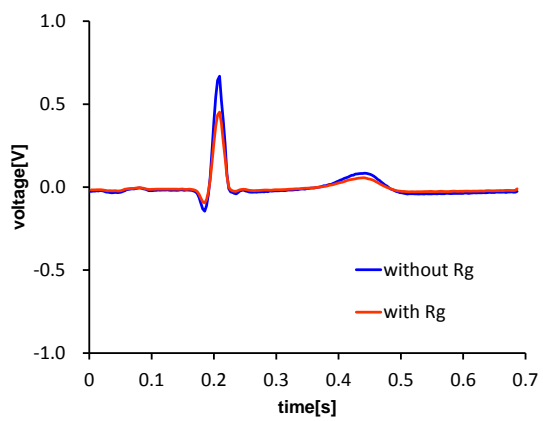
V2



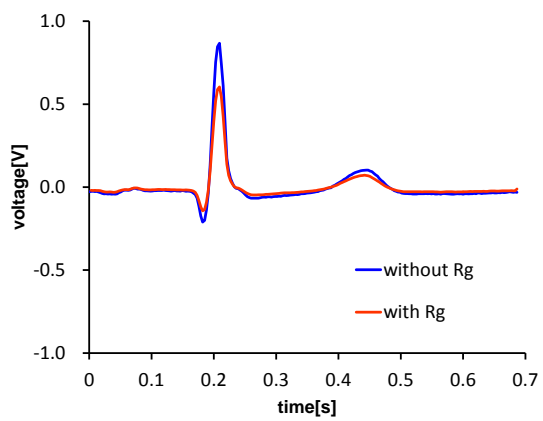
V3



V4



V5



V6

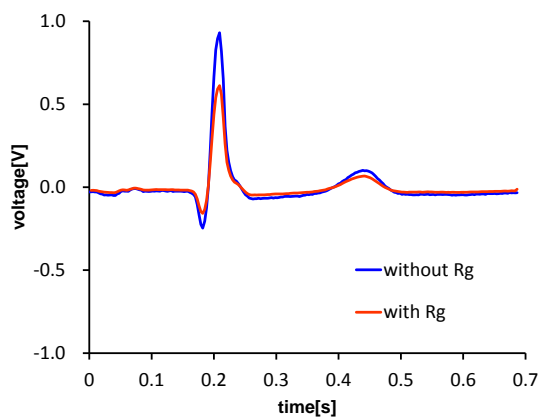


図 5.3 各信号電極での加算平均心電図波形

図 5.4 に各信号電極で算出された  $R_b$  の値を示す。V6 の値が最も大きく、次いで #2, #3, V4 が同程度である。そして、V5, #1, V2, V3 の順で小さくなり、V1 が最も小さい。

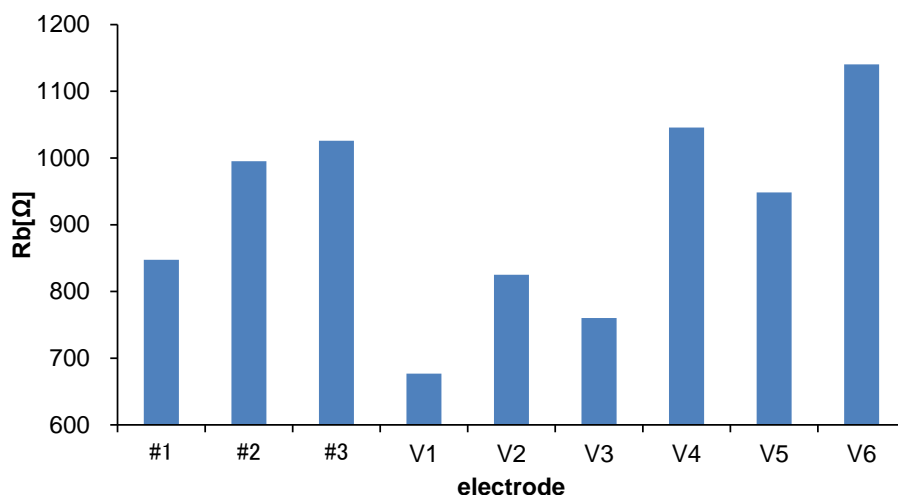


図 5.4 各信号電極での R 波から算出された  $R_b$  の値

表 5.2 に 9 個の電極を組み合わせることで合計 9 通りの電極配置で推定した  $V_o$ ,  $a$ ,  $x_p$ ,  $y_p$ ,  $z_p$ ,  $x_n$ ,  $y_n$ ,  $z_n$  の推定値を示す。ここで、導電率に関する係数  $a$  の値が、4 章ではおよそ 0.01 であったのに対して、平均値が 0.194 と大きな値であることが確認される。また、 $V_o$  が大きいほど、 $a$  の値が小さいことが確認される。正極と負極の座標はともに、平均値から  $\pm 1.0$  cm 程度のばらつきがある。

表 5.2 電極の組合せと推定値

combination of electrodes	$V_o$ [V]	$a$	$x_p$ [cm]	$y_p$ [cm]	$z_p$ [cm]	$x_n$ [cm]	$y_n$ [cm]	$z_n$ [cm]
#1, #2, #3, V1, V2, V3, V4, V5	0.022	0.175	-6.2	9.9	-1.3	-5.2	3.5	-2.8
#1, #2, #3, V1, V2, V3, V4, V6	0.008	0.457	-7.1	10.8	-1.0	-5.6	3.3	-2.9
#1, #2, #3, V1, V2, V3, V5, V6	0.115	0.069	-6.8	9.7	2.0	-7.1	3.4	1.4
#1, #2, #3, V1, V2, V4, V5, V6	0.006	0.846	-5.2	12.9	1.6	-6.5	2.8	-0.5
#1, #2, #3, V1, V3, V4, V5, V6	0.186	0.023	-7.4	9.4	0.3	-5.9	2.1	-1.7
#1, #2, #3, V2, V3, V4, V5, V6	0.363	0.020	-5.6	9.1	2.0	-3.8	-0.6	0.4
#1, #2, V1, V2, V3, V4, V5, V6	0.047	0.103	-5.1	10.6	1.1	-5.5	2.2	-1.0
#1, #3, V1, V2, V3, V4, V5, V6	0.339	0.016	-7.3	9.5	0.3	-7.5	3.9	-0.1
#2, #3, V1, V2, V3, V4, V5, V6	0.124	0.038	-7.6	9.6	0.3	-6.0	2.0	-2.0
Average	0.134	0.194	-6.5	10.2	0.6	-5.9	2.5	-1.0
S.D.	0.129	0.266	0.9	1.1	1.1	1.0	1.3	1.4

