

【隔月連載記事】

超電導心磁計が市場にできるまで(その1)

岡山大学大学院自然科学科
教授 塚田啓二

1. はじめに

心磁計とは、心臓の電気生理学的活動によって体の外まで発生する磁場を計測して、心臓の疾患を検査する装置である。心臓は全身に血液を循環させるために、ポンプとして常に休むことなく活動している。電気生理学的活動は、心臓の筋肉である心筋の収縮・拡張運動を引き起こしている心筋細胞内外でのイオン交換の現象である。ミクロなイオンの流れは、細胞内外での電位差を変化させ電位差がある分極状態と、電位差がない脱分極状態を繰り返し作りだす。この分極状態は心筋全体に同時にではなく、ある伝播過程を経て心臓各部位に伝わっていく。これが等価的に電流の流れとなり、磁場を発生させる。この心臓磁場強度は、数 100fT (フェムトテスラ) から数 10pT (ピコテスラ) 程度である。地磁気が数 10 μ T (マイクロテスラ) であるので、環境磁場に対して心臓磁場は 100 万分の 1 以下と微弱な磁場強度である。このような微弱な磁場は、磁気センサのなかでもっとも高感度な超電導量子干渉素子 (SQUID) によって計測が可能となる。超電導量子干渉素子は、用いている超電導材料によって 2 種類に分類され、超電導状態になる転移温度 T_c が低いので一般的には液体ヘリウム(4.2K)の冷却によって用いる Nb などの金属材料を用いた低温系 SQUID と、 T_c が高く液体窒素(77K)で冷却して用いる酸化物材料 (YBa₂Cu₃O_y 等) による高温系 SQUID がある。現在のところ、感度と信頼性の点から低温系 SQUID が使われているが、次世代のセンサとして高温系 SQUID の実用化が進んでいる。

心臓の電気生理学的活動を磁場ではなく体表面の電位変化として検知するものに、読者がよく知っている心電計がある。心電計を用いた心電図検査は、病気になった時だけでなく、定期健康診断でもよく行われていて、非常に広く普及している検査である。一方、心臓の磁場を計測する心磁図検査は、まだ読者には聞きなれない、あるいは受けたことのない検査である。というのも、心磁計が国内で薬事承認されたのが 2002 年 12 月であり、さらに保険収載されたのが、その 1 年後の 2003 年 12 月と最近になって医療機器として認められたからである。いままで医療機器の認可の多くは、米国厚生省の機関である FDA (Food and Drug Administration) での影響が大きく、米国より早く新しい医療機器が日本で認可されることは少なかった。しかし、これは日本のメーカーが米国より先行して新たな医療機器を開発したことがないからかもしれないので、なんとも判断しにくいところである。しかし、心磁計は米国より早く日本で承認された数少ない医療機器であろう。米国のメーカー (CMI) が開発した心磁計が FDA で承認されたのが 2004 年の 7 月である。このように、最近になって国内外で心磁計の商品化が活発し始めてきている。しかし、心磁計の歴史を振り返ってみると、超電導技術を用いた生体磁場計測装置は MIT の D. Cohen によって報告されたのが 1967 年であるので、非常に長い年月を経て医療機器として実用化されたといえる。この原因には、どのようなことがあるのだろうか。大きくは 2 つあり、超電導分野共通の問題としてよく取り上げられるシステムの高いコストと、医療機器特有の製品化までにクリアしなければならない安全をはじめとして、有効性の実証などの課題の大きさが挙げられる。今回、超電導技術を用いた心磁計を世にだすまでを振り返ってみることで、他の分野で超電導の実用化を目指している方々に役立てないかと、この連載をお引き受けした。

2. 心電計の歴史と心磁計の歴史

心磁計の歴史を振り返るにあたって、心電計の歴史と対比することによって、より理解しやすいのではないだろうか。心臓で生じている電気生理学的活動を、1887年に A. Waller が毛細管電流計で体表面から計測するのに成功した。その後、W. Einthoven によって計測装置の実用化が進められ、弦線電流計が新しく開発された。この装置によって正確な心電波形が計測できるようになり、現在の心電図の基礎が築かれた。彼は、この功績によりノーベル賞を受けている。この心電計をもとにさらに小型が進み世界中に心電計がひろまった。1920年代には、不整脈を中心とした臨床心電図学の体系化が T. Lewis によって行われた。その頃から真空管の発達によりシーメンス社から真空管式の心電計が発売されたのを始めとし、欧米の各社から真空管式の心電計が製品化されていった。初期の弦線電流計を用いた心電計は重さが数 100kg 以上と重くしかも非常に大きなものであったが、真空管式の心電計の小型化により持ち運びができるポータブルなものとなった。1960年代には半導体の発達により IC を用いた心電計が普及し始め小型・軽量化が加速され広く普及するにいたった。初期の頃の心電測定は決して簡単なものでなかった。この原因は信号の小ささにあった。体表面に現れる信号は数 mV であり、商業電源ノイズなどの雑音が大きくシールドルームの中でしか計測できないなど安定した計測ができなかった。現在では、差動増幅回路やフィルター回路により雑音を取り除くことができるので、だれでもがきれいな心電図をとることができるようになってきた。現在、手足 4 箇所と胸部 6 箇所に電極を貼る 12 誘導心電図が臨床上、標準の検査となっているが、より心臓細部の情報を得るために体に約 100 個程度の電極を貼って計測する体表面心電図などが開発されている。しかし、この多点計測することの有用性は分かっているものの、体中に電極を貼るわずらわしさや、電極の接触不良などから一般的には用いられていない。

では、心磁図の歴史を辿ってみると、年代は 100 年程度異なるものの心磁図も同様な道筋をたどっているのではないだろうか。心臓磁場の強度は、環境磁場である地磁気の約 10^{-4} T と比べ、約 10^{-10} T (テスラ) 以下と 6 桁以上小さい信号である。この微弱な心臓磁場は、1963年に G. Baule が、数 100 万回も巻いた誘導コイルを用いて計測に成功した。その後、超電導を用いた高感度な磁気センサである rf-SQUID (Superconducting Quantum Interference Device) の発明とともに、1970年には D. Cohen によって、精度の高い心臓磁場計測が報告された。1976年には米国 BTi 社から SQUID を一つ使った 1 チャンネル磁束計が製品化され、1984年には 7 チャンネル磁束計が製品化された。1970年代後半には、日本でも心臓磁場計測の研究が開始された。1980年代後半から、半導体製造技術を用いた SQUID のマイクロデバイス化による特性のそろった dc-SQUID が製造できるようになり、多くの SQUID を用いたマルチチャンネル化の流れができた。1989年にはシーメンス社から 31 チャンネル磁束計が発表され、特に心磁計測が進められた。また、同年ヘルシンキ大学から 24 チャンネル磁束計が発表された。このマルチチャンネル化が急速に進んだことを受け、1990年には基盤技術研究促進センターと民間 10 社が超伝導センサ研究所を設立して、数 100 チャンネル以上の SQUID システムの高度化に関する研究開発をすることが行われた。この時同時に、低温系 SQUID を用いた 32 チャンネルの臨床用心磁計や、次世代機としての高温系 SQUID を用いた 16 チャンネル心磁計が開発された。心磁計の開発方向は、心電図で歩んできたように装置の簡易化および小



図1 64チャンネル心磁計
(日立ハイテクノロジーズ)

型化にあった。超伝導センサ研究所のプロジェクトが終了した後、参画した日立製作所が心磁計の開発を継承し、独自の構成からなる国産で初めての臨床用 64 チャンネル心磁計を商品化するまでに至った。これにより、いままで計測範囲が小さいため分割して計測していたものが一回の測定で済み、また臨床の場でも良質な信号が得られることから胎児の心臓疾患まで検査できるようになった。また、より小型化、可搬形のシステムを目指して高温超電導心磁計の研究開発が進められている。このように、心磁計は心電計と同じような過程を歩んでいて、しかも心電計で突き当たったマルチチャンネル計測の壁が、心磁計によって破られたのではないだろうか。

