



Title	循環制御に向けた血行動態波形計測
Author(s)	中川, 雄樹
Citation	大阪大学, 2017, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://doi.org/10.18910/67164
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

循環制御に向けた血行動態波形計測

平成29年9月

中川 雄樹

循環制御に向けた血行動態波形計測

博士（工学）論文提出先
大阪大学大学院基礎工学研究科

平成29年9月

中川 雄樹

循環制御に向けた血行動態波形計測

中川 雄樹

内容梗概

本論文は、非侵襲かつ連続的に人の血行動態および循環動態を計測解析できる装置およびアルゴリズムの開発に関するものである。人の循環システムは、圧受容体をはじめとして、血圧や血流速、脈拍数など血行動態を計測する種々の受容器を駆使して循環制御を行っており、特に血圧を制御することで恒常性が保たれている。循環システムの機能破綻により、生体の恒常性が崩れ例えば高血圧などを発症することが知られている。

高血圧診療は、家庭血圧計の普及によって大きく発展してきた。しかしながら、従来の家庭血圧計による一日一回、あるいは数回の血圧計測では個人の循環機能や疾患リスクを正しく評価できておらず、正しい治療が行われていない症例が多く存在することが既に明らかとなっている。血圧は一拍毎（Beat-by-beat）で常に変動していることから、Beat-by-beat かつ長時間に渡って血行動態計測ができる装置が望まれている。また、生体内では血圧を制御するために血流と血管インピーダンスの調整が行われており、血圧と血流を同時に波形で計測し解析することができれば、計測部位だけでなく中枢側あるいは末梢側の循環動態も把握することができると考えられる。以上を踏まえ、血行動態および循環動態の計測解析システムに求められる要件は以下の三つである。

1. 非侵襲かつ連続して計測可能、小型軽量の装着型デバイスである。
2. 血行動態指標である血圧と血流速を Beat-by-beat で同時計測できる。
3. 血圧・血流速波形から血管インピーダンスおよび循環動態指標を解析できる。

本研究では、トノメトリ法による圧脈波計測と超音波ドプラ法による血流速計測を手首装着型の一つのデバイスで実現する方法を提案した。トノメトリ法では圧力センサの皮膚への押圧力を最適に制御することで、血管壁張力の影響を受けずに圧脈波の計測が可能であり、計測される圧脈波形は血圧波形と同等となる。

超音波ドプラ法は、皮膚を介して血管に超音波を照射し、血球から反射した超音波の周波数が、血球速度に比例して変化する現象を利用し、血流速度波形を得ることができる。両手法によって橈骨動脈から血行動態を計測する上では、特にトノメトリ法による血圧波形計測装置を従来のような大型機器から、小型軽量化することが重要な課題となる。また、トノメトリ法における血管への押圧力について、押圧部位近傍の血流速度に与える影響を考慮しながら、最適押圧力を決定する新しいアルゴリズムの提案が必要である。

本研究でのトノメトリ式血圧計測は、マルチプレクサやオペアンプを内蔵した半導体圧力センサレイを用い、複数の信号を時分割処理することで圧脈波計測回路規模を極小化し、機器全体の小型軽量化を実現している。超音波ドプラ法による血流計測には、小型化の実現見込みのある市販装置を採用した。圧力センサ押圧部位近傍の血流速度への影響を考慮した最適押圧力の決定アルゴリズムを検討するために被験者実験を実施した。10名の被験者の押圧力と圧脈波・血流速度の関係から、従来のトノメトリ法における最適押圧力の決定手法に加えて、押圧初期の血流速度の平均と標準偏差を用いるアルゴリズムを提案した。提案アルゴリズムによって、圧脈波形の最大値および最小値が、上腕血圧計で計測した最高血圧および最低血圧と一致することを確認し、Beat-by-beatで血圧波形を血流速度波形と同時に長時間連続して計測できることを確認した。また、得られた両波形を用いて、局所的な血管調整機能を反映する橈骨動脈の血管インピーダンス、計測部位から中枢側および末梢側の血行動態を反映できる指標である Wave intensity を Beat-by-beat で連続して算出できることを示した。さらに、バルサルバ負荷によって血行動態および循環動態を変動させる実験を行った。バルサルバ負荷による血圧変動と、血圧変動の要因である血流、血管インピーダンスおよび Wave intensity を Beat-by-beat で計測できることが示された。

本研究で開発した装置およびアルゴリズムによって、手首に装着するだけで日常的に複数の血行動態情報を Beat-by-beat で計測することを可能にする。Beat-by-beat で種々の血行動態および循環動態を計測できることによって、個人の循環制御状態や疾患リスクを正しく把握することができ、よりより治療が実施できることが期待される。

キーワード:

循環制御, 血圧, 血流速度, 血管インピーダンス, 循環動態解析, Beat-by-beat.

Waveform Measurement of Hemodynamics for Cardiovascular Control

Yuki Nakagawa

Abstract

This thesis describes the development of a hardware device and an algorithm for non-invasive and continuous measurement and analysis of human hemodynamics. The cardiovascular system is controlled by using the various in vivo sensors that monitor hemodynamics such as blood pressure, blood flow velocity, pulse rate and so on. The cardiovascular system is kept by controlling blood pressure as homeostasis function. If the functions of the cardiovascular system are failed, for example the hypertension is developed by the failure of homeostasis.

The hypertension treatment is improved by the home blood pressure. However, there are many uncontrolled patients in the hypertension treatment using conventional home blood pressure monitors. Since blood pressure is constantly fluctuating, the continuous, beat-by-beat, measurement of blood pressure for a long time is needed. Moreover, the blood flow and vascular resistance are adjusted to control blood pressure in vivo. Therefore, if the blood pressure and blood flow are simultaneously measured, hemodynamics of central and peripheral parts can be evaluated to find the cause of blood pressure fluctuation. The author defines three requirements for the hemodynamics measurement and analysis system.

1. Compact, lightweight and wearable device.
2. Can measure blood pressure and blood flow velocity simultaneously.
3. Can analysis Vascular impedance and hemodynamics indices.

The author developed a wrist attached type device to measure the pressure pulse wave and blood flow velocity by using tonometry and Doppler flowmetry.

The measured pressure pulse waveform is equal to the blood pressure if the vascular wall is flattened at the optimal hold down pressure in tonometry method. The blood flow velocity can be measured by ultrasound Doppler flowmetry, which uses the Doppler shift caused by the blood cell motion. In the measurement of hemodynamics from the radial artery by using two methods, the conventional large-sized devices have to be miniaturized. In addition, a novel algorithm is required to determine the optimal hold down pressure of bladder in consideration of the influence to blood flow velocity by tonometry method.

