

動脈硬化スクリーニング指標計測手法の開発と
健康管理システムへの展開

2014年 3月

白石 直人

動脈硬化スクリーニング指標計測手法の開発と
健康管理システムへの展開

白石 直人

システム情報工学研究科
筑波大学

2014年 3月

目次

第 1 章 序論	1
1.1 背景	1
1.2 目的	3
1.3 本論文の構成	4
第 2 章 動脈壁の硬さの計測方法	5
2.1 動脈硬化	5
2.2 脈波伝播速度	9
2.3 模擬循環回路	14
第 3 章 動脈硬化スクリーニング指標計測手法の開発	16
3.1 脈波伝播速度を用いた既存指標	16
3.1.1 代表的な脈波伝播速度を用いた指標	17
3.2 計測指標の提案	22
3.2.1 心電	23
3.2.2 光計測による脈波	25
3.2.3 計測部位	26
3.3 小型で簡易な計測装置	28
3.3.1 センサデバイス	29
3.3.2 計測ソフトウェア	33
3.4 高精度化・安定化手法の提案と検証	34
3.4.1 特徴点検出	35
3.4.2 体動ノイズ除去	42
3.4.3 装着誤差の検証	45
3.5 動脈硬化との関連性の検証	47
3.5.1 実験方法	47
3.5.2 実験結果	48
3.6 健常者と閉塞性動脈硬化症患者の計測値の比較	50
3.6.1 実験方法	50
3.6.2 実験結果	50

3.7 考察とまとめ	52
第 4 章 健康管理システムへの展開	56
4.1 計測情報統合手法の提案	56
4.2 健康管理システムの構築	60
4.3 考察とまとめ	63
第 5 章 結論	65
謝辞	67
参考文献	68
研究業績	73

図目次

図 1.1	死亡原因の内訳	1
図 1.2	要介護認定となった理由	2
図 2.1	動脈系	6
図 2.2	弾性動脈の構造	7
図 2.3	弾性管の模式図	9
図 2.4	内圧と円周方向応力	10
図 2.5	脈波伝播速度計測の模式図	13
図 2.6	模擬循環回路の模式図	15
図 2.7	動脈タンクの空気量と脈波伝播時間の関係	15
図 3.1	cfPWV の計測部位と計測対象	18
図 3.2	hfPWV の計測部位と計測対象	18
図 3.3	baPWV の計測部位と計測対象	20
図 3.4	baPWV の計測装置 (form PWV/ABI, オムロンコーリン)	20
図 3.5	haPWV の計測部位と計測対象	21
図 3.6	CAVI の計測装置 (VaSera, フクダ電子)	21
図 3.7	心臓の構造	24
図 3.8	心電と血圧, 血流	24
図 3.9	光脈波の計測	25
図 3.10	stPWV の計測部位と計測対象	27
図 3.11	sfPWV の計測部位と計測対象	27
図 3.12	計測装置の構成	28
図 3.13	stPWV の計測の様子	29
図 3.14	開発したセンサデバイス	30
図 3.15	通信ユニット回路	31
図 3.16	心電計測回路	32
図 3.17	脈波計測回路	32

図 3.18	計測ソフトウェアのインタフェース	33
図 3.19	ボトム法の特徴点定義	36
図 3.20	1/10 法の特徴点定義	36
図 3.21	一次微分法の特徴点定義	37
図 3.22	二次微分法の特徴点定義	37
図 3.23	接線法の特徴点定義	38
図 3.24	両接線法の特徴点定義	38
図 3.25	McDonald 法の特徴点定義	39
図 3.26	振幅適応型接続法による特徴点	39
図 3.27	特徴点定義ごとの計測結果のボトム法からの遅れ	41
図 3.28	特徴点定義ごとの計測結果のばらつき	41
図 3.29	体動に起因するノイズの生じた計測信号例	43
図 3.30	装着誤差の検証結果	46
図 3.31	CAVI 対 stPWV の関係	48
図 3.32	CAVI 対 stPWV ² の関係	49
図 3.33	健常者と閉塞性動脈硬化症群の計測値の比較結果	51
図 4.1	計測機器の識別用マーカ	57
図 4.2	ディスプレイの撮影イメージ	58
図 4.3	計測機器の識別・計測値の読み取りの様子	59
図 4.4	健康管理システムによる動脈硬化の予防	60
図 4.5	サーバシステムの構成	61
図 4.6	管理画面例	63

表目次

表 3.1	体動ノイズを生じさせたときの脈波伝播時間の計測結果	44
表 3.2	装着誤差の実験結果	46
表 4.1	実験に使用した機器の比較	58

第1章 序論

1.1 背景

世界の死者の3割以上が心血管疾患である脳血管疾患・心疾患による死者であり、その数は年間1700万人以上である(図1.1(a)) [1]. 日本国内においても、死因の26%が心血管疾患である(図1.1(b)) [2]. さらに、脳血管疾患・心疾患などの重篤な心血管疾患は、発症すると死に至らなくても重度の後遺症を引き起こす. 我が国において要介護の認定を受ける原因として心血管疾患が最多である[3](図1.2). このように、深刻な結果を招く心血管疾患は、動脈硬化を主な危険因子としている. したがって、より重篤な心血管疾患の発症を防ぐには動脈硬化への対処が有効であり、動脈硬化の予防や治療のために、動脈壁の状態、および、動脈硬化の危険因子となる疾患や身体の状態を把握し、管理することが求められている[4].

動脈硬化は、動脈壁が肥厚し、硬化する病態の疾患である. 動脈硬化の状態を捉える方法は複数あるが、動脈壁の硬さを計測するスクリーニングの指標として普及しているものに上腕足首脈波伝播速度(brachium-ankle Pulse Wave Velocity: baPWV)や心臓足首血管指数(Cardio Ankle Vascular Index: CAVI)がある[5,6,7,8,9]. これらは、近年動脈硬化との関連性が検証され実用化された指標であり、脈波の計測から算出される指標である. 現在これらの指標は、専用の装置を用いて動脈硬化スクリーニングの指標として医療機関で計測されている.

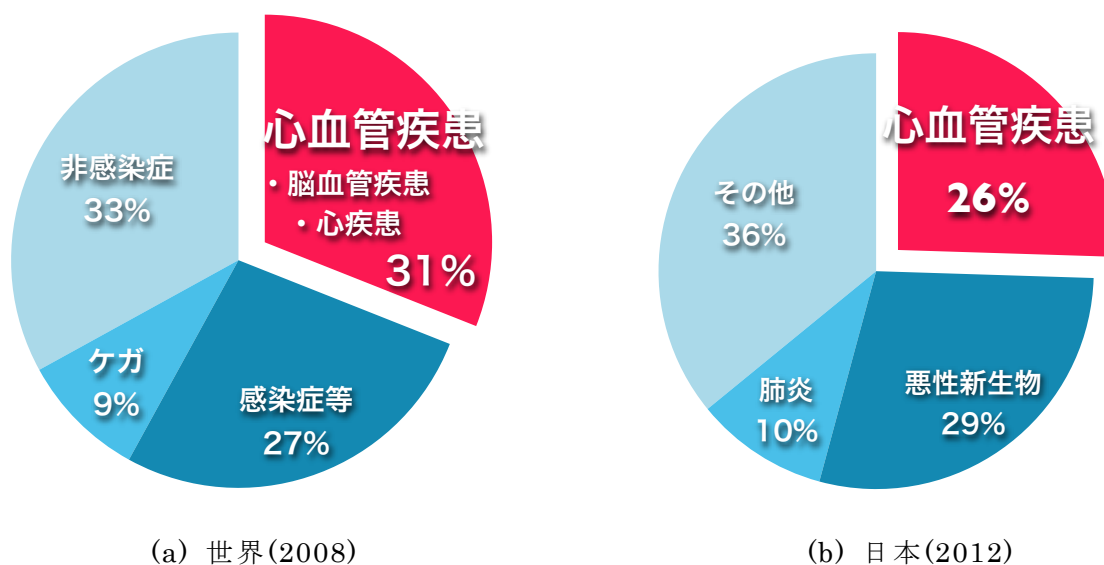


図 1.1 死亡原因の内訳

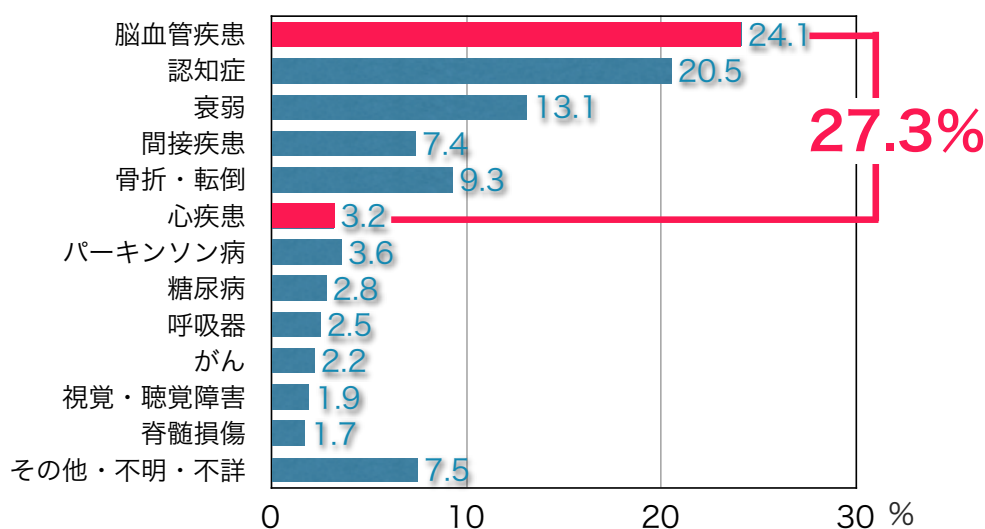


図 1.2 要介護認定となった理由

動脈硬化の進行は生活習慣と密接に関わり，継続的な計測によりその状態を把握することが重要である[4]．医療機関での計測に加えて，日常生活環境で動脈硬化を捉える計測機器が実現できれば，動脈硬化の予防や治療に有用である．日常環境での計測では，医療機関では得られない平常時の身体情報を継続的に得ることができる．さらに，既存の機器は機器の準備やセンサの装着などに手間がかかるために，主に動脈硬化が疑われる患者に対して用いられているが，計測時の手間が少ない日常生活環境で利用できる水準の機器であれば，血圧や体温などのように基本的な計測項目と共に利用でき，より多くの患者のスクリーニングが実現できる．

既存指標の $baPWV$ ， $CAVI$ では，脈波が動脈内の圧力変動であることから，圧力計測によって脈波を捉える方法である空気容積脈波が用いられている．このため，構成上小型化が難しく，チューブなどの取り回しが煩雑で，センサを正確に装着するために医師や看護師などの専門家が操作する必要があった．

動脈内の圧力変動は，血管径の変化やそれに伴う血液量の変化をもたらし，この血管径や血液量の変化は，光を用いて計測できることが知られている．したがって，光を用いた脈波変動の計測を用いることで，動脈硬化を捉えることができると考えられる．さらに，光を用いた脈波変動の計測は簡便に行なえる利点がある．このため，光を用いた手法によって動脈硬化を捉える技術の確立によって，日常生活環境で利用可能な水準の簡便さを備えた新たな計測機器が実現できると考えられる．

しかし，医療機関で用いられている指標の $baPWV$ や $CAVI$ も実用化されたばかり

であり、光を用いた手法によって計測される指標が動脈硬化と関連するかは、検証されておらず、未開拓領域である。この検証のためには、計測装置と計測アルゴリズムの開発と動脈硬化との関連性の検証実験が必要となる。

また、動脈硬化の予防や治療を行なうためには、簡便な動脈硬化スクリーニング指標の計測手法の実現に次いで計測した情報の活用が重要となる。日常生活環境で計測された情報は、利用者自身や医師などの専門家にフィードバックすることで有効に活用できる。さらに、様々な身体情報とともに収集・管理することで、複数の身体情報間の関連性の検証や、計測指標の検証などを行なうことが可能となる。そのためには、簡便な動脈硬化スクリーニング指標や他の身体情報を管理するシステムが必要となる。また、他の身体状態や疾患の状態をあわせて管理するためには、市販の様々な機器で計測した情報を管理システムに取り込む必要がある。様々な機器に対応するためには、機器との通信に頼らない文字認識技術による計測値の読み取り手法が有効であると考えられる。

1.2 目的

本研究では、日常生活環境における動脈硬化指標計測の実現を目指して、日常生活環境での利用を想定した計測装置と計測アルゴリズムの開発と有用性の検証によって、光計測による簡便な動脈硬化スクリーニング指標計測手法を開発することを目的とする。また、計測した指標を活用するための健康管理システムの構築を行う。

具体的には、動脈硬化スクリーニング指標の計測手法の開発として、光計測による脈波を用いた脈波伝播速度を計測する手法を開発する。そのために、日常生活環境での利用を想定した計測装置の製作、および、計測アルゴリズムの開発を行い、装置の計測精度を検証する。そして、提案手法の有用性を検証するために、提案指標と既存指標の比較実験、および、動脈硬化症群と健常者の比較実験を行なう。また、健康管理システムの構築では、様々な身体情報の統合を行なうための手法を提案し、健康管理システムとしてネットワークを介した利用が可能なサーバシステムを構築する。

1.3 本論文の構成

本章では，動脈硬化予防の重要性と動脈硬化スクリーニング指標の計測の現状を述べ，本研究の目的を示した．

第2章では，本研究が対象とする動脈硬化の性質についてと動脈壁の硬さを捉えるために用いる脈波伝播速度について述べる．

第3章では，従来の脈波伝播速度の計測装置で用いられている手法にかわる新たな計測手法の開発，および，開発した手法によって動脈硬化スクリーニング指標の計測が行えることの検証実験について述べる．

第4章では，日常生活環境で計測した動脈硬化スクリーニング指標をより有効に活用するための管理システムの構築について述べる．

第5章では，本論文全体のまとめを述べる．

第2章 動脈壁の硬さの計測方法

本章では、動脈硬化の性質と動脈壁の硬さと脈波伝播速度(Pulse Wave Velocity: PWV)の物理的な関係について述べる。2.1 節に、動脈硬化の性質として、その病態、機序、予防・治療などについて述べる。2.2 節に、弾性管内を伝わる圧力の伝播の考察から PWV と動脈壁の硬さの関係を示す。2.3 節では生体で再現できない条件での実験が行なえる環境として血液循環系の模擬循環回路を構成した。

2.1 動脈硬化

動脈硬化は、動脈壁の肥厚し、硬くなる疾患である。肥厚とは、動脈壁の厚さが増加していくことである。動脈壁の肥厚が進行すると動脈に狭窄や閉塞が生じる。狭窄は血管の内側の血液が流れる部分（内腔）が狭くなった状態であり、閉塞は内腔が詰まって血液が流れなくなった状態である。狭窄や閉塞が生じると、血流が減少もしくは無くなり、狭窄・閉塞の生じた動脈の先にある臓器に深刻なダメージを与える。このような事態が心筋へ血液を運ぶ冠動脈で生じると、虚血性心疾患（狭心症、心筋梗塞）を発症し、最悪の場合死に至る。さらに、肥厚によって直接動脈が狭窄・閉塞するばかりでなく、肥厚した動脈壁に蓄積したプラークが崩壊すると、プラークの塊による血栓が血液中に生じる。この血栓が動脈を流れて末梢の臓器に達すると、内腔の小さい動脈に詰まって梗塞を引き起こす。血栓が到達した先が脳血管の場合には、脳梗塞を引き起こす。このため、動脈硬化は血栓性疾患とも呼ばれている。また、硬化により動脈壁は脆くなり、動脈が破けて出血したり、動脈壁が変形したりして、脳出血やくも膜下出血、動脈瘤などの疾患を生じる危険性が高まる。こういった動脈硬化の起こる動脈系（体幹付近）を図 2.1 に示す。

細胞は、血液の供給なく活動することはできないため、動脈硬化による血流の阻害は、様々な臓器に影響を与える。先に述べた心疾患、脳血管疾患は特に生命に影響の大きい疾患であるが、この他にも代表的な動脈硬化によって生じる疾患として、高血圧症、末梢動脈疾患(Peripheral Arterial Disease: PAD)、慢性腎臓病(Chronic Kidney Disease: CKD)などがある。PAD は、我が国では閉塞性動脈硬化症(Arteriosclerosis Obliterans: ASO)と呼ばれることが多い。厳密には、PAD は ASO を含む概念である。これらの疾患はどれもその初期において自覚症状がなく、自覚症状が現れるころには重症化していることが多い。

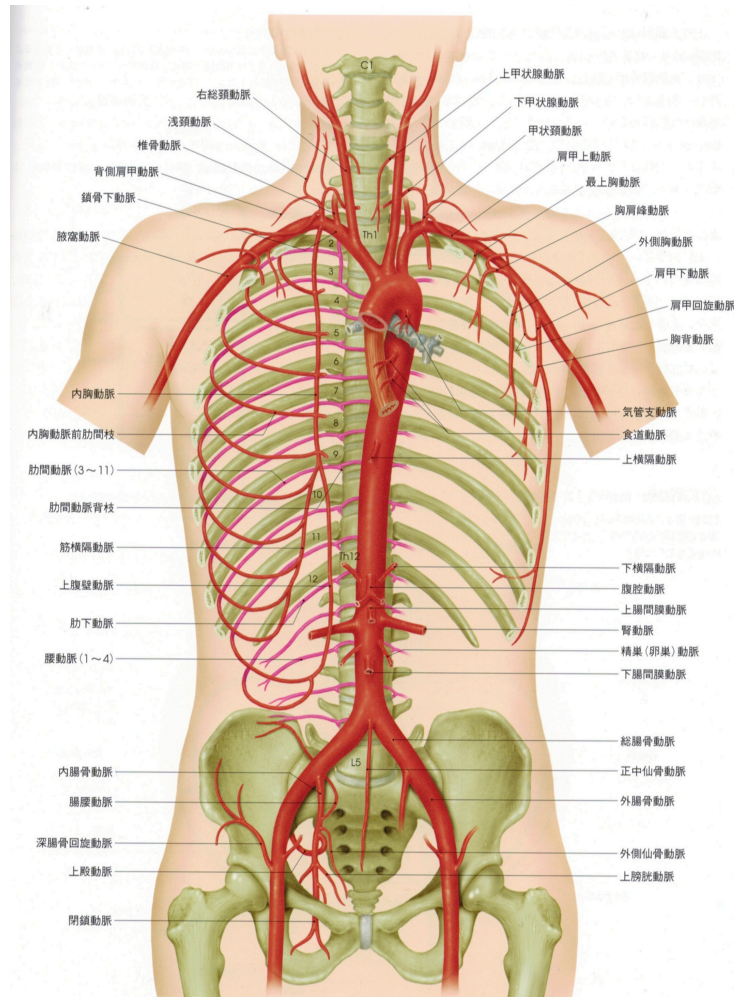


図 2.1 動脈系
([10]から引用)

動脈硬化が生じる動脈壁の構造は、内側から内膜，中膜，外膜の3層となっており，内膜の内側は内皮細胞で覆われている（図 2.2）．動脈はその特性によって，弾性型動脈，筋型動脈，細動脈に分類されている．心臓に近い大動脈は弾性型動脈であり，中膜が弾性線維と平滑筋で構成されており，心臓から拍出された血液を一時的に貯留して，血圧の調節や持続的な血流を生じさせる機能を持つ．弾性型動脈は動脈硬化が最も生じやすく，動脈硬化によって柔軟性が失われると，血液を貯留する能力が低下し，血圧の調整能力も低下する．その結果，心臓から拍出された血液を平滑化することができなくなり，血圧の上昇を招く．末梢の中程度の動脈は筋型動脈であり，弾性膜が各膜の境に存在する構造となっている．筋型動脈の中膜は，ほとんど平滑筋で構成されており，その働きによって血流量を調整する．

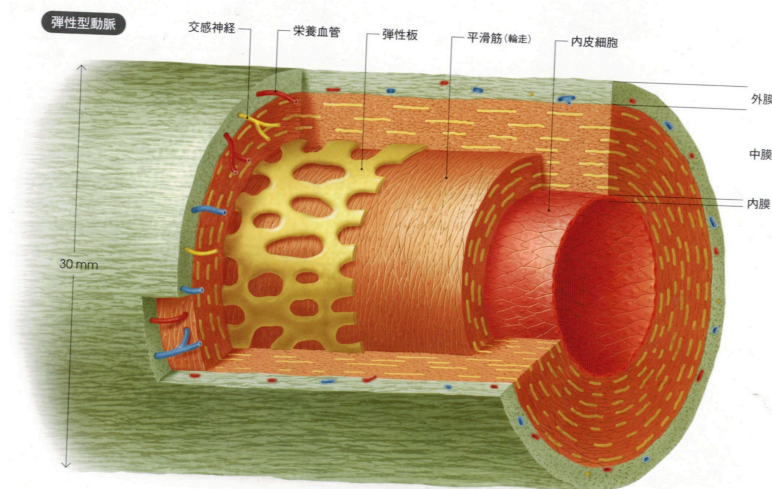


図 2.2 弾性動脈の構造
（[10]から引用）

動脈硬化の種類には、アテローム性（粥状）硬化、中膜硬化、細動脈硬化などの種類がある。単に動脈硬化といった場合、アテローム性硬化を指すことが多い。アテローム性硬化では、内膜と中膜の間にプラークと呼ばれる脂質や血液由来の成分などの物質が蓄積し、動脈壁が肥厚する。動脈壁の肥厚によって血管の弾性が失われる。肥厚賀正、血管の内皮細胞の障害に伴う炎症反応によって生じる。その機序は、複雑であり、血液中の様々な物質、免疫細胞などが関与する。中膜硬化は、中ないし小動脈において中膜の石灰化が生じることで硬化のみが進行するものである。細動脈硬化は、細動脈の肥厚を生じさせる。中膜硬化、細動脈硬化は、加齢によって肥厚、硬化が進むとされている。動脈硬化の初期に生じる内膜肥厚は、幼少児期から認められ、年齢と関連し、20～30歳代で急速に進行する[11]。