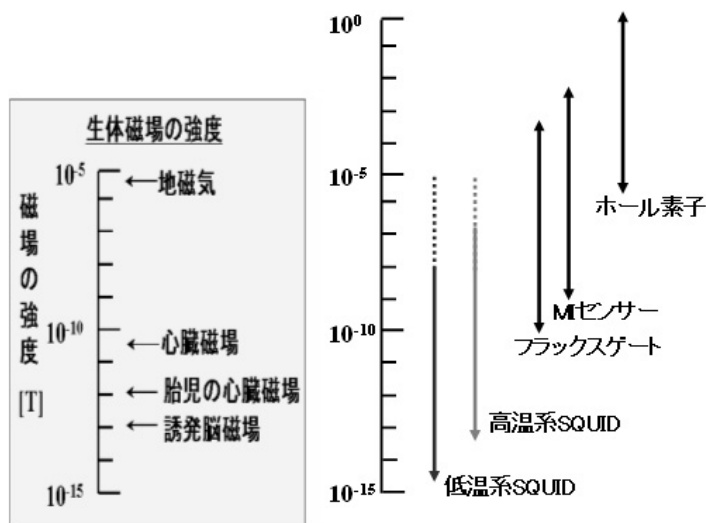


図2 各種磁気センサ感度と生体磁場強度

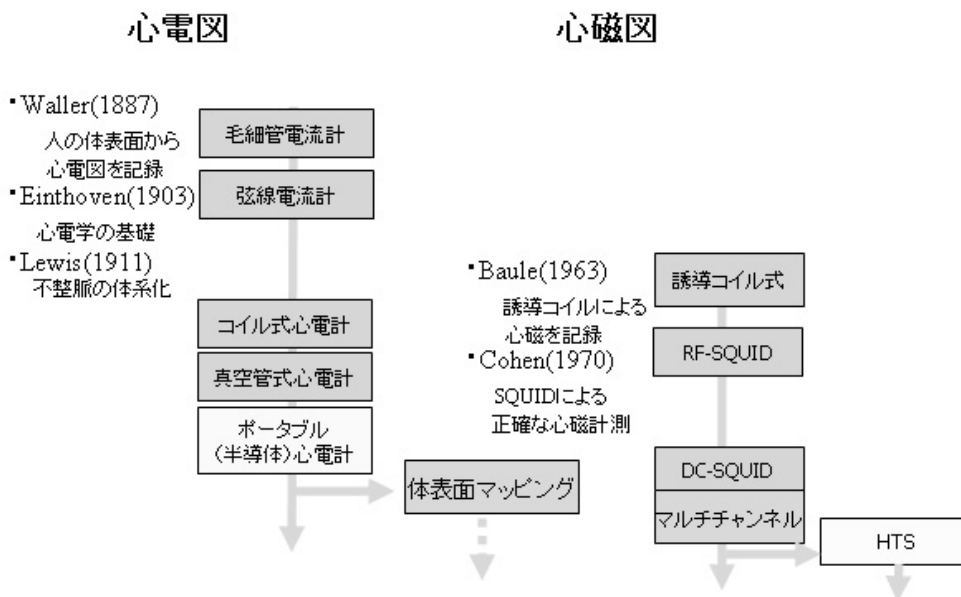


図3 心電図と心磁図の歩み

[超電導 Web21 トップページ](#)

【隔月連載記事】

超電導心磁計が市場にでるまで（その2）

岡山大学大学院自然科学科
教授 塚田啓二

3. 超伝導センサ研究所

3.1 超伝導センサ研究所の役割

今回は、臨床診断方法として新しい心磁図の歴史を、心電図の歴史と対比させて述べた。では、超電導を用いた心磁計がどのように国内で開発されてきたかを振り返ってみたい。私は、もともと日立製作所中央研究所で医療機器の研究には携わり血液中の生化学成分を計測する化学センサの研究を行っていて、特に各種センサの集積化と計測回路との集積化を行っていた。そうした私に転機が訪れたのは、1991年の春であった。超伝導センサ研究所への出向である。この超伝導センサ研究所はその1年前の1990年に基盤技術研究促進センターと民間10社（日立、横河、住友電工、島津、東芝、セイコー電子、ダイキン、日本真空、清水建設、竹中工務店）の共同出資で設立された研究所である。今振り返ると、この研究所が果たした役割は数多くあり、世界的な研究成果のみならず人材も多く育成されたのではないだろうか。現在日本国内で超電導のアナログ応用研究をやっている第一線の研究者の多くが、この研究所で研究されたか、あるいは外部からサポートしていただいたかとの関係がある。そのため、国内の生体磁気計測装置の開発の歴史を語る上で、超伝導センサ研究所は大きな起点である。

この研究所は、臨床診断装置として生体磁場計測による脳や心臓の疾患や機能を画像化する装置を開発する目的で設立された。総合的な研究を行うため、センサデバイスである SQUID（超電導量子干渉素子）の研究開発を行う SQUID 部、SQUID 計測のマルチチャンネルシステム化及び計測データから生体の機能を画像化するソフトウェアの研究開発をするシステム研究部、および高温超電導体を用いた高温 SQUID 部の3つが設置されていた。この研究所から多くの成果がでて、最初に磁場分解能として 2fT/ Hz 程度の平面型 1 次微分グラジオメーターが得られた。また、低雑音の SQUID 駆動回路 FLL を開発し、高感度なマルチチャンネル計測を加速させた。また、特に微弱な磁場計測である脳磁計測用として、環境雑音を極限まで減衰させる磁気シールドが開発された。これは 32 面体の球状の磁気シールドで 4 層のパーマロイと 1 層のアルミニウムからなっている。これにより世界トップの特性である環境磁気雑音を 40 万分の 1 まで減衰させることができた。このことは、海外の磁気計測の研究者を刺激し、ドイツの物理気象局（PTB）では、8 層の構造を持ち 75 万分の 1 の遮蔽率をもつ世界最高の磁気シールドが完成された。超伝導センサ研究所では、脳磁計の高い空間分解能をもとめ、最終的に 256 チャンネルと多チャンネルシステムを完成させた。これも世界の生体磁気計測装置の研究者を刺激し、1997 年にはフィンランドの Neuromag 社ではベクトル成分を計測する 306 チャンネルの脳磁計が製品化した。また、イタリアの国プロジェクトにより現在ではベクトル成分を計測する 500 チャンネルの脳磁計が完成している。このように現在、チャンネル数が 200 チャンネル以上の脳磁計システムは普通になっている。その当時としては、競争力になるほどチャンネル数が強く意識されていなかったが、超伝導センサ研究所の目標仕様が強く影響したことは確かである。

3.2 SQUID の開発

私は SQUID 部に所属しデバイスの研究をおこなった。出向した初めの頃は、研究所の建屋はなく、デバイスの研究は当時東陽町にあった竹中工務店の建築技術研究所のショールームとして使われていたクリーンルームの

中で行われていた。その後、千葉ニュータウンの東京電機大学の敷地内に超伝導センサ研究所（図 1）が建設され、本格的なクリーンルームと薄膜製造装置（図 2）が設置され SQUID の研究開発が加速された。トータルシステムを開発していく上で、当然センサができないとシステム化ができないことになる。このため、SQUID 部からの安定したデバイスの供給が研究計画を推進する上で大きなカギとなった。SQUID 部には横河電機、