A compact and lightweight tonometry device was realized by using a semiconductor pressure sensor array with multiplexer and operational amplifier, and time division processing of multiple channel signals. Moreover, the subjective experiment was carried out to clarify the algorithm of determining the optimal hold down pressure. In the proposed algorithm, the hold down pressure was determined by using the average and standard deviation of blood flow velocity at the initial hold down pressure in addition to the conventional tonometry method in which the relationships between hold-down and pulse pressures and blood flow velocity are used. The experimental result of algorithm validation showed the measured pressure pulse wave using the proposed algorithm coincides with the reference blood pressure by brachial blood pressure monitor, and the beat-by-beat blood pressure with blood flow velocity can be measured using the proposed system. In addition, the vascular impedance as function of local vascular tonus and the wave intensity as the central and peripheral hemodynamics could be calculated using the measured waveforms. Moreover, the valsalva experimental results show the proposed system can detect the beat-by-beat blood pressure fluctuation and analyze hemodynamics fluctuation.

Developed device and algorithm realize the beat-by-beat measurement of hemodynamics in daily life. The proposed technology is expected to measure cardiovascular condition and risks of diseases accuracy for personalized medicine.

Keywords:

Cardiovascular control, Blood pressure, Blood flow velocity, Vascular impedance, Hemodynamics analysis, Beat-by-beat.

目次

1	序論	1
1.1	計測と制御	1
1.2	医療における計測と制御	3
1.3	研究の目的	10
1.4	論文の構成	12
2	循環システム	15
2.1	循環器の解剖生理	15
2.2	血圧と血流波形	20
2.3	現代の高血圧診療	21
2.4	高血圧診療の課題	24
3	圧力と流れの計測技術	27
3.1	血管内流れの定式化	27
3.2	血管のインピーダンス解析	30
3.3	循環動態指標 Wave intensity	32
3.4	血圧の連続測定技術	33
3.5	血流速の連続測定技術	39
3.6	血行動態波形計測システムへの要件	42
4	血行動態波形計測システム	45
4.1	提案システム概要	45
4.2	圧脈波計測システム	45
4.3	血流速計測システム	50
4.4	特徴点の抽出アルゴリズム	52

5	血行動態波形計測と循環動態解析	57
5.1	実験目的とプロトコル	57
5.2	最適押圧決定アルゴリズムの提案	60
5.3	血圧測定精度評価と連続測定	66
5.4	血行動態計測と循環動態解析	68
5.5	バルサルバ試験による血行動態・循環動態解析	69
6	結論	73
6.1	血行動態波形計測システムの実現	73
6.2	工学への貢献	74
6.3	高血圧治療への貢献	75
6.4	社会的展望	77
	謝辞	79
	参考文献	83
	研究業績	91

目次

1.1	制御の種類	2
1.2	位置制御システムにおける計測と制御	3
1.3	呼吸維持の計測と制御	4
1.4	血圧維持の計測と制御	6
1.5	血圧の変動要因とスペクトル	8
1.6	血圧上昇メカニズムの概略	9
1.7	血行動態波形計測デバイスの概略図	11
1.8	循環計測機器ロードマップ	12
2.1	心臓の構造	16
2.2	心臓による体循環と肺循環	17
2.3	動脈の構造	18
2.4	血液の構成	19
2.5	血圧と血流波形の動脈内伝播に伴う変化	20
2.6	動脈内での脈波伝播と反射	21
2.7	高血圧診断における血圧測定手法	22
2.8	高血圧診断プロセス	23
2.9	夜間血圧変動パターンと心血管イベントリスクの関係	25
2.10	収縮期血圧の最大到達値と脳卒中発症リスク	26
3.1	層流速度分布と微小円筒へ作用する外力	28
3.2	血圧と血流と血管インピーダンスの関係	31
3.3	頸動脈・大腿動脈・橈骨動脈の血圧・血流・Wave intensity	33
3.4	観血式血圧計	34
3.5	脈波伝播時間による血圧推定	36
3.6	トノメトリ法の原理	38
3.7	超音波ドプラ法の原理	39

3.8	レーザドプラ法の原理	41
3.9	電磁血流計の原理	42
3.10	血管変形の流れへの影響	44
4.1	計測システムブロック図	46
4.2	トノメトリ式血圧計プロトタイプ	46
4.3	半導体圧力センサの基本原理	47
4.4	半導体マルチエレメント圧力センサ	48
4.5	超音波ドプラ血流計 Smartdop45	50
4.6	血流速度信号のアナログブロック	51
4.7	Analog Discovery	52
4.8	圧脈波と血流速度の波形と特徴点	54
4.9	押圧力と圧脈波の特徴点の関係	54
4.10	移動窓法による特徴点抽出	55
5.1	血行動態波形計測システムの外観	58
5.2	デジタル自動血圧計	60
5.3	被験者1の圧脈波と血流速度波形 ($D = 15$ mm)	61
5.4	被験者3の圧脈波と血流速度波形 ($D = 15$ mm)	62
5.5	最適押圧力決定アルゴリズム	65
5.6	血圧と血流速度の同時連続計測	68
5.7	血管インピーダンスと Wave intensity 解析	69
5.8	バルサルバ負荷による血圧変動	70
5.9	バルサルバ負荷による血行動態変動	71
6.1	家庭血圧計による循環制御	76
6.2	血行動態波形計測による循環制御	76

表 目 次

5.1 最適押圧力と各パラメータ	64
5.2 最適押圧力における圧脈波と血圧比較	67
5.3 血圧推定誤差	67

第1章

序論

近年のコンピュータを中心とする科学技術の発展によって、工場等における人の作業プロセスを自動化することをはじめとして、オートメーションと呼ばれる生産自動化技術（Factory Automation）が確立されてきた。生産自動化においては、加工や組み立て工程において、生産機器が安定して正しく動作する必要がある。 “計測” と “制御” 技術の発展が必要不可欠であったことは言うまでもない。本章では、計測と制御の関係について述べ、また医療における計測と制御の関係と役割についても記述する。加えて現代医療の課題と、課題解決のための本研究での提案についても述べる。最後に、本論文の構成について述べる。

