

平成21年度戦略的基盤技術高度化支援事業

「情報家電（医療器）・高度解析組込みソフトウェアの開発」

研究開発成果等報告書

平成22年3月

委託者 関東経済産業局
委託先 株式会社 大成

目次

第1章	研究開発の概要	3
1-1	研究開発の背景・研究目的および目標	3
1-2	研究体制 (研究組織・管理体制、研究者氏名、協力者)	5
1-3	成果概要	7
1-4	当該研究開発の連絡窓口	12
第2章	本論	13
2-1	微細・微少信号抽出に係わる技術開発	13
2-1-1	ANNEXプラットフォームのハードウェア	13
2-1-2	ANNEXプラットフォームの組込みソフトウェア	16
2-2	ホストコンピュータとの通信に係わる技術開発	20
2-2-1	ホストコンピュータの通信プログラム	20
2-2-2	ホストコンピュータのフロントパネル	22
2-3	ホストコンピュータでの画像処理に係わる技術開発	22
2-3-1	ホストコンピュータの画像処理ソフトウェア	22
2-3-2	ホストコンピュータのフロントパネル	24
2-4	アドバイザー指導による検証と解析	27
2-4-1	基準値の設定	27
2-4-2	ANNEXの狭心症診断への応用	28
2-4-3	ANNEXの10回連続測定	29
2-4-4	30秒間のデータの分割	29
2-4-5	NSDの検討	30
2-4-6	データ解析のまとめ	31
第3章	全体総括	31
3-1	本研究開発期間後の継続課題とその対処について	31
3-2	事業化について	31
付録		33
	専門用語説明	33

第1章 研究開発の概要

1-1 研究開発の背景・研究目的および目標

1) 背景

現在の心拍計測の方法は、そのほとんどがスタンドアロン型である市販装置から出力された心拍波形データを、横方向1mm = 0.04秒、縦方向1mm = 0.1mVに規定された方眼紙に印刷して、人間の目で読み取って判断する方式であり、肉眼で読み取りにくい場合には10倍のルーペが使用されてきた(図1-1参照)。

装置によっては、波形を自動解析して数値データとして出力するものもあるが、いずれにせよ数字の羅列で、高度な訓練を受けた専門医でなければ疾患の有無を判断できないという課題がある(図1-2参照)。

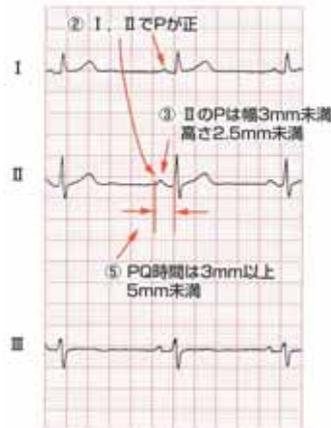


図1-1

	I	II	III	aVR	aVL	aVF
(mV)						
PIa	0.04	0.08	0.06	-0.04	0.02	0.07
P2a	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Qa	-0.03	0.00	0.00	-0.95	-0.03	0.00
Ra	0.45	0.94	0.41	0.09	0.09	0.61
Sa	-0.07	-0.13	-0.09	0.00	-0.04	-0.11
Re	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
ST1	0.01	0.05	0.02	-0.02	0.00	0.03
ST2	0.01	0.06	0.03	-0.03	0.00	0.04
T1a	0.18	0.35	0.17	-0.26	0.00	0.26
T2a	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
(ms)						
QT	414	424	422	416	402	426
QTc	413	423	421	415	401	425
P1d	78	112	112	102	102	112
P2d	0	0	0	0	0	0
Qd	18	0	0	56	20	0
Rd	42	50	66	30	24	52
Sd	22	30	32	0	28	32
Rd	0	0	0	0	0	0
P-R	136	162	158	158	156	160
QRS	86	104	104	100	86	104
FVT	14	40	46	40	12	42
FLG	0	0	0	0	0	0

図1-2

2) 目的および目標

そこで、高度解析組込みソフトウェアの開発により、心拍データをビジュアル化し、高度な訓練を受けた専門医でなくても、疾患の早期発見を可能とすることを旨とする。

(図1-3 図1-4参照)

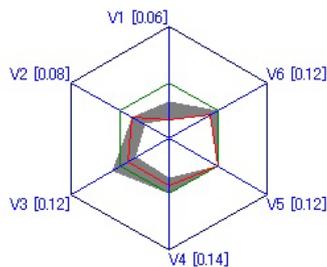


図1-3 (ビジュアル化イメージ1)

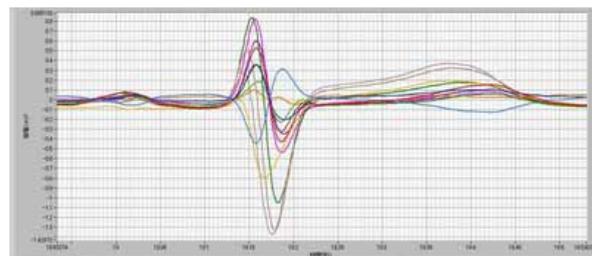


図1-4 (ビジュアル化イメージ2)

具体的な目標としては、心拍信号は非常に微細・微少な信号であり、その抽出においてノイズが混入することは避けられない。そのため、微細・微少信号を正確に抽出するハードウェアと組込みソフトウェアの設計・製作を行ったうえで、抽出した心拍信号をホストコンピュータに転送する通信インターフェースの開発を行い、ホストコンピュータ上で心拍波形のピーク値、半値幅、面積、波形間距離などの平均値や標準偏差などを算出し、アドバイザーの指導の下にさまざまな解析を行って心拍データをビジュアル化し、高度な訓練を受けた専門医でなくても、疾患の早期発見を可能にするANNE Xシステムの研究開発を行うものである。

3) 実施結果

本研究開発では、

ANNE Xプラットフォームのハードウェア

ANNE Xプラットフォームの組み込みソフトウェア

ANNE XプラットフォームとホストPCとの通信ソフトウェア

画像処理ソフトウェア

を製作した。

本研究期間以前に使用していたANNE Xハードウェア(プロトタイプ)は手作りの板金ケースに装着した電子回路であったが、今後の製品化を考慮し、樹脂ケースに装着されたものを設計し(図1-5)、また、市販のパーソナルコンピュータにANNE Xソフトウェアを入れることにより、医療現場での測定が可能となった。

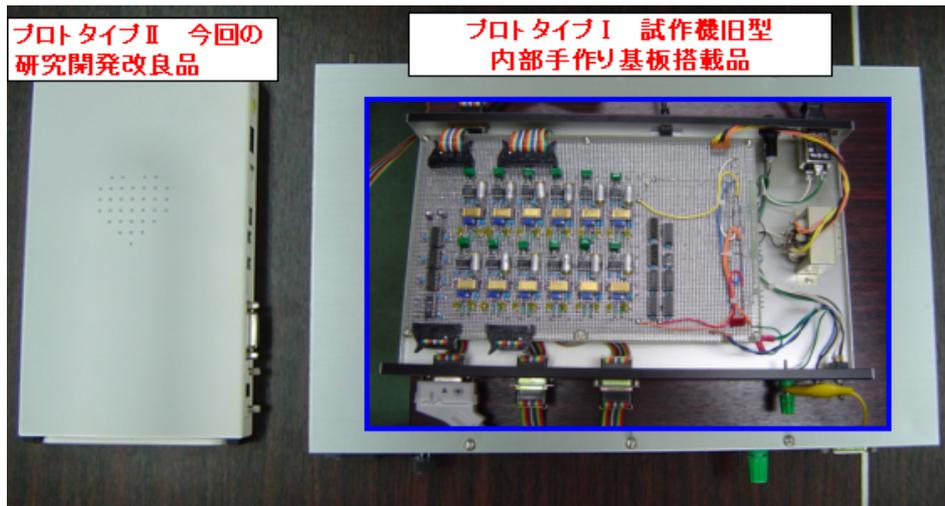
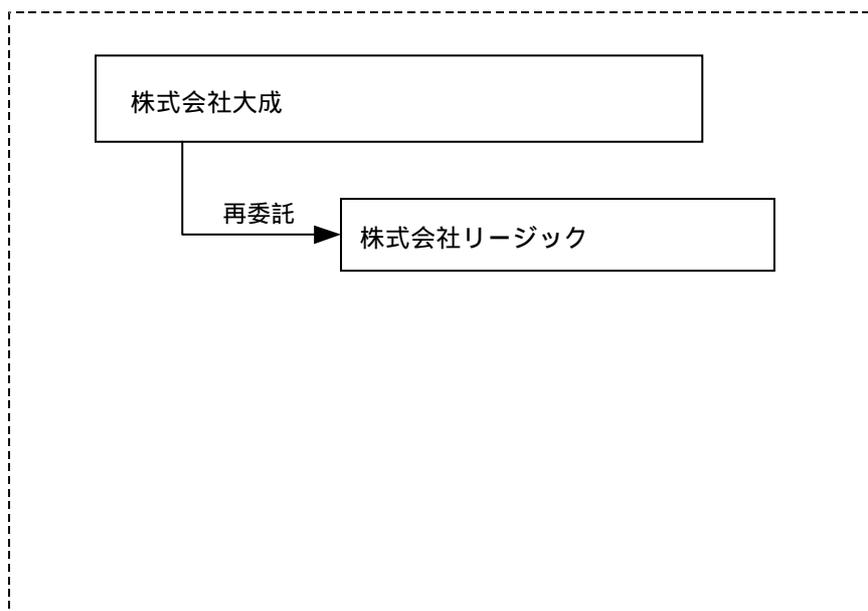


図1-5 装置写真 プロトタイプ と の比較

1 - 2 研究体制

1) 研究組織



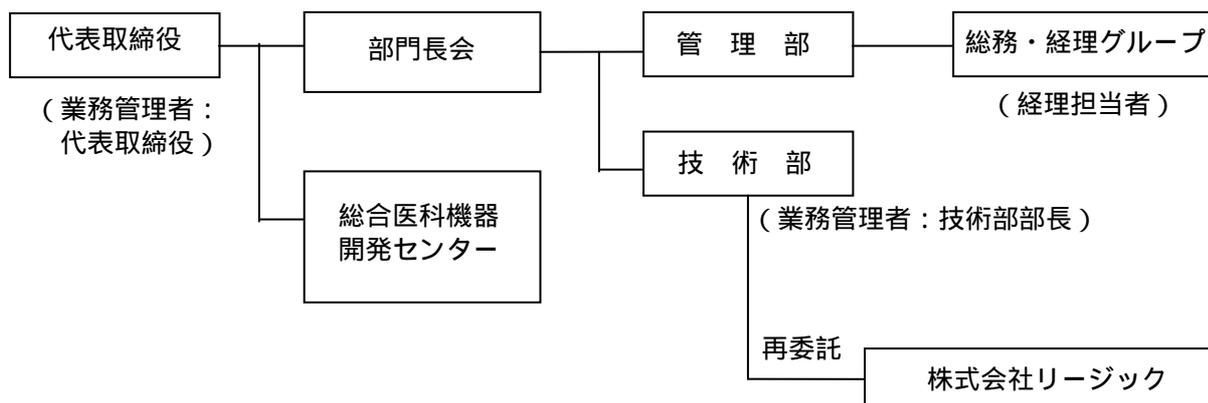
統括研究代表者（P L）
株式会社大成
代表取締役 青柳喜彦

副統括研究代表者（S L）
株式会社大成
技術部 部長 樋口憲夫

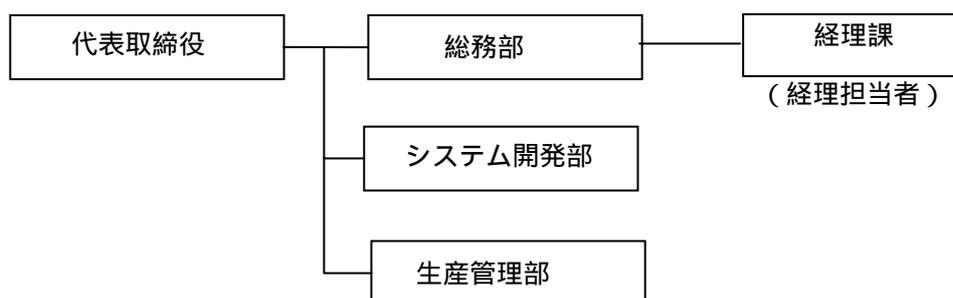
2) 管理体制

事業管理者

[株式会社大成]



再委託先
[株式会社リージック]



3) 研究者氏名

【事業管理者】株式会社大成

氏名	所属・役職
青柳 喜彦	代表取締役
樋口 憲夫	技術部 部長
中山 一之	技術部
渡部 益夫	技術部
前河 瑞穂	総合医科機器開発センター
佐藤 くみ子	総合医科機器開発センター

【再委託先】株式会社リージック

氏名	所属・役職
福田 富悦	システム開発部 課長
岩佐 良夫	システム開発部 課長
中村 賢士	システム開発部
手塚 健一	システム開発部
小柳 慎二	生産管理部 係長
加藤 直人	生産管理部