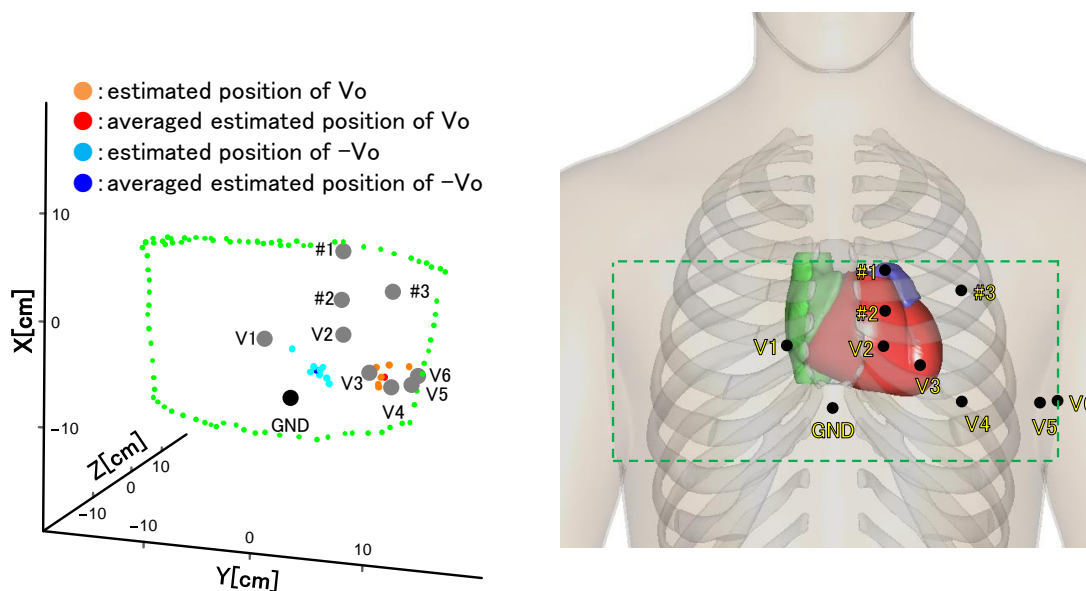
図 5.5 に胸部を前額面の正面から、矢状面の左から、横断面の上から見た場合における推定された心臓信号源位置と解剖学に基づく心臓位置と電極の位置関



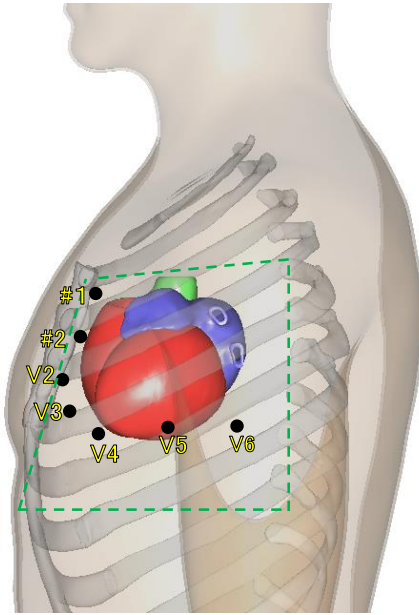
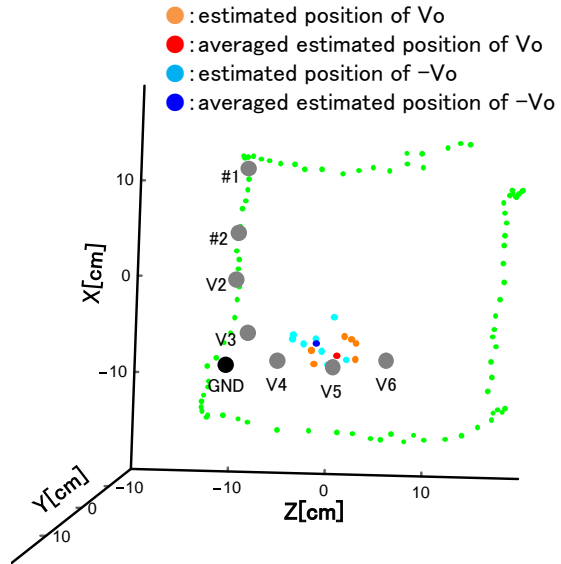
係を示す。解剖学に基づく心臓位置は BodyParts3D/Anatomography(Copyrightc 2008 ライフサイエンス統合データベースセンター licensed by CC 表示-継承 2.1 日本)で作成した。図中左側に示す心臓信号源の推定結果において、灰色のプロットは信号電極、黒色のプロットはグラウンド電極であり、緑色のプロットは身体の輪郭である。右側に示す解剖学的な心臓位置に関して黒点は電極位置を表し、緑の点線は推定結果における輪郭線におおよそ一致する。

前額面の X 軸に着目すると正極、負極ともに V3, V4 近傍領域に多く推定されており、Y 軸に着目すると正極は V3 と V4 の間に、負極は正中線近傍に推定されている。矢状面において、Z 軸に着目すると正極は V5 よりも背側に、負極は V5 よりも腹側に推定されている。横断面において、Y 軸に着目すると正極は V6 近傍に、負極は正中線近傍に多く推定されている。

a)



b)



c)

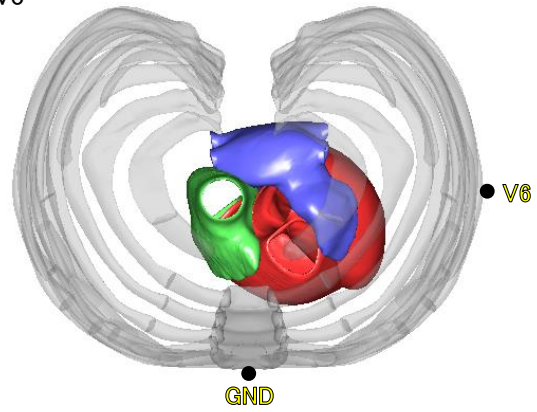
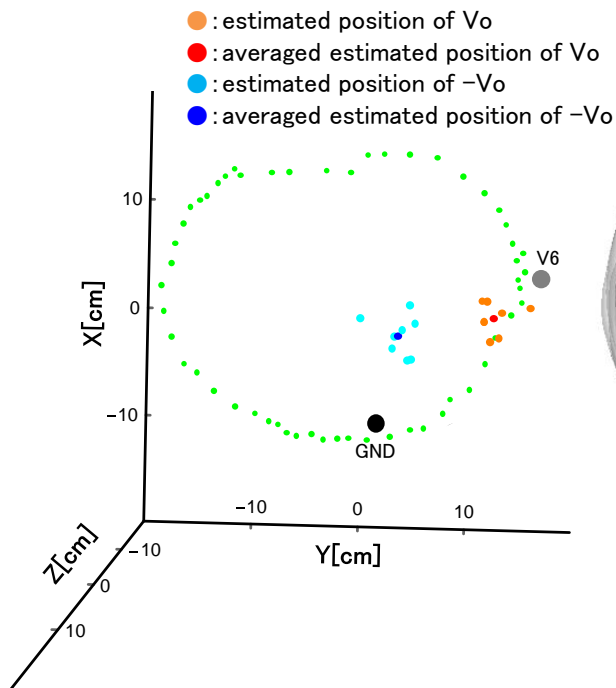