1.1 計測と制御

計測とは「特定の目的をもって、事物を量的にとらえるための方法・手段を考究し、実施し、その結果を用い所期の目的を達成させること」と JIS（Japanese Industrial Standard）によって定義されている [1]。計測の歴史は古く、その起源は紀元前にまで遡るものもあるが、具体的には時間を計る、距離を測る、容積を量るなど、全ての “はかる” 対象を物理量に変換することで数値化する。この “はかる” ということが科学の起源であるといわれており、人は自然の事物を “はかる” ことによって自然法則を見出し、工業や農業などに応用してきた [2]。近年の計測機器は、精度向上は当然として、使用者にとっての操作性やコストなども品質として重要視されており、工業分野だけに限らず医療分野、家庭向けの日常機器分野など多岐に渡って、各分野で求められる仕様を満足できるよう開発が進められている。

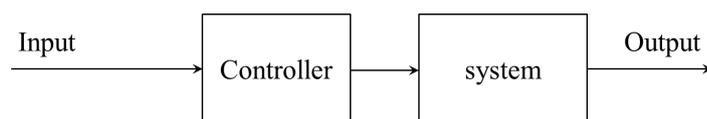
今日では、センサ技術が著しく進歩したことによって、種々の情報を電気信号に変換して計測する手法が最も広く使用されているとって過言ではない。セン

第1章 序論

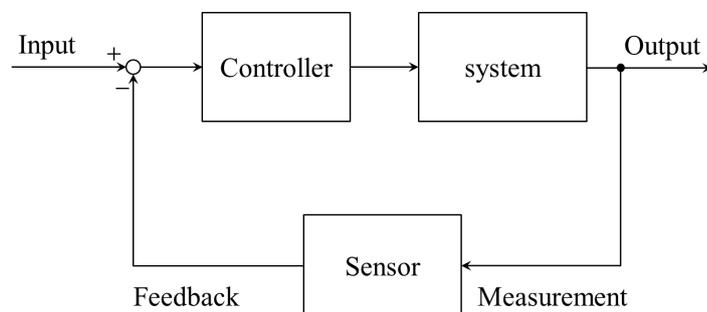
サには温度－電気変換，機械－電気変換，磁気－電気変換，光－電気変換など多数ある．センサおよびエレクトロニクス技術によって計測機器は，微小量の計測が可能，計測量の読み取りが容易，計測システムの自動化が容易，測定対象に与える影響が小さいなどの利点を得ることができたと言える [3]．

一方で制御とは「ある目的に適合するように，制御対象に所要の操作を加えること」とJISによって定義されている [4]．制御には大別して，図 1.1 (a) に示すオープンループ制御と図 1.1 (b) に示すクローズドループ制御に大別される．制御対象の応答性が既知であり，出力が入力に対して一意に決定される場合に有効な制御方法である．一方で，クローズドループ制御では，前述したセンサを用いた計測技術を組み合わせフィードバックループを構成することで，制御対象の状態を正しく把握し，正確で安定した目的動作を可能にする．計測と制御の組み合わせによって，安定した制御機器の開発が可能なり，生産自動化技術は著しい発展を遂げてきた．

計測と制御を組み合わせることで安定した生産自動化技術が確立されてきたが，これは生産技術だけに限らず，現代の産業および民生機器の多くにおいて計測制御が基盤技術となっている．例えば，モータによる位置制御などにおいては，図 1.1 (b) は図 1.2 のように書き換えることができる．モータを CPU (Central processing unit) で制御するが，モータの回転数をエンコーダで計測することに



(a) オープンループ制御



(b) クローズドループ制御

図 1.1 制御の種類

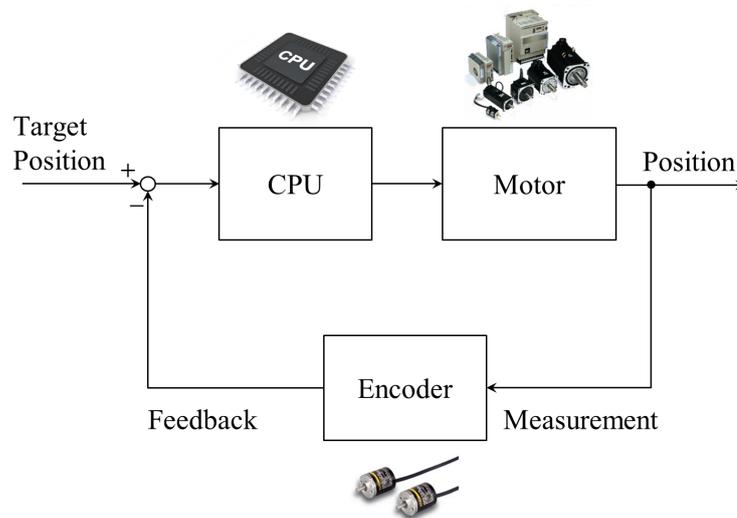


図 1.2 位置制御システムにおける計測と制御 [5][6]

よって、モータの回転数から変位情報を得ることができる。その他にも、空調設備による室温制御においては、現在の室温を温度センサで計測し、目標設定室温と差があれば、熱交換器に対してフィードバック制御を行うことで目標設定室温に近づける。また、近年注目されている自動制御運転による速度制御においては、様々な速度計測手法があるが、車体速度を計測することでモータを制御し目標速度での走行を可能にしている。

1.2 医療における計測と制御

人の生命活動においても“計測”と“制御”は非常に重要な役割を果たしている。人は情報を取得するために、視覚、嗅覚、聴覚、味覚、触覚の五つの感覚機能を有している。各々の感覚機能は、眼、鼻、耳、舌、皮膚というセンサによって環境を“計測”し、計測された情報を基に随意的あるいは不随意的に身体を“制御”することで生物としての活動を行っている。センサ同士は脳を介して相互に接続されており、生物活動をより円滑に行うためのセンサネットワークを構築している。例えば、机上に置かれた物を取るという行動においては、眼や皮膚触覚によって環境情報を計測し、制御器である脳が筋肉を制御することで目的を達成することができる。

