非観血的血管状態評価に向けた末梢血管入出力波形計測 およびその解析に関する基礎的検討

電気・化学専攻 医用工学領域 2281207 安藤 ゆうき (主査:京相 雅樹 教授 副査:和多田 雅哉 教授,森 晃 教授)

1. はじめに

血管は全身の約 37 兆個すべての細胞に酸素や栄養を供給し、二酸化炭素や老廃物の回 収する生命維持に必要な役割をもつ.毛細血管は全身の血管の 99%を占め、機能が低下す ると組織に十分な酸素や栄養が供給されず、動脈硬化症や高血圧症、糖尿病、敗血症など 多岐に渡る疾患の発症や老化の進行に密接に関連している^[1].これらの疾病は日本人の主 な死因にも関係しており、罹患者の総数は非常に多い.これらの疾患の発症を未然に防ぐ ためには、末梢血管の日常的な管理と状態把握が必要である.血管の状態や機能に関する 情報を日常的かつ定量的に把握することは、多くの疾病予防や治療管理に重要となる.

末梢循環を知るための従来の方法には光電脈波が使われてきた.光電脈波は末梢血管の 容積変化における半定量的な情報をもたらすが,絶対値を計測することは不可能であり, 定量性に乏しい^[2].定量性を持つ手段として,心臓から上腕や足首までの脈波伝播速度を 用いる方法^[3]が実用化されているが,中枢側の動脈硬化度からの推定であり,直接末梢循 環を測定する方法ではない.指尖を駆血し,解除した時に起こる血液容積増加の時定数を 測定する方法(反応性充血^[3])で得られる時定数は大振幅特性であり,自然な状態での小振 幅特性は測定できていない.他にも末梢の血流を連続測定できるレーザードップラ血流計 (ポケットLDF^[4])が商品化されているが,校正法は確立されていない.これらの末梢循環 測定法を鑑みて,非観血,無侵襲で簡便に測定可能で,定量性があり,さらに圧平を伴わ ず小振幅特性を連続測定できる血管状態把握法が実現できれば,末梢血管の日常的かつ定 量的な管理が行え,多くの疾病の予防や治療の管理が実現できる.

本研究では末梢循環には非観血で定量的,経時的に測定可能な,末梢循環指標を非観血 的かつ容易に求める手法を提案する.本研究ではウインドケッセルモデル(WK モデル)の 入力信号とする動脈圧脈波波形(arterial pressure pulse: AP),出力信号とする末梢容積脈波 波形(peripheral volume pulse: PV)を同じ周波数特性でそれぞれの波形を測定し,周波数解 析により基本波と高調波の減衰率から時定数を推定した.WK モデルの血管抵抗は血管の 内径の縮小,血管内壁の表面の粗さと血液粘性の上昇などによる抵抗変化と血管弾性変化 が時定数を変化させるので,特に慢性的な進行の把握に有益と期待される^[5].

本提案手法の実現性について検討し、まず安定な時定数測定が可能な計測方法や計測条件、解析方法についての研究を行った.時定数を計算するために必要な AP を得るには、 ①従来から用いられている空気伝導法の橈骨圧脈波 (air-conduction radial pressure pulse : aRP), ②容易に波形が得られると期待される橈骨動脈上に近赤外光を照射し得られる反射 (赤外)光電法の橈骨圧脈波 (reflection near-infrared radial pressure pulse : rnRP), ③近赤外光 に比べてヘモグロビンに対する光吸収が大きい緑色光を用いた反射 (緑色) 光電法の橈骨圧 脈波 (reflection green radial pressure pulse : rgRP)の3 種類の方法がある. PV を得るには④ 近赤外光を用いた透過 (赤外)光電法の指尖脈波 (transmission near-infrared fingertip pulse : tnFP)と⑤近赤外光を用いた反射(赤外)光電法の指尖脈波(reflection near-infrared fingertip pulse:rnFP)を用いる方法がある.本研究では提案する時定数推定手法に最適な入出力脈波 の組み合わせ方法を検討した.入力波形である①,②,③を出力波形である④と組み合わ せた3通りの手法と,入出力波形で計測方式を揃え,入力波形である②,③を出力波形で ある⑤と組み合わせた2通りの手法の全5通りの手法について検討を行った.そして計測 した波形から抽出したパラメータをWKモデルに適用できた割合と測定の安定性を示す変 動率を計算し,再現性,精度を評価した.