図 5.5 心臓信号源の推定位置; a) 前額面, b) 矢状面, c) 横断面

## 5.4 考察

図 5.3 に示す加算平均心電図において、すべての電極で  $R_g$  が接続された場合に、計測される心電図の振幅は小さくなっている。これは、分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測の理論に一致する結果であるため、分圧抵抗スイッチング電極によって心電図が問題なく計測できていると考えられる。

図 5.4 に示す R 波のピーク値で算出された  $R_b$  において、信号電極毎にその値が異なる。これは心臓信号源と電極の位置関係の違いを反映していると考えられる。しかしながら、 $R_b$  には生体と電極の接触面で発生する接触抵抗が含まれているため、その影響を検討する必要がある。

表 5.2, 図 5.5 に示す推定結果において、係数  $a$  の値が 4 章で示した水道水での実験の時よりも大きい。生体の導電率は水道水よりも大きいことから考えると係数  $a$  は、この導電率の違いを反映していると考えられる。また、図 5.5 の右側に示すように心臓解剖学の知見において、健常成人男性では、心臓のおよそ 2/3 は正中線よりも左側に位置しており、この領域の大部分は左心房、右心室、左心室である。そして、心臓の前面は右心室が占めており、左心室は心臓の左方端から右心室の後ろ側に位置している。そのため胸部誘導の V2, V3 は右心室に面していることになる。また、心臓の左下先端に位置する心尖は左側 5 後肋間の正中線から 7~9 cm の位置である。また、矢状面左側から心臓を眺めた場合、左心室は右心室の後ろ側に位置することになり、V5, V6 が左心室に面する[59, 84]。これらのことから推定された心臓信号源の正極は左心室近傍に、負極は右心室近傍にあると考えられる。R 波が心室の電氣的活動によって生じていることから、この推定結果は妥当であると考えられる。また、Rudy らが R 波のタイミングで推定した心外膜表面電位分布において、左心室は正值、右心室は負値の電位を示している[85]。これは本実験結果における正極と負極の推定位置に一致する。このことは、正極と負極の推定結果が妥当であることを示唆している。今後、MRI などと合わせて、その推定位置に関してさらなる検討を実施する。

## 5.5 5 章まとめ

本章では、本論文で論じてきた分圧抵抗スイッチング電極による生体内電気信号の信号源推定理論の生体への適用例として、体表面心電図の R 波を対象として心臓信号源の推定を行った。推定された信号源の正極位置は左心室近傍、負極位置は右心室近傍であった。R 波は心室が収縮するとき発生する振幅変化であること、並びに R 波を対象とした心外膜上での電位分布の推定において、

左心室は正の電位分布，右心室は負の電位分布を示していることから推定された信号源は妥当な結果であることが示された。

心臓信号源の推定に関しても，水槽実験と同様に最適な電極配置を検討することは今後の課題である．本章では心臓の電氣的な興奮の伝搬を電圧双極子で仮定しており，この双極子の向きや位置は興奮伝搬に伴って変化すると考えられる．すなわち，4章における信号源，信号電極#3，グラウンド電極の位置関係のように双極子が信号電極とグラウンド電極の垂直二等分線上に位置するとき，信号源に関する電圧は計測されず， $R_b$ を得ることができない．本推定方法は信号源から信号電極，グラウンド電極の  $R_b$ を利用して推定を行うため，信号電極だけでなく，グラウンド電極も含めて電極間距離なども考慮した最適な電極配置を検討する必要がある．

## 6 おわりに

本論文では、体表面電極で計測された生体電気信号から、生体内電気信号の信号源を推定する分圧抵抗スイッチング電極による生体内電気信号の信号源推定システムの実現を最終目標にコア技術となる分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測システムの基礎検討を行い、その妥当性を確認した。本章では、各章での検討結果の概説を記した後、最終目標実現に向けた課題点、そして本研究の新規性を改めて記して、本論文の結論とする。

2章では分圧抵抗スイッチング電極による生体内電気信号の信号源推定で基本的な考え方となる生体内内部抵抗と分圧抵抗による抵抗の分圧則を使用した生体電気信号の計測理論を示した。この計測理論によって体表面に取り付けられた2つの電極間を分圧抵抗で短絡させることで生体内内部抵抗を算出することが可能となる。検証実験では、この計測方法によって計測された外側腓腹筋の筋電図から算出される生体内内部抵抗は、既存の生体電気インピーダンス法と同じ方法で計測されたリファレンス抵抗と同様に下腿浮腫の発生前後で減少することを示し、この結果から本計測理論で算出される生体内内部抵抗が妥当であることを確認した。また、本手法を用いることで、より高感度の下腿浮腫が計測可能であることも示した。

3章では、抵抗の分圧則を使用した生体信号計測から信号源に関する位置情報の算出方法に関して記した。この方法では分圧抵抗が接続されていない場合に計測される電圧と、分圧抵抗が接続されている場合に計測される電圧の減衰比が信号源に関する位置情報を表すと考えた。また、信号源が同じ位置にある状態で減衰比を算出するために、分圧抵抗の接続状態を高速で切り換えることができる分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測システムを開発した。検証実験では、事象関連電位の1つであるP300の脳信号源の簡易推定を行い、頭蓋内電極で脳電気活動を直接計測した結果と同様にその信号源が脳深部にあることを示し、減衰比が電極に対する信号源の位置情報を表すことの妥当性を確認した。

4章では、分圧抵抗スイッチング電極で得られる生体内内部抵抗を用いた生体内電気信号の信号源推定理論を記した。この理論では、信号源によって体表面に生じる電位をラプラス方程式から導き、これと生体内内部抵抗を組み合わせることで、信号源が存在する曲面の交点として信号源が推定される。また、3章で記した分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測システムを改良することで分圧抵抗スイッチング電極による生体信号計測システムを完成させた。検証として、生体を模倣した水槽内に配置した信号源の正極位置の推定実験を行い、2.6 mmの精度で推定出来ることを示し、本推定理論の妥当性を確認した。

5章では、4章で記した分圧抵抗スイッチング電極による生体内電気信号の信号源の推定理論の生体への適用例として体表面心電図から、心臓信号源を推定した。心電図波形におけるR波に関する心臓信号源を推定した結果、推定された信号源は心室近傍であり、この結果は心臓の電気生理学的な知見に一致することから妥当な結果であることを確認した。

本論文で、その最終目標である分圧抵抗スイッチング電極を利用した生体内電気信号の信号源推定システムの基礎検討としての、分圧抵抗スイッチング電極による体表面生体電気信号の計測理論の確立、そのために必要となる計測システムの開発、並びに信号源推定の基礎理論の確立は完了した。その結果、課題点を明確にすることができた。大きく2つあり、1つ目は接触抵抗の影響の低減である。2章や3章で記したように同じ電極であれば、接触抵抗を含んだ状態でも生体内内部抵抗の増減や信号源の位置変化を推定することは十分に可能であるが、複数の電極を使用する場合、その影響を低減させる必要がある。2つ目は、最適な電極の配置である。本手法で信号源を推定するためには、当然のことながら対象となる信号源から生じる電位を体表面で計測する必要がある。そのためには分圧抵抗を接続しても電圧が計測できるような電極位置を検討する必要がある。