さらには、生命活動を維持するための種々の生体内システムにおいても、全身にセンサネットワークが構築されており、“計測”と“制御”を繰り返すことで恒

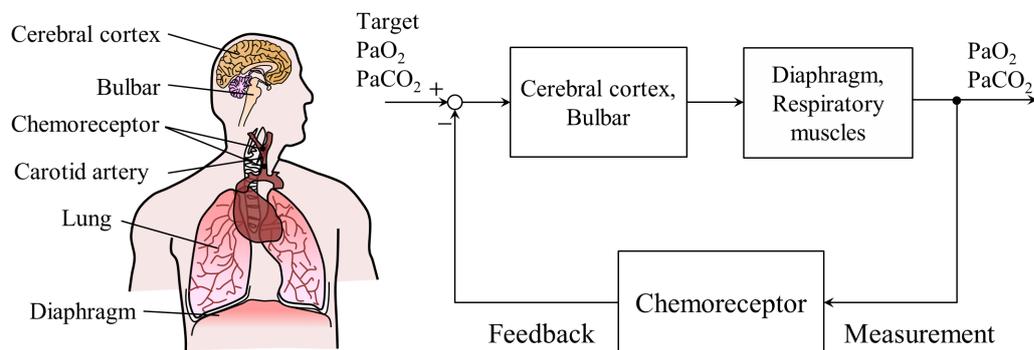


図 1.3 呼吸維持の計測と制御

常性 (Homeostasis) を確保している。生体内の恒常性とは、生体内部環境の状態が一定範囲内に制御されることを意味しており、生体内で自動的に計測制御が行われている。例えば、呼吸においては、その目的が細胞への酸素の供給と代謝によって生産された二酸化炭素の放出というガス交換にあるが、図 1.3 に示すように、生体内では動脈血酸素分圧 (P_aO_2) および動脈血二酸化炭素分圧 (P_aCO_2) を計測する化学受容体が存在し、動脈中の酸素および二酸化炭素分圧が一定値に制御されている状態が、恒常性が維持できていることを表している [7]。以上のような生体の恒常性が維持されなくなる状態、すなわち生体の制御不良が生じると、生命活動そのものに障害が生じる。制御不良により生命活動あるいは機能に障害が生じた状態が、疾病である。恒常性が破綻した状態を計測 (診断) し、人為的に制御 (治療) することによって再び恒常性を維持させる医療という技術を開発してきた。現代医療においては、特に生体外部から生体の状態を計測する技術として、様々な工学技術によって体系化されてきたといっても過言ではない。

生体情報の計測は、前述したように生体の活動状態や現象の把握と定量化、あるいは医療分野においては治療や投薬などのために最も基本的で不可欠な研究課題である [8]。生体情報を計測するためには、必要な情報や使用環境、生体の特性に基づいてセンサを構築する必要がある、さらにはセンサ単体だけでなくセンサシステムに対しても同様の事が求められる。センサおよびセンサシステムは、種々の物理量を検出して電気信号に変換し、電気的に増幅やフィルタ処理、標準化を行い、その出力を表示・記録し、人が情報として取り扱うことができる状態に変換するが、計測システムの感度、分解能、測定範囲、直線性、温度特性等、システムの性能を計測対象や環境に合わせて担保する必要がある [9]。例えば、呼吸や循環、代謝などの生体情報では、必要となるセンサや仕様は全く異なり、必要

とされる表示仕様も異なる。呼吸では呼気に含まれるガス成分を計測するためのセンサが求められ、循環では圧力や流速などを計測するためのセンサが求められる。また、計測する情報の周波数成分も、呼吸に比べて循環では非常に高い。必要とされる性能を十分に理解し、計測システムを構築し、さらに必要とされる表示仕様を満足することで、生体情報を初めて診療や健康管理に役立てることができ [10]。現代医療に至るまでの生体情報計測技術の進歩においては、信号を検出するためのセンサシステムと計測された信号から必要な情報を抽出する信号処理の発展が大きく貢献しており、ともに半導体技術、特に MEMS (Micro electro mechanical systems) 技術の発展の恩恵を預かっている部分は大きい。さらに現代医療においては、正しく生体情報を数値化できることが大前提であるため、工学が医学に寄与する部分は非常に大きいと考えられる。

1.2.1 循環器における計測と制御

人を構成する様々な組織、器官において、血液循環は生命の維持にとって最も重要な器官系の一つである。したがって、様々な生体計測技術の中でも、心血管系に関する計測技術は目覚ましい発展を遂げてきた。特に血圧は、血液循環システムを生体内制御する非常に重要な因子であることが知られている。血圧制御の概略は、図 1.4 に示すように、圧受容体と呼ばれるセンサによって動脈の血圧が常に監視されており、循環中枢が血圧を一定範囲内に保つよう制御を行っている。したがって、循環器の機能や形態的な特徴、あるいは血圧制御の恒常性を調べるための指標として重要であり、古くからその計測技術が開発されてきた。1896 年にイタリアの医師 R. R. Sipiione によって世界最初の水銀式の血圧計が開発され、1905 年に S. K. Nicolai が上腕をカフで圧迫し再び減圧した際に生じる血管音 (コロトコフ音) を聞くことで、収縮期血圧および拡張期血圧が正確に測定できることを検証したことにより、血圧計測の有用性が非常に高まった [11]。また、1947 年にはアメリカの医学者 Wood らによって、血管内にカテーテルを直接挿入することによる Beat-by-beat での観血的な血圧測定が行われた [11]。その後、コロトコフ音を用いた自動血圧計が登場し、またオシロメトリック法による自動血圧計も開発されたことにより、医療現場だけでなく一般家庭へも広く普及した [12]。近年では、トノメトリ法と呼ばれる血管を皮膚上から押し潰すことによる圧脈波計測の開発により、橈骨動脈圧脈波より中心血圧を推定する技術、血圧波形における駆出成分と反射成分の比を用いて算出される動脈硬化指標の AIx (Augmentation

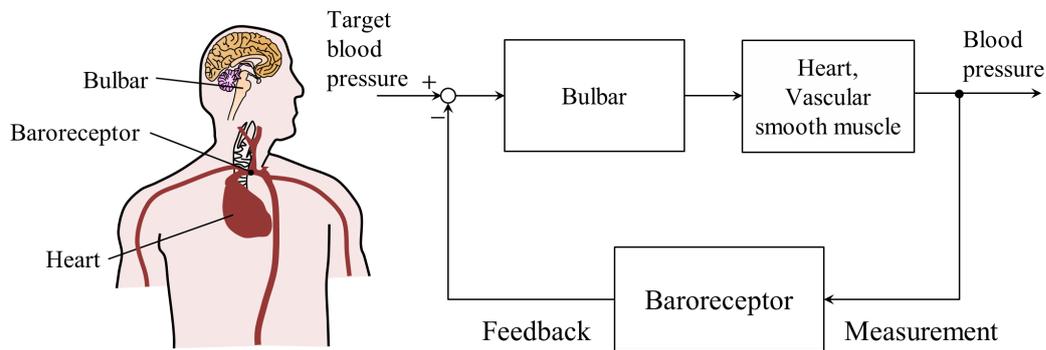


図 1.4 血圧維持の計測と制御

Index) を計測する技術，さらには血圧を連続的かつ非侵襲的に測定する技術も開発されてきている [13]-[15].