2. 原理

2. 1 三要素のWKモデル

Fig.1は循環系を近似した三要素のWKモデルをあらわし.その入力を大動脈圧とし, 出力を末梢抵抗とコンプライアンスの並列インピーダンス両端の血圧とする電気回路モデ ルであり,その構成要素は大動脈血管抵抗(R1),動脈コンプライアンス(C),末梢血管抵 抗(R2)である.WKモデルは循環器系をマクロに捉えた全体モデルだけでなく,部位ごと の血管を表現する局所的なモデルとしても利用することができ,本研究ではR1を橈骨動 脈血管抵抗,Cを末梢動脈コンプライアンス,R2を指先の末梢血管抵抗とし,入力を橈骨 動脈血圧脈波,出力を指尖光電容積脈波とみなした.



Fig.1 三要素の WK モデル

2. 2 生理学的時定数

WK モデルの時定数はマクロに見た血管抵抗と容積コンプライアンスの積で求められる. 最も簡略化して考えると血管抵抗はポアズイユの法則に従って(1)式で計算される.

$$R = \frac{8\mu l}{\pi r^4} \tag{1}$$

R:血管抵抗,μ:血液粘度,l:血管の長さ,r:血管内半径 容積コンプライアンスと血管壁のコンプライアンスの関係を求めるには,(2)式で示される ラプラスの法則を用いる.

$$T = (p_i - p_o)r \tag{2}$$

T:内圧による壁に加わる張力, p_i :血管内圧, p_o :血管外圧,r:血管内半径 (2)式を用いて,容積コンプライアンスと血管壁コンプライアンスの関係をあらわすと(3) 式となる.

 $C_v = 4\pi r C_w \tag{3}$

 C_{v} : 容積コンプライアンス, C_{w} : 血管壁コンプライアンス, r: 血管内半径 従って WK モデルの時定数 τ は C_{v} と R から(4)式となる.

$$\tau = C_{\nu}R = 4\pi r C_{w} \times \frac{8\mu l}{\pi r^{4}} = \frac{32\mu l C_{w}}{r^{3}} \qquad (4)$$

(4)式から時定数は血管内半径の3乗に反比例し,粘性抵抗と血管壁コンプライアンスに比例する.従って時定数測定は血管が硬くなる,あるいは血管内径が細くなる病変の検出ができると考えられる.

3. 研究方法

3.1 計測システム

3.1.1 システム概要

AP あるいは PV の計測システムのブロック図をまとめて Fig.2 に示す.時定数を測定す るためには AP と PV 計測系の周波数特性を揃える必要があるので,心拍数から推定して 0.05 Hz~10 Hz までが平坦となるように周波数特性を揃えた増幅器(アンプ,フィルタ, ノッチフィルタ)を試作し,センサは市販品を用いた. AP として用いる aRP 測定のブロ ック図を Fig.2 a), mRP 測定, rgRP 測定のブロック図を Fig.2 b), 同様に PV に用いる tnFP 測定と mFP 測定のブロック図を Fig.2 b)に示す. Fig.2 b)については同時測定できる ように 2 台作製した.



Fig.2 計測システムのブロック図

3.3 脈波計測方法

3. 3. 1 空気伝導法

空気伝導式センサは血圧変化に比例した電荷を発生する.その電荷を入力回路のコンデンサで貯めて電圧信号に変換する電荷増幅器を用いて増幅する. aRP 測定には空気伝導式センサ(㈱日本光電, TK-701S) に付属した心尖拍動アタッチメントを取り付け, 把手部分を切断しゴムベルトに両面テープで固定(Fig.3 a))し, 橈骨動脈上を触診して最も強く拍動を触知する部位に固定(Fig.3 b))し測定した.