以上のように、本論文では分圧抵抗スイッチング電極による生体内電気信号の信号源推定理論の基礎検討を行い、本推定理論の有用性を示した。本推定理論のように生体を抵抗と信号源による等価電気回路でモデル化する方法は、これまでにない新しい推定方法である。その基本的な考え方である抵抗の分圧則を用いた生体信号の計測方法は、これまでにない新しい計測方法であり体表面で計測された生体信号から、生体内内部抵抗が算出可能であるという大きな特徴を有する。これによって得られる信号源に関する電圧と生体内内部抵抗の2つの情報を使うことで、従来よりも少ない電極数で信号源が推定できる可能性があると考えている。

## 謝 辞

本研究を行うにあたって、ご指導を賜りました立命館大学 牧川方昭教授に深い感謝の意を表します。先生には牧川研究室に学部生、博士課程前期課程として配属された3年間に加えて、社会人を経て戻ってきた博士課程後期課程を加えて、6年以上に渡ってご指導頂きました。研究の進捗が芳しくないときには、常に的確なご指導を頂きました。また、本研究に関することだけでなく、研究活動全般において、非常に貴重なご指導、ご助言を数多く享け賜りました。

本論文の副査をお引き受け頂きました立命館大学 小西聡教授、同大学 手嶋教之教授に深く感謝致します。

本研究を行うにあたって、ご助言を頂きました立命館大学 塩澤成弘准教授、近畿大学 岡田志麻講師に深い感謝の意を表します。塩澤先生には学部生として牧川研に配属された当初から、岡田先生には博士課程後期課程に配属されてから、数多くのご指摘、ご助言を頂きました。

本研究は、平成25～27年度科研費基盤(B)「高速分圧抵抗スイッチング電極による脳深部信号の計測」(25282137)の一部として遂行致しました。

本研究の一部は、東レ エンジニアリング株式会社様との共同研究の研究成果を含んでいます。貴重なご意見を頂きました同社 松村淳一様、井中千草様、岡田達弥様に深く感謝いたします。特に岡田達弥様には、心臓信号源位置を推定するソフトウェア開発でご尽力頂きました。そのご協力に感謝の意を表します。

本研究では、同研究室の卒業生、院生、学部生の方々と一緒に数多くの研究をさせて頂きました。その中でも村井彬人氏は、抵抗の分圧則用いた生体信号計測による下腿浮腫の評価でご尽力頂きました。そのご協力に深く感謝いたします。

実験の被験者としてご協力頂いた同研究室の皆さんに感謝の意を表します。

最後に常に暖かい声援を送りつつ、支え続けてくれた両親、実妹に感謝の意を表します。

## 参考文献

- [1] 小川誠二, 上野照剛: 非侵襲・可視化技術ハンドブック. エヌ・ティー・エス, 東京, 2007.
- [2] 山越憲一, 戸川達男: 生体用センサと計測装置. コロナ社, 東京, 2000.
- [3] 星田徹, 榊寿右: てんかんの的確な診断. 脳神経外科ジャーナル. **12**(6), pp. 419–429, 2003.
- [4] 小室一成, 奥山裕司: カテーテルアブレーションの真髄. 中外医学社, 東京, 2010.
- [5] 岡本良夫, 本間生夫: 脳波とその逆解析. 電気学会論文誌 C. **122**(9), pp. 1417–1425, 2002.
- [6] Michel CM, Murray MM, Lantz G, Gonzalez S, Spinelli L, Grave de Peralta R: EEG source imaging. *Clin Neurophysiol.* **115**(10), pp. 2195–2222, 2004.
- [7] Gulrajani RM, Roberge FA, Savard P: Moving dipole inverse ECG and EEG solutions. *IEEE Trans Biomed Eng.* **31**(12), pp. 903–910, 1984.
- [8] Homma S, Musha T, Nakajima Y, Okamoto Y, Blom S, Flink R, Hagbarth KE, Moström U: Location of electric current sources in the human brain estimated by the dipole tracing method of the scalp-skull-brain (SSB) head model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **91**(5), pp. 374–382, 1994.
- [9] 本間三郎: 脳内電位発生源の特定—脳波双極子追跡. 日本評論社. 東京. 1997.
- [10] 松波謙一, 韓曉燕, 岡本良夫, 出口一樹, 本間三郎: 脳波を用いた脳内電流双極子発生の特定について—SSB/DT 法—. 日本バーチャルリアリティ学会論文誌. **5**(2), pp. 867–874, 2000. pp. 114–128, 1966.
- [11] 中島祥夫: 脳電位の双極子追跡とその臨床応用. 千葉医学雑誌. **66**(2), pp. 89–93, 1994.
- [12] 遠藤あゆみ, 木村育子, 今井由生, 石井和嘉子, 荒川千賀子, 小平隆太郎, 瀧上達夫, 藤田之彦, 麦島秀雄: 焦点推定に双極子追跡法が有用であった小児難治性てんかんの一例. 日大医学雑誌. **70**(2), pp. 102–106, 2011.
- [13] Wennberg R, Cheyne D: EEG source imaging of anterior temporal lobe spikes: Validity and reliability. *Clin Neurophysiol.* **125**(5), pp. 886–902, 2014.
- [14] Blenkmann A, Seifer G, Princich JP, Consalvo D, Kochen S, Muravchik C: Association between equivalent current dipole source localization and focal cortical dysplasia in epilepsy patients. *Epilepsy Res.* **98**(2-3), pp. 223–231, 2012.
- [15] Oliva M, Meckes-Ferber S, Roten A, Desmond P, Hicks RJ, O'Brien TJ: EEG dipole source localization of interictal spikes in non-lesional TLE with and without