様々な循環器系指標の計測技術の中でも，特に家庭向けのオシロメトリック法による自動血圧計は，高血圧診療において大きく貢献している．大迫研究を代表として家庭血圧の重要性が示されており，高血圧のスクリーニング（発症者や発症が予測される人を選別すること），コンプライアンス（医師の指示通りに服薬等持続的に治療を実施すること）の改善，降圧治療の状況把握など，家庭血圧が高血圧診療の中心となり，高血圧診療は大きな進歩を遂げてきた [16]．この家庭血圧計の普及においては，工学技術の寄与が非常に大きかったと考えられる．従来は医療機関向けでしかなかった血圧計が家庭でも使用できるようになった背景には，機器の小型化技術，各要素の低コスト化技術，センサの小型化と高精度化，医療知識の無い方でも正しく計測できる機構やユーザビリティ等，多くの工学技術の集結によって実現されてきた．

また，循環器の理解や治療技術の発展を目的として，循環器を工学的な視点で捉えモデル化する研究も多く行われてきた．Frank は心拍出による圧力や流量を電気回路で模擬する windkessel モデルを提唱 [17]，Avolio は全身の動脈の多分岐モデルを提案し [18]，心臓から末梢への脈波伝播の理解や病態理解に貢献した．また，Guyton は生体内の循環制御における腎臓や交感神経等による血圧調整について，工学的な視点からモデル化している [19]．従来研究によれば，生体内の循環制御においては血圧が非常に重要な役割を担っていることが明らかになっており，血圧を計測する，あるいは高血圧のような生体内の循環制御不良の状態においては，人為的に循環制御することが重要であることがわかる．

1.2.2 高血圧治療における課題

一方で、2014年に発表された英国の大規模コホート研究によって、高血圧が心筋梗塞、心不全、くも膜下出血、末梢動脈疾患、腹部大動脈瘤等、12の心臓血管疾患の生涯リスクと非常に強い相関があるために血圧制御の重要性が示されたと同時に、家庭血圧診療や降圧薬が普及した現在においても、十分な降圧治療が行われていない症例が多数あることが裏付けられた[20]。高血圧を工学的な視点で捉えると、生体内の循環制御不良という疾病状態を指す。この疾病への治療として、投薬等によって人為的に循環制御を行うが、大規模コホート研究の結果が示唆するところは、目標通りの循環制御が行われていないということである。原因としては、図1.5に示すように血圧は種々の生活要因によって一拍毎に変動する。安静状態であっても血圧は常に変動するが、食事や運動、情動的ストレスなど種々の要因によって、一日の中でも血圧は常に変動している。例えば食事によって内臓の血管が拡張することで血液量が増す、入浴によって交感神経が刺激され心拍数の上昇や血管の拡張が起こるなどによって、血圧の変動が生じる。さらに、血圧は一拍毎だけでなく、日内変動、日々の生活要因だけでなく様々な環境要因によっても変動する。さらに長期的な視点では、月内変動、季節内変動なども存在する。

血圧の決定因子としては上述したように非常に多くの因子によって決定されるが、循環システム全体としては心拍出量と末梢血管インピーダンスによって決定され、局所的に注目すると血流と局所の血管インピーダンスによって決定される。血管インピーダンスとは、血液の流れを妨げる度合い、すなわち血流に対する血管抵抗を意味する。実際の生体においては、心拍出量と末梢血管インピーダンスが非常に多くの因子による調整機構によって変化を起こしている。例えば、血圧が上昇するという現象では、図1.6に示す複雑な血圧調整機構が生体内で働いている。血圧の上昇には心拍出量の増大あるいは末梢血管インピーダンスの増大のどちらかが要因となり、かつ心拍出量の増大には前負荷の増大 (Increased preload) あるいは心筋収縮力の増加 (Increase myocardial contractile force) が考えられ、末梢インピーダンスの増大には血管壁の機能的収縮 (Functional contraction of the blood vessel) あるいは血管壁の器質的硬化性変化 (Organic curable changes in the vessel wall) が考えられる。血圧の上昇という現象を理解する上では、どのような要因によって血圧上昇が生じたのかを把握することが重要だということがわかる。また、血圧上昇は図1.5に示したように一拍毎に変動する要因と、時定