動脈硬化の発端は、動脈内皮の機能がリスク因子によって、透過性が亢進することである。元々、内皮細胞は血液成分の動脈壁への侵入を調節する選択的透過性を持っているが、この透過性が亢進すると血漿成分が内皮下へと入り込む。すると、血漿成分が中膜の細胞に作用し、細胞外基質を生産させ、肥厚内膜層が形成される。肥厚内膜層は、高脂血症の影響を受けると様々な生理活性物質を生産し、免疫細胞を呼び寄せる。免疫細胞により、再び中膜の細胞が細胞外基質の生産を開始する。このサイクルにより、肥厚内膜が成長し、免疫細胞が処理しきれなかった肥厚内膜の細胞が死ぬと脂質を多く含む壊死組織が形成され、プラークとなる。このプラークが破綻すると、さらにプラークの形成が進行する。また、プラーク破綻は血栓形成の要因となる。このときの進行と血栓形成には、血液の凝固や溶解に関わる多数の因子が関係し、その機序はさらに複雑である。

動脈硬化の予防や治療では、この複雑な機序の流れを止めるように働く薬を投与したり、この機序を進行しやすくさせる生活習慣や疾患（喫煙、肥満など）を改善したりすることで行なわれる基本的に、進行させないような働きを行なうことしかできないため、既に十分進行してしまった病変部位を元の正常な動脈に戻すことはできない。したがって、より早期の段階で動脈硬化を捉え、予防のための対応を行なうことが重要である。

動脈硬化の予防には、予防医学に基づく予防の分類を用いている。一般的な用語の予防と予防医学の観点に置ける予防は、その意味が大きくことなる。予防医学では、予防を、一次予防、二次予防、三次予防の3段階に区分する。一次予防には、病気にならないための対応が分類される。具体的には、健康増進、予防接種などである。一般的な用語の予防は一次予防と対応する。二次予防は、病気を悪化させないための対応が分類される。具体的には、早期発見、治療などである。三次予防は、病気の再発防止が分類される。具体的には、リハビリテーションなどである。動脈硬化の予防では、一次予防と二次予防が重要であり、関連する疾患の状況や家族歴など様々な要因を考慮して、一次予防として生活習慣の改善、二次予防として薬物治療が選択される。

動脈硬化を進行させる要因となる危険因子は、加齢、高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙、ストレスなどである。これらの状態や疾患を改善・治療することで動脈硬化を予防することが可能である。特に改善すべき生活習慣として、喫煙が挙げられる。喫煙者では喫煙量が1日当たり10本増加する毎に心血管系疾患による死亡率が男性18%、女性31%増加し、受動喫煙者でも同様の影響が確認されている[12]。一方で、禁煙によって、心血管疾患のリスクが減少することも知られており、他の要因よりも対応是正による効果が期待できる。しかし、加齢は避けることができないため、本質的にすべての人が動脈硬化の予備軍であると考えられる。

動脈壁が硬化するまでのプロセスの中で、血中成分の変化、動脈壁の肥厚、血流量変化、血圧変化など様々な生理状態が変化する。そのため、動脈硬化の診断に用いられる方法も様々である。外科的治療を必要とするような重度の狭窄・閉塞が疑われる場合の検査は、超音波による画像診断、CT、MRIが用いられる。スクリーニングのための検査項目としては、血液検査によるもの、ABIやTBIなど血圧計測によるもの、baPWVやCAVIなどの脈波伝播速度(Pulse Wave Velocity: PWV)によるもの、心電図が基本項目として用いられている。ABIやTBIは、狭窄・閉塞を見つけるための指標であり、動脈硬化が進行していない状態では、動脈硬化の進行を捉えることが難しい。脈波伝播速度によるものは、動脈の硬さを反映する定量的な指標を計測する方法で、原理的に早期の動脈硬化の状態も捉えることができる。

本研究では、より早い段階から動脈硬化を発見・予防することが重要であると考え、脈波伝播速度に基づく指標を日常生活環境で計測する手法の開発を目的としている。

2.2 脈波伝播速度

本研究では、動脈硬化の状態を捉える方法として、脈波伝播速度(PWV)を用いる。本節では、PWVと動脈壁の硬さが関連することを物理学的に説明する。

PWVは、心臓から拍出された血液による動脈内圧の変化（脈波）が動脈内を伝播する速度である。つまり、心臓を起点とする圧力波が、動脈で構成される管路を伝播する速度と考えることができる。動脈は弾性管、圧力波の媒質となる血液は非圧縮流体と考えられる。非圧縮流体で満たされた弾性管を伝わる速さの関係は次のようにして導出される。この関係は、流体力学の水撃現象の分野でよく知られている[13,14]。

まず、内径 $2r$ 、壁の厚さ h 、長さ l の弾性管（図 2.3）の円周方向への伸びを考える。

半径が r から $r+dr$ に伸びたときの円周方向の変化は、 $2\pi dr$ であるから、ひずみ ε は、

$$\varepsilon = \frac{dr}{r} \quad (2.1)$$

となる。したがって、ヤング率（縦弾性係数） E は、フックの法則から、応力を σ とすると、

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} = \sigma \frac{r}{dr} \quad (2.2)$$

となる。

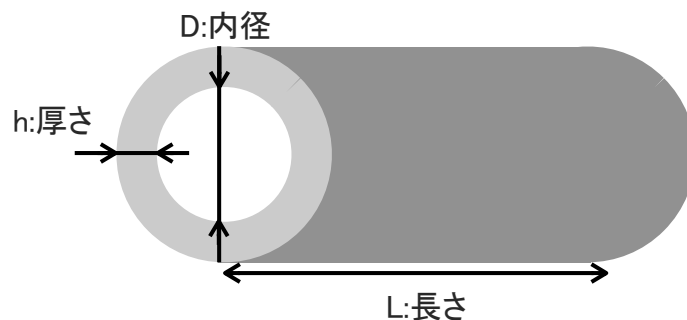


図 2.3 弾性管の模式図

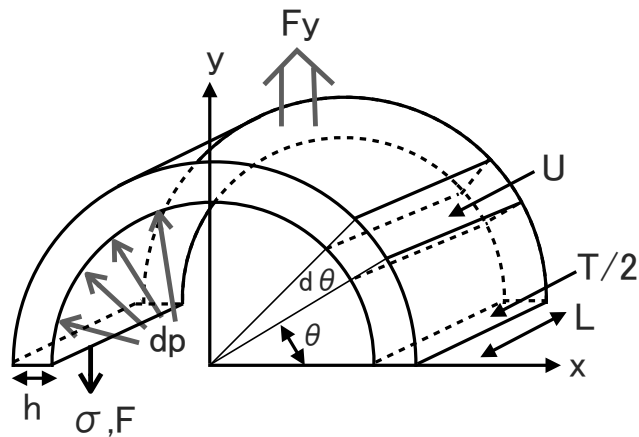


図 2.4 内圧と円周方向応力

次に，管内の圧力と円周方向の応力の関係から，管の断面積変化と内圧変化の関係を導く．

図 2.4 は，弾性管を流れの方向と平行な面でわけた時の，上側に対応する図である．管の上部と下部は，面積 $T/2$ の 2 つの面につながっている．このとき，管内の圧力 dp によって壁面に働く力の y 軸方向の合力 F_y は，面積 $T/2$ の 2 つの面 T に働く力の和 F と釣り合う． T に働く応力を σ とすると，

$$F = 2\sigma hl \tag{2.3}$$

となる．一方， F_y は壁面上の微小面積 U に働く力の和であるから，

$$F_y = 2 \int_0^{\frac{\pi}{2}} Rl \sin\theta d\theta dp = 2Rl dp \tag{2.4}$$

となり，釣り合いの関係から，

$$\begin{aligned} F_y &= F \\ 2Rl dp &= 2\sigma hl \\ \therefore \sigma &= \frac{R dp}{h} \end{aligned} \tag{2.5}$$

を得る．したがって，半径の変化 dr と圧力の変化 dp の関係は，式(2.2)と式(2.5)から，

$$dR = \frac{R^2 dp}{Eh} \tag{2.6}$$

となる。また、半径の変化による断面積の変化 dA と dp の関係は次のようになる。

$$dA = A \frac{2R dp}{Eh} \quad (2.7)$$

次に、管内を流れる流体に対する連続の式と運動方程式を整理する。まず、管内を密度 ρ の流体が流れるときの連続の式は、管の軸と平行な方向の座標を s とすると、

$$\frac{\partial}{\partial t}(\rho A) + \frac{\partial}{\partial s}(\rho A v) = 0 \quad (2.8)$$

となる。変形して、式(2.7)の関係を用いると、

$$\frac{2R}{Eh} \left(\frac{\partial p}{\partial t} + v \frac{\partial p}{\partial s} \right) = - \frac{\partial v}{\partial s} \quad (2.9)$$

となる。ここで、圧力波の伝播を考えると式(2.10)の関係が成り立ち、式(2.9)は式(2.11)とおける。

$$\frac{\partial p}{\partial t} \gg v \frac{\partial p}{\partial s} \quad (2.10)$$

$$\frac{2R}{Eh} \frac{\partial p}{\partial t} = - \frac{\partial v}{\partial s} \quad (2.11)$$

管内を流れる流体の運動方程式は、

$$\frac{\partial v}{\partial t} + v \frac{\partial v}{\partial s} = - \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial s} \quad (2.12)$$

となる。ここで、圧力波の伝播を考えると式(2.13)の関係が成り立ち、式(2.12)は式(2.13)とおける。

$$\frac{\partial p}{\partial t} \gg v \frac{\partial v}{\partial s} \quad (2.13)$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} = - \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial s} \quad (2.14)$$

式(2.11)を位置について、式(2.14)を時間について微分すると、

$$\frac{2R}{Eh} \frac{\partial^2 p}{\partial t \partial s} = -\frac{\partial^2 v}{\partial s^2} \quad (2.15)$$

$$\frac{\partial^2 v}{\partial t^2} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial^2 p}{\partial s \partial t} \quad (2.16)$$

が得られる．式(2.15)と式(2.16)を整理すると，式(2.17)の波動方程式を得る．

$$\frac{\partial^2 v}{\partial t^2} = a^2 \frac{\partial^2 v}{\partial s^2} \quad (2.17)$$

ここで， a は式(2.18)である．

$$a = \sqrt{\frac{Eh}{2R\rho}} \quad (2.18)$$

a は波動の速度であり，Moens-Korteweg速度と呼ばれる[15]．

したがって，式(2.18)は圧力波の伝播速度であり，PWVである．ここで，式(2.18)のパラメータを動脈に対応させると， E は動脈壁のヤング率， h は動脈壁の厚さ， R は血管内径， ρ は血液密度となる．

以上により，PWVと動脈壁の硬さ（ヤング率）の関係が得られた．

次に，PWVの計測方法について述べる（図2.5）．いま，長さが L の動脈のある区間を考える．PWVは，脈波がこの動脈内を伝わる速さであるので，脈波伝播時間 t （Pulse Transit Time: PTT）と L から式(2.19)で計算される．ここで， v はPWVである．

$$v = \frac{L}{t} \quad (2.19)$$

動脈の心臓側の端を時刻 t_0 で脈波が通過し，末梢側の端を時刻 t_1 で通過したとき，PTTは，動脈上の心臓側の点から，末梢側の点に脈波が到達するまでの時間であるから，

$$PTT = t_1 - t_0 \quad (2.20)$$

となる．実際の計測では，動脈上の2点の脈波波形を同時に記録し，信号処理によって脈波の通過時刻を決定し，PTTが計測される．

また， L はPTTを計測した2点の間の動脈の長さである．体内にある動脈の長さを正確に計測することは容易ではないため，既存のPWV計測では，脈波の計測点間の

体表上の距離（ただし、いくつかの区間に分けて計測されることもある）で計測した長さを伝播距離として用いたり、身長から動脈の長さを推定する計算式を用いたりしている。

体表上の距離を用いる場合には、その距離の計測精度が PWV に影響する。特に、いくつかの区間に分けて計測する場合には、区間ごとの計測誤差が蓄積されるため、より精度が悪化する可能性がある。また、成人の場合、動脈の長さはほとんど変化しないため、PWV 計測の度に体表上の距離を計測することは、無駄が多い。そのため、予め解剖学的・統計的に求めた身長と計測対象の動脈の長さの対応関係を用いて、身長から伝播距離を算出する方法が多く採用されている。

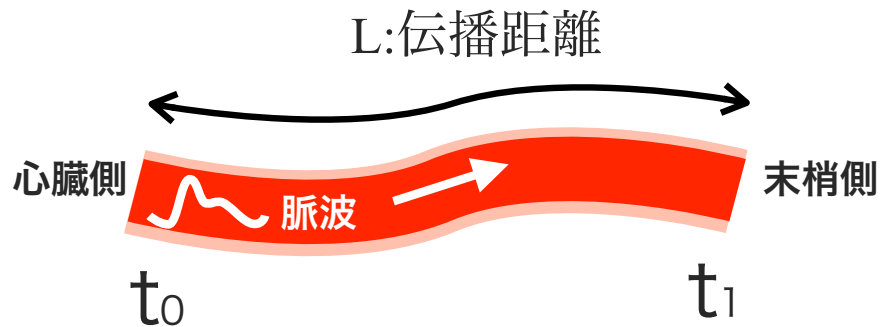


図 2.5 脈波伝播速度計測の模式図

2.3 模擬循環回路

前節に示したPWVと動脈壁の硬さの関係を観察するための模擬循環回路を構成した。構築した模擬循環回路の構成を図2.6に示す。本回路は、Windkesselモデル[16]に基づき構成した。Windkesselモデルでは、動脈が有する分布定数的な弾性特性を空気の弾性特性に置き換え集中定数的に取り扱える。

本回路では、心臓から大動脈弓の区間に相当する部分を空気圧駆動式ダイアフラムポンプ T20 TTS(Tapflo)と大動脈タンク（プラスチック製密閉容器，900ml）、大動脈抵抗クランプで模擬した。血液は水で模擬した。大動脈弓から末梢までの動脈系は、動脈タンク（プラスチック製密閉容器，900ml）と115 cmのTygonチューブで模擬した。末梢血管を末梢血管抵抗により模擬した。静脈系は静脈タンク（プラスチック製容器，大気圧解放）で模擬した。動脈壁の硬さは、動脈タンクの空気量で模擬される。当該タンクの空気量が多い状態は、圧力変化に対するタンク内の空気の体積変化が大きくなり、動脈壁が柔らかい状態に対応する。空気量が少ない状態は、動脈が硬い状態に対応する。

脈波の計測は、大動脈付近に対応する動脈タンクの流入側と、末梢動脈付近に対応する末梢血管抵抗クランプの流入側の2カ所で圧力センサによって行うことができる。

本回路を用いて動脈壁の硬さの変化とPTTの関係を調べる実験を行った。PWVの計測では、伝播距離が変化しない場合、PTTとPWVは一対一対応する。本実験では、動脈の長さを変更しないため、直接計測されるPTTを用いた。実験では、動脈タンクの空気量を変化させ、PTTを計測した。PTTは、2カ所の圧力センサから得られた波形から1拍毎の最小値を求め、そのときの時刻の差とした。実験結果を図2.7に示す。空気量の増加に伴い、PTTが長くなり、動脈壁が柔らかくなるにつれてPWVが増加する傾向にある結果となった。

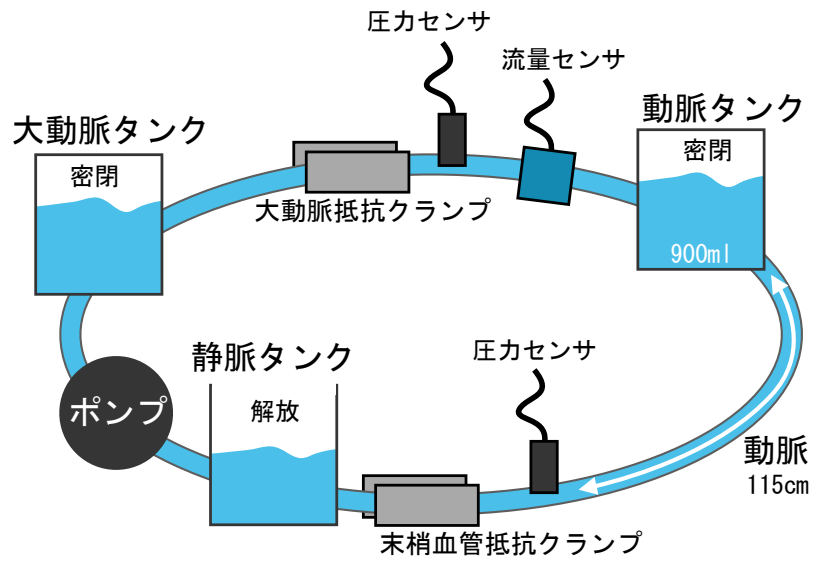


図 2.6 模擬循環回路の模式図

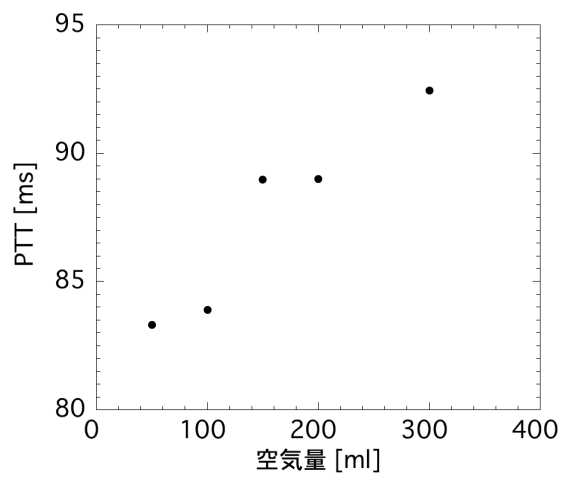


図 2.7 動脈タンクの空気量と脈波伝播時間の関係

第3章 動脈硬化スクリーニング指標計測手法の開発

前章では、動脈壁の硬さを定量的に捉えるための脈波伝播速度(PWV)の原理について述べた。本章では、日常生活環境における利用を想定した動脈硬化スクリーニング指標の計測手法の開発について述べる。

手法の開発にあたり、まず従来までのPWVの計測手法について3.1節で述べ、3.2節で、本研究で提案する心電と光脈波を用いたPWVの計測手法の概要を述べる。3.3節、3.4節では新たなPWV計測手法を実現するための計測装置と計測アルゴリズムの開発について述べる。そして、3.5節、3.6節において、開発したPWV計測手法が動脈硬化のスクリーニング指標となり得ることを実験によって示す。

3.1 脈波伝播速度を用いた既存指標

従来の装置では、脈波が圧力変動であることから、脈波の計測法にトノメトリ法・空気容積脈波法(Pulse Volume Recording: PVR)が用いられている。これらの計測法では、脈波による変動を圧力センサで捉える。トノメトリ法は、体表の近くにある比較的太い動脈(頸動脈など)に対して、圧力センサを押し当てて固定し、圧力変化を捉える方法である。トノメトリ法による脈波の計測が可能な動脈は、動脈内圧が動脈壁を介して効率よく伝わる部分に無ければならない。つまり、動脈と圧力センサの組織が少なく、センサを密着させられる体表に非常に近い部分にある動脈でなければならない。加えて、圧力センサで動脈をある程度扁平させて計測する必要があるため、圧力センサの動脈を挟んだ向かい側に骨などの硬い組織のある部分でなければならない。このため、計測部位に限られるだけでなく、センサの取り付けには動脈の位置に関する知識と適切な圧力で押し当てる技能が要求される。空気容積脈波は、血圧計測に用いられるものと同様のカフ(マンシエット)と呼ばれる空気袋を腕や脚に巻き付けて加圧し、加圧した空気に伝わる脈動による圧力変化を捉える方法である。脈波による血管径の変化をカフの空気で捉え、圧力センサで検出する方法である。このため、空気「容積」脈波と呼ばれている。脈波の計測に空気圧の伝達経路を含むため、カフの取り付けに注意が必要で、カフを巻き付ける強さや向きが不適切な場合、波形が変形し適切な計測が行えない。