3.3.2 光電法

光学式(赤外)反射型センサ(㈱日本光電, TL-260T)には発光部と受光部が分離式のセンサを 用い,発光部と受光部を平面上に隣合わせに配置して使用した.光学式(緑)反射型センサ (新日本無線株式会社:NJL5513R)は2箇所の発光部とその間の受光部が一直線上に配置し てある.rnRP 測定は橈骨動脈上を触診して最も強く拍動を触知する部位に発光部と受光部 を腕軸方向に並べて固定(Fig.4 a))し,その上からゴムベルトで固定(Fig.4 b))して測定した. rgRP 測定も同様に橈骨動脈上にセンサを固定(Fig.5 a))し,その上からゴムベルトで固定 (Fig.5 b))して測定した.rnFP 測定は光学式(赤外)透過型センサ(㈱日本光電,TL-201T)に 両面テープでTL-260T の発光部と受光部を指軸方向に並べて固定(Fig.6 a))し,発光部と受 光部が示指先端の腹側に当たる(Fig.6 b))ようにして測定した.tnFP 測定はTL-201T(Fig.7 a))を示指に装着(Fig.7 b))して使用した.



3.4 WK モデルの入出力波形の組み合わせ方法

本手法である WK モデルの入出力波形として,計測した脈波波形の組み合わせ方法を Table 1 に示す.入出力波形として計測した脈波は同時に記録を行った.

No.	WK input – WK output
1	aRP – tnFP
2	rnRP – tnFP
3	rgRP -tnFP
4	rnRP – rnFP
5	rgRP – rnFP

Table 1 脈波波形の組み合わせ方法

3.5 解析方法

3. 5. 1 解析環境

4.2 の計測システムで得られた脈波波形をオシロスコープで確認しながら,分解能 12 bit の A/D 変換器(㈱タートル工業:TUSD-0412ADSM-S)に入力し, Visual Basic で作成したプログラムによりサンプリング周波数 1 kHz でノート PC に記録した.記録した波形を MATLAB[®]上で作成したスクリプトで解析して時定数を求めた.

3. 5. 2 前処理

脈波計測方法を用いて得られた AP と PV の 40 秒間のデータを 8 秒間区切りで 1 秒ず つずらして 32 区間切り出した. 1 区間ごとの AP と PV の波形それぞれにハミングウィン ドウを行い,ゼロパディング処理をした.ゼロパディング処理後の AP と PV の波形それ ぞれに 0.001 Hz の分解能で FFT を行い,その振幅を算出して周波数スペクトルとした.例 として Fig.8 に aRP-tnFP 法で得られた周波数スペクトルを示し, APA1 は AP の基本波振 幅, APA2 は AP の第二高調波振幅, APA3 は AP の第三高調波振幅を示し, PVA1 は PV の 基本波振幅, PVA2 は PV の第二高調波振幅, PVA3 は PV の第三高調波振幅を示す.



Fig.8 aRP-tnFP 法で得られた周波数スペクトル

3. 5. 3 時定数算出

得られた周波数スペクトルから基本波の振幅比(*G*₁),第二高調波の振幅比(*G*₂),第三高 調波の振幅比(*G*₃)を(5),(6),(7)式に従って算出し,(8),(9),(10)式に代入して,一組の 周波数解析結果から3通りの方法で時定数を算出した.

$$G_{1} = \frac{PVA_{1}}{APA_{1}}$$
(5)

$$G_{2} = \frac{PVA_{2}}{APA_{2}}$$
(6)

$$G_{3} = \frac{PVA_{3}}{APA_{2}}$$
(7)

① 基本波と第二高調波の減衰率から算出

$$\tau = \frac{1}{\omega_1} \sqrt{\frac{G_1^2 - G_2^2}{4G_2^2 - G_1^2}} \tag{8}$$

② 基本波と第三高調波の減衰率から算出

$$\tau = \frac{1}{\omega_1} \sqrt{\frac{G_1^2 - G_3^2}{9G_3^2 - G_1^2}} \tag{9}$$