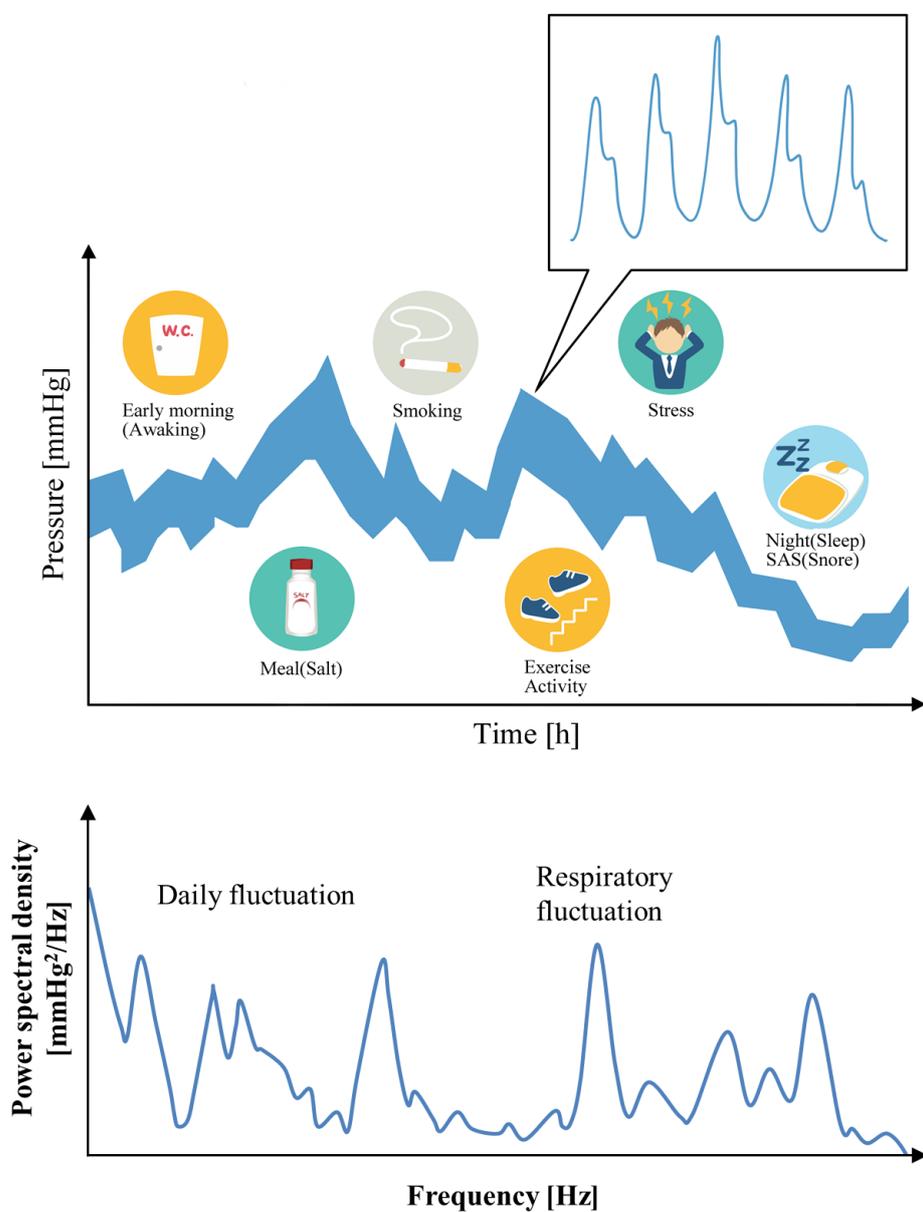


図 1.5 血圧の変動要因とスペクトル

数が長く長期間に渡って変動する要因に分けることができる。後者は従来の家庭血圧計で計測することが可能であり、一日一回あるいは数回の計測を長期間継続することによって、日々の血圧の推移を把握することができる。図1.6では、血管の器質的変化については時定数の長い変化であり、前負荷の増加、心収縮力の増大、および血管の機能的収縮については、一拍毎に血圧を変動させる時定数の短い要因と、慢性的に変化してしまう時定数の長い要因の両者が混在している。し

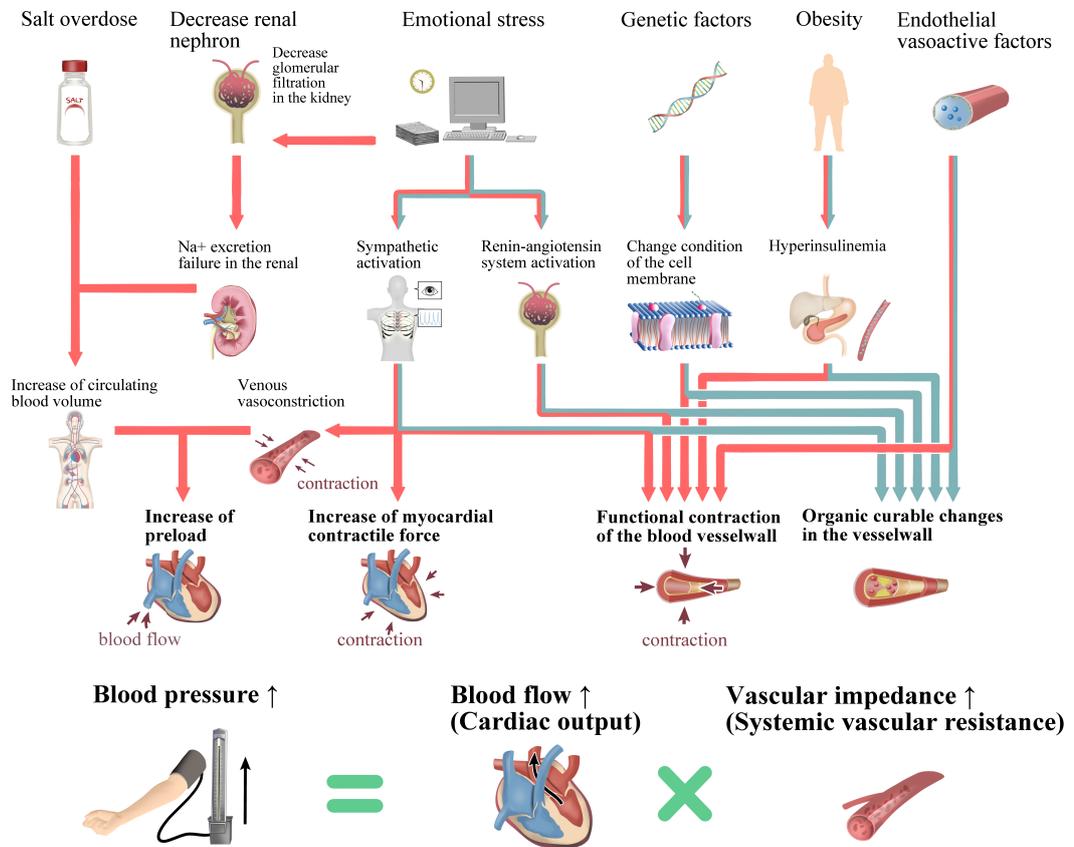


図 1.6 血圧上昇メカニズムの概略 [34]

たがって、多くても一日数回の間欠的に計測される家庭血圧情報のみでは、長期間の血圧変動は把握できたとしても、短期間あるいは一拍毎や一過性の血圧変動を十分に把握できていないことにより、生体内の循環制御の状態を十分に把握できてい可能性がある。以上の理由が、高血圧診療において十分な降圧治療効果が得られていない原因の一つであると考えられる。すなわち、高血圧診療における課題は、制御ではなく計測に課題があると言える。少なくとも血圧によって制御されている循環システムを把握するためには、血圧計測における時間分解能を上げる、一拍毎すなわち Beat-by-beat で連続して計測ができる、また種々の血行動態および循環動態の指標が総合的に解析できる工学技術が新たに必要であり、さらには血圧調整がどのように行われているかを詳細に把握できるような血行動態の複合的な解析が、最適な治療を行うための条件であると考えられる。また、日常的に血行動態を複合的に計測することができるのであれば、循環制御不良によ