- hippocampal sclerosis. *Epilepsy Res.* **92**(2-3), pp. 2358–2363, 2010.
- [16] Itabashi H, Jina K, Iwasaki M, Okumura E, Kanno A, Kato K, Tominaga T, Kawashima R, Nakasato N: Electro- and magneto-encephalographic spike source localization of small focal cortical dysplasia in the dorsal peri-rolandic region, *Clin Neurophysiol.* **125**(12), pp. 2358–2363, 2014.
- [17] Koiwa N, Masaoka Y, Kusumi T, Homma I: Sound localization difficulty affects early and late processing of auditory spatial information: Investigation using the dipole tracing method. *Clin Neurophysiol.* **121**(9), pp. 1526–1539, 2010.
- [18] Fu S, Zinni M, Squire PN, Kumar R, Caggiano DM, Parasuraman R: When and where perceptual load interacts with voluntary visuospatial attention: an event-related potential and dipole modeling study. *Neuroimage.* **39**(3), pp. 1345–1355, 2007.
- [19] Zhou Z, Yu R, Zhou X: To do or not to do? Action enlarges the FRN and P300 effects in outcome evaluation. *Neuropsychologia.* **48**(12), pp. 3606–3613, 2010.
- [20] Shen Y, Xue S, Wang K, Qiu J: Neural time course of emotional conflict control: An ERP study. *Neurosci Lett.* **541**(29), pp. 34–38, 2013.
- [21] 吉村菜穂子, 河村満, 佐藤達矢: 表情認知に伴う事象関連電位の電源推定: 双極子追跡法による検討. *高次脳機能研究.* **24**(4), pp. 3154–320, 2004.
- [22] 山ノ井高洋, 藤原勇太, 豊島恒, 大西真一, 菅野道夫, エリーサンシェーズ: 加算結果に対する正解選択と近似選択時の脳内処理部位の時空間的推移. 第 22 回フエジィシステムシンポジウム講演論文集, 北海道, pp. 527–530, 2006.
- [23] Pascual-Marqui RD, Michel CM, Lehmann D: Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *Int J Psychophysiol.* **18**(1), pp. 49–65, 1994.
- [24] Pascual-Marqui RD: Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* **24** suppl D, pp. 5–12, 2002.
- [25] Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koukkou M, Kochi K, Anderer P, Saletu B, Tanaka H, Hirata K, John ER, Prichep L, Biscay-Lirio R, Kinoshita T: Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci.* **369**(1952), pp. 3768–3784, 2011.
- [26] Nishida K, Yoshimura M, Isotani T, Yoshida T, Kitaura Y, Saito A, Mii H, Kato M, Takekita Y, Morita S, Kinoshita T: Differences in quantitative EEG between frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease as revealed by LORETA. *Clin Neurophysiol.* **122**(9), pp. 1718–1725, 2011.

- [27]Caso F, Corsi M, Magnani G, Fanelli G, Falautano M, Comi G, Leocani L, Minicucci F: Quantitative EEG and LORETA: valuable tools in discerning FTD from AD? *Neurobiol Aging*. **33**(10), pp. 2343–2356, 2012.
- [28]Clemens B, Bessenyey M, Fekete I, Puskás S, Kondákor I, Tóth M, Hollódy K: Theta EEG source localization using LORETA in partial epilepsy patients with and without medication. *Clin Neurophysiol*. **121**(6), pp. 848–858, 2010.
- [29]Del Felice A, Storti SF, Manganotti P: Sleep affects cortical source modularity in temporal lobe epilepsy: A high-density EEG study. *Clin Neurophysiol*. **126**(9), pp. 1677–1683, 2015.
- [30]Volpe U, Mucci A, Bucci P, Merlotti E, Galderisi S, Maj M: The cortical generators of P3a and P3b: A LORETA study. *Brain Res Bull*. **73**(4–6), pp. 220–230, 2007.
- [31]Pae JS, Kwon JS, Youn T, Park HJ, Kin MS, Lee B, Park KS: LORETA imaging of P300 in schizophrenia with individual MRI and 128-channel EEG. *Neuroimage*. **20**(3), pp. 1552–1560, 2003.
- [32]Bocquillon P, Bourriez JL, Palmero-Soler E, Betrouni N, Houdayer E, Derambure P, Dujardin K: Use of swLORETA to localize the cortical sources of target- and distracter-elicited P300 components. *Clin Neurophysiol*. **122**(10), pp. 1991–2002, 2011.
- [33]Tsolaki A, Kosmidou V, Hadjileontiadis L, Kompatsiaris IY, Tsolaki M: Brain source localization of MMN, P300 and N400: Aging and gender differences. *Brain Res*. **1603**, pp. 32–49, 2015.
- [34]石渡華奈, 古賀良彦, 長田乾: 表記法による読語過程の差異 LORETA を用いた ERP 解析による検討. *臨床脳波*. **42**(12), pp. 755–762, 2000.
- [35]田中博: 心電図逆問題における方法論. *医用電子と生体工学*. **23**(3), pp. 147–158, 1985.
- [36]田中博, 青木隆夫: 心電図の順方向問題と逆方向問題. *BME*. **4**(7), pp. 37–47, 1990.
- [37]Bellman R, Collier C C, Kagiwada H, Kalaba R, Selvester R: Estimation of heart parameters using skin potential measurements. *Commun ACM*. **7**(11), pp. 666–668, 1964.
- [38]Tysler M, Svehlikova J, Punshchikova O, Kneppo P, Maksymenko V: Noninvasive localization of ectopic activation using BSPM and CT-based torso model. *Proc of 41th internal congress on electrocardiology*. Bratislava. pp.135–138, 2008.
- [39]Lai D, Liu C, Eggen MD, Iuzzo PA, He B: Equivalent moving dipole localization of cardiac ectopic activity in a swine model during pacing. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*. **14**(6), pp. 1318–1326, 2010.

- [40] Thanh Trung D, Tuan Minh P: An analysis of the single moving dipole source for electrocardiography inverse problem. Proc of IEEE international conference on research, innovation and vision for the future in computing & communication technologies. Ho Chi Minh City. pp.64–70, 2008.
- [41] Stenroos M, Lindholm M, Vesterinen P, Kylmälä M, Konttila T, Dabek J, Väänänen H: Electrocardiographic detection and quantification of acute myocardial ischemia with dipole modeling. Proceeding of Computers in Cardiology. Valencia. pp. 29–32, 2006.
- [42] 日鼻靖, 堤健, 西山玄洋, 綱川宏, 真島三郎: 移動単一および二個双極子近似法による正常, 右脚ブロック例の心起電力分布. 心電図. **16**(6), pp. 733–745, 1996.
- [43] Barley ME, Armoundas AA, Cohen RJ: A method for guiding ablation catheters to arrhythmogenic sites using body surface electrocardiographic signals. IEEE Trans Biomed Eng. **56**(3), pp. 810–819, 2009.
- [44] Lee K, Lv W, Ter-Ovanesyan E, Barley ME, Voysey GE, Galea AM, Hirschman GB, Leroy K, Marini RP, Barrett C, Armoundas AA, Cohen RJ: Cardiac ablation catheter guidance by means of a signal equivalent moving dipole inverse algorithm. Pacing Clin Electrophysiol. **36**(7), pp. 811–822, 2013.
- [45] Barr RC, Spach MS: Inverse calculation of QRS-T epicardial potentials from body surface potential distributions for normal and ectopic beats in the intact dog. Circ Res **42**(5), pp. 661–675, 1978.
- [46] 紀ノ定保臣, 山下安雄, 高橋隆, 坂田俊文: 有限要素法を用いた3次元心電図逆問題解法. 電子通信学会論文誌. **65-C**(4), pp. 277–284, 1982.
- [47] 平柳要, 谷島一嘉, 田中博, 青木隆夫, 古川俊之: 境界要素法を用いた心電図逆問題の解法. 心電図. **7**(3), pp. 267–278, 1987.
- [48] Rudy Y: Noninvasive electrocardiographic imaging of arrhythmogenic substrates in humans. Circ Res. pp. 849–862, 2013.
- [49] Vijayakumar R, Silva JN, Desouza KA, Abraham RL, Strom M, Sacher F, Van Hare GF, Haïssaguerre M, Roden DM, Rudy Y. Electrophysiologic substrate in congenital long QT syndrome: noninvasive mapping with electrocardiographic imaging (ECGI). Circulation. **130**(22), pp. 1936–1943, 2014.
- [50] Cakulev I, Sahadevan J, Arruda M, Goldstein RN, Hong M, Intini A, Mackall JA, Stambler BS, Ramanathan C, Jia P, Strom M, Waldo AL: Confirmation of novel noninvasive high-density electrocardiographic mapping with electrophysiology study: implications for therapy. Circ Arrhythm Electrophysiol. **6**(1), pp. 68–75, 2013.