現在、我が国で普及している指標は、上腕足首脈波伝播速度(brachium-ankle Pulse Wave Velocity: baPWV)と心臓足首血管指数(Cardio Ankle Vascular Index: CAVI)である。これらの指標計測には、主にカフによる空気容積脈波が用いられている。

これらの指標を計測する機器では、オプションとして、hfPWVなどをトノメトリ法で計測することも可能である。空気容積脈波法は、トノメトリ法よりも簡便に利用できる利点があるが、動脈圧の計測が空気を介して行われるため、応答性や周波数特性がよくない[17]。加えて、計測時にカフによる加圧を行うため、動脈が圧迫され、それによる血管特性変化の影響を考慮して計測を行わなければならない[18]。

3.1.1 代表的な脈波伝播速度を用いた指標

現在我が国で普及しているPWVを用いた指標について簡単に述べた。本節では、先に述べた2つの指標を含む代表的なPWVを用いた指標について述べる。まず、非侵襲的な方法として、我が国で1970年に提唱され用いられてきたPWV原法と呼ばれる心臓大腿動脈脈波伝播速度(heart-femoral Pulse Wave Velocity: hfPWV)の計測方法がある[19]。次に、現在推奨されている方法として、我が国の動脈硬化性疾患予防ガイドライン[4]では、baPWVとCAVIが挙げられている。CAVIの計測には、心臓足首脈波伝播速度(Heart-ankle Pulse Wave Velocity: haPWV)が用いられている。また、欧州の高血圧治療ガイドライン[20,21]では、2011年から頸動脈大腿動脈脈波伝播速度(carotid-femoral Pulse Wave Velocity: cfPWV)が評価項目として挙げられている。以下に、上記の4つのPWVを用いた指標の概要について述べる。

・ cfPWV

cfPWVは非侵襲的なPWVとして、比較的古くからある。大動脈PWVとも呼ばれる。頸動脈と大腿動脈の圧脈波を計測し、PWVを計測する。大動脈弓で分岐した2つの動脈で脈波を計測しているため、図3.1に示すように、計測対象の動脈は心臓-大腿動脈の経路から心臓-頸動脈の経路を引いたものになる。ただし、差し引く経路同士の伝播速度が等しいと仮定している。古くからある方法であるため、多数の研究結果が蓄積されているが、原理的に対象の動脈が不明確であることや動脈硬化が進行しやすい大動脈の特性が欠如している問題が指摘されている[22]。

圧力センサを直接頸動脈や大腿動脈に押し当てなければならないため、計測には専門的な技能を要する。

・ hfPWV

hfPWVは、心音と鼠蹊部の圧脈波を用いて算出されるPWVである。cfPWVで不明確であった計測対象が不明確な問題が解決された方法である。さらに、PWV

が血圧の影響を受けることから、hfPWV を拡張期血圧 80 mmHg のときの値に圧補正する方法が、我が国で開発されており、PWV 原法と呼ばれている。計測対象は、図 3.2 に示すように、心臓から大腿動脈までである。

cfPWV と同様に圧力センサを大腿動脈に押し当てなければならないため、計測には技能を要する。

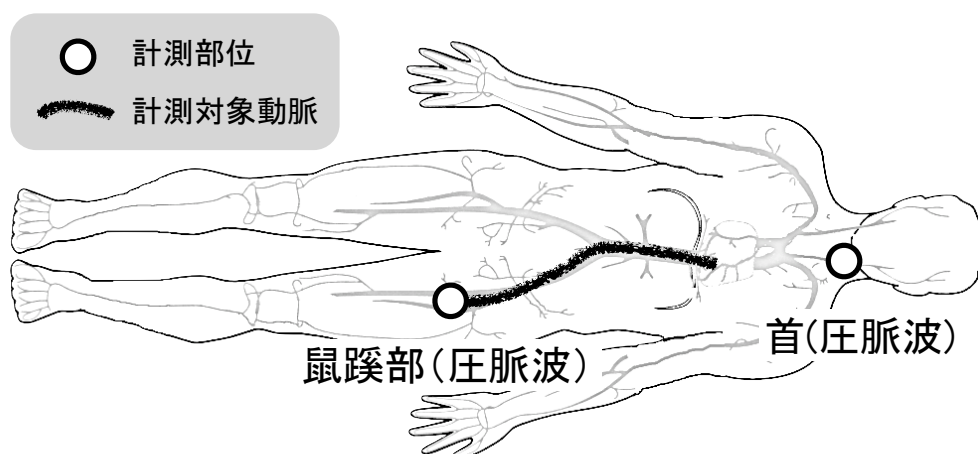


図 3.1 cfPWV の計測部位と計測対象

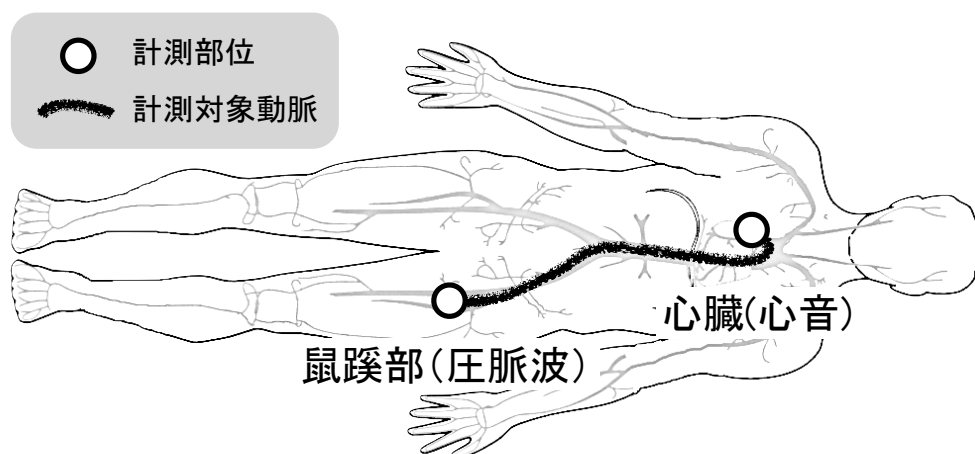


図 3.2 hfPWV の計測部位と計測対象

・ baPWV

baPWV は、現在我が国で普及している PWV の 1 つであり、多くの研究、臨床実績がある。baPWV は、オシロメトリック法の血圧計に用いられるものと同様のカフ（マンシエット）を上腕と足首に巻き付けることで原理的には計測できる。このため、hfPWV よりも技能を要せずに計測ができる。加えて、鼠蹊部の露出が不要であるため、被計測者の心理的な抵抗や計測の手間が少ないとされている。

簡便である反面、図 3.3 に示すように、計測部位の都合から cfPWV 同様に計測対象の動脈が不明確である。

baPWV 計測は、図 3.4 の装置(form PWV/ABI, オムロンコーリン)で行われる。原理的には、上腕と足首の空気容積脈波のみで計測が行えるが、実際の計測装置では、心電と心音の計測も必要である。また、同時に行われる血圧計測の結果を用いて、補正された結果が提示される。baPWV と動脈硬化の関連性については、2002 年から報告されている。

・ CAVI (haPWV)

CAVI は、haPWV, 収縮期血圧および拡張期血圧を用いて算出される指標である。PWV 原法や baPWV と異なり、PWV を血圧によって補正するのではなく、血圧に依存しない動脈壁の硬さを反映する指標である stiffness parameter β に基づく値を算出する方法である[23,24]。CAVI は式(3.1)によって計算される。ただし、 a と b は PWV 原法と CAVI を対応させるための係数、 ρ は血液密度、 P_s は収縮期血圧、 P_d は拡張期血圧である。

$$CAVI = a \left(\frac{2\rho}{P_s - P_d} \cdot haPWV^2 \cdot \ln \frac{P_s}{P_d} \right) + b \quad (3.1)$$

CAVI の算出に用いられる haPWV は、心音と足首の空気容積脈波から算出される。hfPWV の計測対象を足首まで延長した計測経路である（図 3.5）。

CAVI も baPWV 同様、現在我が国で普及している方法であり、多くの研究、臨床実績がある。計測は、図 3.6 の装置（VaSera, フクダ電子）で計測される。CAVI と動脈硬化の関連性については、2004 年から報告されている。

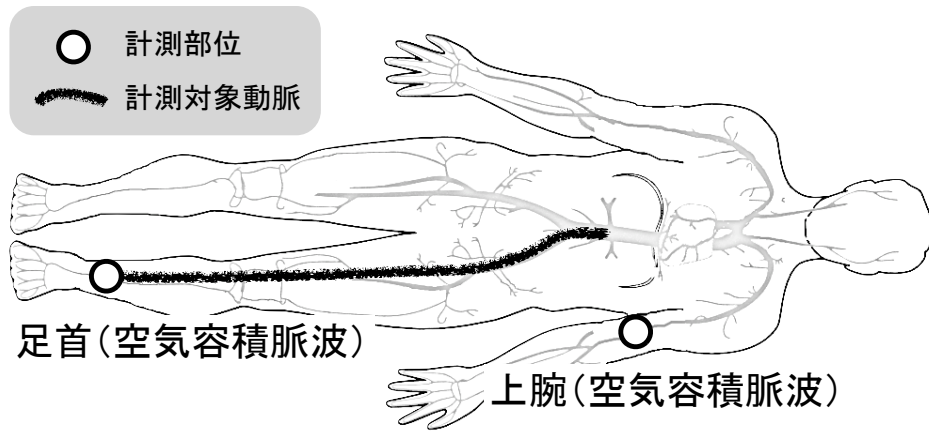


図 3.3 baPWV の計測部位と計測対象



図 3.4 baPWV の計測装置 (form PWV/ABI, オムロンコーリン)

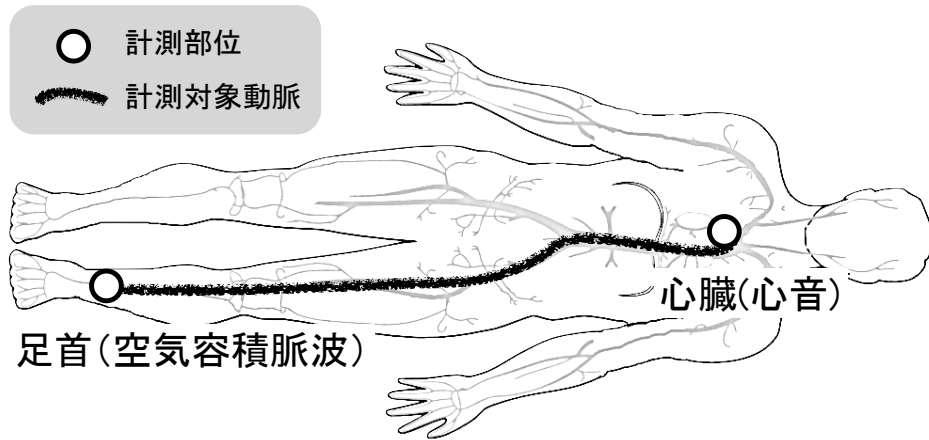


図 3.5 haPWV の計測部位と計測対象



図 3.6 CAVI の計測装置 (VaSera, フクダ電子)

3.2 計測指標の提案

現在普及している baPWV や CAVI などでは、圧力センサを用いて計測を行っているため、様々な制約がある。背景と本節のはじめに述べたように、空気容積脈波法では腕や足首に巻きつけるカフ、エアコンプレッサ、カフとコンプレッサを接続するチューブが必要となり、小型化が困難であることや取り扱いの煩雑なことなどの問題があった。圧力センサを動脈に押し当てて直接脈波計測を行うトノメトリ法は、計測対象の動脈を見つけ出し、適切にセンサを固定する技能が必要なため、専門家以外の使用が難しい。さらに、圧力センサによる計測では、動脈内圧を血管壁や皮膚などの生体組織、および空気を介して計測している。そのため、圧力伝播の媒質となった組織や空気の影響による脈波の遅延・変形が避けられない。

そこで、本研究では日常的な利用を想定した簡便な計測手法の開発を目指して、圧力の計測によらない原理で PWV 計測を行う指標を採用する。

圧力センサを用いない脈波の計測原理には、超音波センサによるもの[25,26]、光センサによるもの[27]などがある。超音波センサによる方法は、超音波画像を用いて行うため、アレイ状に配置したセンサが必要となり小型化が難しく、計測対象の動脈に対して適切な向きでの固定が必要なため、取り扱いの簡便化も難しい。これに対して、光センサで計測される光脈波は、発光ダイオードなどの非常に小さな発光素子、フォトダイオードなどの非常に小さな受光素子と増幅回路のみで構成でき、小型化が容易である。さらに、指先などの末梢部位にセンサを当てて計測が可能であり、装着の簡素化を行いやすい。簡便に計測できる光脈波を用いた小型の計測装置の例としては、経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) を計測するパルスオキシメータがある[28]。

動脈硬化は大動脈などの太い血管で進行しやすいとされているため、大動脈を含む経路の PWV の計測が望ましい。しかし、光脈波は計測対象の動脈に光が届かないと計測することができないため、大動脈などの深部にある動脈の脈波を計測できない。そこで、心臓に近い動脈の脈波の代替となり得る信号を考えると、心音や心電がある。心電は心臓の拍動に伴い発生する電気信号であり、心音は心臓内の弁の働きや血流によって発生する音信号である。心音は、音を記録するため日常生活環境では雑音が入りやすい。心電は、電気信号を皮膚から直接計測するため、心音に比べてノイズの影響が少ないと考えられる。

そこで、本研究では、末梢の脈波を捉えるために光脈波を用い、心臓付近の脈波の代替に心電を用いて算出した PWV を計測指標とする。

背景で述べたように、心電と光脈波を用いて PWV を算出した報告はあるが

[29,30,31], これらの研究は計測指標の提案に留まっており, 動脈硬化との関連性について検証されていない. 本研究では, この計測指標を実用的な装置によって計測し, 計測指標が動脈硬化と関連することを示す. 心電と光脈波による PWV の実用的な装置による計測を実現するためには, 日常生活環境での利用を想定した装置と計測アルゴリズムの開発, および, 開発した装置による動脈硬化スクリーニング指標と動脈硬化との関連性の検証が必要である.

本研究の計測指標で用いる心電, 光脈波と心電と光脈波による PWV の計測部位について, 次に述べる.

3.2.1 心電

心電は, 心臓の活動に伴って生じる. 心電を波形として記録したものは, 心電図(Electrocardiogram: ECG)と呼ばれる. 心臓の構造は, 図 3.7 のようになっている. 静脈から血液を吸い込む心房と, 動脈へ血液を送り出す心室で構成されている. 効率よく血液を送り出すために, 心房・心室の収縮・拡張は規則正しく行われている. この規則正しい心臓の活動は, 洞房結節と刺激伝導系によって実現されている. 洞房結節は, 心臓の電氣的活動の発端であり, 規則的な電気刺激を発生する. 刺激伝導系は, 洞房結節で生じた電気刺激を心房, 心室の順に適当な遅延時間で伝達する. 心房・心室に伝達された電気刺激により心筋が収縮・拡張する. この心筋の収縮・拡張の際に発生する電位が心電である.

心電は電極を用いて計測され, 電極を取り付ける場所によって様々な種類がある. 一般的な電極の装着方法は, 標準 12 誘導と呼ばれるもので, 四肢誘導の 4 つと胸部誘導の 6 つの電極を用い, 12 種類の波形が記録される. 心拍数の計測など簡易的な計測の場合には, このうちの 1 つの誘導を用いて計測される.

心電図の波形は, 特徴的な形ごとに P, Q, R, S, T, U と呼ばれている. 図 3.8 に, 心臓の活動と心電, 心音, 動脈圧の関係を示す. 本研究では, 心電を脈波の代替として用いるため, 脈波と対応のよい特徴を用いる必要がある. 脈波の成因となる心臓の活動は心室の収縮であり, これは心電図の R 波に対応する. したがって, 本研究では, 心電図の R 波を心臓に最も近い, 大動脈基部の脈波として採用する.

ただし, 図 3.8 から分かるように厳密には, R 波を起点として心室内圧が上昇し, 動脈圧に達すると動脈弁が解放されて血液が動脈に拍出されるため, 大動脈基部の脈波の生成と R 波は完全に同時に生じず, 時間差がある. しかし, この時間差は脈波伝播時間に対して十分に短時間でばらつき小さいため, PWV への影響は十分小さいものとして無視できるものと考えた.

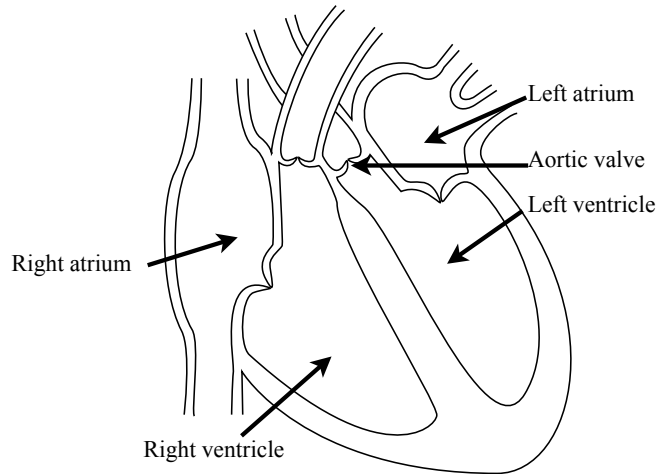


図 3.7 心臓の構造

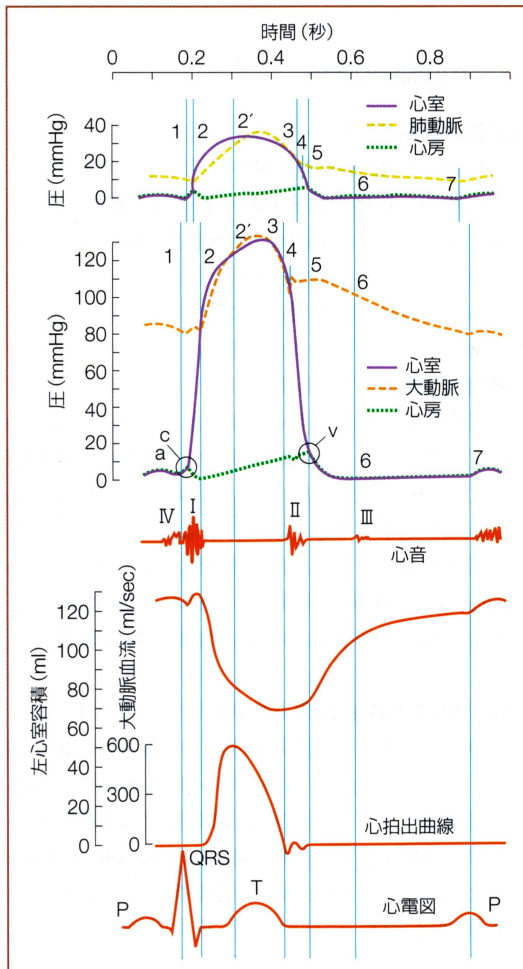


図 9-49 心周期に伴う各種の変化

縦軸は、1：等容性収縮期の開始および房室弁の閉鎖、心房拡張期開始、2：等容性収縮期の終わりおよび肺動脈弁、大動脈弁の開放、急速拍出期の開始でもある、2'：遅い拍出期の開始、3：心室収縮期の終わり、4：肺動脈弁、大動脈弁の閉鎖および等容性弛緩期の開始、5：房室弁の開放および急速流入期の開始、6：遅い流入期および充滿期の開始、7：心房収縮期の開始。

図 3.8 心電と血圧、血流
([32]より引用)

3.2.2 光計測による脈波

光脈波は、光センサを用いて、生体内の血液状態変化を捉えたものである。計測は、図 3.9 に示すように生体透過性のよい赤外光などを用いて、指先や耳朶などで行われることが多い。生体は光をよく散乱するため、透過光を捉える前方散乱に加えて、後方散乱によっても計測が可能である。

生体内に入射した光は、生体組織や血液によって吸収される。吸収される光は、光が通過する距離や物質の濃度などによって変化する。このため、透過した光の強さの変化は、短時間で変動しない皮膚や骨などの生体組織、静脈血液の影響を受けず、脈波によって変動する動脈血液(と動脈)の変化によって生じる。これにより、光の強さを光センサで計測することにより、脈波が計測できる。