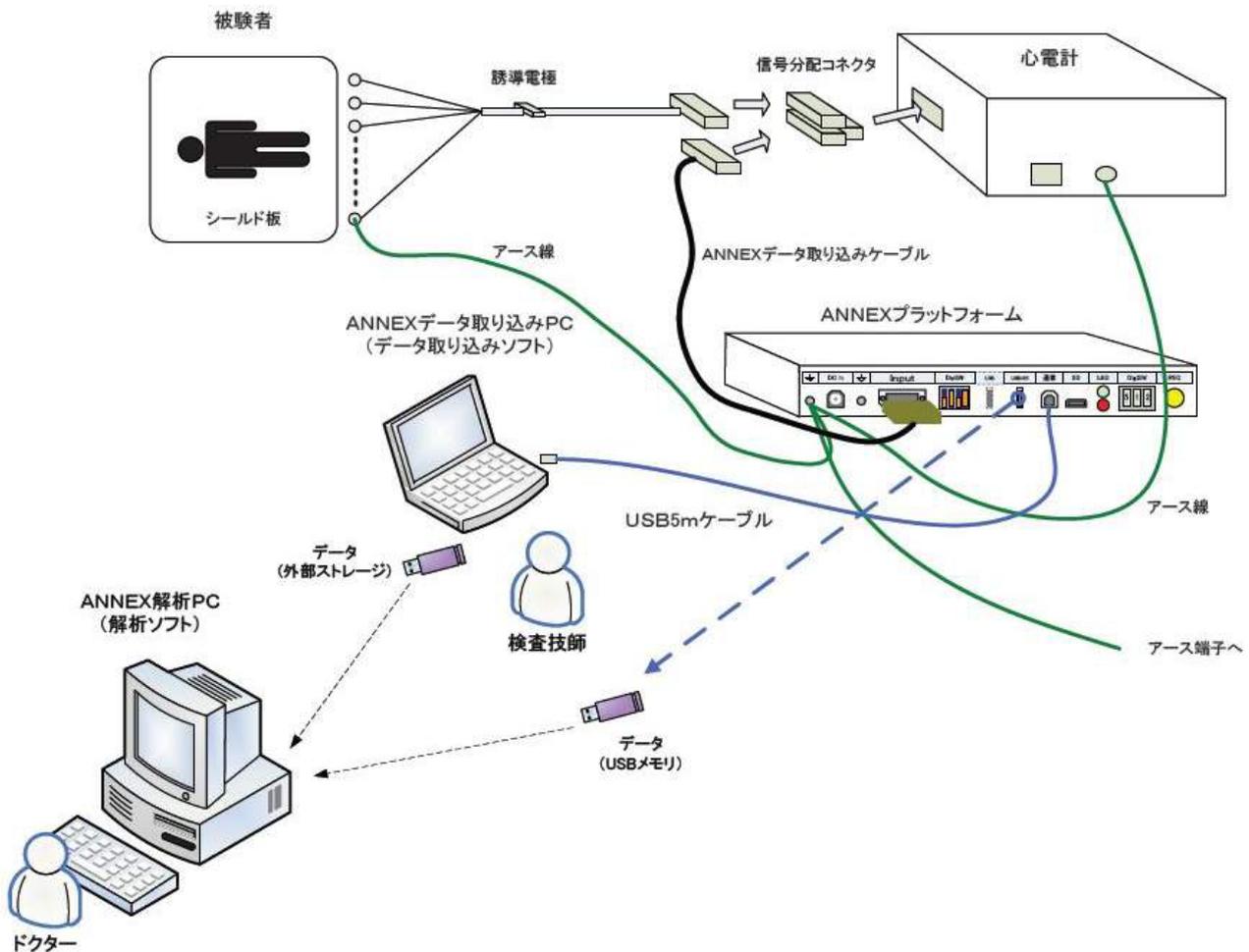
4) 協力者

藤原 鎮男	東京大学名誉教授
白戸 鴻三	元医療機器製造会社会長
櫻林 郁之介	さいたま記念病院名誉院長 自治医科大学附属さいたま医療センター名誉教授
河野 幹彦	自治医科大学附属さいたま医療センター教授
谷 直人	国際福祉大学熱海病院教授

1 - 3 成果概要

本技術開発であるANNEXシステムは、既存の心電計に併設し、既存の心電計では成しえなかった心電波形データの高度な画像処理を行って、専門医でなくても疾患の兆候の発見を容易にすることを目的として実施した。

以下がそのシステム構想図である。



ANNEXシステム構想図

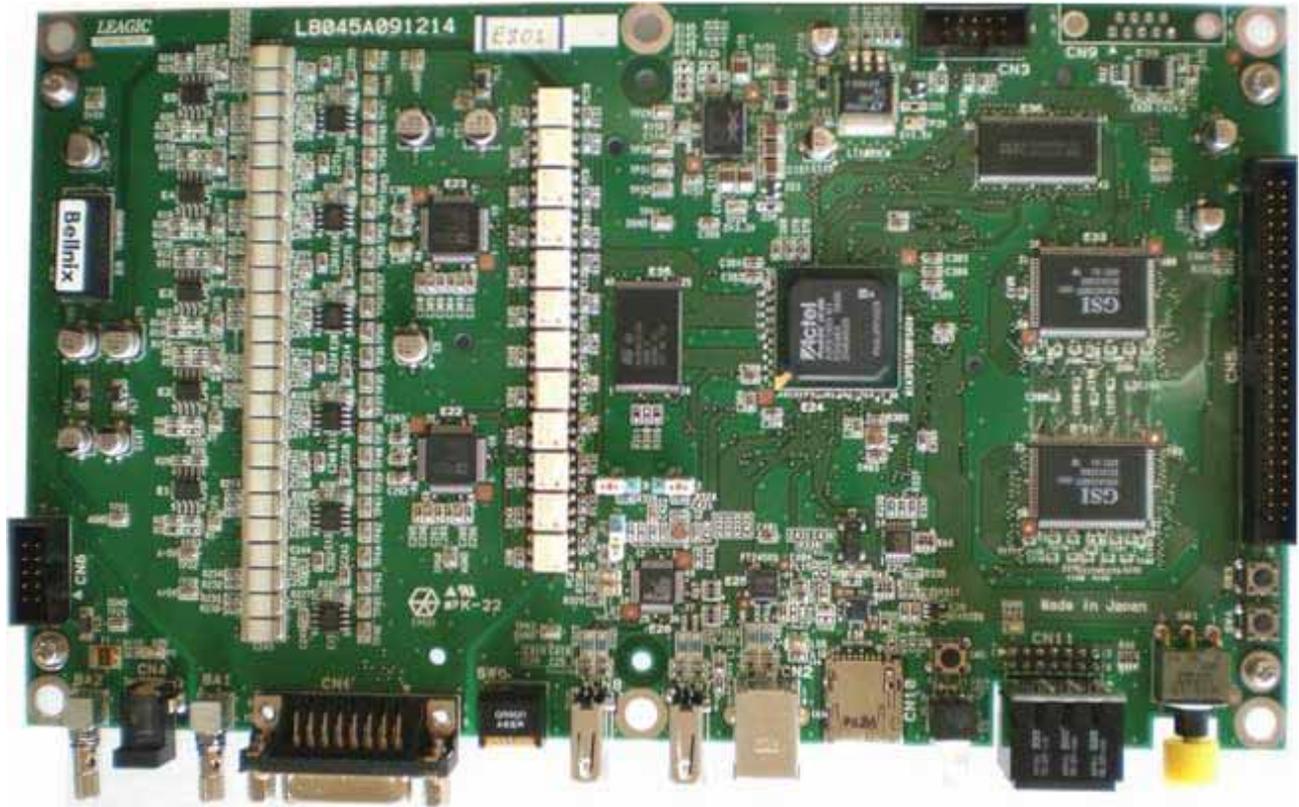
システム構想図において誘導電極と心電計は市販の製品であり、本研究開発で製作するのは、ANNEXプラットフォームのハードウェア、ANNEXプラットフォームの組み込みソフトウェア、ANNEXプラットフォームとホストPCとの通信ソフトウェア、画像処理ソフトウェアである。

そして、ANNEXシステムを使用し、アドバイザー指導による検証と解析を行って、疾患の早期発見につながる兆候を見いだすことが目的である。

ANNEXプラットフォームのハードウェア

ハードウェアはACTEL社のソフトコアCPU内蔵型FPGAを中心に、12チャンネルの差動アンプ、A-D変換器、メモリ、USBインターフェース、ユーザーインターフェースなどで構成している。

次の写真はANNEXプラットフォームの基板ASSYである。



ANNEXプラットフォームの基板ASSY

また、以下の写真は有限会社スタジオナウで製作した筐体に、ANNEXプラットフォームの基板ASSYを組み込んだ完成形である。

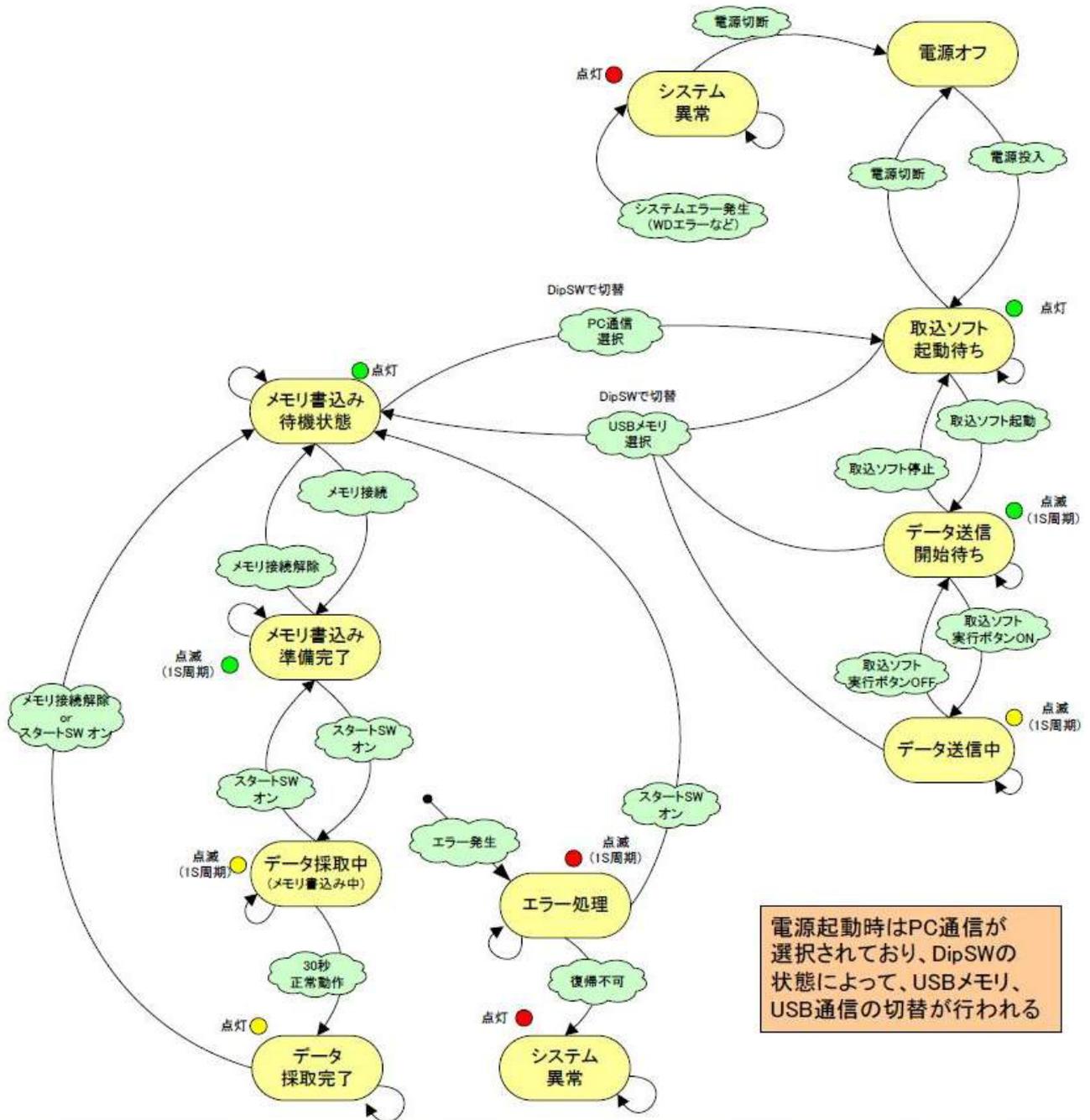


ANNEXプラットフォームの完成形

ANNEXプラットフォームの組み込みソフトウェア

組み込みソフトウェアは、被験者に接続した9チャンネルの誘導電極から心電波形データを取り込み、12誘導を構成してUSBメモリやmicroSDカードに記録し、さらにUSBポートを介してホストPCに心電波形データを送信する機能を持つ。