日本真空、セイコー電子、島津製作所からの研究者と私がいて、良質な Nb/AIO_x/Nb のジョセフソン接合の開発と高感度な SQUID デバイスの開発を行っていた。全員が夜遅くまで SQUID 製造プロセスの条件出しから製作を行っていて、活気ある研究環境であった。SQUID 部が安定な SQUID をシステム部に提供できるようになってからは、各自が設計したデバイスをほとんど一人で全ての工程をやっしまい、なんと約 2 週間程度で製造して評価しているまでになっていた。こうした全てのデバイスプロセスをやっしていける研究環境は、他ではなかなか得ることができないものであった。このように良い研究設備と良き研究者仲間恵まれて過ごすことができたのは非常に良かった。生体磁気計測装置用の基本デバイスとしての SQUID は、SQUID リングが一次微分になった形状のもので、4 インチウエハに 300 個程度を一度に製造することができた（図 3）。

3.3 生体磁気計測装置の開発

デバイスを開発すると、それを使った装置ではどのように動くのか、あるいはどのようなデータがでるのか知りたいのは私だけでなく、多くの読者もそうであろう。特に、生体磁気計測装置は最終的には臨床応用であるので、臨床でどのように評価されるのかが興味あるところである。このため、超伝導センサ研究所のプロジェクトの後半では、私は SQUID 応用研究室に移った。臨床応用



図 1 超伝導センサ研究所の概観
（現在：東京電機大学，先端工学研究所）

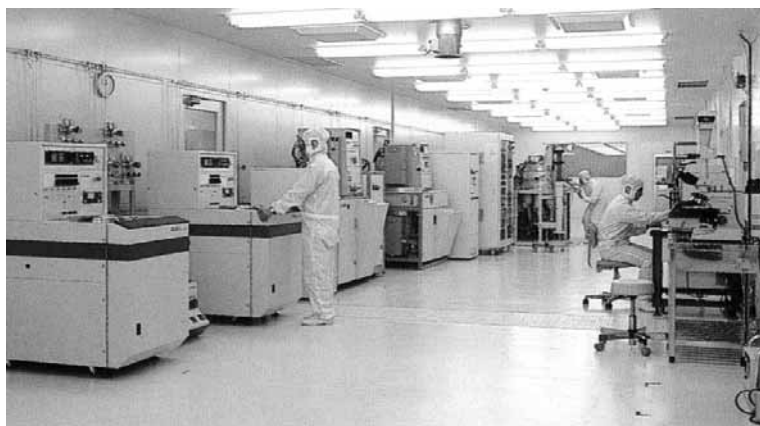


図 2 SQUID 製造用クリーンルーム
（イエロールームは左の部屋）

を推進するところとして、新設された研究室である。超伝導センサ研究所には高性能の磁気シールド内に設置した大規模な 256 チャンネルがあり、脳機能の基礎研究に使われていた。しかし、臨床応用は困難なため、直接病院にて共同研究できるように移設が容易な小型の磁気計測装置を開発することを行い、計測点 16 点のパソコン計測できるものを実現した。特に心臓疾患に関しては、心臓の状態が様々な検査より診断されているので、それらを対照検査として心磁計の実力が判断できると考え、心磁計測に注力した。当時として、心磁計測は信号が大きいから簡単でしょと皮肉をいわれることが多かったのは事実である。これについては、多くの方が誤解していると考えられた。というのもパルス的な波形まではとることが容易であるが、臨床診断までとなるともっと高い磁場分解能が必要であり、脳磁計測に近い精度が必要とされる。しかし、広く普及するには、高度な技術はブラックボックスに入り、計測そのものは表面的に簡単にならなければいけないのは当然だが。臨床応用は、千葉ニュータウンから比較的近かった筑波大学との共同研究として開始された。国内では徳島大学が BTi 社（現在の 4-D NEURO IMAGING 社）の 1 チャンネルその後 7 チャンネルの SQUID 装置を用いて臨床評価していたが、国産機を用いた臨床評価はこれが初めてであった。今回はこの臨床応用について話をします。

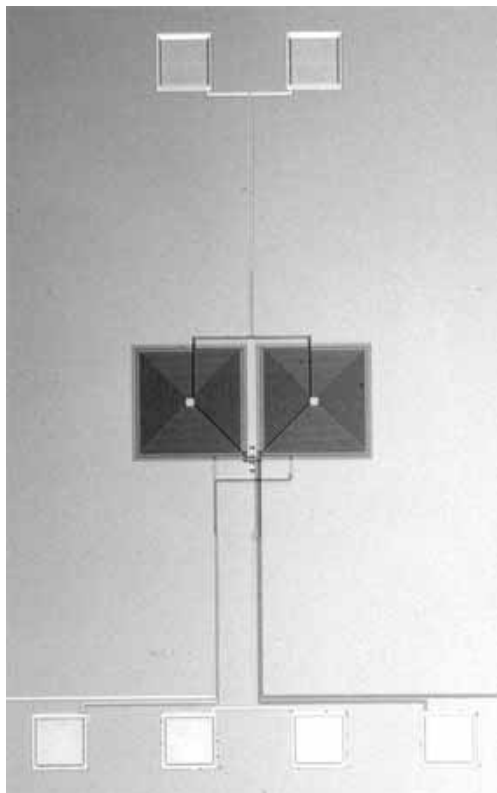


図 3 超伝導センサ研究所で開発された低温系 SQUID の一例

[超電導 Web21 トップページ](#)

【隔月連載記事】

超電導心磁計が市場にでるまで (その3)

岡山大学大学院自然科学科
教授 塚田啓二

4. 心磁計の臨床応用のはじまり

4.1 臨床用心磁計の開発

日本における生体磁気計測装置の研究として、超伝導センサ研究所の果たした役割は大きいことを前回述べた。このとき、臨床応用としてより使いやすく、しかも小型な心磁計の実現を目指して、パソコンで計測できる計測点 16 点の心磁計を開発した。¹⁾ この開発は私と横河と東芝から出向してきていた研究者達とともにいった。心磁計のセンサアレイとして、生体の体表面に水平な成分である接線 (x, y) 成分がはかれるように、ガラス基板上に Nb の薄膜をパターン化した平面型の一次微分検出コイルと SQUID を一体化した薄膜グラジオメーター(図1)を開発した。計測点 1 点ごとにそれぞれの x, y 方向に向けて配置しているので合計 32 チャンネルのセンサアレイ(図2)となった。従来、生体磁気計測装置は体表面に垂直な法線成分を計測しているものだけであったが、今回法線成分を計測することになったのは次の理由がある。