- [51] Sapp JL, Dawoud F, Clements JC, Horáček BM: Inverse solution mapping of epicardial potentials: quantitative comparison with epicardial contact mapping. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* **5**(5), pp. 1001–1009, 2012.
- [52] van Dam PM, Tung R, Shivkumar K, Laks M: Quantitative localization of premature ventricular contractions using myocardial activation ECGI from the standard 12-lead electrocardiogram. *J Electrocardiol.* **46**(6), pp. 574–579, 2013.
- [53] 赤松則男, 森博愛: 心電図逆問題のための体表面電極群とその適用. *電子通信学会論文誌.* **J67-C(1)**, pp. 104–111, 1984.
- [54] Murai A, Sakaue Y, Makikawa M: Evaluation of lower-Leg swelling using electromyograms obtained with voltage-dividing electrodes. *Annals of Sports Medicine and Research.* **1**(2), 1007, pp. 1–6, 2014.
- [55] Murai A, Sakaue Y, Makikawa M: Evaluation of lower leg swelling using EMG measured with voltage divider. *Proc of 36th International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society.* Chicago. pp. 3751–3754, 2014.
- [56] 村井彬人, 坂上友介, 牧川方昭: 抵抗の分圧則を用いた筋電図計測による下腿部のインピーダンス計測方法の検討. *生体医工学シンポジウム 2014 講演予稿集*, 東京, pp. 74, 2014.
- [57] 松尾汎: むくみの診かた 症例で読み解く浮腫診断. 文光堂, 東京, 2010.
- [58] 平井正文: むくみと静脈瘤, リンパ浮腫を防ぐ弾性ストッキング. *繊維製品消費科学会誌.* **49**(10), pp. 696–701, 2008.
- [59] 坂井建雄, 河原克雅: カラー図解 人体の正常構造と機能 II 循環器. 日本医事報社, 東京, 2002.
- [60] Mosti G, Partsch H: Occupational leg oedema is more reduced by antigraduated than by graduated stockings. *Eur J Vasc Endovas Surg.* **45**(5), pp. 523–527, 2013.
- [61] Lin YH, Chen CY, Cho MH: Effectiveness of leg movement in reducing leg swelling and discomfort in lower extremities. *Appl Ergon.* **43**(6), pp. 1033–1037, 2012.
- [62] Zander JE, King PM, Ezenwa BN: Influence of flooring conditions on lower leg volume following prolonged standing. *Int J Ind Ergon.* **34**(4), pp. 279–288, 2004.
- [63] Kawano T, Nishida S, Hashimoto M: Development of measuring device for lower leg swelling using strain gauge. *JSME Int J C Mech Sy.* **48**(4), pp. 592–597, 2005.
- [64] Seo A, Kondo Y, Yoshinaga F: A portable apparatus for monitoring leg swelling by bioelectrical impedance measurement. *J Occup Health.* **39**(2), pp. 150–151, 1997.
- [65] Segal KR, Gutin B, Presta E, Wang J, Van Itallie TB: Estimation of human body composition by electrical impedance methods: a comparative study. *J Appl Physiol.* **58**(5), pp. 1565–1571, 1985.

- [66] Bedogni G, Malavolti M, Severi S, Poli M, Mussi C, Fantuzzi AL, Battistini N: Accuracy of an eight-point tactile-electrode impedance method in the assessment of total body water. *Eur J Clin Nutr.* **56**(11), pp. 1143–1148, 2002.
- [67] 木塚朝博, 増田正, 木竜徹, 佐渡山亜兵: バイオメカニズム・ライブラリー 表面筋電図. 東京電機大学出版局, 東京, 2008.
- [68] 山本尚武, 中村隆夫: 生体電気計測. コロナ社, 東京, 2011.
- [69] 牧川方昭, 吉田正樹, 南部雅幸: ヒト心身状態の計測技術. コロナ社, 東京, 2010.
- [70] 安野恵美子, 趙学麗, 木内陽介, 森本忠興: 局所組織インピーダンス CT のための空間分布推定の理論に関する基礎的研究. *生体医工学.* **44**(1), pp. 62–70, 2006.
- [71] Sakaue Y, Okada S, Makikawa M: Electroencephalograph with switching voltage divider and its application to measurement of event-related potentials. *Advanced Biomedical Engineering.* **3**, pp. 94–100, 2014.
- [72] Sakaue Y, Okada S, Makikawa M: Signal source estimation inside brain using switching voltage divider. *IFMBE Proc of XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2013. Sevilla.* **41**, pp. 595–598, 2013.
- [73] 入戸野宏, 堀忠雄: 心理学研究における事象関連電位(ERP)の利用. *広島大学総合科学部紀要IV理系編.* **26**, pp. 15–31, 2000.
- [74] 加賀桂美, 相原正男: P300 の基礎. *臨床神経生理学.* **41**(2), pp. 80–85, 2013.
- [75] Halgren E, Squires NK, Wilson CL, Rohrbaugh JW, Babb TL, Crandall PH: Endogenous potentials generated in the human hippocampal formation and amygdala by infrequent events. *Science.* **210**, pp. 803–805, 1980.
- [76] Nakagawa K, Koga Y, Fujita K, Takemasa K, Shimizu H, Maehara T, Watanabe E: P300 recorded from hippocampal areas in the patients with intractable temporal lobe epilepsy. In : Kato N, ed. *The Hippocampus: Functions and Clinical Relevance.* Amsterdam: Elsevier Science, pp. 419–424, 1996.
- [77] Neshige R, Lüders H: Recording of event-related potentials (P300) from human cortex. *J Clin Neurophysiol.* **9**(2), pp. 244–248, 1992.
- [78] Smith ME, Halgren E, Sokolik M, Baudena P, Musolino A, Liegeois-Chauvel C, Chauvel P: The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **76**(3), pp. 235–248, 1990.
- [79] Sakaue Y, Okada S, Makikawa M: Development of brain electrical activity estimation device using resistance voltage divider. *Proc of International Conference*

- on uHealthcare 2012, Gyeongju, pp. 172–174, 2012.
- [80] 坂上友介, 岡田志麻, 牧川方昭: 体表面電位から身体深部の発火位置と電位を推定するための抵抗分圧を利用した計測システムの開発. 生体医工学シンポジウム 2012 講演予稿集, 大阪, pp. 342, 2012.
- [81] Ochoa CJ, Polich J: P300 and blink instructions. *Clin Neurophysiol.* **111**(1), pp. 93–98, 2000.
- [82] Cohen J, Polich J: On the number of trial needed for P300. *Int J Psychophysiol.* **25**(3), pp. 249–255, 1997.
- [83] Nunez PL, Srinivasan R: *Electric fields of the brain.* Oxford university press, New York, 2006.
- [84] 小澤一史, 千田隆夫, 高田邦昭, 依藤宏 監訳: トートラ解剖学 第 2 版. 丸善株式会社, 東京, 2010.
- [85] Ramanathan C, Jia P, Ghanem R, Ryu K, Rudy Y: Activation and repolarization of the normal human heart under complete physiological condition. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **103**(16), pp. 6309–6314, 2006.