下図は今回製作した組み込みソフトウェアの状態変移図である。

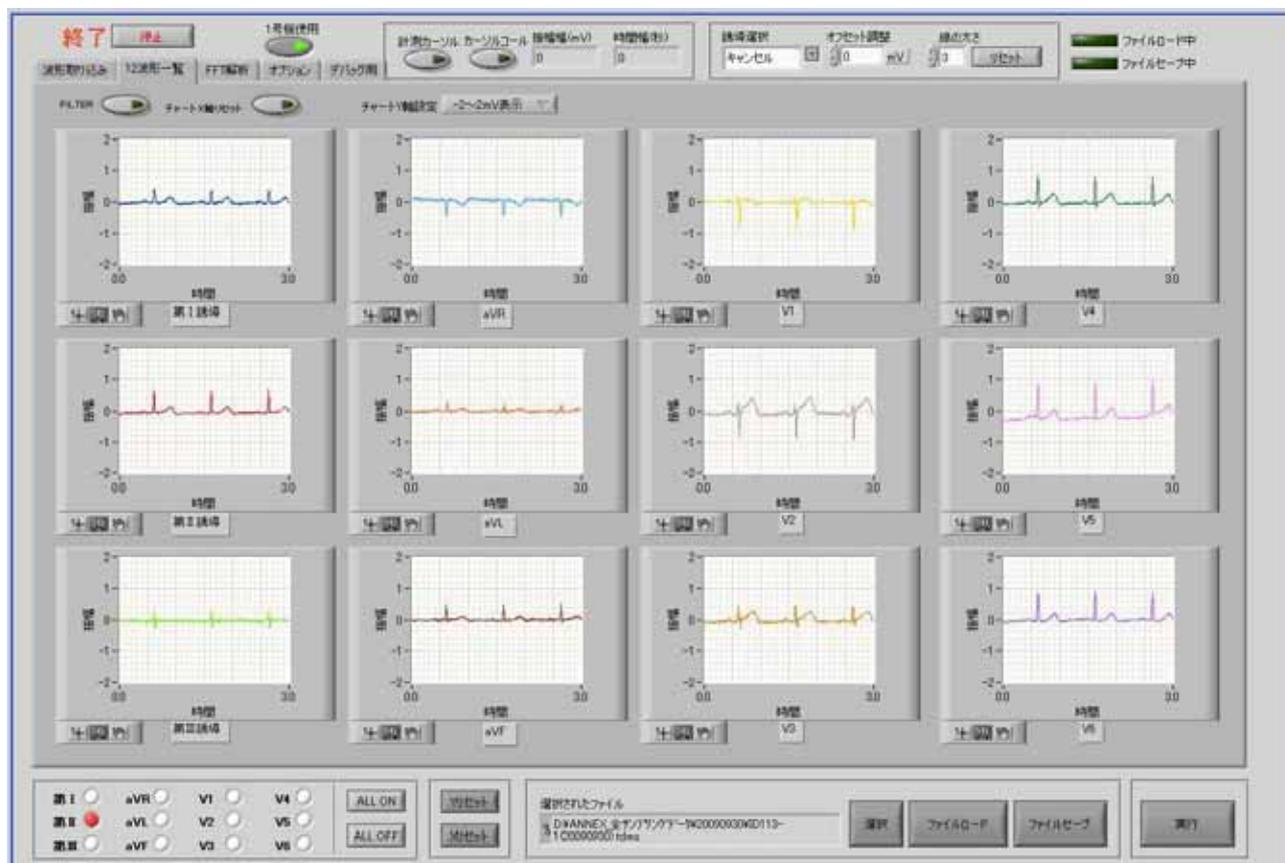


組み込みソフトウェアの状態変移図

ANNEXプラットフォームとHost PCとの通信ソフトウェア

通信ソフトウェアは、ANNEXプラットフォームとHost PCの双方に組み込む必要がある。

下図は、被験者から採取中の心電波形データをANNEXプラットフォームに取り込み、Host PCに送信して、Host PCの通信ソフトウェアで表示した画面である。



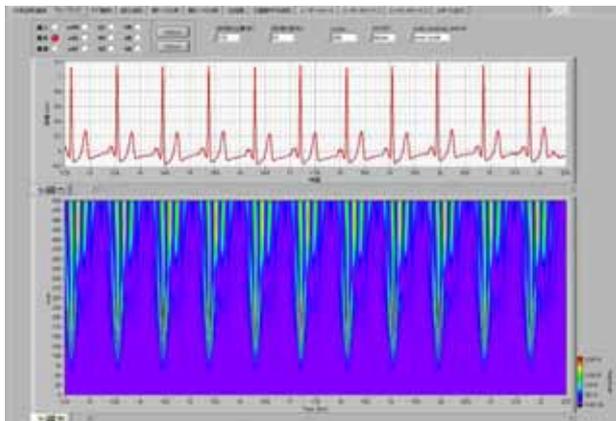
採取中の心電波形を表示した画面

画像処理ソフトウェア

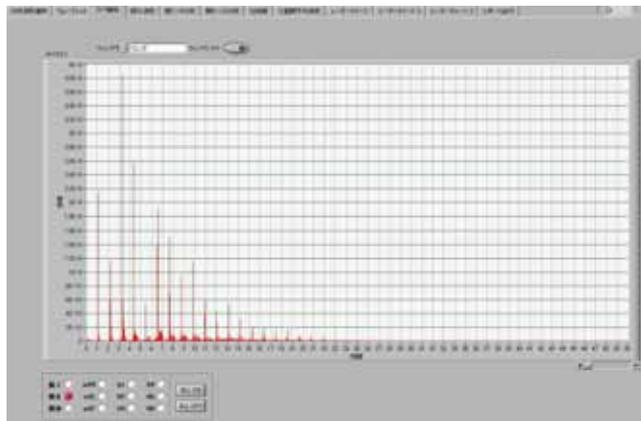
画像処理ソフトウェアには、ウェーブレット解析、FFT解析、群別解析、位相差解析、レーダーチャート解析機能がある。

さらに、P波、Q波、R波、S波、T波のピーク値と半値幅、P - R間距離、R - T間距離、Q幅、QRS幅などの値をExcelへ出力することができ、その値を使用してミネソタコードを計算する機能がある。

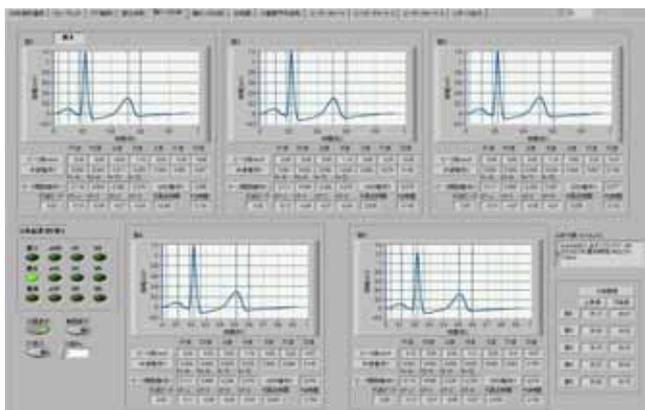
以下は各々の解析中の画面である。



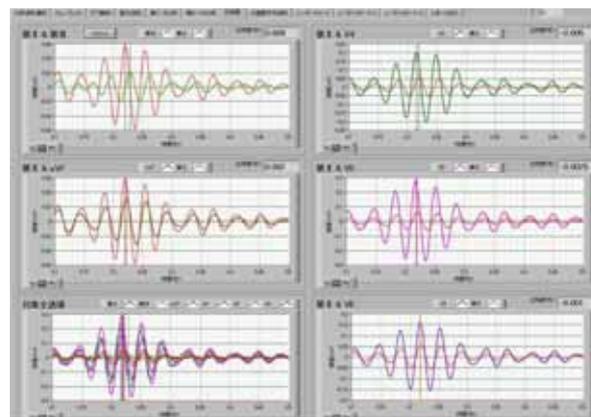
ウェーブレット解析画面



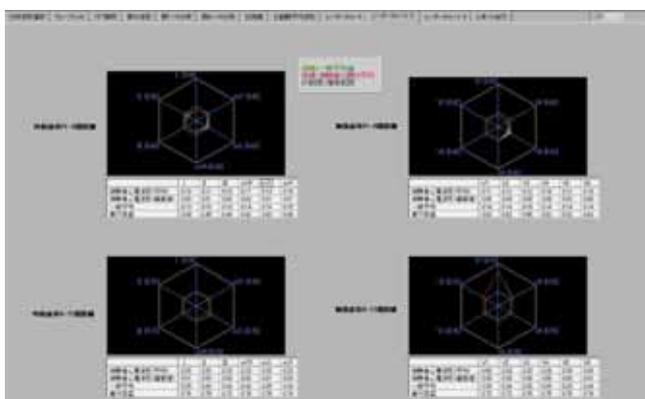
FFT解析画面



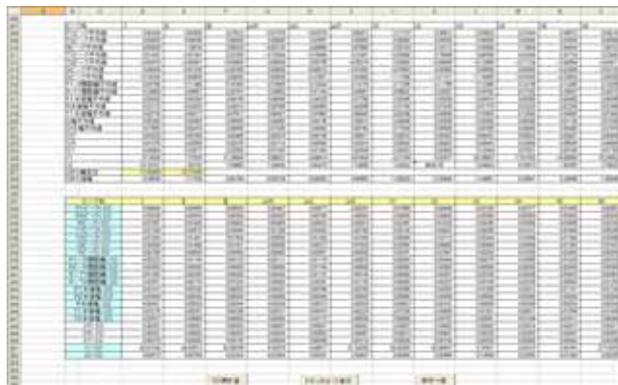
群解析画面



位相差解析画面



レーダーチャート解析画面



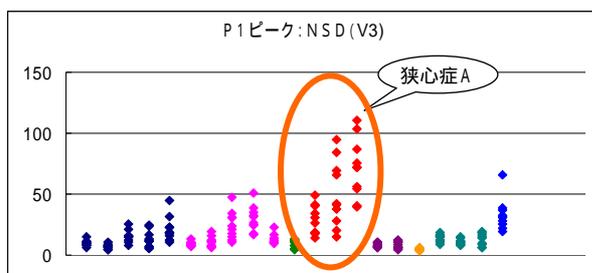
Excel出力

アドバイザー指導による検証と解析

完成した ~ のANNE Xシステムを使用して、アドバイザー指導により、狭心症解析に重点を置いて、その検証と解析を以下の点について行った。

- ・ 基準値の設定
- ・ ANNE Xの狭心症診断への応用
- ・ 狭心症群のANNE X測定
- ・ 10回連続測定

下の図は、10回連続測定のNSDグラフである。



10回連続測定NSDのグラフ

1 - 4 当該研究開発の連絡窓口

株式会社 大成

技術部 部長 樋口 憲夫

住所 〒335-0015 埼玉県戸田市川岸2丁目10番2号

電話 048-442-6171

FAX 048-442-6170

E-mail n.higuchi@tysei.co.jp

第2章 本論

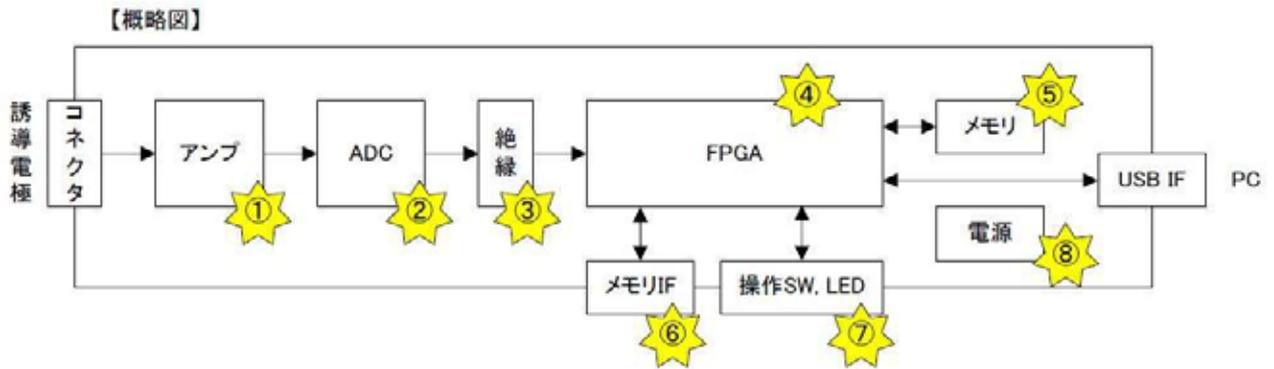
2-1 微細・微少信号抽出に係わる技術開発

微細・微少信号抽出に係わる技術開発は、ANNE Xプラットフォームのハードウェアに微細・微少信号抽出の組み込みソフトウェアを搭載することで実現した。

以下に、本研究開発で実現したANNE Xプラットフォームのハードウェアと組み込みソフトウェアについて説明する。

2-1-1 ANNE Xプラットフォームのハードウェア

ANNE Xプラットフォームのハードウェアは、差動アンプ回路、A-D変換回路、絶縁回路、ソフトコアCPU内蔵FPGA、内部メモリ、外部メモリインターフェース回路、ユーザーインターフェース回路、電源回路で構成されている。



ANNE Xプラットフォームのハードウェアブロック図

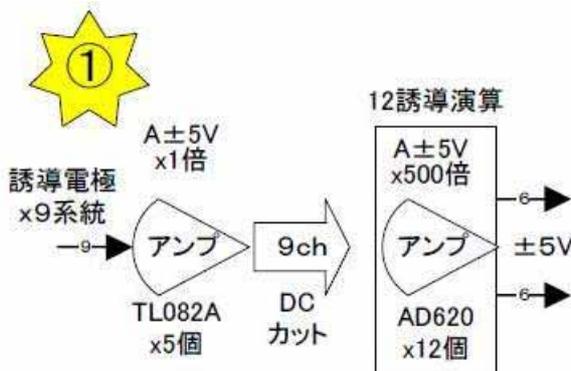
差動アンプ回路

差動アンプ回路は、9チャンネルのエミッタフォロアアンプとDCカットコンデンサーおよび12チャンネルの差動アンプで構成されている。

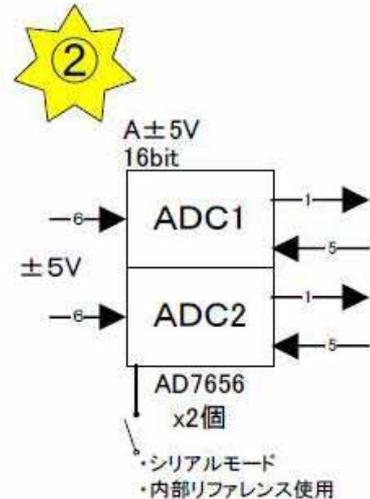
ここで9系統の誘導電極から12誘導の信号を作成し、1000倍に増幅する。

A-D変換回路

16bit×12チャンネルのA-D変換器で構成され、アナログの12誘導波形信号をリアルタイムでデジタル信号に変換する。



差動増幅アンプ回路詳細ブロック図



A-D変換回路詳細ブロック図

絶縁回路

ANNEXプラットフォームは、誘導電極を介して人体と接続されるため、安全性がきわめて重要である。

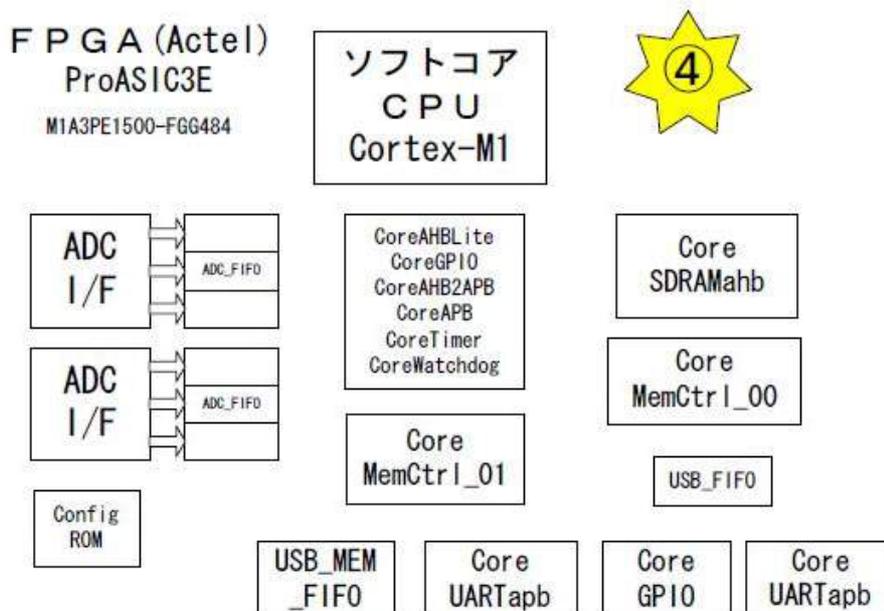
そのため、高速フォトカプラと絶縁電源を使用して、アナログ回路とデジタル回路を完全に絶縁分離している。