図1 薄膜グラジオメーター

当時の生体磁気計測では、一般的に電流信号源の大きさと位置を推定することが行われていた。これは、磁場計測における

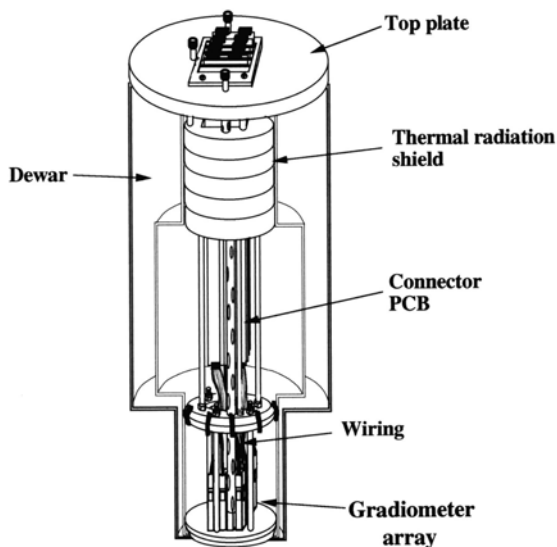


図2 センサアレイとデュワ内部構造

逆問題といわれているものである。特に、心磁計測においては、心臓病の不整脈である WPW 症候群の副伝導路の部位を推定することが行われていた。しかしながら、カテーテル検査の進歩とともに、カテーテル治療の際に不整脈の部位を決定する画像検査がカテーテルで同時に行われはじめている。このため、治療が必要とされる患者さんに対する心磁計測による部位推定の興味は失われつつある。もともと心磁図検査に関しては、大きな課題として臨床上もっとも良く使われている心電図との比較がある。心電図の発展はすでに述べたように、簡易的に計測できるが、より高い空間分解能や局在した情報を得るには限界があった。この限界を打破する可能性があるものとして心磁図がある。しかし、心磁図の検査で単に1個あるいは2個程度の電流源を推定することは、心電図でもある程度は可能である。特にベクトル心電図として単一電流源の向きを大きさの時間変化を求めたものがすでにある。しかし、ベクトル心電図は一般的に使われてなく研究のみである。当時、心臓は大きく複雑な構造を持っているにもかかわらず、その電流源として数個推定する方法には違和感を覚え、心臓各部位での電流分布の変化を画像化することが、より臨床的には役立ち、いままで分からなかった情報が多くでてくるだろうと期待した。この電流分布を画像化する上で便利な方法は、従来の法線成分の計測ではなく、接線成分計測であることを考えついた。これは、電流の直上では接線成分が最大となるため、接線成分の磁場分布がそのまま電流分布を投射したのものと対応付けすることができるからである。

4.2 臨床機の設置

心臓疾患検査の有効性を検証するためには、臨床との共同研究が重要であった。共同研究への理解を示していただけたのが、現在は定年退官されている筑波大学臨床医学系循環器外科の三井教授であった。千葉ニュータウンから筑波大学へは、さほど遠くなく利根川を渡って車で資材の運搬や、メンテナンスをしに行くといった具合であった。もっとも大きな課題であったのは、生体磁気計測につきものの磁気シールドをどのようにするかである。当時としては、超伝導センサ研究所に設置した高性能の磁気シールドがあるが、これは、磁場環境レベルをどこまで減少できるか、極限性能を求めたものであるため、計測装置より高価なものでしかもかなり大きなものであった。しかし、世の中に普及するためには、これと逆の方向で、どこまで簡易で小さなものが使えるかが課題となった。臨床応用のためには、さらに患者さんへ精神的苦痛を与えない空間が必要であった。これらのことから、まったく新規に磁気シールドを設計することから始まった。心磁計測のための部屋を提供していただいた部屋は確か3×6平方m位の部屋であり、生体磁気計測の部屋としては、間違いなく当時もっとも小さい部屋であった。磁気シールド材料であるパーマロイを製造していたメーカーに協力を求め、磁気シールドの設計をおこない部屋に収まるものを開発した。心磁計自体も初めて臨床用として開発したもので、より簡単な構成とするため、ベッドなどはMRI検査室に持っていけるストレーチャーを改造したものであった。また、従来は生体とセンサアレイの位置きめするための調整機構は、センサアレイが内蔵された液体ヘリウム容器であるデュワを保持する機構であるガントリにつけられていた。このため、ガントリの構造は複雑で耐振動性から、堅固なものであり、それをささえるために磁気シールドルームのフレームはかなりしっかりしたものが必要とされた。この問題を解決するため、ガントリには単にデュワを支える構造をもたせ、生体との位置合わせ機構はベッドの方にもたせることにした。もともとストレーチャーには高さ調整機能があるので、あとは水平方法に移動させる機構をつけるだけでよかった。これにより、磁気シールドルームは単に簡単な箱構造とすることができ、コンパクトで軽量なものを実現することができた(図3)。

4.3 心磁計の臨床応用のスタート

ようやく装置が設置できたので、システムの基本特性を評価することから始まった。環境雑音はやはり臨床の現場ということで大きなものであったが、磁気シールドの特性と心磁計の薄膜微分検

出コイルにより、きれいな心磁波形を計測することができた。システムでは、いろいろなものが複合化するので、個々の特性が実験室レベルでは得られても現場ではその全体の特性を予想することは難しい。いざ設置したのはよいものの信号が得られなかったらどうしようとかかなり不安な時期があったが、計測がまちがいなくできることを確認できた時は非常にうれしかった。しかし、その感激に浸っている暇もなく、次の課題としていったいなにを解析すれば、心磁図の有効性が分かるのであろうかに突き当たった。臨床は磁気からなにが分かるのかがイメージを付けにくく、工学サイドではその心臓病のなにが分かれば診断として有効なのかお互いの言葉を理解するのに時間を要した。はじめたころは、心電図検査では困難な右脚ブロックでの右室負荷の評価や心臓外科手術による心筋回復などの評価を行っていた。このほかにも様々な臨床例を積み上げ、多くの臨床データの解析を行っていくにつれ、ようやく心磁図というものがどのようなものかお互いに理解できるようになってきた。しかし、残念なことに超伝導センサ研究所のプロジェクトは1990年から1996年の6年間の研究期間であり、臨床評価は終わりの2年間だけだったので、筑波における臨床評価を一旦終了させる必要があった。その後を引き継ぎ、臨床応用機器として本格的に開発することを、私が戻った日立で行うことになった。

その後の開発は次回から述べる。今回話した接線成分を計測する心磁計は、その後韓国の国立研究所 KRISS(Korea Research Institute of Standard and Science)も製作し、Seoul の Yonsei 大学病院で臨床評価を最近行っている。このように、現在でも広がりを見せていることは興味あることである。



図3 心磁計と磁気シールドルーム

参考文献

- 1) K. Tsukada, et al., Review of Scientific Instruments, Vol. 66, pp. 5085-5091 (1995)

【隔月連載記事】

超電導心磁計が市場にできるまで（その4）

岡山大学大学院自然科学科
教授 塚田啓二

5. 心磁計の製品化

5.1 64ch 心磁計の開発

超伝導センサ研究所から日立にもどった時、幸いにも計測器事業部（現在の（株）日立ハイテクノロジーズ）から心磁計に興味を持ってもらえることができた。従来、生体磁気計測装置に関しては、日立だけでなく多くの企業が、大型の磁気シールドが必要なデリケートな計測装置としてしか見ていなかった。しかし、筑波で立ち上げた小型な心磁計の実績より、製品化の可能性を感じてもらえることができた。いままで、臨床分野の方々との共同研究と通して蓄積したノウハウと、課題点を整理して新たな心磁計の開発が始められることとなった。

製品開発に当たっては、いままで取り扱ったことがない技術分野であったので、多くの課題があった。そのなかでも大きな課題は、心磁計のキー技術である SQUID の開発であった。しかし、幸いなことに計測器事業部では各種センサデバイスを製造していたので、そのラインで SQUID も製造することができた。64ch 心磁計用 SQUID として新たにレイアウト設計から製造プロセスの設計をおこなった。ここで、なぜセンサ数が 64ch なのかを説明すると、臨床上で不整脈の解析にも使える必要があったためである。不整脈は不定期に出現する場合が多く、そのため信号を加算処理することができず、リアルタイムで計測する必要がある。このためには、センサアレイが心臓全体を覆い、同時計測する必要がある。センサ間隔と心臓の大きさから、システムとして 64ch が最適数である結論にいたった。SQUID の実用上の問題点として、超電導のデバイスは外部磁場によって超電導薄膜に磁束が侵入する磁束トラップが知られている。この磁束トラップが起こると、磁束の揺らぎや、ジョセフソン接合 (J.J) での臨界電流値の減少により、デバイスの雑音が大きくなってしまう。磁束トラップを除去する方法として、一旦超電導状態から常電導状態に戻して再度超電導状態にする昇温処理がある。古くからの生体磁気計測装置では、この磁束トラップ除去方法として、液体ヘリウムが蒸発するのをまち再度液体ヘリウムを注入する方法がとられていた。しかしこの方法は、毎日絶え間なく使用できる状態でなければいけない臨床機器には、到底使えるはずがなく、このため迅速な除去方法が求められていた。開発した SQUID のチップ(図1)では、J.Jの近くにヒータを集積化するとともに、ヒータに流した電流が作る磁場がさらに磁束トラップを生じさせないようなレイアウトをとった。これにより、磁束トラップ除去が瞬時でできるようになった。