## 研究業績

### 受賞

平成 25 年度 日本生体工学会 研究奨励賞・阪本研究刊行助成賞・阿部賞  
受賞論文: Measurement of Swallowing Using Flexible Polymer Sensor

### 原著論文

- [1] 松原忠志, 坂上友介, 牧川方昭: 複数柔軟ポリマー曲率センサによる足部構造変化の動的計測. 生体医工学. **53**(2), pp. 63–68, 2015.
- [2] Akito Murai, Yusuke Sakaue, Masaaki Makikawa: Evaluation of Lower-Leg Swelling using Electromyograms Obtained with Voltage-Dividing Electrodes. Annals of Sports Medicine and Research. **1**(2):1007, pp. 1–6, 2014.
- [3] Yusuke Sakaue, Shima Okada, Masaaki Makikawa: Electroencephalograph with Switching Voltage Divider and its Application to Measurement of Event-Related Potentials. Advanced Biomedical Engineering. **3**, pp. 94–100, 2014.
- [4] 松原 忠志, 坂上 友介, 岡田 志麻, 牧川 方昭: 柔軟ポリマー曲率センサによる歩行中の足部構造変化の計測. 生体医工学. **51**(6), pp. 384–389, 2013.
- [5] 坂上友介, 小田俊輔, 藤田雅彦, 青木義和, 山中健吾, 平井叡一, 塩澤成弘, 牧川方昭: 完全体内埋め込み型生体信号モニタリング装置のための経皮デジタル通信と経皮電力供給システム. 生体医工学. **47**(2), pp. 222–230, 2009.

### 国際会議発表

- [1] Yusuke Sakaue, Masaaki Makikawa: A New Approach of ECG Signal Source Estimation Using Switching Voltage Divider Technology. IFMBE Proceedings of 1st Global Conference & 9th Asian-Pacific Conference on Medical and Biological Engineering, Tainan, 2014.
- [2] Teruaki Nochino, Yusuke Sakaue, Megumi Uesu, Masamichi Tanaka, Masaaki Makikawa: Effect of heating to posterior region of neck on autonomic nerve activity. IFMBE Proceedings of 1st Global Conference & 9th Asian-Pacific Conference on Medical and Biological Engineering, Tainan, 2014.
- [3] Megumi Uesu, Teruaki Nochino, Yusuke Sakaue, Masamichi Tanaka, Masaaki Makikawa: Effect of Massaging to Posterior Region of Neck on Core Temperature. IFMBE Proceedings of 1st Global Conference & 9th Asian-Pacific Conference on

- Medical and Biological Engineering, Tainan, 2014.
- [4] Masahiro Yoshiwaki, Akito Murai, **Yusuke Sakaue**, Masaaki Makikawa: A New Approach to Estimate ECG Signal Source Using Voltage Divider Technology. Proceedings of SICE Annual Conference 2014, Hokkaido, pp. 1460 – 1465, 2014.
  - [5] Akito Murai, **Yusuke Sakaue**, Masaaki Makikawa: Evaluation of Lower Leg Swelling Using EMG Measured with Voltage Divider. Proceedings of 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society 2014, Chicago, pp. 3751–3754, 2014.
  - [6] **Yusuke Sakaue**, Shima Okada, Masaaki Makikawa: Signal Source Estimation Inside Brain Using Switching Voltage Divider. IFMBE Proceedings of XIII Mediterranean Conference on Medical and Biological Engineering and Computing 2013, Seville, **41**, pp. 595–598, 2013.
  - [7] (受賞)**Yusuke Sakaue**, Takahiro Shimizu, Motomi Matsushima, Mikiya Matsuura, Katsuei Takahashi, Kazuhiko Asahasa, Shima Okada, Masaaki Makikawa: Measurement of Swallowing Using Flexible Polymer Sensor. Proceedings of 35th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society in conjunction with the 52nd Annual Conference of Japanese Society for Medical Biological Engineering, Osaka, pp. 612–615, 2013.
  - [8] **Yusuke Sakaue**, Shima Okada, Masaaki Makikawa: Development of Brain Electrical Activity Estimation Device using Resistance Voltage Divider, Proceedings of International Conference on uHealthcare 2012, Gyeongju, pp. 172–174, 2012.
  - [9] **Yusuke Sakaue**, Masaaki Makikawa: Development of Wireless Biosignal Monitoring Device. Proceedings of 6th International Special Topic Conference on Information Technology Applications in Biomedicine 2007, Tokyo, pp. 306–308, 2007.
  - [10] Naruhiro Shiozawa, **Yusuke Sakaue** Masaaki Makikawa: Development of Portable Monitoring Device with an Accelerometer and GPS Receiver for Health Management, IFMBE proceedings of World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Munich, pp. 388–389, 2009.

## 国内学会発表

- [1] 安田裕貴, **坂上友介**, 田中昌博, 向井憲夫, 覺道昌樹, 牧川方昭: 喉頭隆起と下顎骨の固定に着目した携帯型嚥下データロガーの開発. 第 54 回日本生体医工学大会講演予稿集, 名古屋, 2015.