絶縁回路詳細ブロック図

ソフトコアCPU内蔵FPGA

ANNEXプラットフォームの心臓部には、ACTEL社のソフトコアCPU（ARM8互換）内蔵FPGA「Cortex-M1」を使用している。Cortex-M1は、ソフトウェアのプログラミングだけでなく、ハードウェアのプログラミングも可能なため、高速処理が必要な箇所はプログラミングされたハードウェアで処理している。



Cortex-M1詳細ブロック図

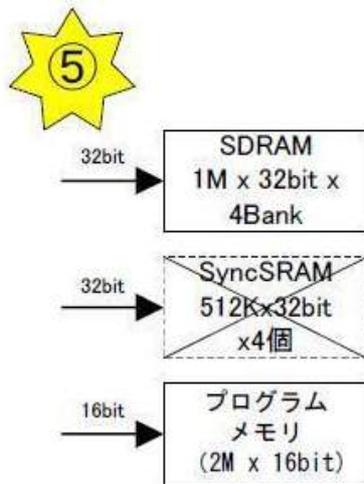
内部メモリ

内部メモリは、組込みプログラムを記憶する $2\text{Mbyte} \times 16\text{bit}$ のフラッシュメモリと、データを格納する $1\text{Mbyte} \times 32\text{bit} \times 4\text{Bank}$ の SDRAM で構成されている。

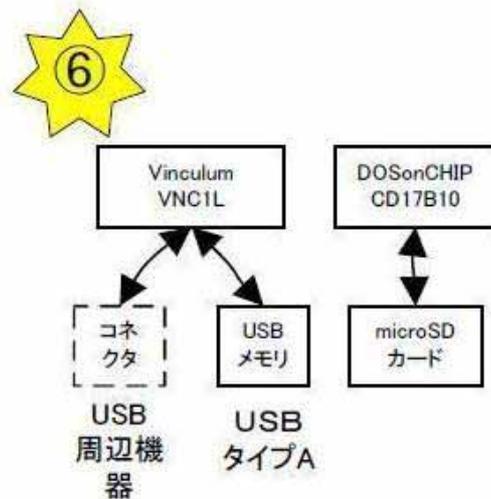
外部メモリインターフェース回路

外部メモリインターフェースは、2チャンネルの USBポート と microSDカードのインターフェースを有している。

USBポートは、FTDI社のUSBコントローラ「VNC1L」、microSDカードはSparkFun社のFAT変換コントローラ「CD17B10」で制御している。



内部メモリ詳細ブロック図



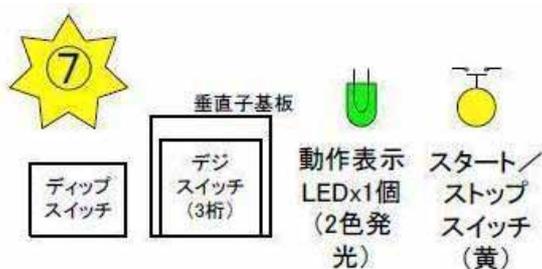
外部メモリインターフェース詳細ブロック図

ユーザーインターフェース回路

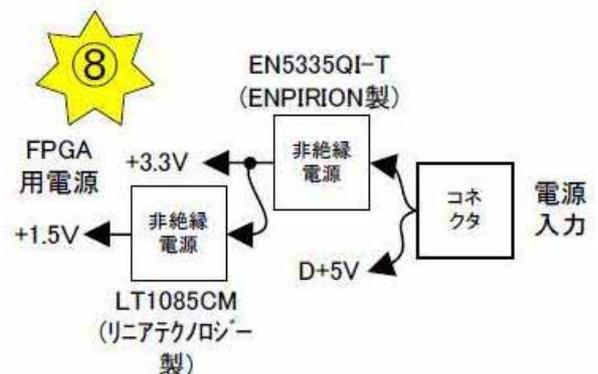
ユーザーインターフェースは、スタート/ストップスイッチ、被験者のID番号を入力する3桁のデジスイッチ、動作モードを切り替える4bitのディップスイッチおよび動作状態を表示する2色発光LEDで構成されている。

電源回路

電源回路は、FPGAのコア用のDC1.5V、周辺ロジック用のDC3.3V、USBポート用のDC5Vを有している。



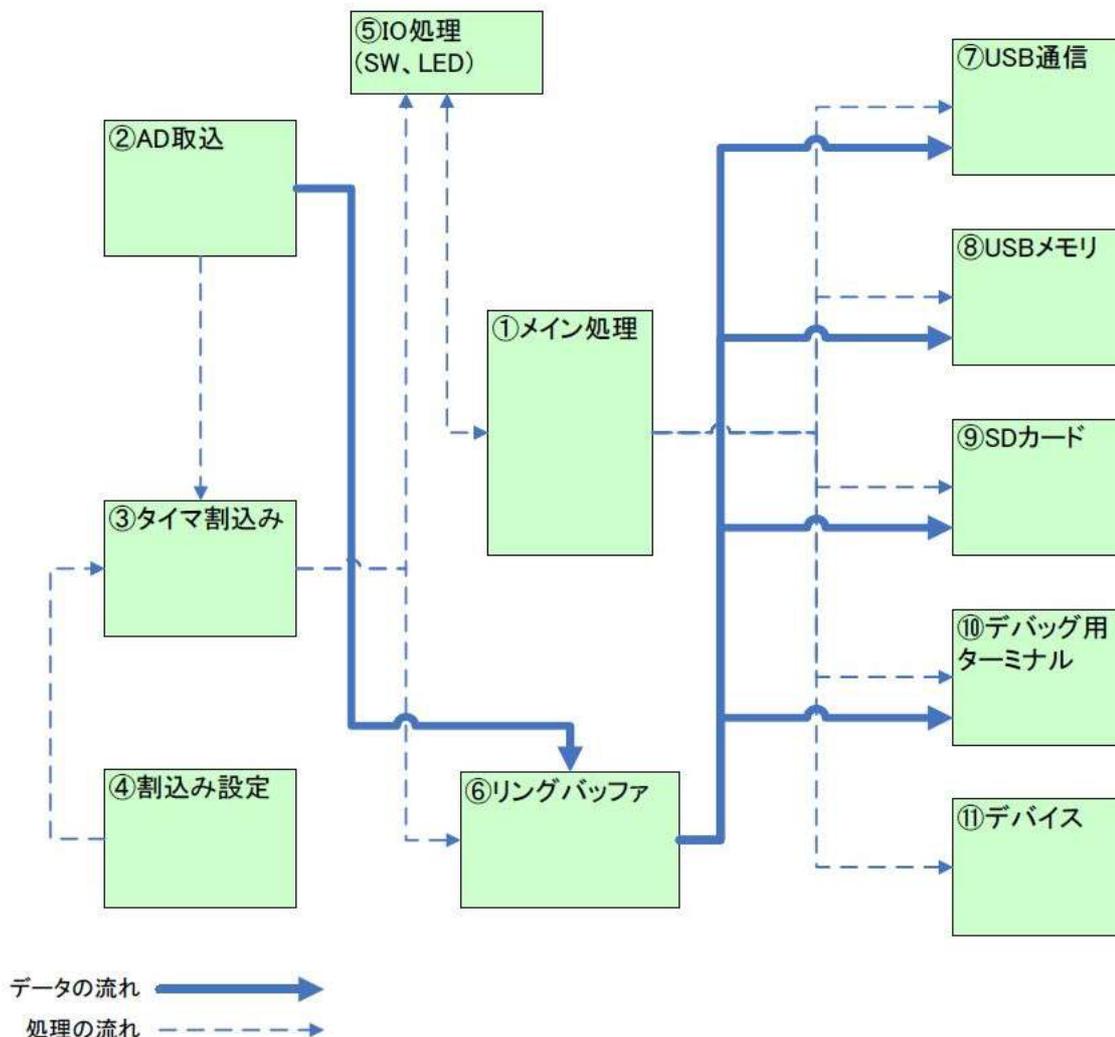
ユーザーインターフェース詳細ブロック図



電源回路詳細ブロック図

2 - 1 - 2 ANNEXプラットフォームの組み込みソフトウェア

ANNEXプラットフォームの組み込みソフトウェアは、C言語で記述し、メイン処理、AD取込、タイマ割込み、割込み設定、IO処理、リングバッファ、USB通信、USBメモリ、SDカード、デバッグ用ターミナル、デバイスの各ルーチンで構成されている。



組み込みソフトウェアブロック図

メイン処理

メイン処理は、プログラムの初期化の後、SW（スイッチ）入力、USB通信、USBメモリ書込、SDカード書込のフラグをチェックして、要求された処理を実行する。

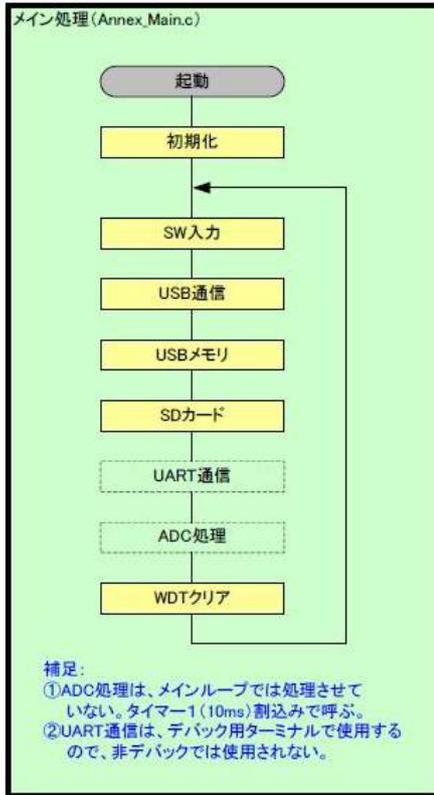
ADC処理はタイマ割込みになっていて、10mS毎に呼び出されて処理を行う。

UART通信はプログラムのデバッグ時のみ使用され、製品版には組み込まない。

AD取込

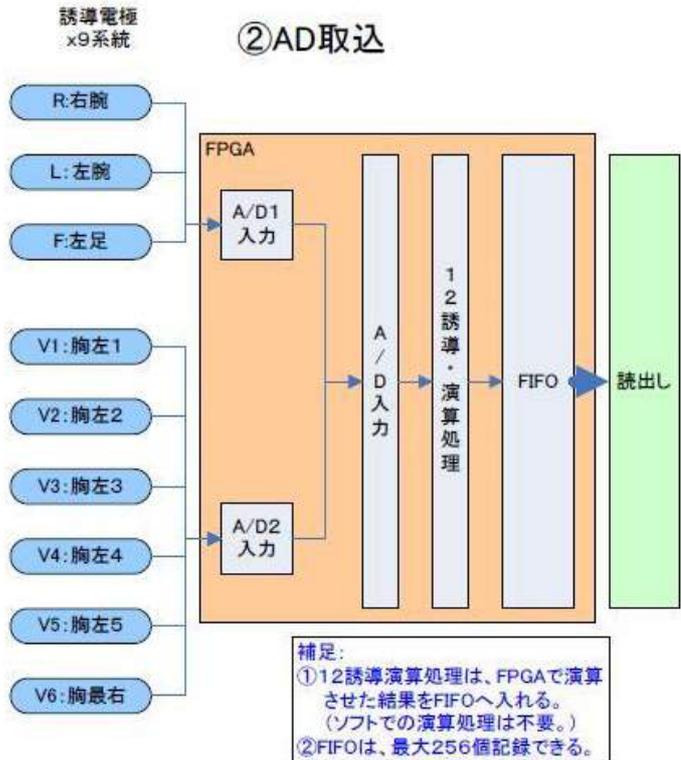
AD取込は、9チャンネルの誘導電極から取り込まれた心拍信号データがハードウェアで、アナログ信号からデジタル信号に変換された後、演算処理を行って12誘導データを生成し、FIFOバッファに書き込んで次の処理ルーチンに引き渡す。

①メイン処理



メイン処理詳細ブロック図

②AD取込



A D取込詳細ブロック図

タイマ割込み

タイマ割込みは、10ms毎に発生し、のAD取込でFIFOに書き込まれたデータをリングバッファにセットし、処理タイマテーブルの更新をした後、LEDの状態表示を行う。