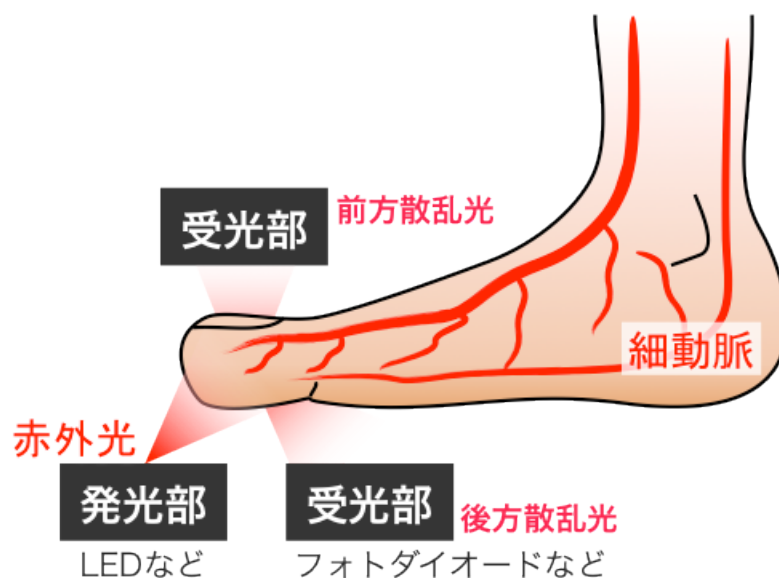


図 3.9 光脈波の計測

3.2.3 計測部位

PWV の計測対象となる動脈は、硬さを計測したい動脈に応じて脈波の計測位置を決定する。これは、PWV では基本的に脈波の計測位置間の動脈の情報が得られるためである。実際、医療機関で用いられている haPWV や baPWV は、閉塞性動脈硬化症の好発部位である下肢動脈を含む脈波の計測部位が選択されている[33]。また、動脈硬化は大動脈などの弾性動脈で進展が顕著であり、弾性動脈を含む経路での計測が重要である。

そこで、本研究では心電と光脈波で計測可能な部位、および、既存指標との互換性、動脈硬化の好発部位[34]を考慮して下肢動脈と弾性動脈を含む経路を計測対象の一つとする。さらに、計測のしやすさを考慮して弾性動脈を含み上肢で計測可能な経路も計測対象とする。それぞれの部位で計測した PWV は、それぞれ stPWV(Sinoatrial node-toe Pulse Wave Velocity)と sfPWV(Sinoatrial node-finger Pulse Wave Velocity)と呼ぶこととする。stPWV の経路は haPWV の経路とほぼ同様であり、haPWV の経路に足首から足指までの経路を加えたものが stPWV の経路となる。計測部位を図 3.10、図 3.11 に示す。

PWV の算出には、PTT とともに脈波の伝播距離が必要となる。伝播距離は、脈波を計測した 2 カ所間の動脈の長さである。動脈の長さは、成人の場合ほとんど変化しないと考えられるため、PWV 計測の度に測定する必要はないと考えられる。また、脈波が伝播した動脈の長さは、簡便に計測することができない。そのため、既存の baPWV や CAVI などの計測機器では、身長を用いて伝播距離が推定されている。そこで、本研究においても、身長を用いた推定式により、伝播距離を算出する方法を採用する。心臓から足指の指先までの長さを baPWV 計測に用いられている伝播距離の推定式(3.2) [35]を改変し定義する。ここで、 L は伝播距離、 H は身長である。

$$L_{ba} = 0.8129H + 12.328 \quad [\text{cm}] \quad (3.2)$$

baPWV 計測で用いられている推定式からは心臓から足首までの伝播距離が得られるため、本研究では足首から足の親指先までの伝播距離を 35 cm として、式(3.2)に加算することで stPWV の伝播距離の推定式(3.3)を定義した。

$$L_{st} = 0.8129H + 47.328 \quad [\text{cm}] \quad (3.3)$$

足首から足の親指先までの伝播距離は、日本人の足長の平均[36]と実測した足首から踵までの長さから推定した。足長の標準偏差は平均身長の 0.9%であり、踵から踝までの標準偏差は 0.4%である[37]。踵から足首までの長さの統計値が得られ

なかったため、成人男性で実測した。その長さのばらつきは踵から踝までと同程度であると考えられる。したがって、足首から足先までの長さの標準偏差は、身長に対して1.5%以下と考えられるため、定数による推定による計測値への影響は十分小さいと判断した。

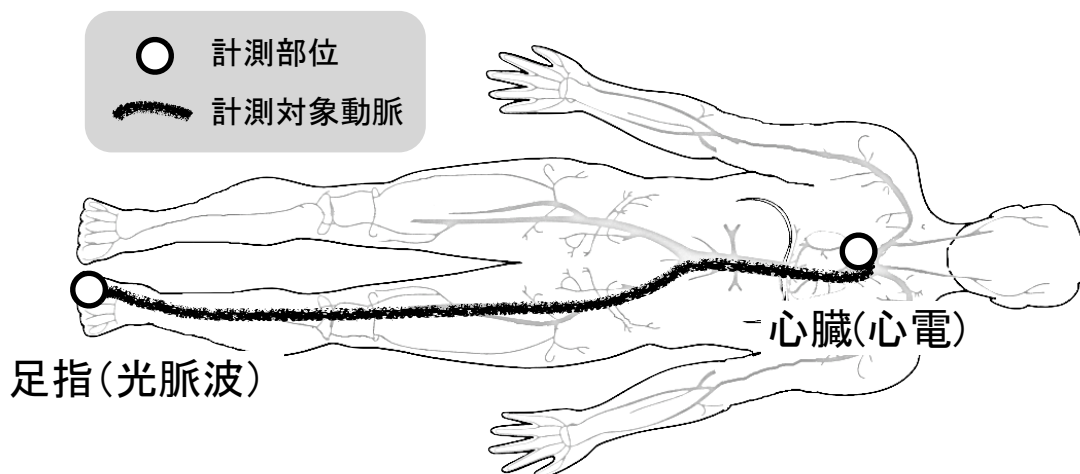


図 3.10 stPWV の計測部位と計測対象

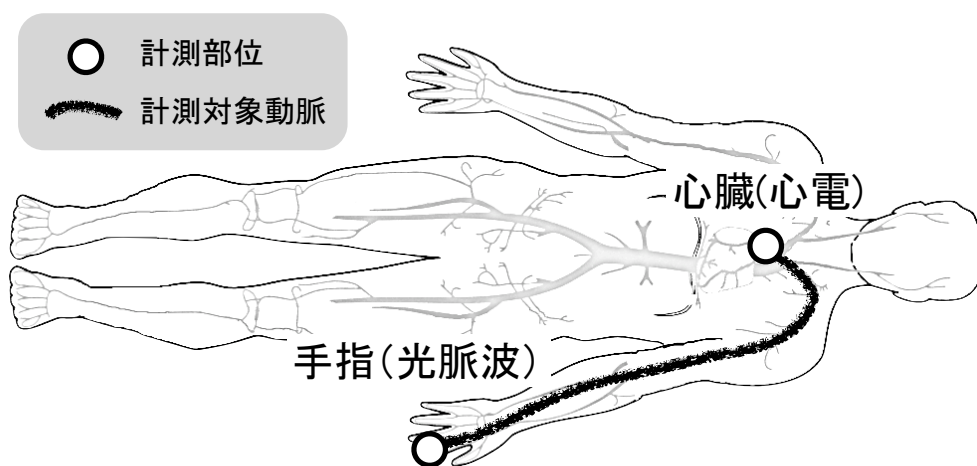


図 3.11 sfPWV の計測部位と計測対象

3.3 小型で簡易な計測装置

心電と光脈波による PWV の計測を行うための装置を製作した。装置の構成を図 3.12 に示す。本装置は、心電と光脈波を計測するためのセンサデバイス、および、計測信号から PWV を算出・表示するパーソナルコンピュータ上で動作するソフトウェアによって構成される。センサデバイスは、心電プローブと脈波プローブで構成した。センサデバイスとソフトウェアを搭載したコンピュータの間の通信に無線を用いることで、非拘束での計測と計測結果のリアルタイム表示を実現した。

本装置による計測は、心電プローブと脈波プローブを装着し、ソフトウェアの計測開始ボタンをクリックして行う。計測に伴う操作は、被計測者自身で行え、短時間で行えるよう設計した。心電プローブを左胸部に密着させ、クリップ型の脈波プローブで指先を挟むことで装着が完了する。装着は 1 分以下で行える。stPWV 計測の様子を図 3.13 に示す。心電プローブは、電極を左胸部の皮膚に密着させるため、衣服の下に入れて右手で軽く押さえている。sfPWV 計測の場合は、脈波プローブを左手示指に取り付ける。計測姿勢は、仰臥位とする。計測時間は、計測が負担を考慮し、十分な数の心拍・脈拍を計測するため 30 秒とした。

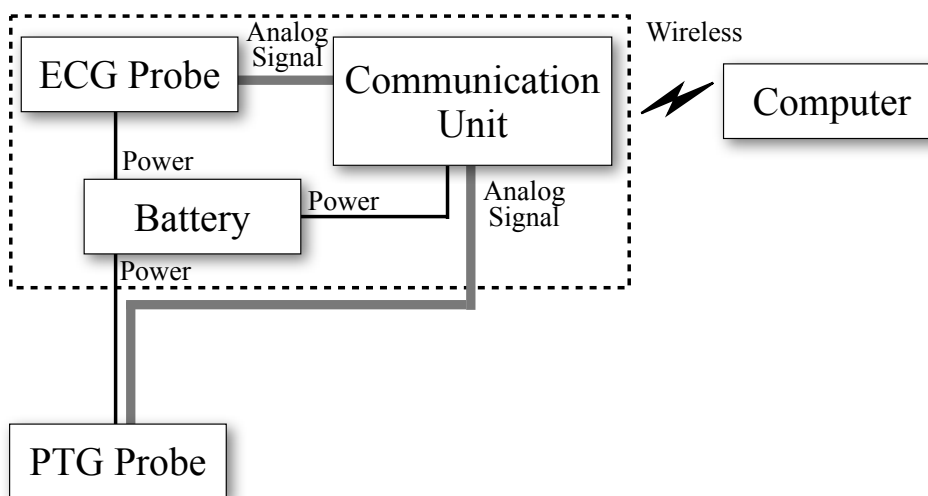


図 3.12 計測装置の構成

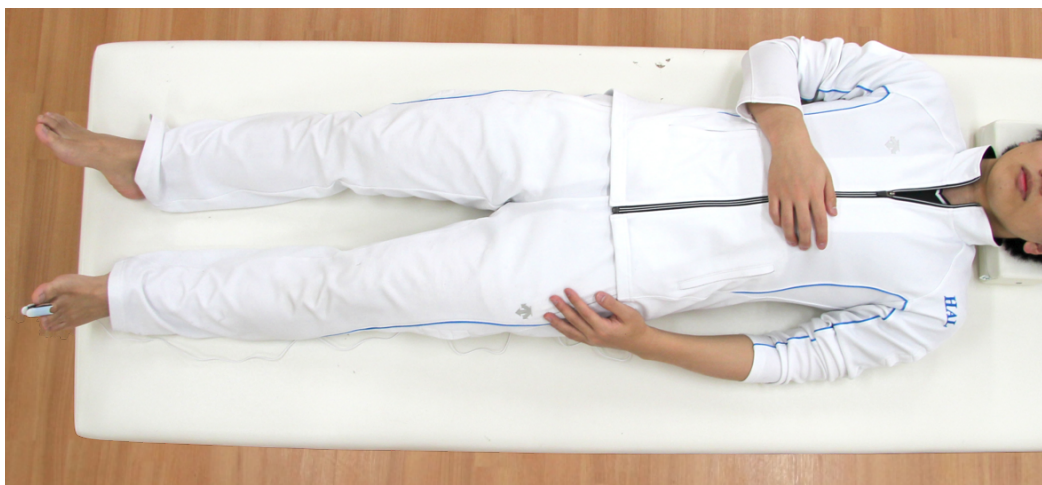


図 3.13 stPWV の計測の様子

3.3.1 センサデバイス

製作したセンサデバイスの写真を図 3.14 に示す。センサデバイスは、図 3.12 の破線内の部分に相当する通信ユニット兼心電プローブと脈波プローブで構成した。脈波プローブは通信ユニットに有線接続されており、通信ユニットからの電力供給とプローブからの計測信号の伝送が行われる。有線接続のため、プローブ側に電源や無線通信機能が不要となり小型化できる。加えて、アナログ信号による伝送を採用することで計測信号を遅延なく伝送可能である。これにより、特別な同期のための仕組みなしに PWV 計測のための心電と脈波の同期記録を実現している。

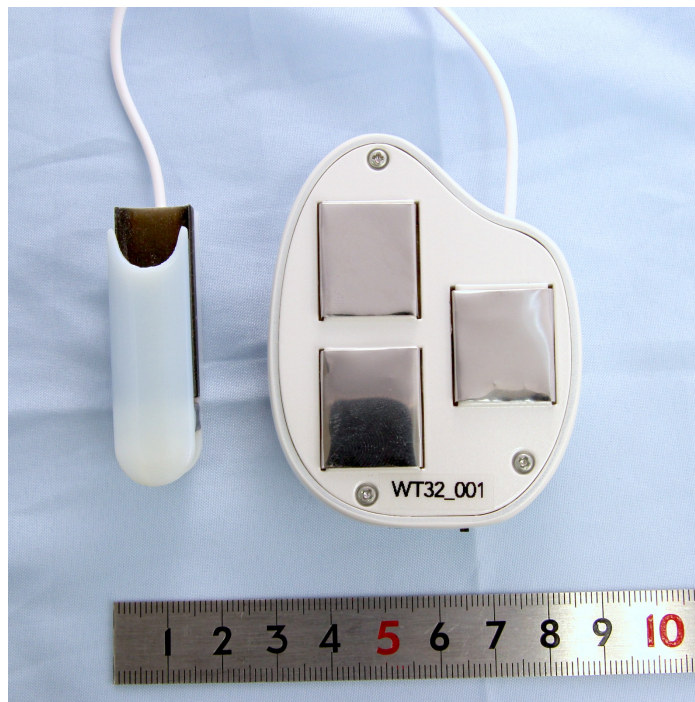
通信ユニットは、心電と脈波の A/D (Analog/Digital) 変換と無線通信機能を持つ。設計・製作した通信ユニット回路を図 3.15 に示す。A/D 変換と通信の制御には、小型のマイクロコントローラ (PIC24F32KA301, Microchip Technology Inc.) を用いた。A/D 変換は、心電と脈波の周波数特性を考慮して、標準化周波数 1 kHz, 分解能 12 bit で行われる。無線通信には、汎用性が高く、十分な通信距離と通信速度を確保できる Bluetooth を採用し、Bluetooth 通信用のデバイスとして、Bluetooth module WT32 (Bluegiga Technology) を用いた。Bluetooth 通信には、Bluetooth 2.1+EDR の Serial Port Profile を用いた。通信速度は、心電と脈波の計測データおよびヘッダ情報などが合計 80 kbps になるため、余裕を考え 230.4 kbps とした。この通信速度により、計測データのオンライン通信ができることは、基礎実験により確認した。

センサデバイスの電源には、エネルギー密度に優れる Li-ion バッテリ (3.7 V, 550 mAh) を用いた。本デバイスには、USB 電源からの電力供給によりバッテリーを充電する回路を搭載した。本デバイスは、満充電の状態からおよそ 4 時間程度連続

計測が可能である。



(a) 外観



(b) 電極の構成

図 3.14 開発したセンサデバイス

心電プローブは、電極と信号処理回路で構成した。製作した回路を図 3.16 に示す。電極はステンレス板製で、皮膚との接触面の大きさは約 20mm 四方である。電極は、図 3.14(b)に示すように配置した。3つの電極は、それぞれ差動増幅用の

2 極 (LA, RA) とグラウンド用の 1 極 (RF) である。電極で計測された信号は、増幅・フィルタリング処理し、A/D 変換される。電極に面積の広い電極を用いることで、接触不良の軽減を図った。また、本研究の手法で必要となる心電波形は R 波のみのため、心電プローブを装着可能な範囲は広く、左胸部付近の鎖骨下辺りから第十二肋骨辺りの範囲で計測できる。ただし、プローブがしっかり密着するように取り付け位置の微調整を行ってから計測する。本プローブでは、標準 12 誘導のうち、胸部誘導で計測される波形と類似した波形が計測される。

脈波プローブは、赤外発光ダイオード (LED: Light Emitting Diode)、フォトダイオード (PD: Photodiode)、および信号処理回路で構成した。製作した回路を図 3.17 に示す。LED の波長は 940 nm である。この波長は、血液での吸光度が高く、他の生体組織での吸収度が低いため、光脈波計測に適している。装着性と小型化を考慮して、LED と PD は、同一平面上に設置し、後方散乱光を捉える計測方法を採用した。PD で捉えた信号は、増幅・フィルタリングし、A/D 変換される。

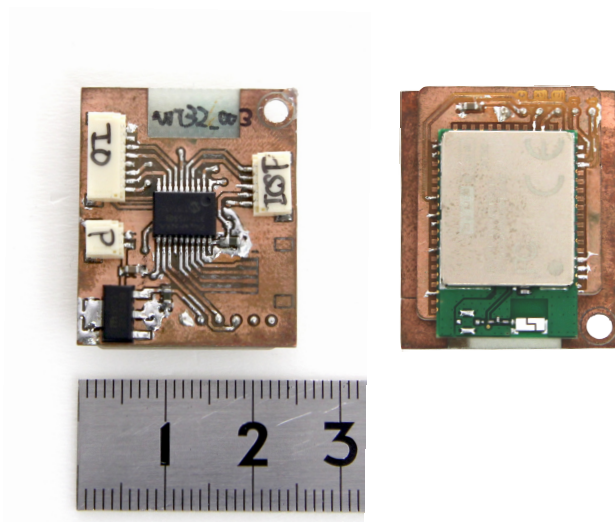


図 3.15 通信ユニット回路

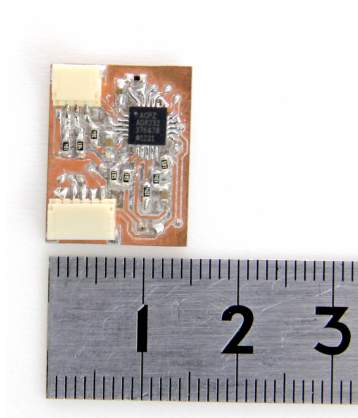


図 3.16 心電計測回路

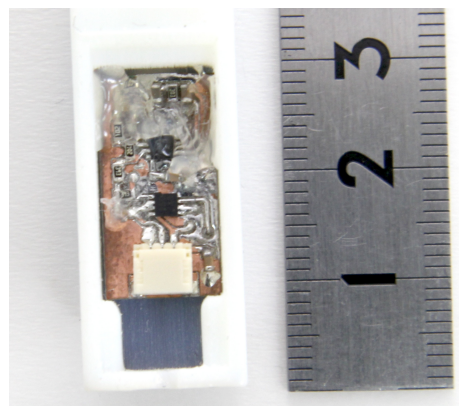


図 3.17 脈波計測回路

3.3.2 計測ソフトウェア

計測ソフトウェアは、センサデバイスの制御、計測データの収録、PTT および PWV の算出を行なう。計測ソフトウェアの GUI を図 3.18 に示す。開始ボタンのクリックによって計測が開始され、30 秒後に自動的に終了する。センサデバイスで計測した心電と脈波の信号は、無線通信で計測ソフトウェアに送られ、計測波形がリアルタイムに表示される。30 秒の計測が終了すると、PTT を計測し、あらかじめ入力した被計測者の身長を用いて PWV が算出される。PWV の算出に用いる PTT の基本的な定義は、30 秒間に計測された R 波と脈波の特徴点から求められる一拍ごとの PTT のすべてを平均した値とした。ただし、3.4 節に述べる高精度化・安定化の手法により、計測状況によってはすべての PTT の平均値とはならない。

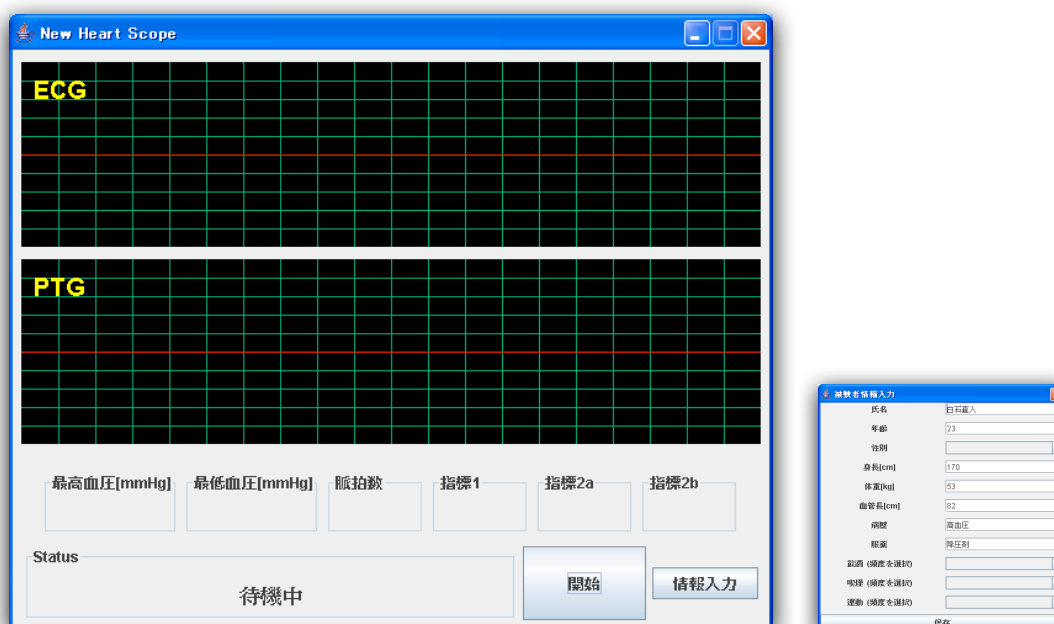


図 3.18 計測ソフトウェアのインターフェース

3.4 高精度化・安定化手法の提案と検証

日常環境を想定した計測装置について3.3節で述べた。本装置によって計測した心電と光脈波に対して信号処理を行うことでPWVが算出される。PWVの計測精度は、心電と光脈波の計測精度はもとより、PWV算出のための信号処理に依存するところが多い。本研究の指標では、3.2.3節の式(3.3)を用いて身長からの推定により伝播距離を求めるため、PTTの計測精度がPWVの計測精度を向上させる上で重要となる。