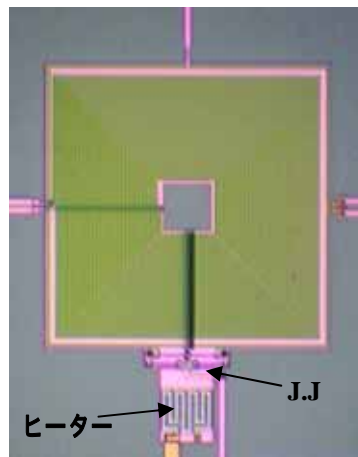


図1 SQUID

5.2 国内外の心磁計の開発状況

臨床用心磁計は、表1に示すように当時は日立だけでなく、フィンランド、ドイツ、イタリア、米国の研究機関や企業によって開発されている。各装置ともセンサアレイ（チャンネル数、センサ間距離等）や検出方法（検出磁場成分等）などが異なっており、今後の心磁計の発展において統一

化が大きな課題として見えていた。例えば、検出磁場成分であるが、これは SQUID に接続されたピックアップコイルの形状に依存する。図2には典型的な各種ピックアップコイル形状を示している。

表1 各種心磁計

企業	日立 (日本)	B (米国)	C (イタリア)	D (フィンランド)
チャンネル数 (但し計測点)	64点	9点	39点	33点
検出コイル	法線成分 (同軸1次微分)	法線成分 (同軸2次微分)	法線成分 (マグネトメータ)	法線成分 (薄膜微分 +マグネトメータ)

(2002年)

体表面に対して垂直な磁場成分を計測する法線成分(z成分)を直接はかるマグネトメータや、法線成分をさらにz方向で差分をとるグラジオメータなどがある。また、法線成分を直交するxy方向で微分した成分を計測する平面型のグラジオメータもある。接線成分計測では、32ch心磁計ですでに述べたように、x及びy方向にコイル面が向いてz方向の差分をとる平面型グラジオメータがある。このように生体磁気計測において、様々なピックアップコイルが採用されている。

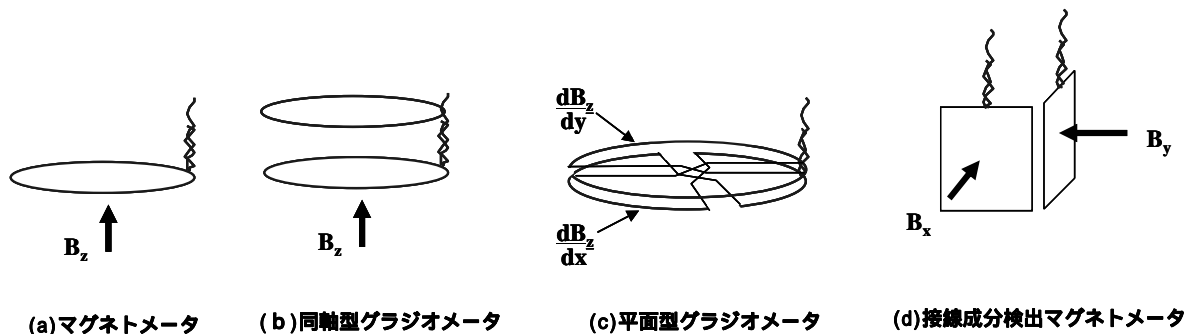


図2 各種検出コイル

臨床診断機器として発展していくためには、各医療機関での診断基準が共通化する必要がある。つまり、データの互換性をとる必要がある。初期の32ch心磁計で採用した接線成分を直接計測する方法は、前回述べたように現在では韓国や台湾で臨床評価が進められている。この方法は心筋の電流分布を可視化しやすい方法として我々が開発した方法であった。しかし、その後の研究で、電流分布の場合、法線成分の微分値からも導出でき、直接接線成分を計測したものと同等の結果が得られることが分かった。これは、法線成分を直交方向の微分をとる平面型グラジオメータだけでなく、法線成分計測用マグネトメータあるいはz方向のグラジオメータのセンサ間で微分をとることによっても法線成分の微分値が得られる。64ch心磁計(図3)では法線成分を検出して、センサ間の微分値をとることによって、計測した法線成分そのものを表示するのみならず、接線成分も解析表示できる機能を持たせた。これにより、測定方法が異なる他の装置と、得られる結果が共通化できる特徴が得られた。

5.3 臨床評価

心磁計が臨床診断機器として使えるためには、当然のことながら薬事承認される必要があった。装置開発とともに一番大変であったのは、この薬事における治験であった。心磁計は国内ばかりでなく米国でもまだ承認されていない装置であったため、どのように治験を行えばよいのか、まったく手本がない状態であった。しかし、その前までに臨床との共同研究により心磁計測による新しい学

術的な知見は多く得られていて、いくつかの論文もだしていたのでなにをしたら良いか、方向性は見えていた。治験の実施機関として、いままで協力を頂いた筑波大学と、新たに国立循環器病センターに引き受けていただいた。このように、日本でも有数の病院で実施できたのは、幸いであった。

対象疾患であるが、電気生理学的な検査が必要とされている主要な疾患として不整脈と虚血性心疾患が上げられた。また、心磁計の

特徴は、胎児の心臓の電気生理学的活動も、無侵襲で計測することができる特徴があるので、治験の対象は胎児から成人にまでいたる幅広い検査となった。社会的に大きな問題となっている狭心症や心筋梗塞などの虚血性心疾患は、生活習慣病でありその予防が強く求められている。検査装置としては、心電図がもっとも広く使われているが、必ずしも安静時には異常所見を示さない例が多い。また、運動等によって心臓に負荷をかけることによって診断精度を上げることがなされている。しかしこれでも精度は高くなく、虚血性疾患の早期診断は困難なのが現状である。一方、心磁図では心筋の細部の情報、つまり多くの空間情報をもっているため、微小な心筋の異常な電流の検知が可能であることが分かった。例えば、運動負荷のうち軽度なマスター試験でも診断精度が向上したことが報告された。また、一度虚血状態になった後に冠状動脈の血行がよくなっても、動かない心筋がでたりする。この心筋が眠ったあるいは気絶した状態か、それとも壊死しているのかを判定することは治療計画上で大変重要である。この心筋の状態つまり心筋 viability が判定できたことも報告された。不整脈でも多くの知見が得られたが、画像化の特徴から、いままで心電図ではできなかった心房頻拍、粗動、細動などの動画像が心磁図によって得られたことがあげられる。これによって不整脈の機序が理解できるようになった。胎児の心電図は、信号が微弱なため検出できなかった。このため、胎児の心臓病診断には超音波装置が使われている。しかし、心磁図計測では胎児の心電情報を捉えることができる大きな特徴がある。これにより、突然死と関連が強いQT 延長症候群や、WPW 症候群の胎児心磁図を世界で初めて報告することができた。