り恒常性が破綻する前に，早期発見および早期治療を行い，心血管疾患として発症を予防することも期待できる。

1.2.3 用語と単位の定義

本研究においては，以下のように用語と単位を定義する。

- 血行動態とは，局所的に計測された血圧，血流，血管インピーダンスなどの時系列情報を指す。
- 循環動態とは，心臓から末梢毛細血管まで全身の循環状態の時系列情報を指す。
- 循環制御とは，血圧を主とした循環器系の恒常性を維持するために，循環システムに対して生体内で自動的に，あるいは生体外から人為的（医学的）に行われる操作を指す。後者については，治療と表記する場合もある。
- 診断とは，生体情報の計測によって疾病状態を判断する事であり，診療と表記する場合には診断と治療の両者を含める。
- 心筋梗塞，脳梗塞，心血管死など，心臓や血管に関わる疾病を心血管イベントと呼ぶ。
- 本論文で血圧に用いる単位はSI単位系ではないが，mmHg ($1\text{ mmHg}=0.13\times 10^{-3}\text{ N/mm}^2$) を用いることとし，血流速に用いる単位はmm/sとする。また，脈波数はbpm (beat per minute) を用いることとする。
- 本論文では，単に血流と記した場合，血流量および血流速の両者を指すこととし，区別する場合にはそれぞれ血流量，血流速と適切に表記する。

1.3 研究の目的

本研究では，前述したように高血圧診療における課題は計測にあると考え，循環システムを詳細に捉えることができる計測技術の開発を目指す。日常生活下においても，血行動態情報を連続的かつ複合的に計測および解析できる機器の開発が望まれているが，まだこのような機器が実現できていない原因は，高血圧治療において日常生活下で本当に必要な生体情報が何か，連続的に計測するための機器における課題や要求事項が具体的に示されていない等が挙げられる。また，現

在病院で使用されている医療機器と同等以上の性能を有し、複数の生体情報を日常的に装着できる大きさの機器として実現することは、最も難しい課題の一つであると考えられる。本研究は、上記課題に対し、以下の項目に関して工学的に貢献し、図 1.7 に示すような血行動態情報を日常的に計測可能な機器の実現を目指す。

1. 高血圧診療の課題改善に必要な血行動態情報を現代医療の課題から考察し具体的に示す。
2. 血行動態情報を複合的に計測・解析する手法を提案する。
3. 血行動態情報を日常的に計測可能な小型装着型機器の実現方法および有用性について示す。

また、本研究で目指すデバイスの高血圧診療における位置づけを図 1.8 に示す。図 1.8 の縦軸は計測の継続性、横軸は計測の時間分解能、また、円の大きさで高血圧診療に必要な循環システムの情報量を表している。既存の家庭血圧計や 24 時間自由行動下血圧計では、高血圧診療において最も重要な血圧を計測できるが計測の時間分解能が低く、脈拍計のようなウェアラブル機器では計測可能な時間が長く、さらに計測の時間分解能も高いが、高血圧診療に対する有益な情報量は少ない。本研究は、高血圧診療に対して有益な循環システムの情報量を複数計測可能で、長時間の計測を高い時間分解能で実現するものである。

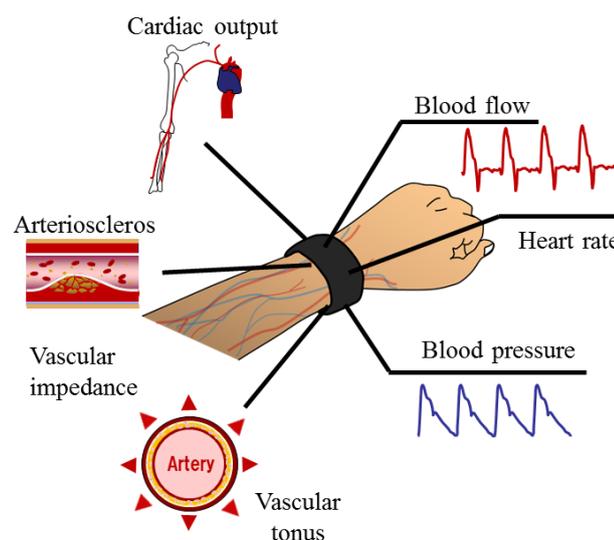


図 1.7 血行動態波形計測デバイスの概略図

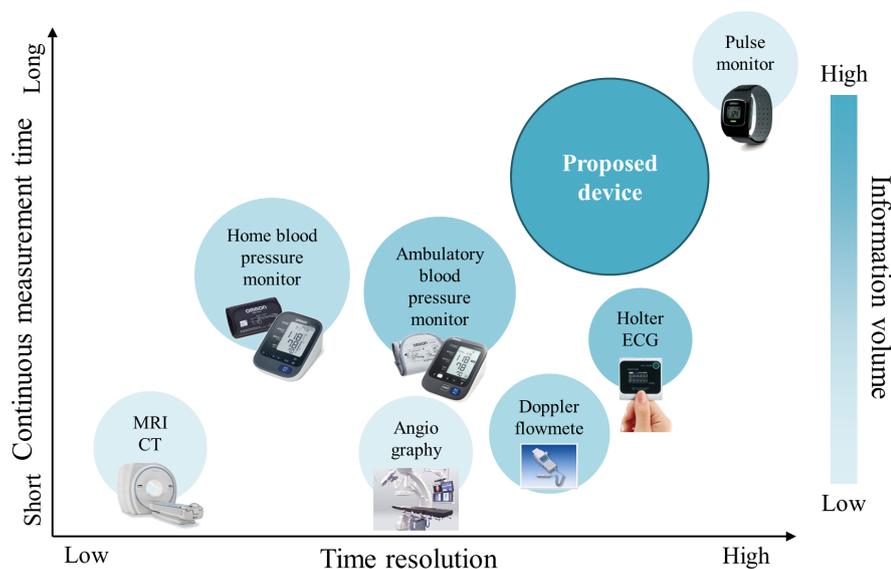


図 1.8 循環計測機器ロードマップ [21]-[26]

1.4 論文の構成

本論文では、心血管疾患の発症を予防するために、連続的かつ複合的に解析すべき血行動態情報を明らかにし、機器への要求事項を明確にした上で、機器の設計および評価について示す。本論文の構成は以下のとおりである。

1章では、従来の高血圧治療における課題について述べるとともに、最適な循環器医療の実現には生体情報の連続的かつ複合的な解析が必要であり、実現に向けて工学的な課題解決が必要不可欠であることを述べた。

2章では、人体の循環器について形態および機能について説明するとともに、循環システムを制御する血圧調整機構について詳細を述べる。さらに、この循環システムを破綻させる様々な疾患に対する現代医療と、循環器医療が抱える社会的課題についても議論する。