PTTの計測精度は、心電と光脈波の信号の時間差を求めるアルゴリズムに依存する。したがって、精度の良いアルゴリズムを用いてPTTを計測することが望ましい。しかし、心電と光脈波を用いたPTT計測に適したアルゴリズムは不明であり、検討の余地がある。

さらに、日常生活環境での利用を想定したより安定した計測の実現が必要であると考えられる。医療機関の利用では、医師や看護師などの専門家が計測の状況を監視・管理して計測が行われる。そのため、適切な波形が記録できていなかったり、ノイズが生じたりした場合には、再計測などの対処が可能である。しかし、日常生活環境で専門家が計測を行うことは現実的でなく、利用者自身が計測状態を判断して適切な対応をとることも困難である。

日常生活環境における計測精度を確保するためには、専門家に代わって計測の状態を自動判別する仕組みが有用であると考えられる。しかし、このような仕組みでは所望の計測状態が得られるまで計測を繰り返さなければならず、利便性は改善されない。利便性と計測精度の両方を確保するためには、ノイズが生じても十分な計測精度が得られる計測手法が必要である。そのためには、ノイズのない状態での計測精度をより高め、計測時に発生したノイズの影響を低減する手法が有用であると考えた。計測時に発生する可能性が高く、かつ、計測精度への影響が大きいノイズとしては、体動に起因するノイズが考えられる。

そこで、本節ではPWVの計測精度に大きく影響するPTTを安定して高精度に計測するための信号処理手法の提案・検討を行った。PTTを求める際の時間的な基準点となる光脈波の特徴点の検出手法についての検討を3.4.1節に述べる。安定した計測の妨げとなる計測時の瞬時的な体動に起因するノイズの影響を除去する手法の提案と検討について3.4.2節に述べる。そして、ここまでに開発した装置、および、計測アルゴリズムを用いて、計測を行った際の装着誤差の検討について3.4.3節に述べる。

3.4.1 特徴点検出

脈波は、計測部位や計測方法によってその波形が異なる。そのため、より精度よく安定して脈波伝播時間(PTT)を算出する方法がいくつか提案されている。大きく分けて、PTTの算出には2種類の方法があり、一つは2つの脈波を重ね合わせて時間差を求める方法である。この方法では、2つの脈波の計測位置が近く、同じセンサを用いている場合など対象の脈波同士の形状が近いときに採用される。相互相関関数などを用いて、PTTが求められる。ただし、この方法は2つの脈波の形が大きく異なる場合や脈波を用いない場合には適用できない。

もう一つの方法として、計測波形に対して、時間的な基準となる特徴点を定義し、特徴点同士の時間差をPTTとして求める方法がある。この方法の場合、2つの脈波の形状が異なる場合や脈波以外の信号を用いた場合にも適用可能である。しかし、定義方法によって、求めたPTTの大きさや計測のばらつきなどが大きく異なる。これは、定義方法によって、特徴点の受けるノイズの種類や大きさが異なるためである。

本研究では、心電と光脈波を用いているため、特徴点を用いたPTTの算出方法を採用する。心電の特徴点には、3.2.1項で述べた性質からR波を用いる。R波は、鋭いピークを持つことから容易に検出できるため、脈波のように特徴点の定義方法は問題にならない。したがって、本項では脈波の特徴点検出の方法について述べる。

脈波の特徴点の定義方法は、圧力センサで計測される脈波（圧脈波、空気容積脈波）について、いくつかの定義方法が提案され、検討されている[38,39,40]。しかし、最適な定義方法や推奨される定義方法は、確立されておらず、既存のPWV計測装置ではそれぞれ異なる方法が用いられている。さらに、圧力センサではなく、光センサで計測した光脈波について、PTT計測のための特徴点の定義方法について検討は行われていない。

そこで、本節では光脈波における特徴点の定義方法による計測値の違いを検討し、心電と光脈波によるPTT計測に適した定義方法を決定する。

圧力センサで計測した脈波に対する特徴点として、提案されている代表的なものを次に示す。

・ボトム法

一拍の脈波の最小値を特徴点とする方法である。心臓から血液が拍出されたときに脈波の上昇（立ち上がり）が始まる時刻に対応する。図 3.19 にボトム法の特徴点による時刻の検出の模式図を示す。心機能による影響を受けにくいですが、S/N 比が悪い信号の場合、振幅変化の小さいピーク部分の特徴点のため、検出される時刻に誤差が生じやすい。

・1/10 法

脈波の最小値から最大値の振幅の $1/10$ の値と一致する点を特徴点とする方法である。図 3.20 に模式図を示す。脈波が上昇し始めた付近の特徴点であり、振幅の時間変化がボトム法よりも大きくノイズの影響を受けにくい。しかし、心機能や血圧の影響を受けやすい最大値や立ち上がり時間によって、特徴点の精度が影響を受けやすい。また、ボトム法よりも検出時刻が遅れる。

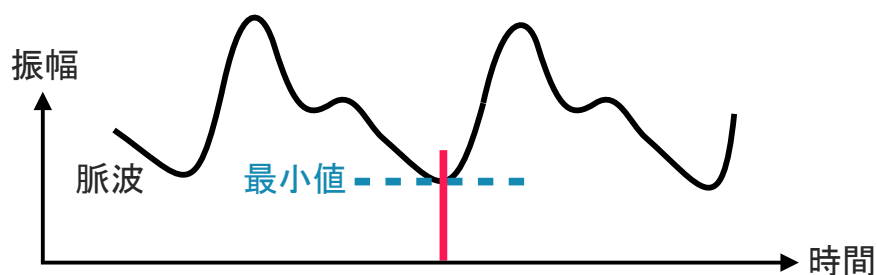


図 3.19 ボトム法の特徴点定義

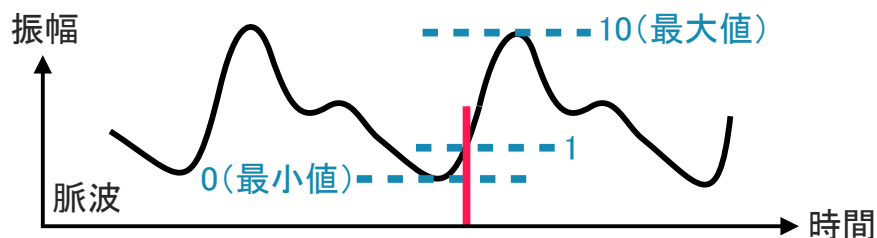


図 3.20 1/10 法の特徴点定義

・一次微分法

脈波を一次微分した波形の最大値を特徴点とする方法である。図 3.21 に検出の模式図を示す。最小値よりも鋭いピークの最大値を用いるため、ランダムなノイズの影響は小さくなると考えられるが、1/10 法よりも生体変動の影響を受ける安いと考えられる。検出時刻は、1/10 よりも遅くなる。

・二次微分法

脈波を二次微分した波形の最大値を特徴点とする方法である。図 3.22 に検出の模式図を示す。検出時刻は、ボトム法より遅く、一次微分法よりも早くなる。

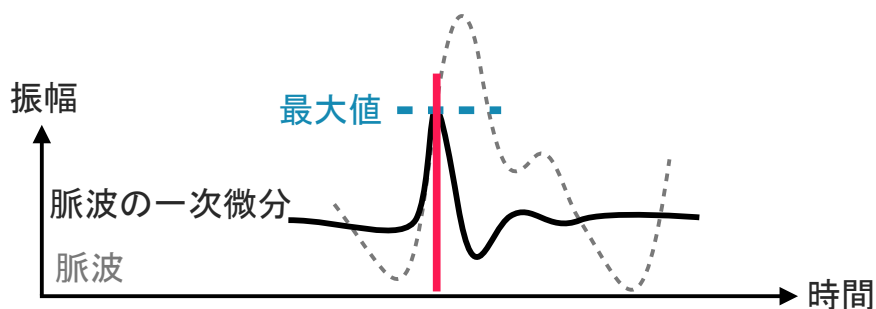


図 3.21 一次微分法の特徴点定義

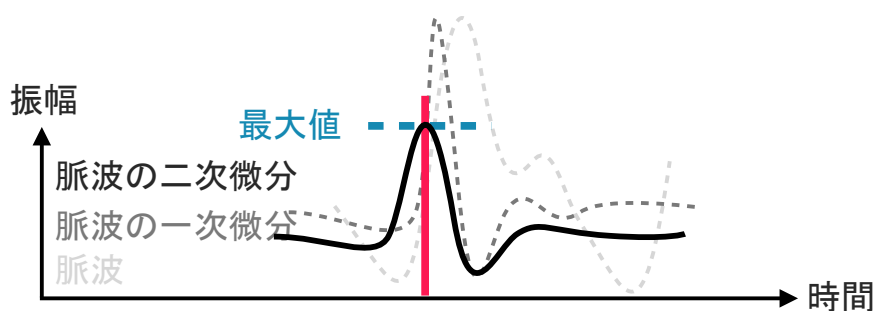


図 3.22 二次微分法の特徴点定義

・接線法

脈波の最小値を時間軸方法に延長した直線と立ち上がり波形の変曲点の接線の交点を特徴点する方法である。図 3.23 に検出の模式図を示す。ボトム法と一次微分法の間的な方法である。

・両接線法

脈波の最小値に向かう 2 つの直線の交点を特徴点とする方法である。直線の 1 つは接線法と同じ変曲点の接線である。もう 1 つは最小値から 150 ms 前の点の接線である。図 3.24 に検出の模式図を示す。振幅方向の変化の大きい部分の波形を用いて、検出を行っている。

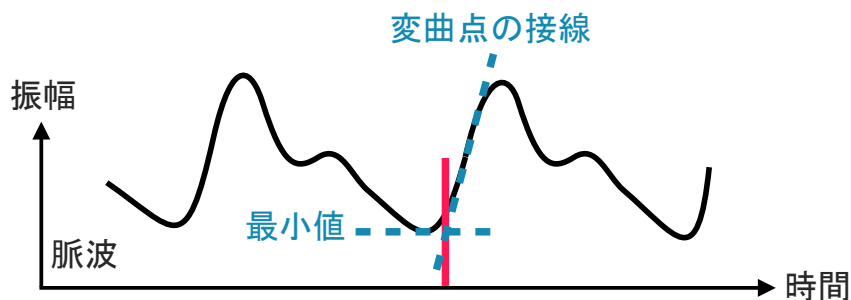


図 3.23 接線法の特徴点定義

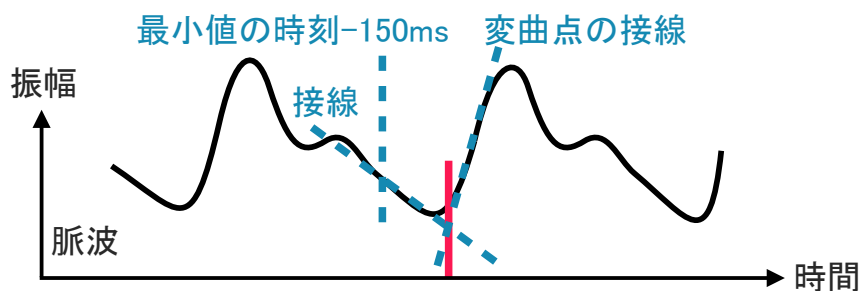


図 3.24 両接線法の特徴点定義

• **McDonald (Phase velocity)法**

バンドパスフィルタ(BPF)によって、脈波の特徴点となる波形を強調してから、ピーク検出を行う方法である。図 3.25 に検出の模式図を示す。BPF の帯域は、5-50Hz が用いられている。baPWV の計測に用いられている。

• **振幅適応型接続法**

脈波の最小値から一定時間前の点 A から、脈波の振幅に依存する角度の直線を引き、その直線から最も遠い点の脈波を特徴点とする方法である。図 3.26 に検出の模式図を示す。CAVI の計測に用いられている方法である。

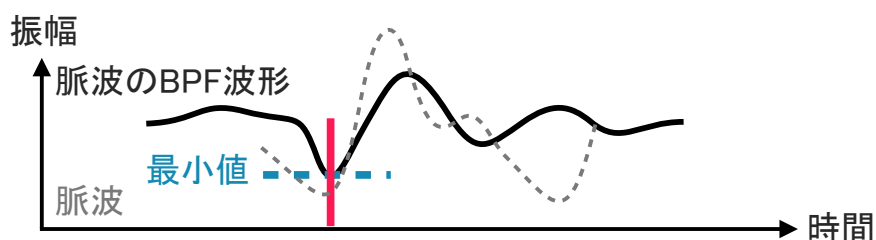


図 3.25 McDonald 法の特徴点定義

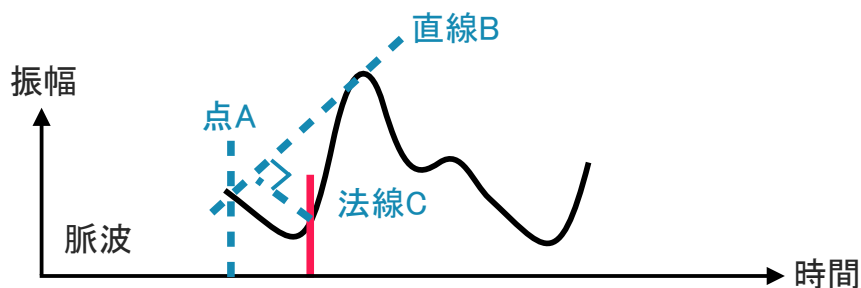


図 3.26 振幅適応型接続法による特徴点

どの方法も、脈波の立ち上がりにおけるある一点を定義する方法となっている。これは、動脈壁の特性以外の事象が PTT へ影響するのを抑えるためである。脈波の最大値などのボトム法の特徴点から遅れた点ほど、心拍数や心機能などの影響が大きいため、特徴点として適さない。

空気容積脈波に対する報告では、上記 8 種類の定義方法の中で、ボトム法、一次微分法、二次微分法以外の方法が比較的ばらつきの小さいが更なる検証が必要であるとされている[41,42]。

本研究では、空気容積脈波の定義と同様に、光脈波の特徴点を定義し、それぞれの計測値を比較することとした。ただし、振幅適応型接続法に関しては、実際の特徴点検出に必要な定義中のパラメータが不明であるため比較していない。

ボトム法、1/10 法、一次微分法、二次微分法、接線法、両接線法、McDonald (Phase velocity)法の 7 種類を用いて実験を行なった。心電と光脈波を仰臥位で 5 回 (1 回 30 秒)計測し、計測波形に対して 7 種類の特徴点検出方法を適用し、各方法の stPWV の標準偏差を比較した。特徴点検出方法は、計測は、成人男性 2 名で行った。

図 3.27 にそれぞれの方法で計測された PTT の平均値のボトム法から遅れを示す。図 3.28 にそれぞれの方法で計測された PTT のばらつきを示す。図 3.28 の縦軸は 5 回の計測値 (30 秒間に計測された PTT の平均値の 5 回分) の標準偏差をすべての被験者で平均した値である。

実験の結果、ボトム法が比較的小さい標準偏差を示した。心電の R 波との対応や他の方法に比べて計算量が少ないことを考慮し、本研究では脈波の特徴点の検出にボトム法を採用する。

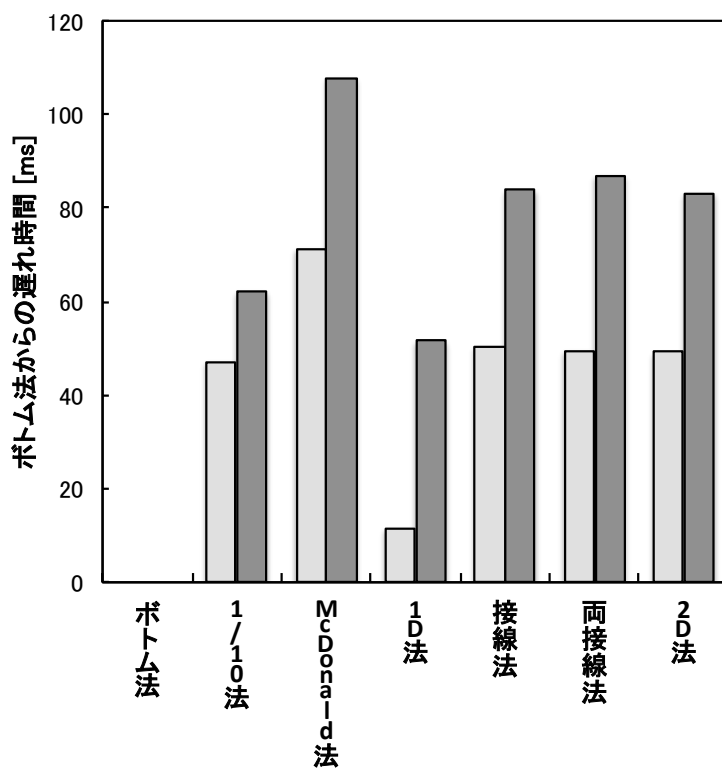


図 3.27 特徴点定義ごとの計測結果のボトム法からの遅れ

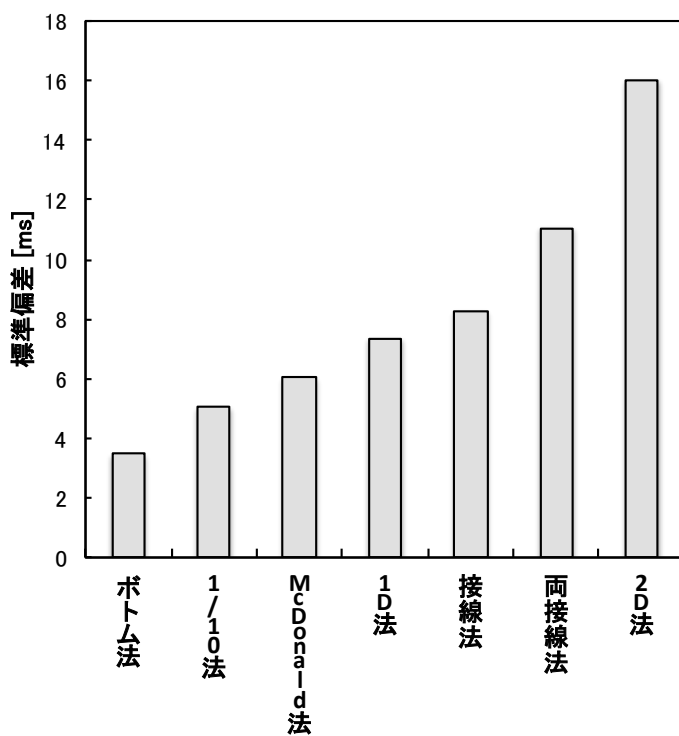


図 3.28 特徴点定義ごとの計測結果のばらつき

3.4.2 体動ノイズ除去

安静状態での計測においても多少の体動が発生し、体動に起因するノイズ（体動ノイズ）が生じる可能性がある。体動によって図 3.29 のようなノイズが生じると、特徴点の検出ができなかったり、特徴点が誤って検出されたりするために、PTT の計測精度の低下や再計測が生じる。

心電や光脈波に生じた体動ノイズを除去するには、動きを検出するための加速度センサなどのセンサの追加、もしくはノイズの中から脈波を復元するなどの処理を行う複雑なアルゴリズムが必要となる。このような方法は、装置の小型化や簡便化に不向きである。そこで、本研究ではより計算コストの少ない方法で体動ノイズの影響を抑えるために、心電と光脈波に対する処理ではなく、計測された PTT に対して処理を行う手法を提案する。

1 回の計測時間は 30 秒であるため、安静時の心拍数をおよそ 60~90 bpm とすると、1 回の計測でおよそ 30~45 拍分の PTT が算出される。これらの PTT の中から、不正な値のものを除外するには、生体で計測され得ない PTT の基準を定めればよい。しかし、PTT は、動脈硬化の状態、身長、年齢、計測経路によって大きく異なるため、正常と判断する PTT 範囲を広くする必要がある。この方法では、すべての人の動脈壁がとり得ないような極端な値を除外することしかできない。どんな人もとり得ない値を除外するだけでなく、計測ごとに適切な正常値の範囲を決定することができれば、より精度の高い計測が可能になると考えられる。そこで、統計情報を用いた外れ値の除外処理手法を提案する。本手法では、1 回の計測で得られた PTT に対して、平均値と標準偏差を計算し、平均値 \pm 3 標準偏差の範囲内のみを用いて、再度平均値を計算し最終結果の PTT とする。ただし、算出した PTT のうち正常と判断されたものの数が 15 未満の場合には、計測自体が正常に行われなかったとして計測失敗とする。