このように、各研究施設の協力により学術的にも多くの知見が得られ、心磁図でなにが分かるか明確になってきた実りの多い時期を向かえることができた。

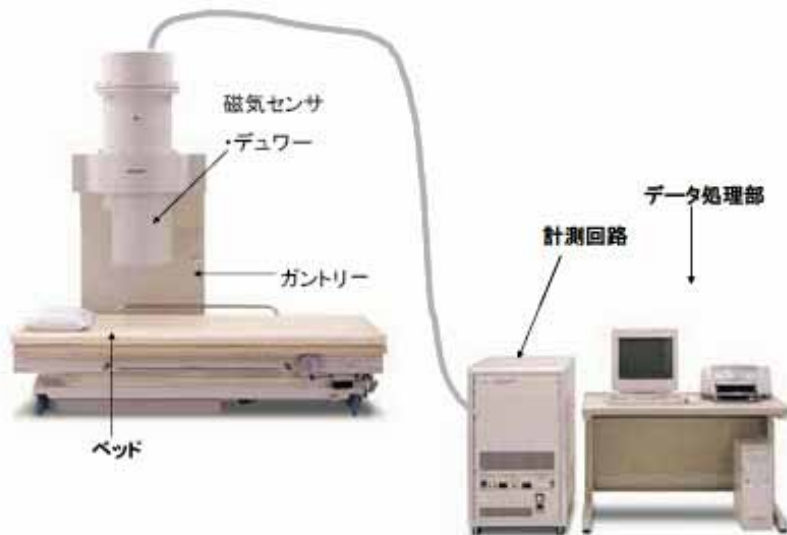


図3 64ch 心磁計

【隔月連載記事】

超電導心磁計が市場にできるまで（その5）

岡山大学大学院自然科学科
教授 塚田啓二

6. 高温超電導心磁計の開発

6.1 高温超電導心磁計の開発着手

低温系の SQUID を用いた 64 チャンネルの心磁計は、開発の段階が終わり、薬事承認を受けるための臨床評価段階にあった。この臨床評価により、多くの新しい知見が得られるとともに、新しい解析方法が次々と開発されていった。

研究所ではこの臨床評価を進めている間に、解析ツールの開発を強化するとともに、次のハードウェアの開発が目標にあった。このまま、64ch 心磁計を改良していくことをおこなうか、かなり先のものを狙うかを判断する必要があった。当時すでに高温超電導の実用化への取り組みが多くの研究機関で積極的におこなわれていた。超伝導センサ研究所のことはすでに述べたが、ここでは低温系 SQUID だけでなく、高温系 SQUID も生体磁気計測システムへの応用もおこなわれた。その時は、住友電工が中心的な役割をして高温超電導心磁計が開発された。当時高温系 SQUID の一般的な問題として、感度が低く、立体構造のピックアップコイルが作れない大きな課題があった。

超電導分野全体を見るとその実用化の共通問題としては、冷媒のコストや冷却機構が複雑化する問題がある。すでに医療機器として超電導が使われている MRI は、冷媒として液体ヘリウムを用いているものの、冷凍機との併用により液体ヘリウムの補給サイクルが長いので、コストの面では大きな問題とはなっていない。ところが、生体磁気計測装置では、冷媒の蒸発が早く、もし冷凍機を使った場合は冷凍機から発生する磁気ノイズを取り除く必要がでてくる。しかし、高温超電導を使った SQUID であれば、液体ヘリウムより格段に安い液体窒素を使うことができるので、コストの問題が解決できるとともに冷媒の保温装置でセンサを内蔵しているデュワの構造を簡単にすることができる。つまり、低温系から高温系に置き換えることができれば、装置をより低コストで小型化することが可能であると考えられる。

高温超電導を用いることにより、小型な心磁計の実現が期待されるが、先にあげた高温系 SQUID の感度を向上させる必要がある。特に心臓疾患を診断できる臨床用機器を実現するためには、計測した時間波形データを加算処理しなくても信号が見える感度が要求される。また、別の課題として、心磁計を小さくしても、環境磁気雑音を除去するための磁気シールドの構造も同時に小型化する必要がある。しかし、磁気シールドは小型化すると、被験者に閉所感を与えるので、臨床機器としては大きな問題となる。このため、小型化しつつ解放型にする必要があった。かなり技術的に難しい課題を設定した開発であったが、幸いなことに 2001 年に NEDO からの産業技術実用化開発の助成を受けることができたので、着手することができた。

6.2 高温超電導 16 チャンネル心磁計

低温系 SQUID を用いた心磁計の感度として 10fT/ Hz 以下を達成しているが、これは胎児心磁計測や脳磁計測もできる高い感度である。しかし、高温系 SQUID の感度目標をそこまで設定することは無謀である。高温超電導心磁計の臨床用途としては、特に健康診断や集団検診を考えていた。つまり、このような一次スクリーニングに使えるようにするためには、検査のスループットがよいことと、装置を移動できる必要がある。この検査で異常が検知されると、さらに大きな病院で精密検査を受けることになるのだが、この精密検査には低温系 SQUID の適応を考えた。このため、

開発初期段階では、一次検査できるように、計測する時間波形の中で一番小さい p 波が認識できる感度を目指した。また、磁気シールドを含め可搬型の装置を目標とした。

開放性が高く、しかもコンパクトな心磁計として図 1 に示す縦型の磁気シールドを用いた心磁計を開発した。この装置の特徴としては、従来にない磁気シールドの構造と座位計測があげられる。磁気シールドは上下が開放されていて、スライド式のドアによって人の出入りが可能となっている。この構造は狭いが、中に入った人には閉所感を与えない。例えば公衆電話ボックスに入ったような感じである。被験者はいすに座り、センサが垂直面に配置されたデュワ面に胸を当てて検査を受ける。この検査スタイルは、健康診断の時に受ける胸部 X 線検査に似ている。磁気シールドはスライド式のドアがあり、密閉された筒にはなっていないので、遮蔽率はそれほど高くない 37dB (at 1Hz) の遮蔽率であった。しかし、磁気シールドの内部では均一な磁場分布が得られている。SQUID としては、SrTiO₃ バイクリスタル基板上にエピタキシャル成長した YBa₂Cu₃O_y (YBCO) 超電導薄膜を成膜したものをを使った。ジョセフソン接合は、バイクリスタル基板の結晶面の方位が異なる基板を機械的に貼り合わせた部分の上にてきた粒界接合を用いている。磁気センサとしてピックアップコイルと SQUID の直接結合したマグネトメータの構成をとっている。隣り合った SQUID 間で差分をとる信号処理により、環境雑音を除去している。心磁の磁場成分は胸部に垂直な方向をとったので、円筒磁気シールドでは半径方向となる。つまり、開放されている円筒軸方向とは垂直な遮蔽率が高い方向で、しかも円筒内部では均一な磁場分布なので、隣り合った SQUID 間で差分をとると環境雑音を大幅に減少させることができた。SQUID は 40mm 間隔で 4×4 のセンサレイ状に配置されている。これらの構成により、当初目的とした p 波をリアルタイムで計測することができた。



図 1 高温超電導 16 チャンネル心磁計

6.3 高温超電導 51 チャンネル心磁計

開発の最終年度の目標は、臨床評価ができる高温超電導心磁計を実現し実証することであった。いままで積み上げてきた高温系 SQUID の製作技術や、磁気雑音除去技術などを統合し、新しい装置の開発が行われた。図 2 は 2003 年に開発した高温超電導 51 チャンネル心磁計である。51 チャンネルともなるとセンサ間のばらつきや信頼性が問題となる。高温系 SQUID の製造方法で低温系 SQUID と異なるのは、集積化の点にある。低温系 SQUID は、外部とのピックアップコイルと超電導接続できるので、SQUID 部分だけでつくることができる。つまり、小さな面積の SQUID 単体を作ればよいので、量産が可能である。また、SQUID は半導体のプ