③ 第二高調波と第三高調波の減衰から算出

$$\tau = \frac{1}{\omega_1} \sqrt{\frac{G_2^2 - G_3^2}{9G_3^2 - 4G_2^2}} \tag{10}$$

τ:時定数, ω₁:基本波の角周波数

3. 6 評価方法

3. 6. 1 計算可能率

得られた時定数は実数で時定数を算出できた割合(計算可能率)を Table 1 の方法ごとに

計算式別で算出し評価した.計算可能率の計算には求められた全時定数の中で実数の時定数の割合を算出した.計算可能率は測定した AP が血圧脈波に比例し,(8),(9),(10)式の振幅比(G)が Table 2 に示す条件を満たし,WK モデルで時定数を求められる確率を示す.

式	条件					
(0)	numerator	$G_2 < G_1$	(a)			
(8)	denominator	$G_1 < 2 G_2$	(b)			
(0)	numerator	$G_3 < G_1$	(c)			
(9)	denominator	$G_1 < 3 G_3$	(d)			
(10)	numerator	$G_3 < G_2$	(e)			
(10)	denominator	$2 G_2 < 3 G_3$	(f)			

Table 2 計算可能条件

3. 6. 2 変動率

得られた時定数は正規化標準偏差(変動率)を Table 1 の方法ごとに計算式別で算出し評価した.変動率の計算には時定数値の標準偏差を平均時定数値で除して算出した.変動率は時定数のばらつきをあらわし,測定の安定性を示す.

3. 7 被験者条件

被験者には座位で机の上に両手をのせ、掌を上に向けて安静状態を保つように指示した. AP と PV の波形を約 40 秒間同時に測定し、間歇的に 3 回ずつ測定した. AP を安定に測定 をするため、手首固定装具(Fig.9)を作製し AP 測定側に使用した. 1 回の測定ごとに手首固 定具とセンサを全て取り外し、再度取り付けてから測定を行った.

被験者 6 人を Table 3 に示す. 被験者は全て健常者で男 5 名, 女 1 名, 年齢(21~29 歳, 平均 22.5 歳),身長(158 cm~179 cm,平均 170 cm),体重(50 kg~70 kg,平均 62 kg)であ った. 東京工科大学の倫理委員会の承認(承認番号:第 2E22HS-002 号)を得た.



Fig.9 手首固定装具

Table 3 被験者

被験者	性別	年齢	身長 [cm]	体重 [kg]	
А	Ŷ	29	158	50	
В	o [™]	22	174	60	
С	o [™]	21	170	65	
D	o [™]	21	178	64	
Е	o [™]	21	163	70	
F	o [™]	21	179	63	

3.8 時定数測定法の比較

Table 1 の方法それぞれで,(8),(9),(10)式を用いて時定数を算出した. aRP-tnFP 法は Table 3 の被験者 6 人(A, B, C, D, E, F), rnRP - tnFP 法は Table 3 の被験者 3 人(A, B, C), rgRP - tnFP 法は Table 3 の被験者 1 人(A), rnRP - rnFP 法は Table 3 の被験者 3 人 (A, B, C), rgRP-rnFP 法は Table 3 の被験者 1 人(A)を測定した.

4. 実験結果

Table 1 の方法それぞれの被験者数、データ数(被験者数×96)を示し、計算式ごとに時 定数の計算可能率と変動率,平均値を算出した結果とTable 2を満たさなかった条件をTable 3 に示す. aRP - tnFP 法の(9) 式が最も計算可能率が高く,変動率が低かった. また aRP tnFP 法の(8)式, (9)式で得られた被験者 6 人の時定数経時的変化を Fig.10 に示す.