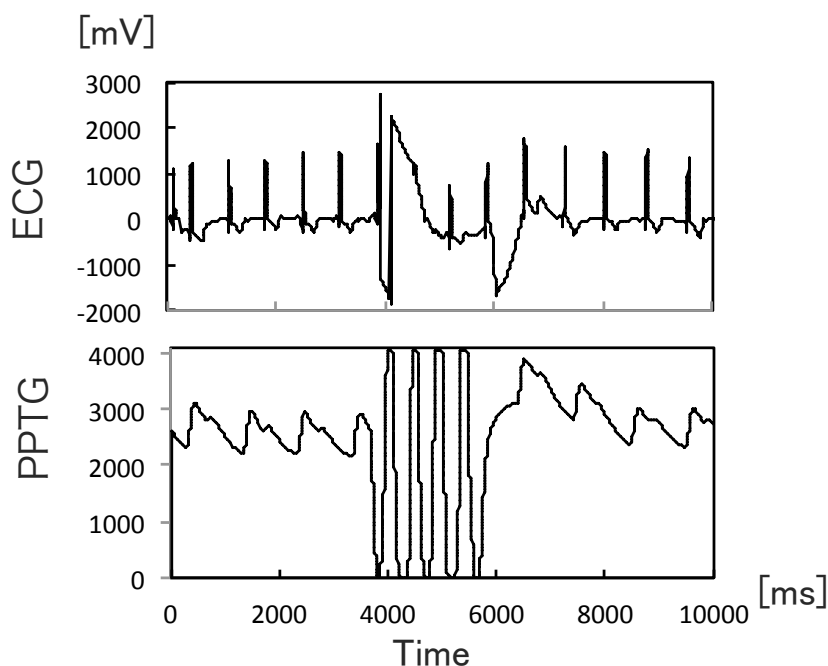


図 3.29 体動に起因するノイズの生じた計測信号例

本手法により体動ノイズの除去が可能なことを確かめるための実験を行った。実験では、体動ノイズが無いときと有るときの PTT を計測して比較した。ノイズの無い計測が行えているかは、波形の観察により確認した。なお、ノイズが生じた計測結果は破棄し、10 回分の計測結果を得られるまで計測した。ノイズの有る計測では、指定した間隔で被計測者が体を動かし心電もしくは光脈波にノイズを生じさせた。

ノイズの原因となる体動は、心電電極位置が大きく動く、電極が皮膚から離れる、脈波プローブを取り付けた指が動くなどである。これらの体動は無意識に行ってしまう恐れがあるものの、高頻度に発生するものではない。一つの目安として、安静状態での 30 秒間の計測で毎回体動が発生することはない。また、継続時間も長時間にわたって動き続けることは考えにくい。体動の発生について、定量的に示すことが困難であるため、本実験では、安静状態において考えにくい高い頻度、長い継続時間および大きさの体動を発生させることとした。頻度は計測ごとに 3 回（計測開始後 5, 15, 25 秒に開始）とし、継続時間は 1 回あたり 1 秒間とした。そして、体動として、心電電極は波形が計測できないように電極を皮膚から離す動作、脈波プローブをつけた指を 2 Hz 程度で振る動作を指定した。3 つの計測条件（体動なし、心電に体動ノイズ、脈波に体動ノイズ）で PTT をそれぞれ

れ3回計測した。成人男性3名で計測した。心臓手指間と心臓足指間のPTTの計測を行った。

実験結果を表3.1に示す。脈波の計測部位およびノイズ条件別の誤差率の平均は、1.30~3.57%で、足の指に体動を生じさせたときが最大であった。なお、非常に多くのノイズが発生したため、本手法を用いない場合には、PTTの計測はできなかった。既存指標のbaPWVの計測誤差は8.4%[43]との報告がある。安静時の計測で考えにくい頻度や大きさの体動を加えた場合において、本手法によって既存指標の計測誤差よりも小さな誤差での計測が行え、十分な計測精度である。したがって、本手法は体動に起因するノイズの影響を除去して十分な精度で計測が行える。

表 3.1 体動ノイズを生じさせたときの脈波伝播時間の計測結果

(a) 心臓手指間の計測結果

被計測者	PTT ノイズ無 [ms]	心電にノイズが生じた時			脈波にノイズが生じた時		
		PTT [ms]	誤差 [ms]	誤差率 [%]	PTT [ms]	誤差 [ms]	誤差率 [%]
A	172.4	174.2	1.83	1.06	170.3	-2.03	1.18
B	159.5	157.0	-2.56	1.60	152.4	-7.14	4.48
C	198.7	188.1	-10.5	5.29	188.9	-9.79	4.93
平均	-	-	-	2.65	-	-	3.53

(b) 心臓足指間の計測結果

被計測者	PTT ノイズ無 [ms]	心電にノイズが生じた時			脈波にノイズが生じた時		
		PTT [ms]	誤差 [ms]	誤差率 [%]	PTT [ms]	誤差 [ms]	誤差率 [%]
A	290.3	296.8	6.50	2.24	295.2	4.86	1.67
B	263.4	265.9	2.51	0.95	242.4	-20.97	7.96
C	311.3	309.1	-2.20	0.71	308.0	-3.38	1.09
平均	-	-	-	1.30	-	-	3.57

3.4.3 装着誤差の検証

開発した計測装置と計測手法を用いて、実際の計測状況における計測精度を検証する。実際の計測では、これまでの実験で考慮していないプローブ装着誤差の発生が考えられる。心電は、計測位置によって多少波形の振幅の変化が生じる。脈波は光計測のため皮膚とセンサの接触状況による受光強度、環境光の入射強度、光の伝播経路の変化によって、計測波形やS/N比への影響が生じると考えられる。

そこで、プローブの装着誤差が stPWV の値に与える影響を確かめる実験を行った。実験対象者は、健常者 8 名（男性，23～25 歳）である。計測は、血圧，stPWV（心電，光脈波）を行った。心電プローブと光脈波プローブを取り付け直しながら、1 人につき 10 回の計測を行った。10 回の計測値から変動係数（Coefficient of variation: CV）を求め、従来の指標と誤差の程度を比較した。CV は、平均値に対する標準偏差の割合であり、相対標準偏差(Relative Standard Deviation: RSD)とも呼ばれる。百分率で示されることもあり、大きさの異なる計測値のばらつきを比較する際に用いられる。CV の定義は式(3.4)である。ここで、 \bar{x} は平均値、 σ^2 は分散である。

$$CV = \frac{\sqrt{\sigma^2}}{\bar{x}} \quad (3.4)$$

実験結果を表 3.2，図 3.30 に示す。10 回の計測の被計測者ごとの結果である。ただし、被計測者 D は、一回の計測が失敗したため、9 回の計測結果となっている。CV の平均は、 2.3 ± 1.1 % となった。従来指標である baPWV の CV は、8 % 程度である。stPWV の CV は十分小さく、従来と同程度以上の水準であることが示された。

stPWV では、心電と光脈波を用いたことにより、空気容積脈波の計測に必要であったカフが不要になった。これにより、空気を介さず、極狭い範囲の動脈容積の増減や電氣的活動を計測できる。空気容積脈波法では、カフの幅と対応する動脈の区間にわたる脈波が平均され計測されている。したがって、原理的に遅延やノイズの混入の減少が見込めるため、小型の機器にもかかわらず従来指標の計測装置と水準の計測値が得られたと考えられる。

表 3.2 装着誤差の実験結果

被計測者	A	B	C	D	E	F	G	H
計測値 [cm/s]	619.1	672.2	723.8	713.5	745.9	751.2	772.3	850.5
	692.7	699.3	695.3	703.1	768.2	802.1	774.1	863.7
	644.9	696.2	702.0	775.3	773.3	774.8	781.5	856.6
	612.7	704.1	693.5	780.9	746.1	741.7	764.5	863.6
	634.3	713.5	693.6	733.7	744.9	756.7	767.9	857.1
	655.4	698.8	694.0	711.4	756.1	769.0	772.7	854.6
	698.8	682.9	699.2	723.5	760.0	769.1	778.4	828.2
	660.4	692.1	691.3	731.8	758.6	761.0	801.4	868.5
	693.2	666.9	709.5	714.8	751.4	763.7	742.9	848.7
	657.1	681.9	689.2	-	782.4	748.9	811.8	849.1
平均 [cm/s]	656.8	690.8	699.1	732.0	758.7	763.8	776.7	854.1
標準偏差 [cm/s]	29.0	13.9	9.9	26.3	12.0	16.0	18.1	10.7

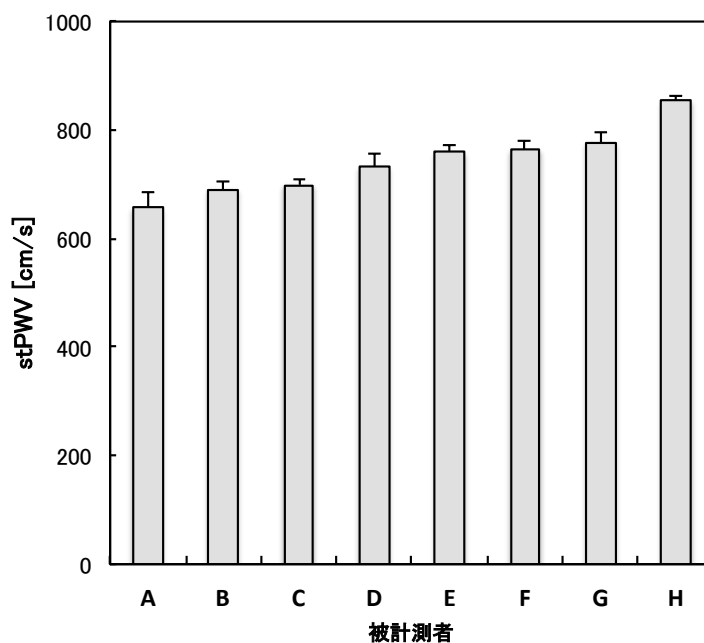


図 3.30 装着誤差の検証結果

3.5 動脈硬化との関連性の検証

前節までに、動脈硬化スクリーニング指標を計測するための装置の開発と PWV 計測の高精度化・安定化の計測アルゴリズムの開発について述べた。本節では、開発した装置およびアルゴリズムを用いて計測した PWV が動脈硬化のスクリーニング指標となることを検証する。

動脈壁の硬さの増加により PWV が上昇する関係を 2.2 節に示した。2.2 節のモデルは、単純な管路を仮定しており実際の動脈系を管路と考えた時の構造とは異なる点[44]や血圧・心拍数などの影響が考慮されていない。したがって、本研究で提案した計測手法を用いることで動脈硬化スクリーニング指標が計測できるかどうかは、本手法で計測した PWV と動脈壁の硬さの関連性によって示さなければならない。

しかし、計測対象の動脈壁の硬さを直接正確に計測することはできない。そのため、baPWV や CAVI などの既存指標では、計測部位の近い実績のある他の PWV と計測値の相関関係を調べることで、その指標が動脈壁の硬さを示す指標として妥当であるかを検証している。

そこで、本研究の計測手法による指標についても、大動脈 PWV と baPWV[45]、baPWV と CAVI の比較[46]を参考にし、既に臨床応用されている動脈壁の硬さの指標と本研究の指標を同一の被験者群で計測し相関を調べる。比較対象は、我が国において、動脈硬化スクリーニング指標として普及している CAVI を用いる。このため、本研究の指標には、CAVI と同様の計測経路を持つ stPWV を用いる。

3.5.1 実験方法

CAVI の計測には、血圧脈波検査装置 (VaSera, フクダ電子株式会社) を用いた。被計測者は、男女 28 名 (22~81 歳) とした。被計測者には、実験前に実験の目的と方法を説明し、計測の同意を得た。本実験では、被計測者の条件を計測時の最高血圧が 135 mmHg 以下であることとした。血圧の計測は VaSera で行った。

計測は 5 分以上の安静ののち仰臥位で行った。CAVI の計測時にはカフによる圧迫が行われ血流が減少もしくは滞るため、stPWV と完全に同時の計測は行えない。そのため、stPWV は CAVI 計測の直後に計測した。

計測結果の相関関係は、先行研究と同様に CAVI と stPWV の計測値を直接比較する方法と、式(3.1)に示した CAVI と PWV の理論的な関係から CAVI の計測値と stPWV の計測値の 2 乗を比較する方法で調べた。

3.5.2 実験結果

図 3.31, 図 3.32 に実験結果を示す. CAVI と stPWV の相関関係は, 相関係数 $r=0.707$ ($p<0.01$) となり, 有意な相関関係を示した. CAVI と $stPWV^2$ の相関関係は, 相関係数 $r=0.707$ ($p<0.01$) となり, 有意な相関関係を示した. どちらの相関係数も 0.7 以上であり, CAVI と stPWV の間に高い相関が示された[47].

既存の医療機関で計測されている動脈硬化のスクリーニング指標である baPWV と CAVI の間の相関係数は, $r=0.64$ から $r=0.88$ との報告がある[46,48]. したがって, stPWV と CAVI の相関関係は, 高い相関であり, 既存指標同士の相関関係と同程度であることから, stPWV が動脈硬化スクリーニング指標となり得ることが示された.

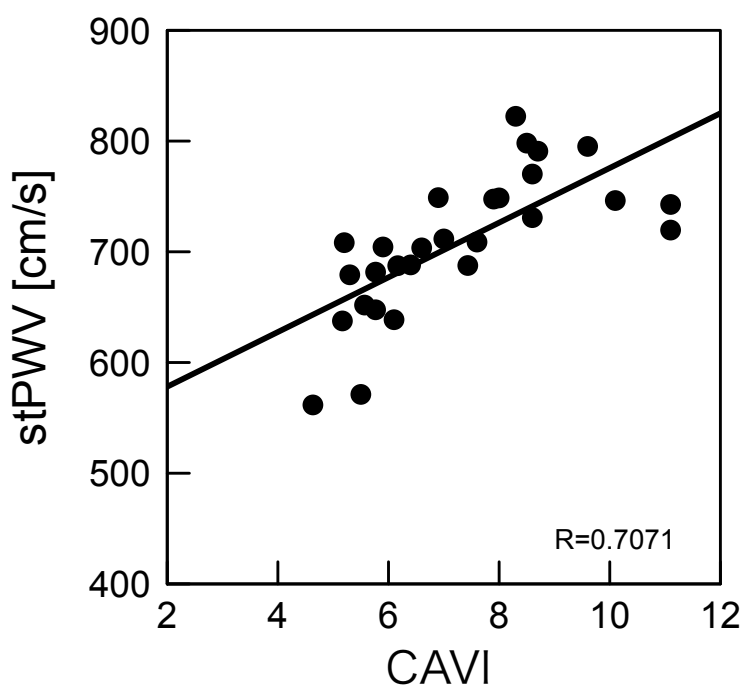


図 3.31 CAVI 対 stPWV の関係

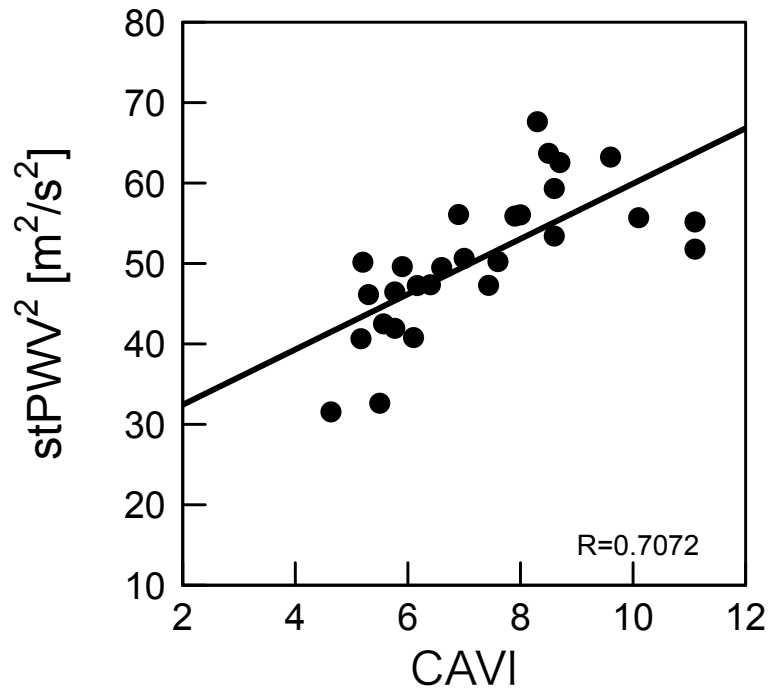


図 3.32 CAVI 対 stPWV² の関係

3.6 健常者と閉塞性動脈硬化症患者の計測値の比較

3.5 節にて、stPWV が動脈硬化スクリーニング指標となり得ることが示された。本節では、動脈硬化症への適用の観点から、既存指標と同様の有用性があることを再度確認する。

既存指標では、動脈硬化症の患者群と健常者群の平均値に有意差が生じることが報告されており [49]、動脈硬化スクリーニング指標としての有用性を蓄積している。そこで、本研究でも同様の計測実験を行うことで、stPWV の臨床的な有用性を検証する。

3.6.1 実験方法

閉塞性動脈硬化症 (ASO: Arteriosclerosis Obliterans) 患者群 (男性 7 名, 女性 1 名, 60~81 歳) と動脈硬化症と診断されていない健常者群 (男性 10 名, 女性 1 名, 23~36 歳) に対して行った。被計測者には、実験前に実験の目的と方法を説明し、計測の同意を得た。計測は 5 分以上の安静ののち仰臥位で行った。計測対象を健常者群と閉塞性動脈硬化症群に分け、各群の平均値に対して有意差を調べた。

3.6.2 実験結果

計測した stPWV の閉塞性動脈硬化症群と健常者群の平均値と標準偏差を図 3.33 に示す。閉塞性動脈硬化症群の stPWV の平均値は 102 cm/s となり、健常者群よりも大きくなった。両群の平均値について、不等分散の 2 群に対する t 検定により、 $p < 0.05$ の有意差を確認した。

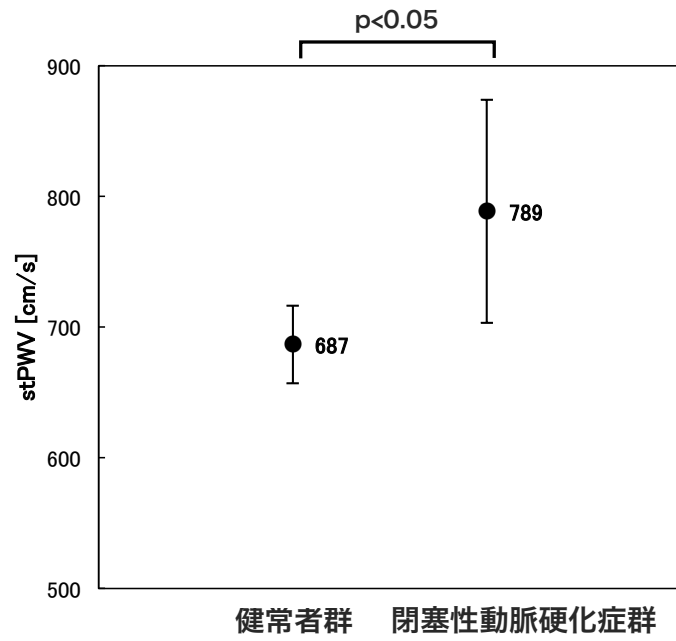


図 3.33 健常者と閉塞性動脈硬化症群の計測値の比較結果

3.7 考察とまとめ

本章では、日常生活環境での利用を想定した動脈硬化スクリーニング指標の計測手法として、動脈壁の硬さを反映する PWV を心電と光脈波を用いて計測する手法を開発について述べた。3.1 節と 3.2 節では、既存の PWV を用いた指標の特徴を述べ、心電と光脈波を用いた新たな PWV の指標について提案、説明し、stPWV と sfPWV を定義した。3.3 節、3.4 節では、stPWV と sfPWV を計測するための装置、および、信号処理アルゴリズムを開発し、十分な精度で計測が可能であることを確認した。3.5 節、3.6 節では、開発した装置・アルゴリズムを用いて計測した stPWV が、既存の PWV を用いた指標である CAVI と高い相関を持つことを検証し、stPWV が動脈硬化スクリーニング指標となり得ることを示した。また、動脈硬化症群と健常者群の stPWV を計測した結果、両群の平均値が有意に異なり、既存指標と同様に健常者群の平均値が低く閉塞性動脈硬化症群が高くなった。

3.2 節では心電と光脈波を用いた PWV の計測指標として、心臓足指間の指標となる stPWV と心臓手指間の指標となる sfPWV を定義した。動脈硬化は、一カ所で発見されると他の部位で発見されることが多く[50]、全身の動脈に対して進行する。そのため、stPWV が上昇した場合には、sfPWV も上昇すると考えられ、sfPWV も stPWV と同様に動脈硬化スクリーニング指標となり得る可能性が考えられる。しかし、sfPWV と類似する動脈区間の硬さを計測している既存指標が普及しておらず比較することができないため、本研究では、stPWV の検証のみを行なった。利便性の観点からは、stPWV よりも sfPWV が優れていると考えられるため、sfPWV の有用性の検証が望まれる。そのための比較対象には、同一の計測手法である stPWV が適していると考えられる。