- [2] 後野光覚, 坂上友介, 田中正道, 牧川方昭: 頸部の加温によるリラックス効果の検証. 第2回看護理工学会講演予稿集, 大阪, pp. 43, 2014.
- [3] 川田陽介, 坂上友介, 李知炯, 塩澤成弘, 牧川方昭: 熱電対による日常生活下での身体深部温度の推定. 第2回看護理工学会講演予稿集, 大阪, pp. 43, 2014.
- [4] 坂上友介, 吉脇正泰, 牧川方昭: 高速分圧抵抗スイッチング電極による心臓信号源の移動軌跡の推定. 生体医工学シンポジウム 2014 講演予稿集, 東京, pp. 100, 2014.
- [5] 村井彬人, 坂上友介, 牧川方昭: 抵抗の分圧則を用いた筋電図計測による下腿部のインピーダンス計測方法の検討. 生体医工学シンポジウム 2014 講演予稿集, 東京, pp. 74, 2014.
- [6] 松原忠志, 坂上友介, 牧川方昭: 複数柔軟ポリマー曲率センサによる足部第1リスラン関節の動きの動的計測. 生体医工学シンポジウム 2014 講演予稿集, 東京, pp. 73, 2014.
- [7] 坂上友介, 牧川方昭: 管足を利用した体内ロボットの移動を実現するための吸着機構. 生体医工学シンポジウム 2014 講演予稿集, 東京, pp. 166, 2014.
- [8] Yusuke Sakaue, Yosuke Ojima, Takahiro Araki, Manabu Ishida, Chika Soukawa, Shima Okada, Masaaki Makikawa: Oxygen Consumption Reduction Effect of Eversion-inducing Socks during Running, Proceeding of Life Engineering Symposium 2014, Kanazawa, pp. 74–77, 2014.
- [9] Jihyoung Lee, Naruhiro Shiozawa, Yusuke Sakaue, Akifumi Okuno, Masaaki Makikawa: Development of an Elastic Electrocardiogram Electrode for Heart Rate Monitoring During Normal Daily Activities. Proceeding of Life Engineering Symposium 2014, Kanazawa, pp. 70–73, 2014.
- [10] Yusuke Sakaue, Yoshihisa Takata, Haruto Nakayama, Masaaki Makikawa: ECG Measurement using Capacitively-Coupled Electrode Considering the Capacitance at the Skin Contact Point. 第53回日本生体医工学学会大会講演予稿集, 宮城, pp. O412–O413, 2014.
- [11] Hiroki Yasuda, Yusuke Sakaue, Masahiro Tanaka, Motomi Matsushima, Mikiya Matsuura, Katsuei Takahashi, Kazuhiko Maekawa, Masaaki Makikawa: Development of Swallowing Measurement System Focused on Prominentia Laryngea and Mandible. 第53回日本生体医工学学会大会講演予稿集, 宮城, pp. O7–O8, 2014.
- [12] 坂上友介, 牧川方昭: 体内ロボットの移動方法としての管足の応用. 生体医工学シンポジウム 2013 講演予稿集, 福岡, pp. 320, 2013.
- [13] 松原忠志, 坂上友介, 岡田志麻, 牧川方昭: 柔軟ポリマーセンサによる歩行

- 中の足部骨格構造変化の計測. 生体医工学シンポジウム 2013 講演予稿集, 福岡, pp. 320, 2013.
- [14]松島基実, 松浦幹也, 前川一彦, 坂上友介, 岡田志麻, 牧川方昭: 柔軟な曲げセンサ「ポリマーセンサ」の開発. 医療機器学, **83**(4), pp. 386–391, 2013.
- [15]村井彬人, 坂上友介, 牧川方昭: 筋音図を用いた着圧サポータの筋疲労軽減効果の検証. システム・情報部門学術講演会 2013, 滋賀, pp. 709–714, 2013.
- [16]坂上友介, 清水貴弘, 松島基実, 松浦幹也, 高橋活栄, 浅原和彦, 岡田志麻, 牧川方昭: 柔軟ポリマーセンサによる睡眠時ブラキシズム中に発生する下顎の動き計測. 電子情報通信学会技術研究報告. ME とバイオサイバネティクス, **112**(479), pp. 201–203, 2012.
- [17]坂上友介, 岡田志麻, 牧川方昭: 体表面電位から身体深部の発火位置と電位を推定するための抵抗分圧を利用した計測システムの開発. 生体医工学シンポジウム 2012 講演予稿集, 大阪, pp. 342, 2012.
- [18]小田俊輔, 坂上友介, 荒木隆宏, 牧川方昭: スマートシャツを用いた心電図と呼吸の計測. 第 48 回日本生体医工学会大会講演予稿集, 東京, 2009.
- [19]坂上友介, 小田俊輔, 藤田雅彦, 青木義和, 山中健吾, 平井穎一, 塩澤成弘, 牧川方昭: 完全埋め込み体内コンピュータのための経皮デジタル通信と経皮電力供給システム, 生体医工学シンポジウム 2008 講演予稿集, 大阪, pp. 305–312, 2008.
- [20]坂上友介, 藤田雅彦, 青木義和, 山中健吾, 牧川方昭, 塩澤成弘: 埋め込み型生体信号モニタ装置による動物の生体内信号の長時間計測. 第 47 回生体医工学大会講演予稿集, 大阪, pp. 916–917, 2008.
- [21]境穰祐, 岩崎信賢, 坂上友介, 高本健吾, 牧川方昭: 歩行中の体重心加速度パターンの違い-個人差, 運動経験差について-, 第 29 回バイオメカニズム学術講演会講演予稿集. 広島, pp. 309–312, 2008.
- [22]小田俊輔, 坂上友介, 荒木隆宏, 牧川方昭: 感圧導電性糸を用いたスマートスーツの開発. 第 29 回バイオメカニズム学術講演会講演予稿集, 広島, pp. 235–238, 2008.
- [23]塩澤成弘, 坂上友介, 大西潤, 伊坂忠夫, 牧川方昭: 加速度センサ, GPS を用いた運動モニタリングシステム. 第 19 回日本トレーニング科学会抄録集, 滋賀, pp. 25, 2007.
- [24]大西潤, 塩澤成弘, 坂上友介, 伊坂忠夫, 牧川方昭: 歩行/走行中のフォーム画像, 加速度波形の同時計測. 第 19 回日本トレーニング科学会抄録集, 滋賀, pp. 26, 2007.
- [25]Yusuke Sakaue, Jun Ohnishi, Naruhiro Shiozawa, Masahiko Fujita, Yoshikazu Aoki, Kengo Yamanaka, Masaaki Makikawa: Development of Implantable

Biosignal Monitoring Device. システム・情報部門学術講演会 2007 講演論文集, 東京, pp. 127-130, 2007.

## 特許

- [1] 牧川方昭, 岡田志麻, 坂上友介, 松島基実, 松浦幹也, 高橋活栄, 浅原和彦, 清水貴弘: 生体信号検知具および生体信号検知方法. 出願番号 2013-022242, 2013.
- [2] 牧川方昭, 岡田志麻, 坂上友介, 松島基実, 松浦幹也, 高橋活栄, 浅原和彦: 筋肉運動検知具および筋肉運動検知方法. 出願番号 2013-022241, 2013.
- [3] 牧川方昭, 坂上友介, 松村淳一, 井中千草: 生体内信号源位置検出方法及び生体内信号源位置検出装置. 出願番号 PCT/JP2014/005732, 2014.
- [4] 牧川方昭, 岡田志麻, 坂上友介, 松島基実, 松浦幹也, 高橋活栄, 浅原和彦, 清水貴弘: 生体信号検知具および生体信号検知方. 出願番号 PCT/JP2014/052278, 2014.
- [5] 牧川方昭, 岡田志麻, 坂上友介, 松島基実, 松浦幹也, 高橋活栄, 浅原和彦: 筋肉運動検知具および筋肉運動検知方法. 出願番号 PCT/JP2014/052279.
- [6] 坂上友介, 國分友隆: 無菌接合装置. 公報番号 2013-146354.
- [7] 坂上友介, 山本浩司: 無菌接合装置. 公報番号 2013-146355.
- [8] 國分友隆, 坂上友介: 無菌接合装置. 公報番号 2013-146356.