図 2 高温超電導 51 チャンネル心磁計

ロセスと同様に Si のウェハ上に薄膜を形成していくことができるので、大きな Si ウェハを使うことにより数 100 個や数 1000 個と大量に製造することが可能である。ところが、高温系 SQUID の SrTiO₃ 基板の大きさは低温系 SQUID で使用する Si のウェハに比べて非常に小さい。また外部のピックアップコイルと SQUID は超電導接続できないため、同じ基板に両者を製造する必要がある。このため、1 個の SQUID の面積が大きくなるため、1 枚の基板に 1 個あるいは数個の SQUID しかできない。この高温系 SQUID の生産性が低いことは、現在でも問題であり、生体磁気計測装置の多チャンネルを開発する上で、大きな問題となる。このため、このプロジェクトでは、基板を多数個並べて連続成膜できる PLD(Pulsed Laser Deposition)法を用いた成膜装置(連続成膜 PLD 装置)を開発して、51 チャンネルの開発に対応した。病院にて臨床評価をおこなうために、16 チャンネルの構成と異なり被験者はベッドに横たわる構成にした。磁気シールドはドーム型になっており、閉所感を与えないように身長より短くなっている。ベッド上部にセンサアレイを配置したデュワがガントリによって支えられている。計測点は 36 点あり心臓全体を一回で測定できる広さをもっている。磁気シールドは約 30dB で、環境雑音をさらに取り除くため 5 つのベクトルセンサが追加されている。従ってシステムとしては、51 チャンネルの心磁計となった。この装置は臨床評価の結果、病院環境下でも心磁図の時間波形とともにマッピングができることが実証された。

このように次世代機器としての高温超電導心磁計の開発を行い、臨床用として使える可能性を示せ、今後の研究開発の方向付けができたことは有意義であった。次回はまた低温系の心磁計にもどり、その心磁図がどのように展開し現在に至っているかをお話したい。

[超電導 Web21 トップページ](#)

【隔月連載記事】

超電導心磁計が市場にできるまで（その6 最終回）

岡山大学大学院自然科学科
教授 塚田啓二

7. 超電導心磁計を用いた診断学の歩み

7.1 臨床応用

前回は次世代機として高温超電導 SQUID を用いた簡易型心磁計の研究開発について述べた。今回は、最終回であるので低温超電導 SQUID を用いた製品機である 64ch 心磁計に話を戻して、その臨床応用がどのように歩んできて、いまどのような状況にあるのかを紹介したい。医療機器の開発では、ハードウェアとしての特性を達成する必要があるばかりでなく、臨床上どの程度有効なのかを明らかにする必要がある。心磁計を用いた臨床診断は世界中でどの国でもまだ診断方法ができていない状況であった。このため、装置の開発とともに一番苦労したのは、各心臓疾患に対してどのような解析結果が得られるのかを明らかにする必要がある。この臨床評価において、国内の主要な臨床機関の臨床医の先生方の協力を頂くことができ、世界に先駆け多くの知見を得ることができた。協力いただいた先生方の研究成果について紹介したいと思うが、あまりに多いためごく一部の方の紹介になってしまうことをお許しいただきたい。なお、所属・肩書き等は研究当時のものであることをおことわりする。

7.2 心磁図とは

心磁計を用いて得られる時間波形とマッピングは、心磁図と呼ばれる。まず臨床の話に入るまえに、この心磁図について説明しておきたい。心臓の電気生理学的活動に伴って心筋には電流が発生する。さらにこの電流は体内外に磁場を発生させる。磁場は空間的に広がっているため、体の外から、磁場の空間情報を計測することにより、心筋での電気生理学的活動の位置を推定できることになる。空間情報を計測するためには、多点計測が必要となる。当然、活動位置が異なると、各計測点での磁場強度が異なる。このある瞬間の磁場強度分布をマッピングしたものが図1に示す電流アロー図である。これは、磁場強度分布図とともに、磁場の発生源である電流のベクトル（強度と方向）を重ね合わせて表現したものである。この図では各計測での磁場はその直下に電流が独立してあるものとして表現している。心磁図でもう一つ重要な情報として時間変化がある。つま

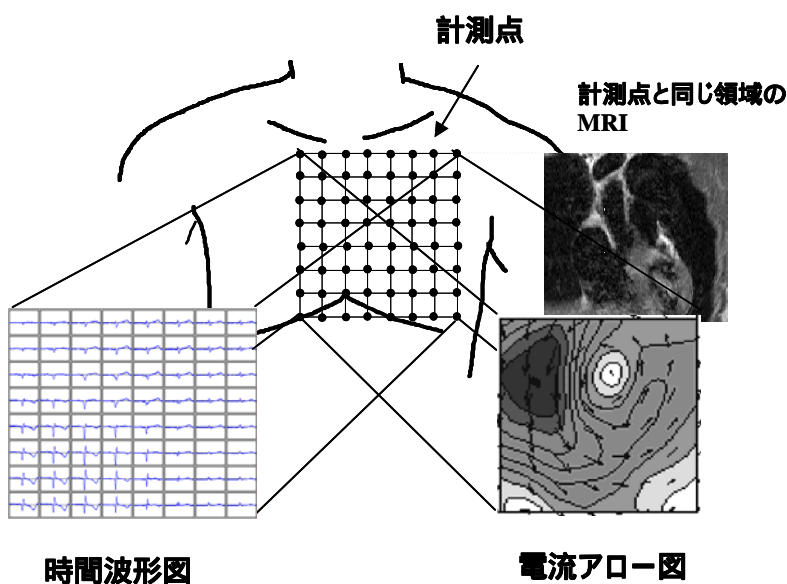


図1 心磁図

り、心臓の活動を捉えるために、活動の大きさだけでなく、活動部位がどのように伝搬していくのか、これら大きさと方向の時間変化情報が必要となる。時間変化情報を表すものとして、時間波形がある。これは、医療検査としてもっとも広く行われている一つである心電図では常に使われている情報である。つまり心電図検査は時間波形の解析である。当然、心電図と心磁図は同じ心臓の電気生理学的活動を計測しているものなので、一件同じ情報を含んでいる。しかし、圧倒的に心磁図の方が空間情報を多くもっているため、心筋の細部での活動を解析することが可能となる。このことにより、心磁図が時間波形情報とマッピング情報の2種類の情報をもつことになる。

7.3 心磁図研究の歩み

心磁図を使ってどのように臨床応用が図られてきたか次に話したい。最初に開発した臨床研究用プロト機である 32ch 心磁計を用いて心磁図の臨床応用を始めたのは、当時筑波大学臨床医学循環器外科の三井教授と寺田助教授であった。特に術前術後での心筋活動の回復状態などが多く計測された。その後、小児科の堀米講師は、小児や胎児への応用研究を展開した。特に胎児の研究においては、その計測例は世界でも群を抜き、胎児の QT 延長症候群など世界で初めての出生前診断例を報告している。時間波形で特徴的なピークのところは、それぞれ P,Q,R,S,T 等とそれぞれ名称が付いている。QT 延長症候群とはその Q 波と T 波の時間間隔が正常値より大きいことを示している。この疾患は心筋細胞のイオンチャンネル異常によるもので、突然死につながる疾患である。小児科領域においては塩野医師が川崎病について新たな知見を報告した。この川崎病は、小児の特に乳幼児に多く発生する疾患で、この後遺症として冠動脈の疾患をきたすものであり、心筋梗塞などが起こりえる。このため、後遺症として冠動脈病変があるか長期間フォローしていく必要がある。心磁図検査はまったく人体に何の作用もせず、痛みもなく検査できる無侵襲な方法なので胎児および小児への検査適用は最も適した対象といえる。さらに、国産初の臨床検査機器である 64ch 心磁計が導入されるころ前後して研究の輪は広がり、循環器内科の山口教授が関心を持ち、山田医師が精力的に成人の不整脈や虚血性疾患の研究を大規模に進めた。特に不整脈において、心電図では診断困難な心房性不整脈の機序・起源を研究対象として心磁図計測が行われた。その結果、心電図では単に心房細動としか判定されなかった症例でも、興奮箇所が複数出現してから一つの興奮箇所になり、さらには大きな円環状の興奮へと移り変わった複雑な心房の興奮が発生していたことを画像化するのに成功している。不整脈においては特に興奮部位とその興奮伝搬を解析することは非常に重要である。このため、最近では心臓の中にカテーテル電極を挿入してマッピングする装置が導入されつつある。しかし、この装置は非常に侵襲性が高いため、また時間もかかるため、楽な検査が求められている。心磁図は、代替検査として完全にはむりだが一部は置き換えていくことが可能と考えられる。また、渡辺助教授は虚血性疾患への適用を進めた。虚血性疾患は、成人病として重要な疾患であり、米国では死亡原因の 1 位に挙げられる。虚血性疾患は狭心症、心筋梗塞さらには心不全となるが、初期の段階の狭心症では心電図検査では検出されないことが多い。このため、核医学検査や、冠動脈造影など多くの検査が行われるが、検査が大掛かりになり検査時間もかかる問題がある。心磁図の虚血性疾患の再分極異常の検出率の高さなどを示し、さらには冠動脈の血行再建術による変化などを報告している。