循環器系の活動は常に変動しており、心拍変動や周期的な血圧の変動であるメイヤー波が知られている。PWV は、心拍数や血圧の影響を受ける。3.3 節で述べたように、開発した計測手法では必ず 30 秒間の計測を行い、複数計測された PTT の平均値を PWV の算出に用いる。PWV は一つの PTT から算出することもできるが、心拍変動やメイヤー波の影響を抑えより精度よく計測するために本研究では、30 秒の計測時間を設定した。

3.4.1 項では、より精度のよい脈波の特徴点検出方法を検討し、本手法にはボトム法が適していることを検証した。これに対して、従来手法の空気容積脈波法やトノメトリ法で計測した脈波に対する検討では、ボトム法は精度の良くない方法である[42]。このような違いが生じた理由として、光脈波の計測原理によるところ、一拍ごとの PTT(PWV)計測ではなく複数(15 以上)の PTT(PWV)の平均値を用いるアルゴリズムによるところが考えられる。光脈波による計測では、圧力センサでの

脈波計測で懸念される振動や音に起因するノイズの混入が少ないことが考えられる。さらに、複数の PTT(PWV)の平均値を用いるため、ランダムなノイズ以外の影響の少ないボトム法による計測値のばらつきが最も小さくなったと考えられる。

3.4 節の実験は主に取り付け誤差についての検証であるが、同時に短時間での身体の状態変化の影響についての影響の検証でもある。10 回の計測を行なっているが、これは連続して行なわれたものであり、被計測者毎に計測時間が異なるが概ね 10 分程度の時間幅を持つ。つまり、10 分程度の間には置ける身体状態の変化として、体動、心拍数、血圧が考えられるが、安静状態であれば取り付け誤差に加えてこれらの影響も少ない。一方で、stPWV の CV は平均 2.34 %であり十分に小さいが、本研究では連続した計測での短期的な評価にとどまっている。身体状態は時間帯などによっても変化するため、今後は数時間から数日程度での評価を行い、精度を検証して行く必要があると考えられる。

3.5 節の動脈壁の硬さと stPWV の関係を調べた実験では、計測対象者を正常血圧値の者とした。これは、一般に PWV が血圧に対して依存性を持つ[51]ために行った。実験結果から、正常血圧値の場合には血圧での補正なしでも CAVI と高い相関関係にあるため、正常血圧値の場合には stPWV をそのまま動脈硬化の予防・治療のための参考情報として活用できると考えられる。また、動脈壁は血圧の変化によって硬さが変わる性質があるが、血圧による補正を行う場合には、補正後の指標が血圧計の計測精度や計測誤差の影響を受けるため、厳密な血圧計測が必要で利便性が損なわれる可能性が高い。血圧による補正を行わない場合には、血圧計が不要なためシステムをより簡便にすることができる利点がある。ただし、stPWV の適用範囲を明らかにするためにも、様々血圧の被計測者に対する検証を今後行う必要がある。

3.5 節の計測結果の比較方法には、先行研究を参考にした比較方法 (CAVI 対 stPWV) と CAVI の定義に従った比較方法 (CAVI 対 stPWV²) を用いた。その結果、どちらの比較でも相関係数が 0.707 となった。このことから、stPWV が血圧に対して従来の PWV と異なり、血圧への依存が小さい性質を有している可能性が考えられる。前段落に述べたように、この実験では CAVI の性質を考慮して血圧が正常値の被計測者のみ対象としているため、被計測者内の血圧のばらつきは比較的小さかったと考えられるが、今後 stPWV に対する血圧の影響について独立した実験・解析による検証が必要であると考えられる。

stPWV・sfPWV の応用として、PWV 以外の非侵襲な動脈硬化のスクリーニング指標である増幅指数(Augmentation Index: AI)や足関節上腕血圧比(Ankle Brachial Pressure Index: ABI) を代替する指標となり得ることが考えられる。まず、AI は脈

波の波形のパラメータをもとに、動脈系の反射係数を動脈の硬さの指標としたものである。脈波の計測が1カ所でPWVよりもセンサが少ないが、原理的に心機能と動脈壁の特性の分離が難しい[52]。そのためAIのみでは、全身の大まかな性質しか計測できない。心機能を評価して、影響を除外するためには、心電や心音の計測が必要となる。AIと心電の計測を行なう装置の構成は、本研究の計測装置と同様である。したがって、AIと簡易的な心機能の評価を本研究の計測装置で計測した情報を用いて行うことが可能であると考えられる。AIは、動脈系全体の指標であるから、stPWV・sfPWVとAIを共に算出することでより多くの情報が得られると考えられる。次に、ABIは閉塞性動脈硬化症の診断に用いられている動脈の狭窄・閉塞の指標である。ABIは、足関節の収縮期血圧を上腕の収縮期血圧で割った値である。ABIが小さいほど、狭窄・閉塞による足首の血圧低下が大きい。重度の狭窄・閉塞が生じるとPWV (baPWVやhaPWV)が見かけ上小さく(動脈が柔らかく)なるため、PWVの信頼性を確保するために、ABIはbaPWVなどと併用されている[53]。計測値の低下はPWVの原理的に生じるため、stPWVでも生じると考えられる。しかし、この問題は日常的な計測を実現することで解決できると考えられる。閉塞・狭窄は動脈硬化の進行によって生じるため、重度の狭窄・閉塞の前にはstPWVが上昇すると考えられる。すなわち、stPWVが上昇の後に下降するような変化を捉えることで狭窄・閉塞を検出できると考えられる。この手法の確立のためには、大規模で長期的な計測が必要となるため、第4章に述べるネットワークを応用した健康管理システムと動脈硬化スクリーニング指標の計測装置の連携が不可欠である。

本章では、PWVを用いた簡便な動脈硬化スクリーニング指標計測手法を開発することができた。本手法は、心電と光脈波によるPWV指標の提案、小型のセンサデバイス開発、計測アルゴリズムの開発で構成され、本手法によって計測したstPWVがCAVIと高い相関関係を有することから本手法の有用性を検証した。具体的には、日常生活環境において十分な精度で簡便に計測できる手法を開発するために、心電と光脈波によるPWVを被計測者自身で計測ができ、小型で非拘束な計測装置を開発した。さらに、計測精度の向上と安定化のために、PTT計測の基準点となる光脈波の特徴点の検出手法、および、体動に起因するノイズが招く計測の失敗や精度の低下を防ぐ体動ノイズ除去アルゴリズムの検証を行った。検証の結果、より安定した計測がボトム法による特徴点検出で可能なこと、統計的な手法により体動ノイズの影響を除去するアルゴリズムを実現できることを確認した。そして、動脈壁の硬さを示す既存指標と提案手法で計測されるPWVを比較し、提案手法の指標が動脈硬化スクリーニング指標となり得るに十分な相関を確認で

きた。加えて、閉塞性動脈硬化症患者への適用を既存の動脈硬化スクリーニング指標と同様の方法で行い、既存指標と同様の結果を得られた。これらの結果により、本計測手法によって計測される指標が、動脈硬化スクリーニング指標となり得ることを検証できた。

第4章 健康管理システムへの展開

第3章において、日常生活環境での利用を想定した動脈硬化スクリーニング指標の計測手法の開発について述べた。実際の日常生活環境で計測を行い、計測情報を有効に活用するためには、計測情報を利用者や専門家が観察できる仕組みが必要である。また、計測情報を観察する際には、動脈硬化のスクリーニング指標とあわせて、動脈硬化の診断に用いられている体重などの身体情報が同時に観察できることが望ましい。しかし、計測機器がそれぞれ個別に計測情報を保持するだけでは、複数の計測情報を総合的に判断することができず機能が不十分である。そこで、本研究では様々な機器の情報を統合、蓄積、分析、閲覧できるシステムの構築を目指し、健康管理システムを構築する。

本章では、開発した動脈硬化スクリーニング指標計測手法を動脈硬化予防のための健康管理システムに展開して行くために、健康管理システムの基本的な機能となる計測情報の統合、および、ネットワークを用いた計測情報の管理システムについて述べる。4.1節に様々な計測機器の情報を統合するための手法を提案し、基礎的な動作の検証結果を示す。4.2節に動脈硬化スクリーニング指標、その算出に必要な心電・脈波の情報や血圧などの基礎的な身体情報を管理するネットワークシステムについて述べる。

4.1 計測情報統合手法の提案

体重などの身体情報は、動脈硬化スクリーニング指標と同様に動脈硬化の予防や治療に有用な情報である。動脈硬化性疾患予防ガイドラインに示されている検査項目のうち家庭用の計測機器が市販されている項目は、体重、BMI(Body Mass Index)、脈拍、血圧などがある。また、動脈硬化の危険因子である糖尿病の指標の血糖値や尿糖値の計測機器も市販されている。これらの機器を用いることで、動脈硬化の検査項目を日常生活環境で計測することができる。

これらの機器は、計測情報を計測時に表示する機能しか持たないもの、計測情報をそれぞれの機器が個別に記憶するもの、メーカー独自の管理用ソフトウェアなどを用いて計測情報をコンピュータに取り込む機能を持つものなどがある。このように様々な機器があるため、健康管理のために情報を統合し1つのシステムで取り扱うことができない状況にある。一部のメーカーでは計測機器の種類や製造メーカーによらず計測情報を統合するために、共通のインターフェースの策定を進めている[54]。しかし、すべての機器に共通の通信装置を搭載することは困難であり、すでに所持して

いる機器に対して搭載することは事実上不可能である。

この問題を解決する方法として、人に提示される計測値の文字情報を捉える方法が考えられる。人への計測情報の提示は基本的にすべての機器でなされており、現在の多くの機器の提示方法はデジタル表示で行なわれている。この表示情報をカメラで撮影し、文字認識により計測情報を取得する手法が考えられる。この手法を用いれば、計測装置に通信のための機能を追加すること無く1つの情報取得装置で複数の装置に対応することができると考えられる。

そこで、本節では市販の計測機器で計測された情報を文字認識により取得する手法により計測情報の統合の実現可能性を確かめる基礎的な検証を行なう。

検証を行うために、計測値取得システムに必要な機能についての検討、および、検証実験のためのシステムにおける実装を述べる。システムに必要な機能として、文字認識によって機器に表示された数値を取得できる機能が挙げられる。現在、様々な文字認識のアルゴリズムが開発されているが、本研究では基礎的な検討のためテンプレートマッチングを用いた。本システムでは、文字認識によって計測値を取得するだけでは不十分であり、取得した数値が何の計測値であるかも同時に記録する必要がある。体組成計のように複数の計測値が表示される機器では、表示される数値が何を示すかも同時に表示される。そこで、表示内容を示すアイコンを画像認識によって識別することで、数値と計測項目を対応させる。計測機器自体の識別には、機器別のコードを記録したマーカを機器に添付する方法を用いる。図4.1に示すようなマーカを用いることで、機器識別がマーカの認識処理で済み、加えてマーカの形状から、カメラと機器の位置関係を推定し画像を文字認識に適した形に補正できる利点がある。

上記の機能を持つ計測情報取得のためのプログラムを搭載したコンピュータと一般的な小型サイズのwebカメラ(640x480ピクセル, 4fps)を用いて、基礎的なシステムを構築した。このシステムを用いて、市販の計測機器の情報を取得する実験を図4.2のようにして行った。計測機器には、特徴の大きく異なる体組成計と尿糖計の2つを用いた。2つに機器の相違点を表4.1に示す。



図 4.1 計測機器の識別用マーカ

実験の結果、機器の識別・数値の読み取りの様子を図4.3に示す。機器の識別では、マークがすべて画角内にある場合、マークを認識し体組成計と尿糖計を確実に識別できた。数値の読み取りでは、機器識別と同じフレームに対してどちらの機器でも9割以上の数値取得率であった。本実験システムでは、250msごとに画像が取得されるため、250ms以上カメラに計測装置をかざしておけば、確実に数値の取得が可能である。さらに、高速なカメラを用いてシステムを構築できると考えられることから、数値の取得率は実用上全く問題ないと考えられる。

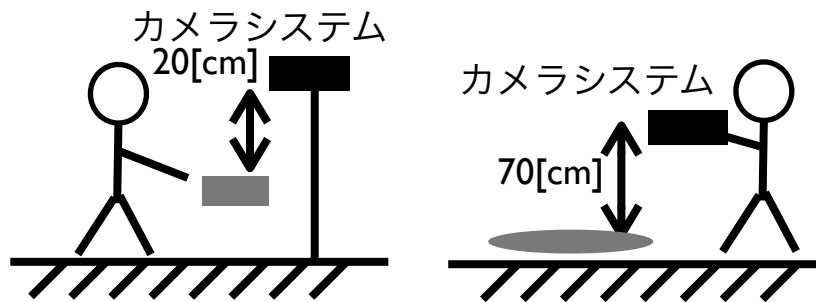


図4.2 ディスプレイの撮影イメージ

表4.1 実験に使用した機器の比較

仕様	体組成計	尿糖計
表示色	白	黒
画面サイズ	大	小
バックライト	あり	なし
計測項目	複数	単一
使用状況	据え置き	携帯



(a) 尿糖計の識別



(b) 体組成計の計測値の読み取り

図 4.3 計測機器の識別・計測値の読み取りの様子

4.2 健康管理システムの構築

これまで医療機関に限定されていた動脈硬化スクリーニング指標を家庭などで計測できれば、計測時刻、計測状況に対する制約が少なくなる利点や利用者が即座に計測指標を確認できる利点がある。しかし、計測情報についてより専門的な判断やアドバイスなどを得るためには、計測情報を利用者が記録・管理し、通院などによって医師などの専門家に計測情報を提示しなければならない。この問題を解決できれば、動脈硬化の予防のための指標計測から生活習慣の改善までの様々な対応が日常生活環境の中で実現できると考えられる。そこで、本節では日常生活環境で計測した動脈硬化スクリーニング指標をより有効に活用することを目指して、図 4.4 に示す情報管理の中心となるネットワークシステムを構築する。

構築するシステムの主な機能として、日常生活環境で計測した情報を受信し蓄積する機能、蓄積した情報を利用者や専門家が閲覧する機能が挙げられる。付随する機能として、閲覧のために蓄積した情報を分析・加工する機能、ユーザを管理する機能が挙げられる。

本研究では、これらの機能を実現するために、3種類のサーバを連携させて1つの健康管理システムを構築する。サーバシステムの構成を図 4.5 に示す。本システムの機能をそれぞれのサーバごとに述べる。ウェブサーバは、利用者からの計測情報の受信、利用者や管理者などからのブラウザアクセスに対する応答処理を行う。データベースサーバは、ウェブサーバが受信した計測情報を格納するデータベース機能を提供する。アプリケーションサーバは、データベースに格納された情報を用いて、利用者が閲覧する動的なウェブページの生成を行う。

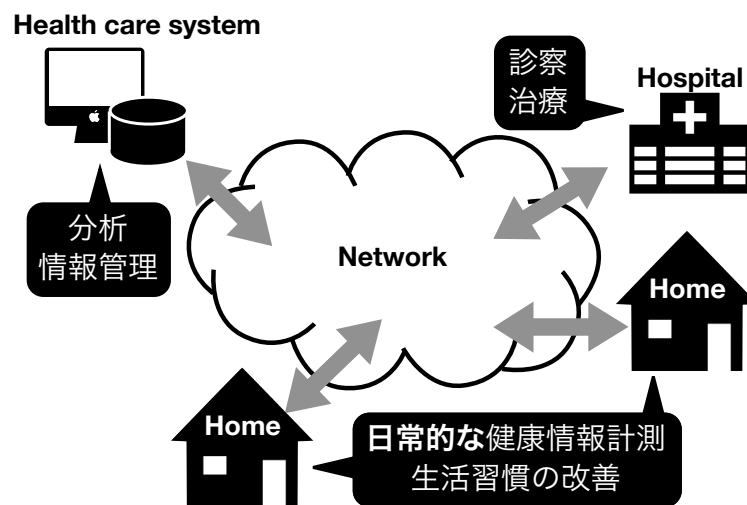


図 4.4 健康管理システムによる動脈硬化の予防

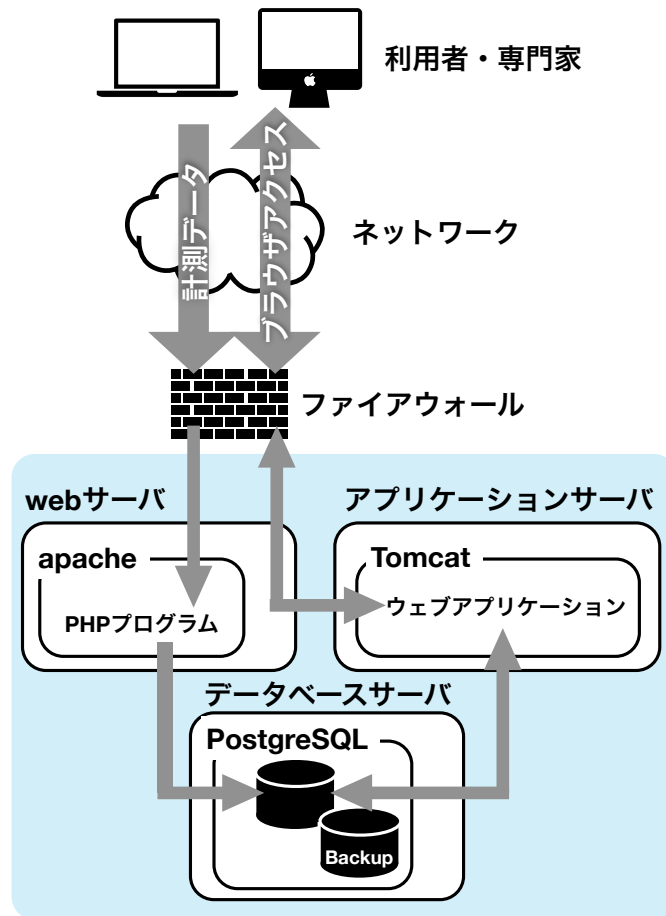


図 4.5 サーバシステムの構成

ネットワーク上で運用するシステムのため、情報セキュリティ対策が必要である。本研究のシステムでは、利用者の身体に関する情報を取り扱うことから、医療情報システムの安全管理に関するガイドライン[55]を参考に、技術的安全対策の項目に対応した機能を本サーバシステムに実装した。

技術的安全対策項目としては、次の5つが挙げられている。

- (1) 利用者の識別及び認証
- (2) 情報の区分管理とアクセス権限の管理
- (3) アクセスの記録(アクセスログ)
- (4) 不正ソフトウェア対策
- (5) ネットワーク上からの不正アクセス

本システムでは、システムの規模および利用方法を考慮して、次の対策を行った。

- (1) 計測情報の閲覧時の ID とパスワードによる認証
- (2) 利用者ごとのアクセス権の設定
- (3) アクセスログの記録
- (4) サーバ機能の分散とシステムアップデート，不要なサービスの停止
- (5) ファイアウォールの設置

本システムは，よりよいシステムとするために，設計，構築，動作実験などを繰り返し，改善を行っている．現在のシステムは，動脈硬化スクリーニング指標を含む，様々な計測情報と生活習慣の一つとして運動の記録が行えるシステムとなっている．

現在のシステムの前進となるシステムでは，基本的な機能やシステム構成は同一であるが，管理対象の情報は血圧，心電，脈波，体温，脈拍のみを取り扱っていた．このシステムは，約 6 ヶ月間に渡って運用試験を行っている．その結果，日常生活環境で計測した情報からネットワーク上での情報管理までの一連の機能が，実運用環境において使用可能であり，健康管理に利用できることを検証している．

現在のシステムでは，この運用試験の結果に基づき，管理機能の改良およびサーバシステムの改良・再設計を行なった．管理機能の改良はアクセス権の厳密な管理や web インタフェースの改良（図 4.6）などであり，サーバシステム改良は仮想化やデータベース設計の最適化などである．

健康管理システムは，より効率的な管理を実現するために，逐次管理対象や分析方法に対応して行く必要がある．したがって，今後も設計，構築，動作実験を繰り返して行く必要があると考えられる．



図 4.6 管理画面例

4.3 考察とまとめ

本章では、開発した動脈硬化スクリーニング指標計測手法を動脈硬化予防のための健康管理システムに展開して行くために、健康管理システムの基本的な機能となる計測情報の統合、および、ネットワークを用いた計測情報の管理システムについて述べた。4.1節では、市販機器で計測した情報を健康管理システムで取り扱うために、文字認識技術による計測情報統合手法を提案し、基礎検証により実現可能性を確かめた。4.2節では、ネットワークを用いた健康管理システムを構成するためのサーバシステムを設計・構築・改良した。