③タイマ割込み



タイマ割込み詳細ブロック図

割込み設定

割込みは、IRQ0～IRQ7の8つが設定できるが、本プログラムではIRQ1のみを使用している。

④割込み設定



割込み設定詳細ブロック図

IO処理 (SW、LED)

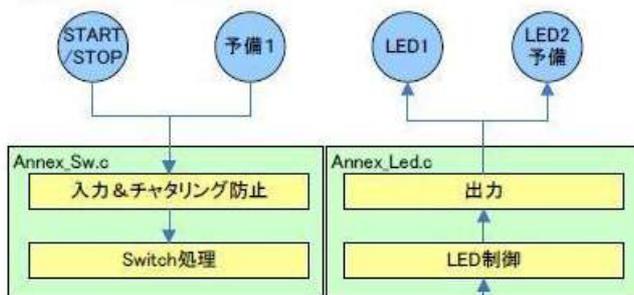
IO処理は、スタート/ストップスイッチが押下される状態の監視と、LEDの状態表示を行っている。

リングバッファ

リングバッファは、のAD取込でFIFOに書き込まれたデータを80MバイトのSDRAMに書き込み、次の処理ルーチンに引き渡す。

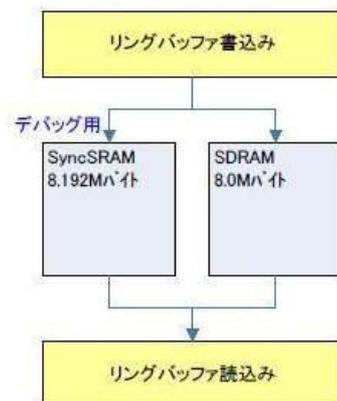
デバッグ用のバッファは製品には実装されない。

⑤IO処理(SW、LED)



IO処理詳細ブロック図

⑥リングバッファ

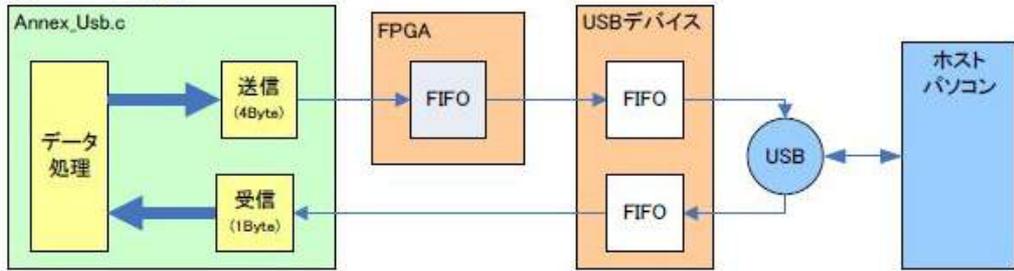


リングバッファ詳細ブロック図

USB通信

USB通信は、ホストパソコンからUSBデバイスのFIFOを経由して送られてくるコマンドデータを解析し、その指示に従って、でリングバッファに書き込まれたデータをフォーマットして、USBデバイスのFIFOを経由し、ホストパソコンに送信する。

⑦USB通信

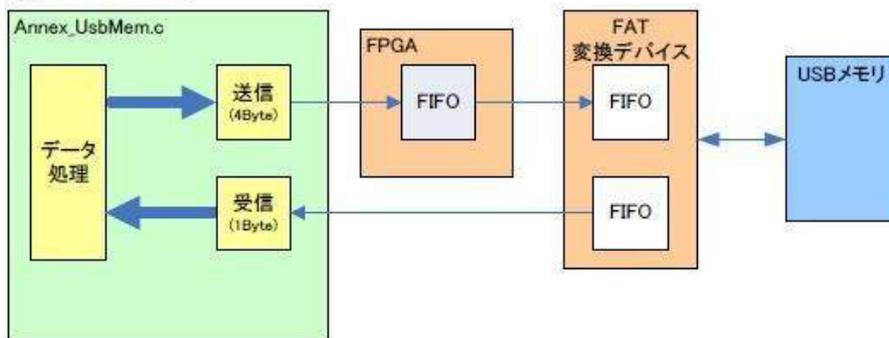


U S B通信詳細ブロック図

U S Bメモリ

U S Bメモリは、データをホストパソコンに送るのではなく、U S Bメモリに書き込むこと以外は のU S B通信と同等の機能である。

⑧USBメモリ



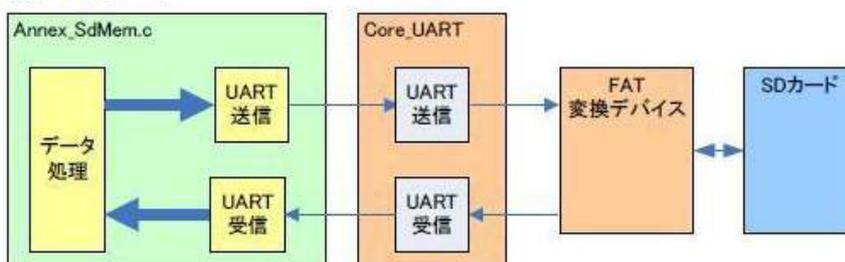
U S Bメモリ詳細ブロック図

S Dカード

S Dカードは、 でリングバッファに書き込まれたデータをフォーマットし、U A R Tを経由して、データをF A T変換デバイスに渡してS Dカードに書き込む。

なお、S Dカードに書き込まれたデータを読み込む機能は、現在搭載されていない。

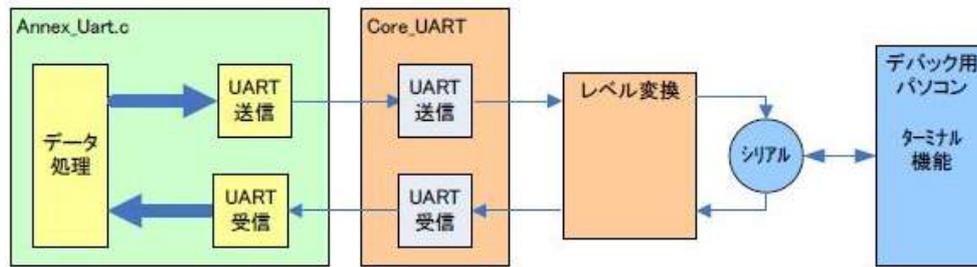
⑨SDカード



S D詳細ブロック図

デバッグ用ターミナル
 デバッグ用ターミナルは製品版には搭載されない。

⑩ デバッグ用ターミナル



デバッグ用ターミナル詳細ブロック図

デバイス

デバイスはFPGA内部で使用する、機能単位でまとめられた回路情報である。
 ANNEXではFPGAメーカー、ACTELのIPCoreを使用している。

⑪ デバイス



デバイス詳細ブロック図

2 - 2 ホストコンピュータとの通信に係わる技術開発

ホストコンピュータとの通信に係わる技術開発は、ANNEXプラットフォームの通信機能を使用して、被験者から採取した心拍波形データをUSB経由でホストPCに送信し、ホストPCで受信処理を行うことにより実現した。

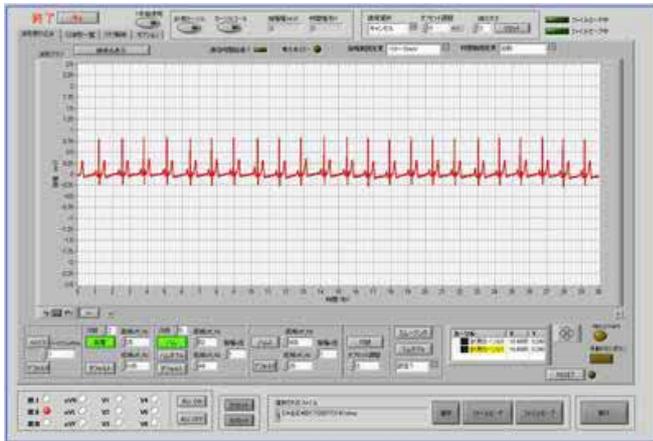
2 - 2 - 1 ホストコンピュータの通信プログラム

ホストコンピュータの通信プログラムの設計は、グラフィカルなプログラミング言語であるLabVIEWを使用した。

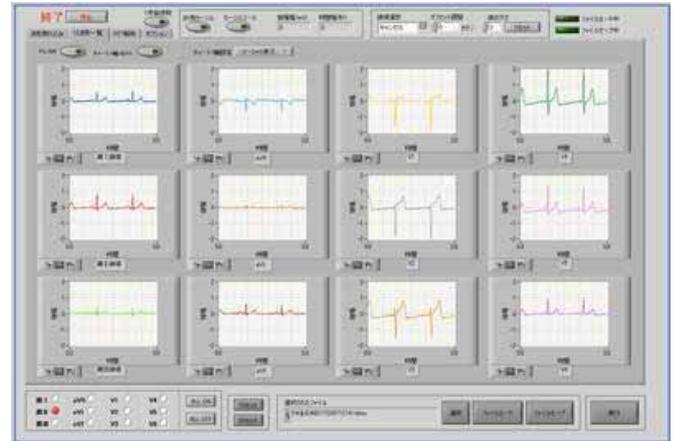
以下はLabVIEWで作成した通信プログラムのフローチャートである。

2 - 2 - 2 ホストコンピュータのフロントパネル

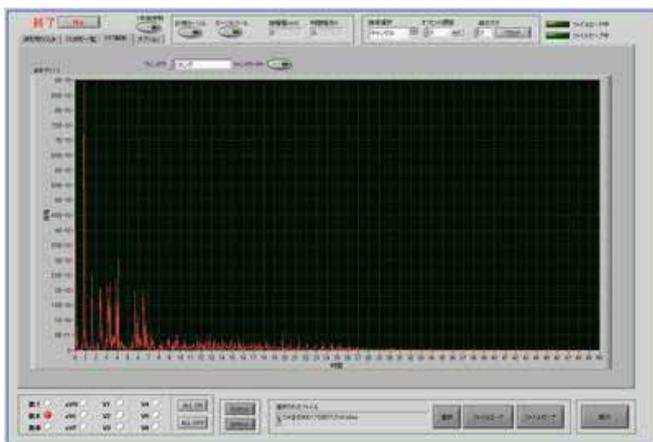
ANNEXプラットフォームとのユーザーインターフェースとなるフロントパネルは、波形取込、12波形一覧、FFT解析、オプションの4つのタブ画面を作成した。以下はその画面である。



波形取込画面



12波形一覧画面



FFT解析画面



オプション画面

2 - 3 ホストコンピュータでの画像処理に係わる技術開発

ホストコンピュータでの画像処理に係わる技術開発は、ANNEXプラットフォームでUSBメモリやSDカードに記録された、被験者から採取した心拍波形データをホストコンピュータに取り込み、ホストコンピュータで高度な画像処理を行うことで実現した。

2 - 3 - 1 ホストコンピュータの画像処理ソフトウェア

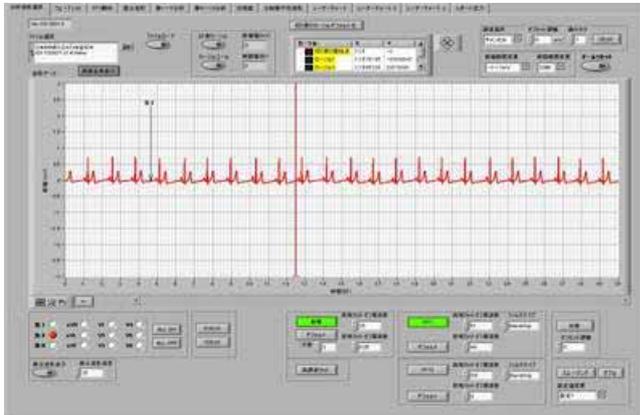
ホストコンピュータの画像処理ソフトウェアの設計は、グラフィカルなプログラミング言語であるLabVIEWを使用した。

以下は、LabVIEWで作成した画像処理ソフトウェアのフローチャートである。

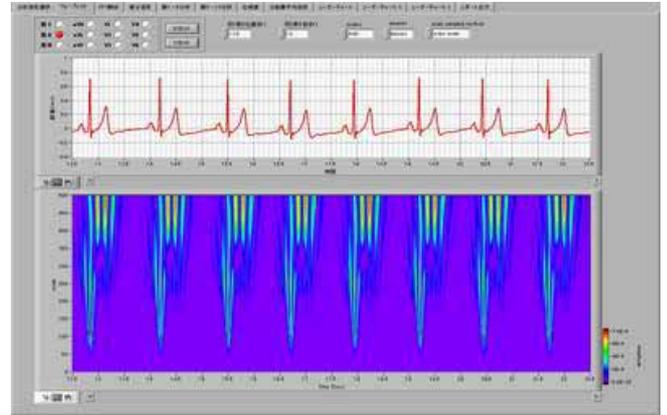
2 - 3 - 2 ホストコンピュータのフロントパネル

画像処理を行うためのユーザーインターフェースとなるフロントパネルは、分析波形選択、ウェーブレット、FFT解析、部分波形、群1～5分析、群6～10分析、位相差、分割群平均波形、レーダーチャート1、レーダーチャート2、レーダーチャート3、レポート出力の12のタブ画面と1つのExcel表を作成した。