筑波大学に加えて国立循環器病センターにおいて心磁図の研究がその後開始された。国立循環器病センターにおいては、心臓血管内科の宮武部長や神崎医師、周産科の千葉部長、細野医師などに興味を頂き、精力的に心磁図の研究が進められた。神崎医師は虚血性心疾患における虚血部位における電流量の変化を捉え、心磁図がスクリーニング検査として適応できることを報告した。清水医長は突然死をきたす心疾患としてトピックスとして挙げられていた Brugada 症候群における異常興奮部位の画像化に成功した。細野医師は胎児の数多くの計測を実施し、例えば、期外収縮や、頻脈性不整脈、徐脈性不整脈など様々な胎児の心疾患を世界に先駆けて多く報告した。現在、心磁

図の論文は増加しており（図2）その中で胎児の心磁図が急速にしめるようになってきている。これは、胎児の心臓の電気生理学的活動を計測する手段が心磁計以外ないためであるとともに、細野医師と堀米講師の先駆けた研究が、この分野の研究を加速したともいえる。

臨床の各先生方の努力によって心磁図の臨床研究が飛躍的に進んだわけだが、ここで忘れてはならない方たちがいる。私が日立製作所にいた時に、共に心磁計の開発と、解析技術を開発した研究者達である。先ほど、心磁図の基本となるのは磁場分布のマッピングと時間波形であることを述べたが、これらを使って各心臓疾患の特徴を抽出する解析ツールが開発されてきた。神鳥氏や宮下氏、緒方氏は、多くの解析手法を生み出した。例えば虚血性心疾患を早期診断する方法として、軽い運動負荷によって心筋細部での電流分布が変化することを調べ、その変化量により虚血部位の違いを明らかにできる画像化技術カレントレシオマップ法を、神鳥氏が報告した。彼は現在日立製作所での生体磁気計測 Gr のリーダーとして研究を推進している。宮下氏は各計測点での電流ベクトルの強度や方向の時間変化を1つのダイアグラムに集積化する手法を開発し、心筋各部位での電流の不均一性を表示できることを報告した。また、緒方氏は正面と背面の2方向から測定した結果を合成して3次元標準心臓に投射する方法を報告した。

7.4 心磁図の現在

本研究の成果はそのまま多くの論文として報告してきたので、これらをまとめ一冊の書籍として出版しようという話しが昨年持ち上がった。筑波大学病院長山口先生の監修で私が編者になり臨床診断方法として初めてのテキストになる「心磁図の読み方」をコロナ社から（図3）今年7月に出版することができた。この本では心磁図をやさしく解説するとともに、研究成果の多くを集め体系化しているので、本連載で心磁図に興味をいただいた方はぜひ目を通して頂きたい。

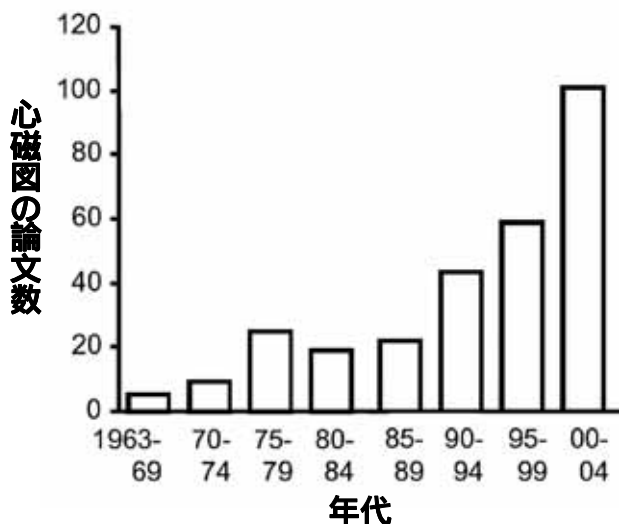


図2 心磁図の論文数推移（英文論文のみ）

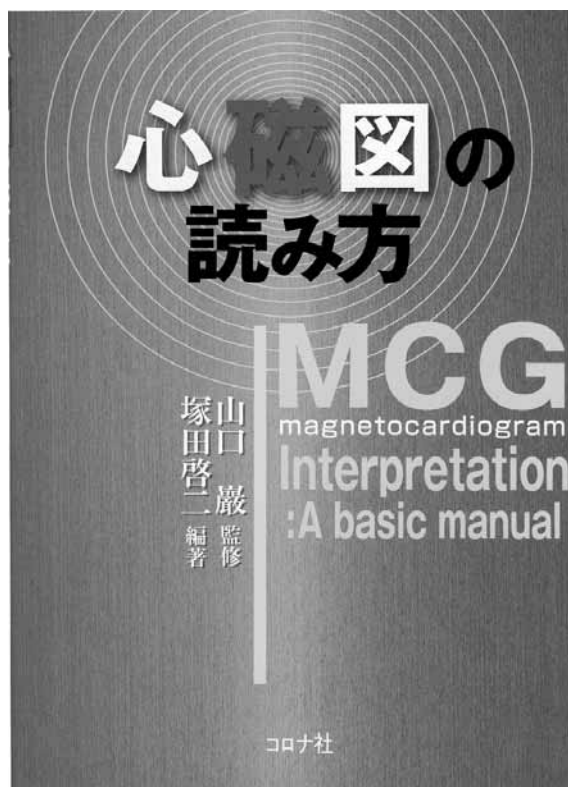


図3 心磁図の書籍

ちょうどこの本と前後して、本年7月8日に東京フォーラムにおいて第21回日本不整脈学会/第23日本心電学会合同学術集会があり、サテライトシンポジウム「心磁図の世界動向」を開くことができた。米国、韓国、台湾、日本からの発表が行われた。最近ではヨーロッパ、日本だけでなく、米国、アジアの国々で心磁図の研究が活発化している。このシンポジウムの発表者からは心磁図の診断基準の標準化が話題となり、それを進めていかなければならないとの共通認識を確認しあうことができた。医療機器の開発の難しさは、このことに示されるように、単にハードウェアの開発だけでなく、診断に適した解析ツールを整備して提供できるようにしなければならないことにある。得られて解析した情報が病院間で異なることのないように、標準化がされているかが必要になってくる。いままで各機関において様々な計測装置が開発されてきたが、現在では診断方法に目が向きどのようにして標準化するかを真剣に考え動きはじめた時であろう。

あとがき

本連載は、いままでやってきたことを十分紹介できていないかもしれないが、現在超電導技術の実用化を頑張っている方達に、なんらかの参考になれば幸いである。本内容は多くの方たちとともに進めてきた結果の成果であり、ここに関係各位に感謝して筆をおきたい。

[超電導 Web21 トップページ](#)