方法	被験	データ	_1`	計算可能率	変動率	平均值	冬供
	者数	数	IL.	[%]	[%]	[ms]	采作
aRP-tnFP	6	576	(8)	100.0	31.2	63.8	-
			(9)	100.0	28.6	39.7	-
			(10)	73.3	42.5	21.8	(e)
rnRP-tnFP	3	288	(8)	33.3	50.8	27.0	(a)
			(9)	0.3	-	22.4	(c)
			(10)	0.7	33.9	33.1	(e)
rgRP-tnFP	1	96	(8)	0.0	-	-	(a)
			(9)	0.0	-	-	(c)
			(10)	4.0	33.4	47.9	(e)
rnRP-rnFP	3	288	(8)	74.0	60.0	47.1	(a)
			(9)	69.4	55.1	29.5	(c)
			(10)	62.8	218.4	42.9	(e), (f)
rgRP-rnFP	1	1 96	(8)	0.0	-	_	(a)
			(9)	0.0	-	-	(c)
			(10)	10.1	37.2	45.1	(e)

Table 3 時定数の結果





5. 考察

Table 3 から aRP - tnFP 法の(8), (9)式では計算可能率 100%で,変動率も小さかった. 従って aRP - tnFP 法の(8)式あるいは(9)式を用いることは再現性や精度が高く,時定数算 出に最適だと考える. また Fig.10 から aRP - tnFP 法は被験者によらず安定に時定数測定が 可能であると考えられる. 被験者 D で時定数の揺らぎが大きかったのは呼吸性変動による 影響だと考える. Table 3 から aRP - tnFP 法の(10)式で計算可能条件の(e)が満たされなか ったのは高調波になるほど振幅が小さくなり S/N 比が悪くなったことが考えられる.

Table 11 の(a), (c), (e)を満たさない場合は AP の高域が抑圧されているか低域が強調さ れている,あるいは PV の高域が強調されているか低域が抑圧されている. Table 11 の(b), (d), (f) を満たさない場合は AP の高域が強調されているか低域が抑圧されている,ある いは PV の高域が抑圧されているか低域が強調されている. Table 3 の結果から aRP - nFP 法以外の全ての方法で(a), (c), (e)の条件が満たされておらず,高域の振幅比が大きくな っていた. その原因は,計測系の影響で考えると全方法でセンサ以降の特性が揃っている ことから,計測器の影響によるものではなく,測定系の影響であると考える. 測定系の影 響を考えると, PV には文献的に血液容積に比例した波形が得られる指尖光電脈波を用い ていることから, PV の影響ではなく, AP の影響が考えられる. AP には rnRP, rgRP を用 いており, rnRP, rgRP では橈骨動脈圧変化に起因する血液容積変化のみを捉えることが理 想であるが,血管周辺の細動脈の容積変化による成分が混入し, AP が見かけ上積分され, 低域が強調し高域が抑圧されたと考える.

6. まとめ

本研究では提案する時定数推定手法に最適な入出力脈波計測法の組み合わせ方法を検討 した結果,入力波形には aRP,出力波形には tnFP を組み合わせた方法が最も時定数推定に 適していた.また時定数計算式は(8)式あるいは(9)式を用いることが最良であると結論づ けられた.今後の計画としては脈波計測器の可搬性あるいは操作性を改善し,容易に多量 のデータを得られるように改良し,多量のデータを収集する.収集したデータから得られ た時定数が臨床上有用な情報が得られるかを検討するために,自律神経との関係を健常人 の温度刺激前後,運動前後などの測定により調べる.さらに競合技術である末梢循環測定 機器の測定結果と比較する計画である.

参考文献

[1]福原茂明,血管生物学研究における最近のトピック,日本医科大学医学会雑誌, Vol. 14, No. 3, p. 131, 2018 年

[2]岩田博英、フォトプレチィスモグラフィ、脈管学、Vol. 45、No. 5、pp. 329-332、2005 年
[3]日本動脈硬化学会、動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2022 年版、https://www.j-athero.org/jp/wp-content/uploads/publications/pdf/GL2022_s/01.pdf(最終閲覧日 2024/1/24)

[4] 厚生労働省, 医療機器の保険適用について, https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId =00tc0703&dataType=1&pageNo=1(最終閲覧日 2023/7/1)

[5] 安藤ゆうき et al, The new evaluation method on peripheral circulation, 生体医工学, Annual 60, pp. 298-299, 2022 年