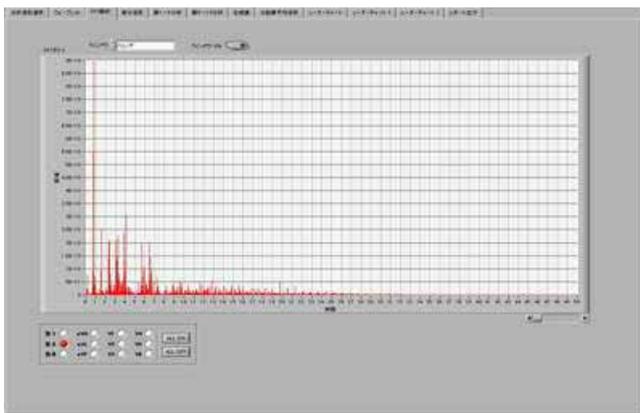
以下はその画面である。



分析波形選択画面



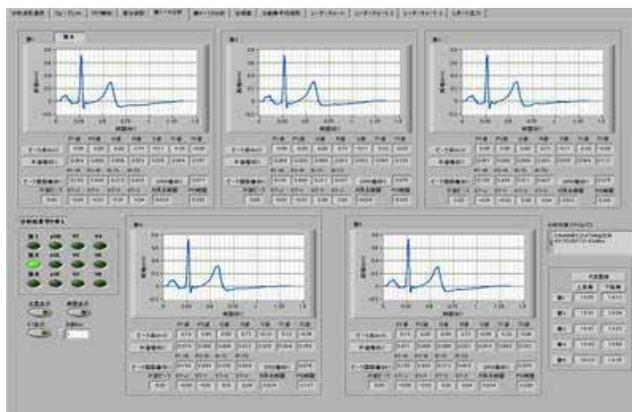
ウェーブレット解析画面



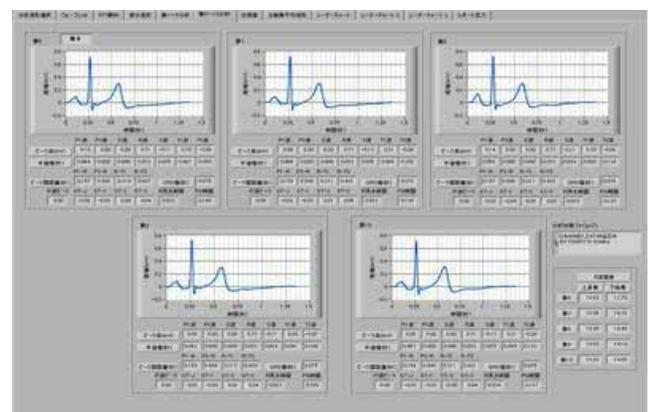
FFT解析画面



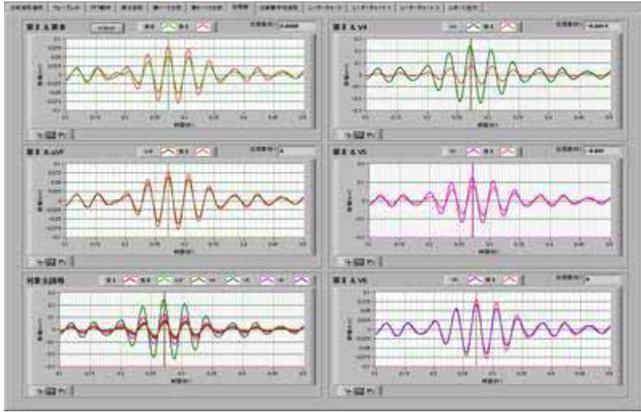
部分波形画面



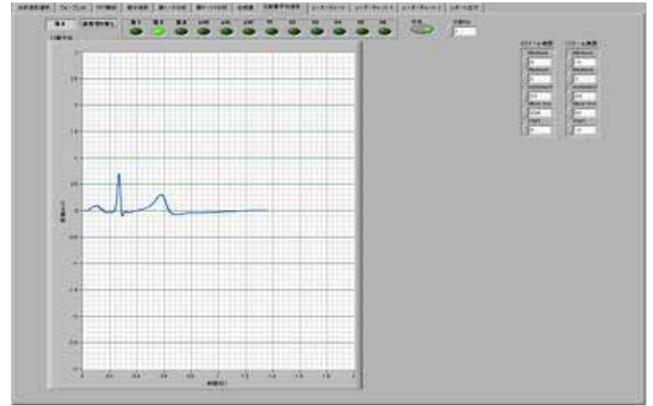
群1～5分析画面



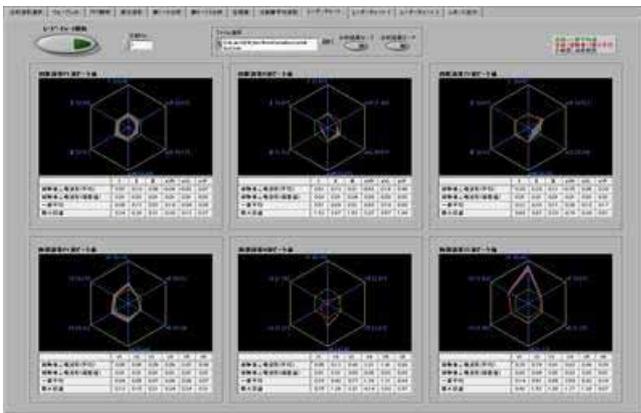
群6～10分析画面



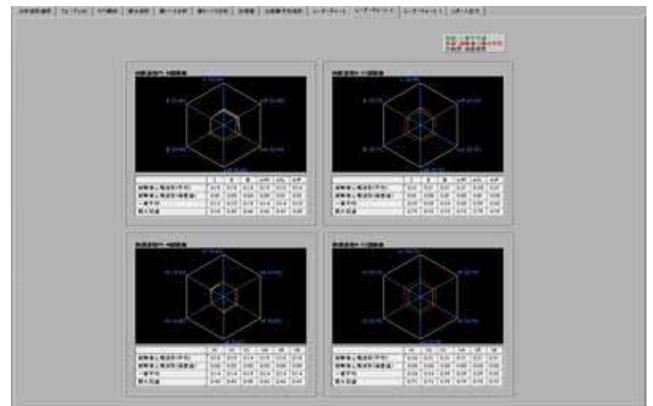
位相差解析画面



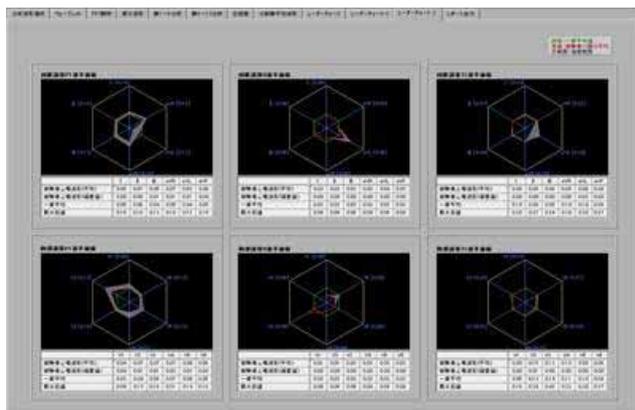
分割群平均波形画面



レーダーチャート1画面



レーダーチャート2画面



レーダーチャート3画面



レポート出力画面

さらに、解析したデータの数値をExcelの表に出力できるようにした。
出力できるデータはP波ピーク値/半値幅、R波ピーク値/半値幅、T波ピーク値/半値幅、Q波ピーク値/幅、S波ピーク値、P-R間距離、R-T間距離、QRS幅の平均値と標準偏差およびNSD値である。
次の表がExcelに出力された平均値と標準偏差のサンプルである。
さらに出力されたデータをVBAで設計したプログラムにより、ミネソタコードを計算して出力することができる。

ピーク名	I	II	III	aVR	aVL	aVF	V1	V2	V3	V4	V5	V6
P1ピーク平均値	0.06892	0.08618	0.06273	-0.08019	-0.02375	0.06875	0.06302	0.06637	0.08854	0.09472	0.07371	0.06608
P2ピーク平均値	0.00000	0.00000	-0.03622	0.00000	0.02622	-0.02755	-0.03734	-0.01163	0.00000	0.00000	-0.03835	0.00000
R1ピーク平均値	0.51341	0.72115	0.20892	-0.61724	0.16481	0.49501	0.05408	0.12925	0.42472	2.21045	1.46406	0.88236
T1ピーク平均値	0.20335	0.30280	0.10758	-0.25333	0.05452	0.19375	0.14925	0.28894	0.90955	0.81899	0.49270	0.28514
T2ピーク平均値	-0.07405	-0.07810	-0.04527	0.00000	-0.02274	-0.02948	0.00000	-0.03663	-0.19582	-0.22372	-0.14469	-0.08897
Qピーク平均値	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
Sピーク平均値	-0.00615	-0.10917	-0.11106	0.06124	0.00000	-0.09725	-1.58555	-1.28500	-1.16508	-0.64892	-0.72487	0.00000
P1-R間距離平均値	0.14540	0.15960	0.18320	0.19880	0.18520	0.17625	0.15925	0.14315	0.14185	0.15455	0.15955	0.15750
R-T1間距離平均値	0.30925	0.31085	0.31471	0.31021	0.30112	0.31081	0.29991	0.30881	0.30646	0.30811	0.31121	0.31171
P1半幅幅平均値	0.05140	0.06565	0.04520	0.07180	0.02395	0.06480	0.02605	0.06900	0.06375	0.06225	0.06215	0.05565
R半幅幅平均値	0.02580	0.02245	0.01570	0.02375	0.02575	0.02075	0.01040	0.01260	0.01925	0.02290	0.02260	0.02475
T1半幅幅平均値	0.09215	0.09003	0.08121	0.08121	0.08252	0.08585	0.00000	0.15381	0.12721	0.09546	0.08541	0.08196
Q幅平均値	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
QRS幅平均値	0.06325	0.07560	0.07145	0.07325	0.06815	0.07265	0.08960	0.10180	0.08940	0.08095	0.08420	0.08150
SP	0.00254	0.00611	0.00481	0.00676	0.00223	0.00547	0.00528	0.00483	0.00609	0.00646	0.00460	0.00312
SR	0.01225	0.01619	0.00200	0.01466	0.00589	0.00944	0.00685	0.01163	0.01200	0.00502	0.02327	0.02186
ST	0.01874	0.02734	0.00676	0.02312	0.00450	0.01725	0.00000	0.12125	0.11151	0.07900	0.04240	0.02327
r1	3.02943	6.89476	2.92336	6.56260	4.66568	4.90027	0.16636	29.77985	20.87081	20.04867	16.46548	14.46267
r2	0.70603	0.59208	0.37679	0.62375	1.20842	0.54416	MOV/Q	0.01242	0.10416	0.64027	0.70706	0.30555
QRS軸方位	51.12342	38.85527										
QRS軸傾	0.50726	0.81198	0.08886	-0.55539	0.16481	0.35776	-1.53248	-1.63575	-0.74126	1.56183	1.18919	0.88236

ピーク名	I	II	III	aVR	aVL	aVF	V1	V2	V3	V4	V5	V6
P1ピーク:SD	0.00738	0.01576	0.01469	0.01123	0.00278	0.01526	0.00756	0.00604	0.00810	0.01286	0.00725	0.00662
P2ピーク:SD	0.00000	0.00000	0.01465	0.00000	0.00778	0.01527	0.00492	0.00883	0.00000	0.00000	0.00900	0.00000
R1ピーク:SD	0.02466	0.00616	0.02522	0.01924	0.02405	0.01543	0.00769	0.00604	0.01882	0.02721	0.02777	0.01822
T1ピーク:SD	0.00673	0.00637	0.01226	0.00632	0.02090	0.00771	0.00529	0.02397	0.01421	0.02262	0.01748	0.01476
T2ピーク:SD	0.00881	0.00797	0.01479	0.00000	0.01488	0.02474	0.00000	0.00944	0.01045	0.00757	0.00744	0.01092
Qピーク:SD	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000	0.00000
Sピーク:SD	0.01946	0.00866	0.01519	0.02281	0.00000	0.00925	0.01311	0.02525	0.05442	0.02584	0.01889	0.00000
P1-R間距離:SD	0.01073	0.00288	0.00452	0.00239	0.00655	0.01492	0.00109	0.01746	0.00265	0.00317	0.00225	0.00236
P2-R間距離:SD	0.00000	0.00000	0.01737	0.00000	0.00296	0.00292	0.00195	0.00883	0.00000	0.00000	0.01621	0.00000
R-T1間距離:SD	0.00812	0.00084	0.00890	0.00202	0.00886	0.00275	0.00192	0.00118	0.00128	0.00127	0.00127	0.00241
R-T2間距離:SD	0.01286	0.00692	0.02727	0.00000	0.02226	0.00686	0.00000	0.00962	0.00942	0.00492	0.00447	0.00819
P1半幅幅:SD	0.00489	0.00255	0.00549	0.01027	0.00867	0.00271	0.00229	0.01042	0.00695	0.01586	0.00668	0.00182
P2半幅幅:SD	0.00000	0.00000	0.01709	0.00000	0.00889	0.00288	0.01518	0.01421	0.00000	0.00000	0.02166	0.00000
R半幅幅:SD	0.00067	0.00028	0.00063	0.00026	0.00225	0.00049	0.00067	0.00177	0.00021	0.00021	0.00025	0.00025
T1半幅幅:SD	0.00407	0.00130	0.00423	0.00268	0.02298	0.00314	0.00000	0.00722	0.00092	0.00125	0.00242	0.00290
T2半幅幅:SD	0.04880	0.00246	0.02022	0.00000	0.02492	0.00127	0.00000	0.11416	0.01649	0.02220	0.01582	0.05940
SP:SD	0.00004	0.00006	0.00048	0.00012	0.00014	0.00039	0.00010	0.00020	0.00005	0.00002	0.00004	0.00001
SR:SD	0.00002	0.00000	0.00002	0.00001	0.00005	0.00001	0.00001	0.00000	0.00000	0.00000	0.00001	0.00000
ST:SD	0.00046	0.00067	0.00050	0.00001	0.00106	0.00228	0.00000	0.00125	0.00019	0.00011	0.00016	0.00071
r1:SD	13.23119	11.99795	1.09765	0.16734	7.72718	5.82186	0.07683	6.65502	4.52270	1.02506	0.62289	69.22014
r2:SD	0.05116	0.00261	0.04467	0.25716	0.05104	0.00229	MOV/Q	0.00254	0.17750	0.02876	0.05494	0.00683