4.1節の結果から、計測機器および表示内容を識別し、計測値の読み取りを行えることがわかった。この手法を応用することで、タグの添付のみでデジタル表示される様々な計測機器との連携が実現できる。本研究で用いた文字認識とマーカ認識は、一般的な技術であり実装は比較的容易である。実験では Web カメラと PC によるシステムを構築したが、実際の利用を考えればスマートフォンやタブレット PC 等のモバイル端末用のアプリケーションで同様のシステムを実現すると利便性が高い。モ

バイル端末を用いることで、カメラやネットワーク接続環境を別途用意せずにシステムを実現することができる。

文字認識により、一つのシステムで様々な計測機器に対応できるが、実際には計測機器ごとに文字の表示部分や表示方法が異なるため、個々の機器に対応する必要がある。問題となるのは、複数の数値が表示される機器である。例えば、血圧計（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数など）や体組成計（体重、体脂肪率など）が挙げられる。このような機器の場合、画面のどこに何が表示されているのか、現在の表示内容が何であるかを識別しなければならない。そのためには、機器の種類ごとに表示方法を記録したデータベースを構築し、表示位置や画面内のアイコンに応じて、計測値の種類を識別する手法が有効であると考えられる。ネットワークを用いた健康管理システムとの連携によって、このような手法の実現も容易に行なえると考えられる。

4.2節では、ネットワークを介した健康管理を実現するための基幹となるサーバシステムの設計・構築・改良を行なった。本システムを用いて家庭や職場などの日常生活環境で計測した情報のアップロード・蓄積・閲覧・分析が行なえることを確認した。そして、本システムを基礎として、管理項目の追加、Web インタフェースのユーザビリティの向上、分析機能の強化、管理機能の充実などの改良を続けて行くことで、動脈硬化の予防に貢献するよりよいシステムが構築できると考えられる。

本章では、動脈硬化スクリーニングの計測手法をより有効に活用するための健康管理システムの基礎機能を構築した。今後は、構築したシステムを社会実装し、実運用における改善を行なって行く必要があると考えられる。これにより動脈硬化の予防に貢献できるシステムの構築が期待できる。

第5章 結論

本研究では、日常生活環境における動脈硬化指標計測の実現を目指して、日常生活環境での利用を想定した計測装置と計測アルゴリズムの開発と有用性の検証によって、光計測による簡便な動脈硬化スクリーニング指標計測手法を開発することができた。また、計測した指標を活用するためのネットワークを用いた健康管理システムを構築した。

第2章では、簡便な動脈硬化スクリーニング指標手法の開発にあたり、動脈硬化の病態とその計測手法について整理し、光計測による簡便な計測手法を開発するために用いた脈波伝播速度(PWV)と動脈硬化の関連について述べた。

第3章では、光計測による簡便な動脈硬化スクリーニング指標計測手法の開発について述べた。日常生活環境において十分な精度で簡便に計測できる手法を開発するために、光計測による脈波(光脈波)と心電によるPWVを被計測者自身で計測ができ小型で非拘束な計測装置を開発した。さらに、計測精度の向上と安定化のために、PTT計測の基準点となる光脈波の特徴点の検出手法、および、体動に起因するノイズが招く計測の失敗や精度の低下を防ぐ体動ノイズ除去アルゴリズムを開発し、精度の検証を行った。検証の結果、より安定して計測可能な特徴点検出手法を決定すること、および、体動ノイズの影響を除去するアルゴリズムを実現できることを確認した。そして、動脈壁の硬さを示す既存指標と提案手法で計測されるPWVを比較し、提案手法の指標が動脈硬化スクリーニング指標となり得るに十分な相関を確認できた。加えて、閉塞性動脈硬化症患者への適用を既存の動脈硬化スクリーニング指標と同様の方法で行い、既存指標と同様の結果を得られた。これらの結果により、本計測手法によって計測される指標が、動脈硬化スクリーニング指標となり得ることを確認できた。

第4章では、開発した手法による動脈硬化スクリーニング指標とともに計測・管理することで動脈硬化の予防・治療に有用と考えられる身体情報を統合するための手法、および、これらの身体情報を管理するための健康管理システムの構築について述べた。様々な機器で計測される身体情報を統合する手法として、計測機器に表示される文字情報に着目し、カメラと文字認識技術による情報統合手法を提案し、機器の識別と計測値の取得が行えることを確かめた。健康管理システムの構築では、ネットワークを介した利用が可能なサーバシステムを構築し、実環境にて運用することで健康情報を管理することができた。

本研究により、これまで医療機関で医師などの専門家によって計測されてきた動脈硬化のスクリーニング指標の家庭や職場などの日常生活環境での計測が実現でき

ると考えられる。さらに、本研究で構築した身体情報の統合手法や健康管理システムを発展させることで、動脈硬化スクリーニング指標や動脈硬化関連する身体情報を統合管理する動脈硬化の予防に有効なシステムが実現でき、心血管疾患の予防への貢献が期待される。

謝辞

本研究を進めるにあたり、様々なご指導ご鞭撻を賜りました筑波大学システム情報系山海嘉之教授に深く感謝し、心よりお礼申し上げます。山海教授には、充実した研究環境や教育環境を与えていただき感謝いたします。さらに、研究者のあり方や物事の捉え方、考え方までも丁寧にお教えいただき、より広い視野を養うことの大切さを学ぶことができました。

本論文の審査にあたり筑波大学システム情報系長谷川泰久准教授、葛岡英明教授、堀憲之教授、白川友紀教授に貴重なご助言を賜りましたことを深く感謝いたします。

本研究の遂行に当たり、日本大学医学部折目由紀彦医師、中田金一医師、新潟大学医学部榛沢和彦医師には、医学分野からの貴重なご助言を賜りましたこと、実験などを通して大変お世話になりましたこと心よりお礼申し上げます。実環境と研究をつなぐ貴重な環境を与えていただき、ありがとうございました。

グローバル COE プログラムおよび最先端研究開発支援プログラムなど様々な場面において筑波大学システム情報系鈴木健嗣准教授、筑波大学最先端サイバニクス研究拠点松下明助教、河本浩明助教、辻村真一研究員、塚原淳研究員、五月女康作研究員と関係者の皆様にたくさんの貴重なご助言、ご指導を賜りましたこと感謝いたします。サイバーダイナミクス株式会社の皆様、実験にご協力いただきました皆様に感謝いたします。

研究室の皆様には、研究の相談、実験への協力、原稿や発表の確認など多岐にわたり大変お世話になりました。本論文をまとめるにあたり、齋藤淳さん、村田耕一さんには、大変なご協力をいただきありがとうございました。古場隼人さん、アレクサンデル・イアノフさん、古塩博章さんをはじめ研究室の皆様や卒業生には、装置の開発や実験へのご助言、ご協力をいただきましたこと大変感謝いたします。また、研究活動のみならず公私ともに、様々な機会や知見、激励をいただいた研究室に所属した皆様に深く感謝いたします。

最後に、長きにわたる学生生活を温かく支援してくださいました両親、祖父、妹、弟、親類の皆様心から感謝いたします。

参考文献

- [1] Mendis, S.; Puska, P.; Norrving, B. “What are cardiovascular diseases (CVDs)?”. Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. The World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization. 2011, p. 2-3.
- [2] 厚生労働省. “平成 24 年(2012) 人口動態統計の年間推計”. 平成 24 年(2012) 人口動態統計の年間推計|厚生労働省. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikei12/dl/honbun.pdf>, (参照 2014-01-05).
- [3] 厚生労働省. “IV介護の状況”. 平成 22 年国民生活基礎調査の概況|厚生労働省. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa10/4-2.html>, (参照 2014-01-05).
- [4] 日本動脈硬化学会編. “動脈硬化性疾患予防のための包括的リスク管理”. 動脈硬化性疾患予防ガイドライン 2012 年度版. 株式会社杏林舎, 2012, p. 20-21.
- [5] Sugawara, J.; Hayashi, K.; Yokoi, K.; Cortez-Cooper, M.Y.; DeVan, A.E.; Anton, M.A.; Tanaka, H. Brachial–ankle pulse wave velocity: an index of central arterial stiffness?. *Journal of Human Hypertension*. 2005, vol. 19, no. 5, p. 401-406.
- [6] Yamabe, T.; Yoshizawa, M.; Saijo, Y.; Yamaguchi, T.; Shibata, M.; Konno, S.; Nitta, S.; Kuwayama, T. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index. *Bio-med Pharmacother*. 2004, vol. 58, p. 95–98.
- [7] Yambe, T.; Yoshizawa, M.; Saijo, Y.; Yamaguchi, T.; Shibata, M.; Konno, S.; Nitta, S.; Kuwayama, T. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004. Vol. 58, No. 1, pp. 95-98.
- [8] Izuhara, M.; Shioji, K.; Kadota, S.; Baba, O.; Takeuchi, Y.; Uegaito, T.; Mutsuo, S.; Matsuda, M. Relationship of cardio-ankle vascular index (CAVI) to carotid and coronary arteriosclerosis. *Circulation Journal*. 2008, vol.72, no. 11, p. 1762-1767.
- [9] Noike, H.; Nakamura, K.; Sugiyama, Y.; Iizuka, T.; Shimizu, K.; Takahashi, M.; Hirano, K.; Suzuki, M.; Mikamo, H.; Nakagami, T.; Shirai, K. Changes in cardio-ankle vascular index in smoking cessation. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2010, vol. 17, no. 5, p. 517-525.
- [10] 大谷修, 堀尾嘉幸. カラー図解 人体の正常構造と機能 II 循環器. 日本医事新報社, 2000, 102p.
- [11] 後藤信哉編. 動脈硬化／血栓性疾患ハンドブック. 医歯薬出版株式会社, 2009, p. 11-20

- [12] Kannel, W.B., Higgins, M. Smoking and Hypertension as Predictors of Cardiovascular Risk in Population Studies. *Journal of Hypertension*. 1990, vol.8, no. 5, p. 3-8.
- [13] 横山重吉. “水撃計算に必要な知識”. 水撃入門. 東京, 日新出版, 1979, p. 1-10
- [14] 富田幸雄, 山崎慎三. “水撃およびキャビテーション”. 水力学. 東京, 産業図書, 1978, p. 221-229 (ISBN-478284218X)
- [15] Bramwell, J. C.; Hill, A. V. The velocity of the pulse wave in man. *Proceedings of the Royal Society of London*. 1922, vol. 93, no. 652, p. 298-306.
- [16] O'Rourke, M. F.; Kelly R.; Avolio A. *The Arterial Pulse*. London, Lea & Febiger, 1992, p. 6-7.
- [17] Bramwell J. C.; Hill A. V. Velocity of transmission of the pulse-wave. *Lancet*. 1992, vol. 199, no. 5149, p. 891-2.
- [18] 折茂肇, 齋藤康. “総論”. 新しい動脈硬化指標 CAVI のすべて～基礎から臨床応用まで～. 東京, 日経メディカル開発, 2009, p. 12-14.
- [19] 長谷川元治. ヒト大動脈脈派速度に関する基礎的研究. *慈恵医大誌*. 1970, vol. 85, no. 5, p. 742-60.
- [20] Mancia, G.; Fagard, R.; Narkiewicz, K.; et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension*. 2013, vol. 31, p. 1281-1357.
- [21] Thom, W.R., Alan, T.H., Sanjay, M., Anton, N.S., Joshua, A.B., Laura, K.F., Jafar, G., Heather, L.G., Jonathan, L.H., Michael, R.J., Gregory, L.M., Jeffrey, W.O., James, C.S., Christopher, J.W., John, V.W., R., Eugene, Z., “2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (Updating the 2005 Guideline) a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines”, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 58, No. 19 (2011), pp. 2020-2045.
- [22] 高田正信, 川崎健. 高血圧患者における脈派伝搬速度 PWV (Pulse wave velocity) 測定の意義: 臨床応用の問題点の立場から. *臨床高血圧*. 2003, vol. 8, p. 256-64.
- [23] Shirai, K.; Utino, J.; Otsuka, K.; Takata, M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2006, vol. 13, no. 2, p. 101-107.
- [24] 小菅孝明. 脈派伝搬速度 PWV と新動脈硬化指標 CAVI. *Mebio*. 2005, vol. 22, no. 2, p. 15-23.

- [25] 長谷川英之, 金井浩, 星宮望, 小岩喜郎. 壁厚が不均一な動脈壁の局所弾性特性の超音波による評価. 電子情報通信学会技術研究報告. US, 超音波. 2000, vol. 100, no. 290, p. 23-30.
- [26] 金井浩, 梅沢淳子, 小岩喜郎. ヒト脈波伝搬速度の周波数分散性の超音波による計測. 電子情報通信学会技術研究報告. EA, 応用音響. 2001, vol. 100, no. 581, p. 15-20.
- [27] 岩田博英, 平井正文. フォトプレチィスモグラフィ. The journal of Japanese college of angiology. 2005, vol. 45, no. 5, p. 329-332.
- [28] 青柳卓雄. パルスオキシメータ(<特集>光を応用した医科器械の進歩). 医科器械学. 1998, vol. 68, no. 8, p. 315-319.
- [29] An-Bang, L.; Po-Chun, H.; Zong-Li, C.; Hsien-Tsai, W. Measuring pulse wave velocity using ECG and photoplethysmography. Journal of Medical Systems. 2011, vol. 35, no. 5, p. 771-777.
- [30] Nitzan, M.; Khanokh, B.; Slovik, Y. The difference in pulse transit time to the toe and finger measured by photoplethysmography, Physiological Measurement. 2002, vol. 23, no. 1, p. 85-93.
- [31] Loukogeorgakis, S.; Dawson, R.; Phillips, N.; Martyn, C.N.; Greenwald, S.E. Validation of a device to measure arterial pulse wave velocity by a photoplethysmographic method. Physiological Measurement. 2002, vol. 23, no. 3, p. 581-596.
- [32] 小澤澹司, 福田康一郎. “循環”. 標準生理学. 東京, 医学書院, 2009, p. 573.
- [33] 折茂肇, 齋藤康. “総論”. 新しい動脈硬化指標 CAVI のすべて～基礎から臨床応用まで～. 東京, 日経メディカル開発, 2009, p. 18-19.
- [34] 池田宇一, 宮下裕介. “心筋梗塞や脳卒中と同じく怖い閉塞性動脈硬化症”. 知らない怖い閉塞性動脈硬化症. 東京, 株式会社 PHP 研究所, 2011, p. 32-37.
- [35] Yamashina, A.; Tomiyama, H.; Takeda, K.; Tsuda, H.; Arai, T.; Hirose, K.; Koji, Y.; Hori, S.; Yamamoto, Y. Validity, Reproducibility, and Clinical Significance of Noninvasive Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Measurement. Hypertension Research. 2002, vol. 25, no. 3, p. 359-364.
- [36] 工業技術院 製品科学研究所. “AIST 人体寸法データベース 1991-92 TOP>寸法項目検索>統計量 (M15)”. AIST 人体寸法データベース 1991-92. <http://riodb.ibase.aist.go.jp/dhbodydb/91-92/data/search13.html>, (参照 2013-05-17).
- [37] 工業技術院 製品科学研究所. “AIST 人体寸法データベース 1991-92 TOP>寸法項目検索>統計量 (M2)”. AIST 人体寸法データベース 1991-92.

- <http://riodb.ibase.aist.go.jp/dhbodydb/91-92/data/search13.html>, (参照 2013-05-17).
- [38] フクダ電子株式会社. 山本智幸. 脈派の立ち上がり特徴点検出装置及び方法. 特開 2004-33614. 2004-02-05.
- [39] Chiu, Y. C.; Arand, P. W.; Shroff, S. G.; Feldman, T.; Carroll, J. D. Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. *Am Heart J.* 1991, vol. 121, p.1460-1470.
- [40] McDonald, D. A. Regional pulse-wave velocity in the arterial tree. *J Appl Physiol.* 1968, vol. 24, p. 73-78.
- [41] 宗像正徳. “PWV を正しく理解するための基礎知識”. PWV を知る PWV で診る. 東京, 中山書店, 2006, p. 20-30.
- [42] 折茂肇, 齋藤康. “CAVI 測定の基礎的検討”. 新しい動脈硬化指標 CAVI のすべて～基礎から臨床応用まで～. 東京, 日経メディカル開発, 2009, p. 79-82.
- [43] Yamashina, A.; Tomiyama, H.; Takeda, K.; Tsuda, H.; Arai, T.; Hirose, K.; Koji, Y.; Hori, S.; Yamamoto, Y. Validity, Reproducibility, and Clinical Significance of Noninvasive Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Measurement. *Hypertension Research.* 2002, vol. 25, no. 3, p. 359-364.
- [44] Asmar, R. *Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity: Clinical Applications.* Paris, Elsevier, 1999, p. 57-88.
- [45] Tanaka, H.; Munakata, M.; Kawano, Y.; Ohishi, M.; Shoji, T.; Sugawara, J.; Tomiyama, H.; Yamashina, A.; Yasuda, H.; Sawayama, T.; Ozawa, T. Comparison between carotid-femoral and brachial-ankle pulse wave velocity as measures of arterial stiffness. *Journal of Hypertension.* 2009, vol. 27, no. 10, p. 2022-2027.
- [46] Izuhara, M.; Shioji, K.; Kadota, S.; Baba, O.; Takeuchi, Y.; Uegaito, T.; Mutsuo, S.; Matsuda, M. Relationship of Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) to Carotid and Coronary Arteriosclerosis. *Circulation Journal.* 2008, vol. 72, no. 11, p. 1762-1767.
- [47] ジェラルド・G・シュツテ. 統計学入門. 東洋経済新報社, 1981, p. 88-89.
- [48] Takaki, A.; Ogawa, H.; Wakeyama, T.; Iwami, T.; Kimura, M.; Hadano, Y.; Matsuda, S.; Miyazaki, Y.; Hiratsuka, A.; Matsuzaki, M. Cardio-Ankle Vascular Index Is Superior to Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity as an Index of Arterial Stiffness. *Hypertension Research.* 2008, vol. 31, no. 7, p. 1347-1355.
- [49] 重松宏. 日本の現状と診断基準-重症虚血肢をめぐる諸問題. *Therapeutic Research.* 1992, vol. 13, p. 4099-4109.

- [50] Yamashina, A., Tomiyama, H., Arai, T., Koji, Y., Yambe, M., Motobe, H., Glunizia, Z., Yamamoto, Y., Hori, S., “Monogram of the relation of brachial-ankle pulse wave velocity with blood pressure”, *Hypertension Research*, Vol. 26, No. 10 (2003), pp. 801-806.
- [51] 宗像正徳. “PWV 以外の血管指標の見方, 考え方”. *PWV を知る PWV で診る*. 東京, 中山書店, 2006, p. 239-246.
- [52] 宗像正徳編, *PWV を知る PWV で診る*, (2006), pp. 239-246, 中山書店.
- [53] Motobe, K., Tomiyama, H., Koji, Y., Yambe, M., Gulnisa, Z., Arai, T., Ichihashi, H., Nagae, T., Ishimaru, S., Yamashina, A., “Cut-Off Value of the Ankle-Brachial Pressure Index at Which the Accuracy of Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Measurement is Diminished”, *Circulation journal*, Vol. 69, No. 1 (2004), pp. 55-60.
- [54] Continua Health Alliance. “Home | Continua Health Alliance”. Continua Health Alliance, <http://www.continuaalliance.org>, (accessed 2014-01-05).
- [55] 厚生労働省. “医療情報システムの安全管理に関するガイドライン”. 厚生労働省. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suikei12/dl/honbun.pdf>, (参照 2014-01-05).

研究業績

【査読付き学術雑誌論文】

- [1] 白石直人, 山海嘉之, "簡便な下肢の動脈硬化スクリーニング指標計測装置の開発", 日本機械学会論文集(C 編), Vol. 79(2013) No. 804, p.2694-2703

【査読付き国際会議論文】

- [1] Naoto Shiraishi, Yoshiyuki Sankai, "Pulse Transit Time Measurement Method with Artifact Tolerance for Home Healthcare", proceedings of International Conference on Mechatronics and Automation (IEEE ICMA2013), pp.908-913, Takamatsu, Japan, Aug.4-7, 2013
- [2] Shinichi Tsujimura, Naoto Shiraishi, Atsushi Saito, Hayato Koba, Shiori Oshima, Takuya Sato, Fumiyuki Ichihashi, Yoshiyuki Sankai: "Design and Implementation of Web-Based Healthcare Management System for Home Healthcare", 13th International Conference on Biomedical Engineering, Singapore, Dec2-6, 2008

【国内学会発表】

- [1] 白石直人, 山海嘉之, 脈波伝播速度計測による動脈硬化度の推定, 生体医工学シンポジウム 2011, 2011.9.16, 長野
- [2] 白石直人, 山海嘉之, 無線・小型で取り扱いの容易な脈波伝播速度計測装置, 生体医工学シンポジウム 2010, 2010.9.10, 札幌.
- [3] 白石直人, 山海嘉之, 在宅健康管理のための健康機器情報自動認識装置の開発, 第9回情報科学技術フォーラム, 2010.9.9, 福岡

【国際ワークショップ発表】

- [1] Naoto Shiraishi, Portable Device for Measurement of Pulse Wave Velocity, IWC2012, 5th International Workshop on Cybernetics (IWC2012), March 13, 2012