SD再計算	モニタコード表示	数式一連
-------	----------	------

Excel へ出力された解析データ

以下、本研究開発で完成したANNEXシステムをANNEXプロトタイプ と称する。

2 - 4 アドバイザー指導による検証と解析

ANNEX画像処理ソフトウェアを使用することで得られるさまざまな数値について、臨床面での有用性を見出すために、アドバイザーの指導により解析を行った。

2 - 4 - 1 基準値の設定

ANNEX画像処理ソフトウェア(プロトタイプ)では、心電波形のP1、P2、Q、R、S、R'、T1、T2波の高さ、P1、P2、R、T1、T2波の半値幅、ST-J、ST-1、ST-2、ST-3、P1-R間距離、P2-R間距離、R-T1間距離、R-T2間距離、Q波幅、S波幅、R頂点時間(Qの始まりからRの頂点までの時間)およびPQ時間を計測することができる(図2-4-A)。これらの計測は心電図測定で行われる標準12誘導(I、II、III、aVR、aVL、aVF、V1~V6誘導)それぞれから計測される(図2-4-B)。

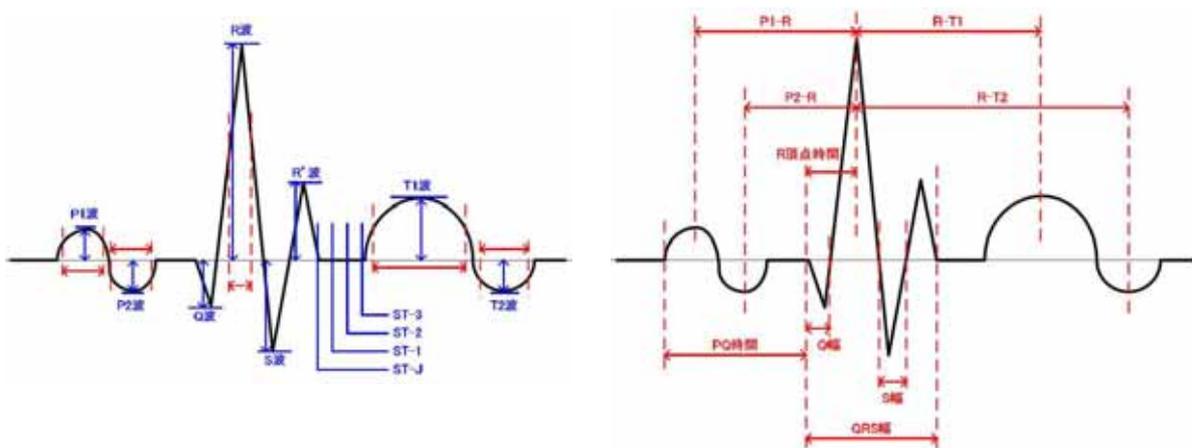


図2-4-A 心電波形のANNEX測定項目

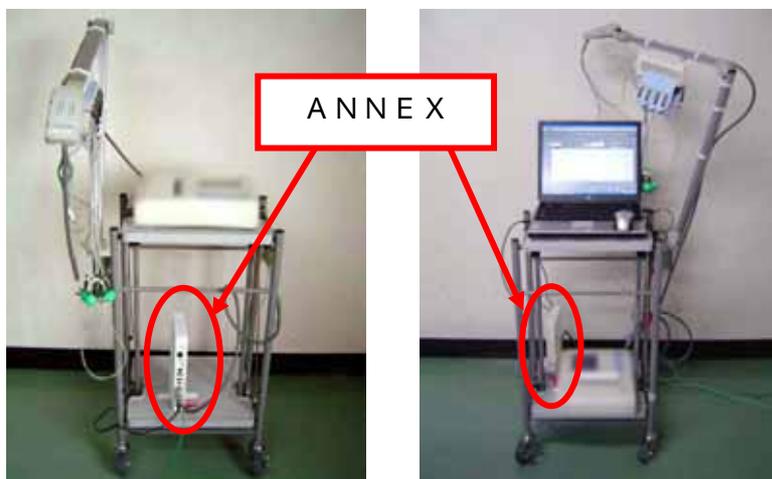


図2-4-B 実際の測定風景
(左)市販心電計とANNEX
(右)解析プログラム(プロトタイプ)搭載PC

P、Q、R、S、T波を1群として、複数の群の平均値、標準偏差(SD; standard deviation)が算出され、これらの数値を使用してNSD(ばらつきの指標; $NSD = SD / \text{平均値} \times 100$)も同様に算出する。これらの値は、従来の心電計では計測できない項目を含んでいることから、基準値の設定が必要であった。そのため、42名の被験者に健康診断を受けてもらい、健常者の選定を行った。基準値を設定するにあたり、標準的な方法として、とくに既往歴のない者、内科的診療の結果、異常を認められない者、尿蛋白、尿糖が陰性で、尿ウロビリノゲンが正常の者、血圧が正常(収縮期血圧150mmHg、拡張期血圧90mmHg以下)の者、胸部X線、心電図検査で異常所見のない者の以上5つの条件を満たす被験者

を健常群とし、基準値を設定した。

基準値の決め方は、その測定値の集団が正規分布を示す場合は、そのままの値で平均値とSDを算出し、平均値 \pm 2SDを基準値とした。一方、値の集団が正規分布を示さない場合は対数変換する。その値の集団が正規分布(対数正規分布)するとき、対数の値のまま平均値とSDを算出し、平均値+2SDおよび平均値-2SDの値を出し、それを自然数に戻す手法を用いた。

同時に、健診結果で精密検査や治療の必要性の有無により区分(判定区分; この検査では異常はない、わずかに異常をみとめるが、日常生活に差し支えない、日常生活に注意し、経過観察が必要である、治療を必要とする、二次検査を必要とする)された5つの群間の測定値(平均値およびNSD)から横軸を被験者ID、縦軸を測定値としてグラフを作成した(図2-4-C)。グラフを視覚的にとらえた結果、基準群とみなす判定区分1と2、異常群とみなす判定区分3-5の間に、特徴的な傾向を見出すことはできなかった。

さらに、健診受診者を上記の条件を満たす健常群とその他の群とに分け、その2群間に統計学的に有意差の有無を確認した。統計学的手法として、2群間の平均値の差を検証する方法である、t検定を用いた。2群がそれぞれ正規分布を示し、さらに2群の母分散が等しいと仮定された場合はスチューデントのt検定を使用した。2群の母分散が等しくないとは仮定された場合には、ウェルチのt検定を用いた。2群がそれぞれ正規分布を示さない場合は、マン・ホイットニーのU検定を使用した。いくつかの項目で有意差が検出されたが、項目に偏りがなく、平均値の増加や減少などの傾向もばらばらであった。

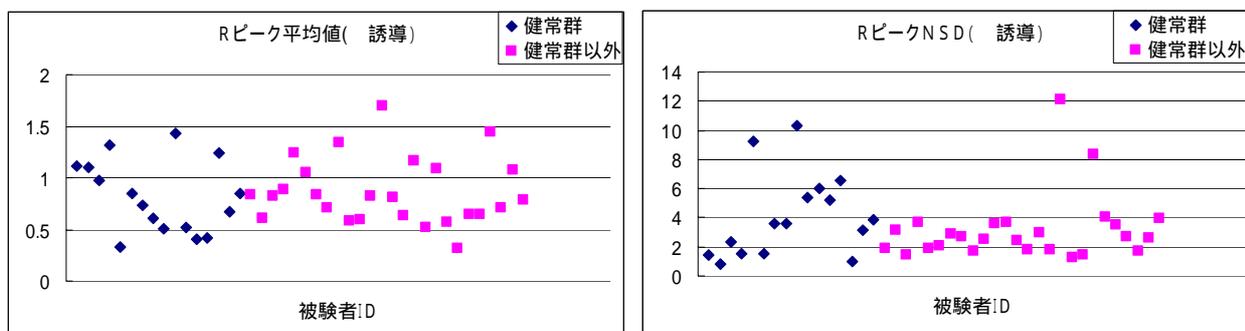


図2-4-C 健診受診者の健常群とそれ以外の群の比較
(左) R波の高さの平均値(誘導)
(右) R波の高さのNSD(誘導)

次に、健常群以外の被験者から高血圧、高脂血症、高血糖に当てはまるものを抽出し、健常群と2群の差の検定を行った。その結果、複数の検査項目で有意差が検出された。高血圧の場合が他の疾患よりも有意差のある項目が多かった。しかし、その有意差のある項目には、誘導などの特異な偏りはみられなかった。

2-4-2 ANNEXの狭心症診断への応用

臨床医として心電計に求める機能は狭心症を診断できることであるとアドバイザーからの指導があった。狭心症は、心臓に栄養を送る血管である冠状動脈の閉塞や攣縮によって一時的に心臓の筋肉が虚血状態になり、激しい胸痛を引き起こす。しかし、その症状は持続せず、症状が出ていない状態で心電図を測定しても何等の変化も検出されない。したがって、医師は、患者の「胸が痛むことがあった」との訴えから、狭心症であろうと判断することが現状である。

心電図で狭心症の診断を行うには、運動負荷心電図の計測によりその前後の心電図変化を検討する必要がある。従来の心電図測定は臨床検査技師や看護師で行うことができるが、運動負荷を行う場合は医師の立会いが必須である。また、狭心症を引き起こす程度までの運動を患者に実施させることから、患者に負担がかかると共に危険を伴う検査であり、必ずしもこの検査で症状が現れるとは限らない。また、運動負荷心電図測定以外の心臓に関する検査であるCT撮影や心臓エコー検査は、実施できる施設が限定されることや、検査者の熟練などが必須となる。これらのことから、運動負荷を必要とせず、また、検査者を選ばない心電図測定で狭心症がとらえられるこ

とは非常に有用である。

ANNEXは心電波形の単発の計測ではなく、複数の群の測定からそれらの平均値、SDやNSDを算出することができ、ばらつきに注目することが可能である。これは、従来の心電図測定とは違ったアプローチであり、一見正常に見える波形でも、実は変化が生じている可能性があると考えた。ANNEXの目標を「狭心症の診断」とし、この目標を達成するために、特に狭心症の既往歴のある被験者のデータと健常群のデータとの比較を徹底的に行うこととなった。

2 - 4 - 3 ANNEXの10回連続測定

ANNEXは1回30秒間の測定でデータを取り込むが、この測定を10回連続で行い、それぞれの測定から得られる平均値およびNSDの値について検証を行った。1人の被験者から10個の平均値およびNSDが算出され、横軸を被験者ID、縦軸を平均値もしくはNSDというグラフ(散布図)を作成した。平均値の場合は10個の点がほぼ重なったが、NSD場合は、10個の計測値にばらつきがあることが分かった。健常者と比較するために、心疾患の既往歴のある被験者のデータを比較したところ、この被験者(狭心症の既往歴がある;狭心症Aとする)のP波に関連する項目のNSDにばらつきがある傾向を認めた(図2-4-D)。このことから、この被験者の波形の詳細を検証したところ、確かに10回の連続計測中にP波が変化していることが判明した。この現象は、12誘導全てに起こっているものではなく、いくつかの誘導に限定されていた。

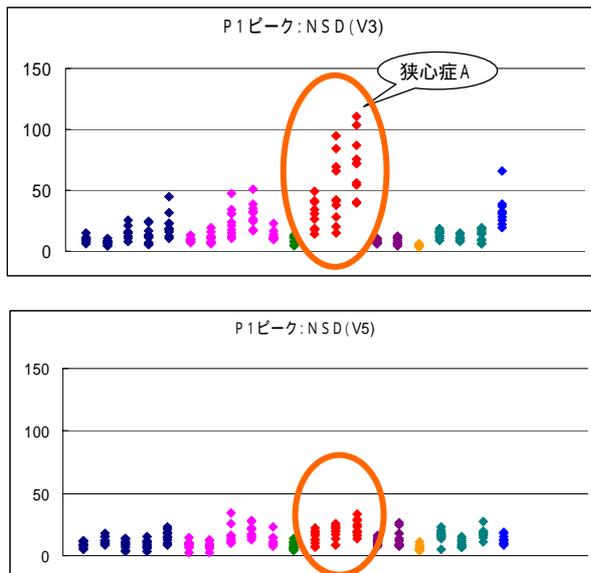


図2-4-D 10回連続測定したときのP1ピークのNSD

縦軸はNSD、横軸は被験者IDである。丸で囲まれた部分は、狭心症の既往歴のある被験者(狭心症A)を示す。

(上) V3誘導

(下) V5誘導

2 - 4 - 4 30秒間のデータの分割

ANNEXの10回連続測定を行った際、心疾患の既往歴のある被験者のデータに差がある傾向が見られた。その測定にかかる時間は約20分であり、患者の負担を軽減させるためには時間短縮が必要であると考えられた。このことから、30秒間に測定された全ての波形群の計測を行い、それらのデータを用いて、10回連続測定と同じ結果が得られるか否かを検討した。多くの被験者は30秒間の測定時間内に、30前後の脈拍数であり、それらの波形群を4~6拍ずつに分割して平均値やNSDを算出し、グラフを作成した(図2-4-E)。その結果、従来の10拍分のそれと大きな違いがないことが判明した。このことから、過去に10回連続で計測を行ったデータだけでなく、1回測定のデータも使用できるようになった。以上より、ANNEX画像処理ソフトウェア(プロトタイプ)では自動的に任意の数に分割してNSDが算出されるようにした。

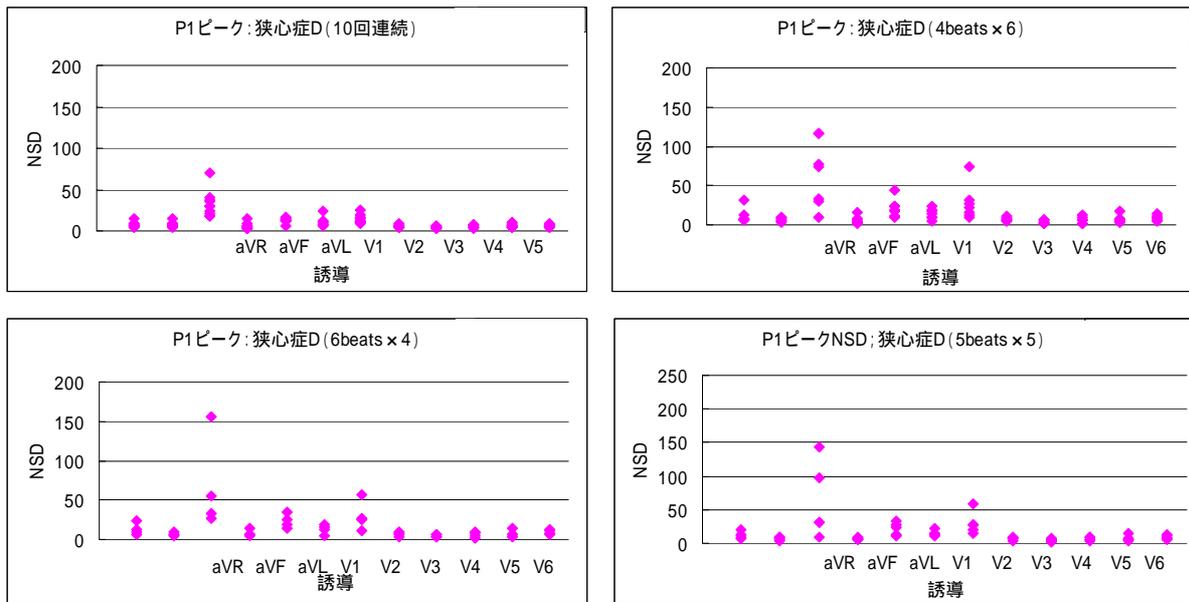


図 2 - 4 - E 分割数別グラフ
 (左上) 10回連続 (右上) 4拍 (左下) 5拍 (右下) 6拍

2 - 4 - 5 NSDの検討

上記の方法を用いて、心疾患（狭心症）の既往歴のある被験者 1 名の約 1 年の期間の空いた 2 つのデータを用いて、1 年間の NSD の変化を解析した。その結果、NSD が大きくなっている項目や小さくなっている項目が散在していることが分かった。増加または減少に関わらず、変化していることが重要である可能性が考えられた。このことから、心疾患、特に狭心症の既往歴のある被験者 2 例（狭心症 B、D）と、健常群の 2 名のデータについてグラフを作成し（図 2 - 4 - F）、さらに統計学的手法（2 群の差の検定）を用いて解析した。その結果、既往歴の有無に関わらず、ある程度の期間を置いたデータの間には無数の項目や誘導に有意差があることが判明した。しかし、それらの項目や誘導に偏りなどを見出すことはできなかった。さらに、その有意差のある項目の NSD の数値が一定の期間を置いて増加しているのか、または減少しているのかについても同時に検証したが、どちらの場合も含まれており、狭心症群に特異な傾向は見られなかった。

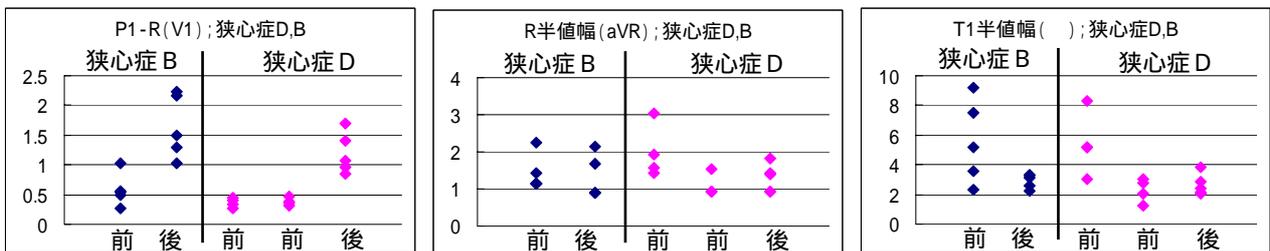


図 2 - 4 - F 期間前後の NSD 分布の変化（狭心症 B および D）
 (左) 狭心症 B、D とともに、NSD が増加傾向にある
 (中) 狭心症 B、D とともに、NSD に変化がない
 (右) 狭心症 B、D とともに、NSD が減少傾向にある

上記のことから、さらに健常群の 2 名についても、約 1 年間の期間を置いたデータを用いて同様の方法により解析を行った。その結果、狭心症群の 2 名と同様に、無数の項目で有意差が検出された。

2 - 4 - 6 データ解析のまとめ

以上のように、ANNEX画像処理ソフトウェアの機能を使用して、狭心症の診断を行うために、特に健常群と狭心症群の比較に重点を置いていくつかのアプローチを行った。狭心症群の数名に共通する現象もいくつか存在していたが、その現象は健常群でも認められる結果であった。現在、狭心症と診断されている被験者と狭心症が疑われている被験者を含めても、6名分のデータしか取得できていない。前述のとおり、狭心症の確定診断は難しく、明らかな狭心症の被験者データを取得すること自体が困難である。この症例数の少なさが、解析や検証を難しくしている可能性が十分に考えられる。また、基準値を確定するためにはより多くのデータから算出する必要があり、狭心症群だけでなく健常群のデータも含めて、さらにデータの蓄積が必要であると考えられる。助成期間内では臨床的意義を見出すには至らなかったが、今後も、これまでに実施してきた手法でより詳細な検証を進めるとともに、違った角度からの検証も引き続き行う予定である。

第3章 全体総括（研究開発後の課題・事業化への取り組み）

3 - 1 本研究開発期間後の継続課題とその対処について

本研究開発の基本は、藤原鎮男先生の理論である規格化標準偏差（NSD）とFFTを利用し、波形解析により狭心症の診断に役立たせる装置の開発である。揺らぎのある心拍波形を重畳・平均化し、各種演算して得られる「定量的知見」を臨床考察に供することができるようにする開発で、この藤原理論よりANNEXで計測される各種データを諸々の角度から解析を行い、現在に至っている。

現時点でANNEXの機能は他社の計測データ（ミネソタコード含む）と90～95%程度まで一致している。開発は市販心電計と同じ装置を作ることが目的ではなく、装置の信憑性を確認する上で、対象となる機器との相関度の確認が必要不可欠であった。現在の医学界において狭心症の診断/判断が困難であるため、ANNEXで狭心症に関する何らかの傾向が表示できれば、その機能だけでも大きなメリットとなる。このことから、目標を計測データの傾向解析から、診断・判断機能をもつ狭心症測定装置として絞り込み、これまで蓄積した計測データと狭心症の既往歴のデータ解析を行い、製品化を進める。

目指す最終製品は、健康診断や循環器の診察時に狭心症の予知ができる装置である。実際には、ANNEXのみで診断するのではなく、ほかの各種検査と組み合わせで最終診断を行うことになる。そこで、ANNEXは、国内メーカーの心電計に併設して同時にデータ取り込みを行い、画像処理ソフトウェアで解析を行う方法と、ANNEXのスタンドアロン型の開発によるANNEX単体で解析を行う方法の2つの機能をもつ装置を目標とする。

3 - 2 事業化について

本研究開発におけるANNEXの役割は診断支援装置であり、既存に設置されている心電計に併設し、既存の心電計では不可能であったさまざまな心拍データの解析結果を提供する。専門医でなければ不可能であった疾患の兆候を容易に判断できるようにして、医療の簡素化と専門医師不足の解消に寄与することを目的としている。

現在日本の医療施設などに設置されている心電計は数十万台であり、これらの心電計にANNEXを併設することで、従来の心電計が高度な心拍解析機能を有する診断支援装置となる。

また、ANNEXはインターネットに接続してリアルタイムで心拍データを転送する機能を有しており、測定した患者のデータを瞬時に担当の医師のもとへ届けたり、紙でなく電子データとして集中管理したりすることで医療事務の負荷の軽減にも寄与するものである。

本試作開発の組込みソフトウェアを心電計のメーカーに提供することで、心電計の開発コストの低減と機能の向上を図る。また、個人の開業医でも容易に導入できる環境を整えることで、心電計のマーケットは少なくとも現在の2倍の規模に広がると予想される。

さらに、本研究開発は心電計をはじめ、人体が発生する微細・微少電圧を解析して疾患の早期発見を可能とすることが必要な医療分野などに広く応用することができる。

研究開発の目標は、ほぼ達成と考えて良いが、課題として計測、解析したデータと本研究開発の立案者である藤原理論との検証結果により事業化が確定すると思われる。現段階では、臨床データの不足（特に狭心症や心筋梗塞などの症例）と解析結果との整合性が取れないため、市場への参入はできない。以後の事業化計画としては、臨床医学面での解析の強化が絶対不可欠であり、当社アドバイザーである医師の指導の下、臨床的意義を見出すことが重要である。

事業化にあたって生産能力面では、自社加工品の提供（板金加工・プラスチック加工・ゴム成型品・組立ライン保有など）が可能であり、電子部品の供給は株式会社リージックとの協力関係があることから、ソフト・ハード面での問題はない。市場への参入・販売促進に関しては、業界への当社の知名度が低いため、国内市場での専門メーカーへのOEM供給に絞り込み、既に設置されている心電計には診断支援装置ANNE Xとして供給（価格は10万円以下）し、今後製造される心電計にはノウハウの提供（ロイヤリティ）を行う予定である。

最後になるが、本研究開発ANNE Xの事業化の可否は臨床面での検証結果にある。そこまでのソフトウェア開発、ハードウェア開発、データ測定は今回の研究開発でほぼ見通しは立ったことから、最終製品化・事業化に向けて、予知診断機能を搭載したANNE Xのプロトタイプを最終目標製品とし、予防医学への貢献を目指す。

付録

専門用語説明

FPGA

ハードウェアでありながらソフトウェアのように書き換え修正ができる再構成可能な論理デバイス。

差動アンプ

回路の2点間の電位を比較してその差を増幅するアンプ。回路の2つの測定点に同じように現れる雑音などは増幅しないので同相除去効果がある。

ソフトコアCPU

論理合成で完全に実装することのできるマイクロプロセッサコアで、FPGAを含む各種の半導体上に実装することができる。

SDRAM

コンピュータのメインメモリに使われるメモリ製品の規格の一つ。外部バスインターフェースが一定周期のクロック信号に同期して動作する。

FIFO

ある場所に格納したデータを、古く格納した順に取り出すようにする方式。一番新しく格納されたデータが最後に取り出される。

ANNE X

別館という意味で病院、診療所などで設置、稼動している心電計の脇において、予知診断を支援する装置。

LabVIEW

ANNE X開発の基幹ソフトウェアで高度な計測、評価、試験、テスト、制御システムの開発に使用するグラフィカルプログラミング環境でありアイコンとワイヤをフローチャートのよう使用する直観的なインターフェースが特徴で、多数のハードウェアデバイスとの統合が可能で、高度な解析やデータの可視化が行えるライブラリも数多く内蔵されているソフトウェア。(当社技術部・リージック両社で保有しているソフトウェア)

FFT

FFT処理は周波数成分を解析する手法で、FFTとは高速FFT処理(Fast Fourier Transform)のことで、時系列信号を周波数軸の信号に変換する方式。

LabVIEWソフトウェアに搭載。

ウェーブレット解析

周波数解析の手法の一つで周波数特性を求める場合には失われていた時間領域の情報を残すことができる。(時間と周波数にかかわる信号情報を同時に抽出できる)広い周波数範囲で解析ができ、信号解析などの多くの分野に応用されている。基本的には、小さい波(ウェーブレット)を拡大縮小、平行移動して足し合わせることで、与えられた入力波形を表現しようとする手法で周波数解像度が格段に良くなる。LabVIEWソフトウェアに搭載。

NSD

「測定の平均値」すなわち、「測定の標準偏差、SD; standard deviation」に対する「ユラギ」の百分率を算定し、これを「規格化標準偏差: NSD = normalized standard deviation」と呼ぶ。NSDは単位を異にし、対象ごとに個別である「測定」の「ユラギ」を多次多元を通じて統括的に相互比較することを許すものである。

心電計記録の揺らぎは心拍源すなわち心臓の揺らぎとしてよいことになるので「規格化された揺らぎの標準値、NSD」は心電計の複数記録の波高、波間距離、半値巾などの測定値の規格化標準偏差、NSDとして計測され、心臓の活動の揺らぎの定量的計測であることになる。

$NSD = \text{標準偏差}(SD) \div \text{平均値}(\text{mean}) \times 100[\%]$

基準値

基準値とは一般的に臨床的検査学的に異常を示さない人を健常人と規定し、その示す数値を母集団として「平均値 $\pm 2SD$ (標準偏差)」を求め、この範囲を基準範囲、平均値を基準値と呼

ぶ。検査値を臨床的に解釈するときの基本的な尺度となる。健常人の95.4%がこの範囲に含まれる。

冠攣縮型狭心症・スパズム

心臓に栄養を送る血管である冠動脈の一過性の過剰収縮（冠攣縮、スパズムとよぶ）で冠動脈の狭窄、閉塞が一過性に起こり発症する狭心症の一つ。診断のためには、心臓カテーテル検査で冠動脈に有意な狭窄のないことを確認し薬剤負荷試験により冠動脈の攣縮を証明する。

ミネソタコード

1960年にH. Blackburnらによって発表され、その後、改訂された心電図所見の分類体系であり、臨床診療のための基準ではなく、成人集団を対象とする疫学研究や臨床研究などにおいて所見の頻度を客観的に把握するための、定量的で高い再現性を求めた分類基準から成る体系である。

以上