3章では、人体の循環システムを工学的な観点で捉え定式化し、医学的および工学的な両観点から、心血管疾患の予防に必要な生体情報について導き出す。また、従来の血圧測定技術について述べた上で、本研究で実現したい計測技術との差異を明確にし、本研究で最も重要となる血圧波形および血流速波形を一拍毎に計測可能とする手法として、トノメトリ法とドプラ法について示す。

4章では、本研究で提案する血行動態計測システムの概要について示し、血圧および血流速同時計測システムについてそれぞれ示す。さらに、得られた各波形

を解析し、血行動態を反映する指標である血管インピーダンス、全身の循環動態を反映する指標を算出する解析アルゴリズムについても示す。また、提案システムを構築する上での要求事項と課題についても議論する。

5章では、トノメトリ法による血圧計測とドプラ法による血流速計測が互いに干渉しないよう、トノメトリ法における圧力センサの最適押圧力をどのように決定すべきかを実験的に導き出す。さらに、導き出された最適押圧決定アルゴリズムを基に、提案システムによる種々の循環動態解析の実現可能性について、人体から得られた解析データと共に示す。

6章では、本研究で提案する循環動態解析システムによって、現在の循環器医療にどのように寄与できるかについて、結論と展望を述べる。

第2章

循環システム

循環システムの恒常性は、生命の根幹に関わる非常に重要な生体内制御機構の一つである。本章では、生体の循環器の形態的特徴とその機能について述べ、どのような循環制御が生体内で行われているか、特に血圧制御についても触れる。また、生体内の循環制御不良による疾患に対する現在の循環器医療について、特に高血圧診療について述べる。高血圧診療の計測技術基盤である聴診法およびオシロメトリック法による既存の血圧計測技術についても触れ、高血圧診療が持つ課題も含めて議論する。

2.1 循環器の解剖生理

生体の循環システムは、心臓、血管、血液で構成される。心臓はポンプとしての役割を持ち、全身の血管に血液を送り出す役割を担う。血管は末梢へ血液を送り届ける経路であると同時に、血管の収縮弛緩機能によって循環血液量を調整する役割を持ち、血液は全身の細胞に酸素や栄養素を運ぶ役割を持つ。

2.1.1 心臓の解剖生理

心臓の容積は体重 60 kg の成人で約 $260 \times 10^3 \sim 360 \times 10^3 \text{ mm}^3$ であり、収縮時には手の拳大程度になる。心臓は安静時においては1分間で60~80回拍動し、 $3000 \times 10^3 \sim 4000 \times 10^3 \text{ mm}^3$ の血液を拍出する。心臓の一回の収縮によって心臓から大動脈に拍出される血液量を一回拍出量 (Stroke volume) と呼び、1分間に心臓から拍出される血液量を心拍出量 (Cardiac output) と呼ぶ。

第2章 循環システム

心臓の構造を図2.1に示す。心臓は、血液を送り出す左心室（Left ventricle）および右心室（Right ventricle）と、循環血液を受け取る左心房（Left atrium）および右心房（Right atrium）の、大別して四つの部屋を有する。右心房と右心室の間には三尖弁（Tricuspid valve）、左心房と左心室の間には僧房弁（Mitral valve）と呼ばれる逆流防止機構が備わっており、左心室および右心室から大動脈および肺動脈へもそれぞれ大動脈弁（Aortic valve）と肺動脈弁（Pulmonary valve）が備わっている。

心臓は心房、心室の順で規則正しく収縮することで、心房へ流入した血液を心室そして血管へと運ぶことができる。心臓の規則的収縮は、刺激伝導系と呼ばれる特殊心筋群によって制御されている。刺激伝導系が自発的および律動的に局所的な筋興奮をつくり出すが、この興奮は他の心筋にも伝導され心臓全体の収縮を引き起こす。刺激伝導系が筋興奮を秩序だてて心臓全体に伝えることによって、心臓は心房、心室の順に収縮し、ポンプとして血液を全身に伝えることを可能にしている。

循環系には、図2.2に示すように体循環と肺循環の2系統が存在する。体循環は心臓の左心室から大動脈を経て体組織全体に血液を供給し、体組織の毛細血管において物質交換が行われる。物質交換によって代謝産物を受け取り、静脈を通して心臓の右心房へ還る。肺循環は、心臓の右心室から肺動脈を経て、肺毛細血管に血液を送る。肺毛細血管では血液の酸素化と二酸化炭素の除去が同時に行われ、肺静脈を経て左心室へ血液を還し、再び体循環となる。

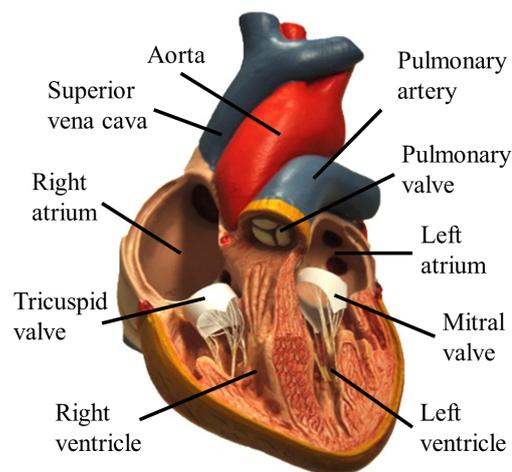


図 2.1 心臓の構造

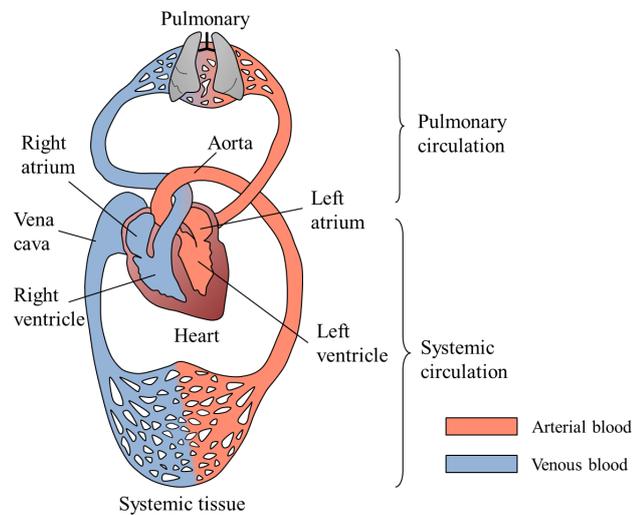


図 2.2 心臓による体循環と肺循環

2.1.2 血管の解剖生理

動脈を形成する壁は、図 2.3 に示すように内膜、中膜および外膜の 3 層構造を成している。内膜は主に血管壁を通過する物質や液体、ガス交換に関与している。中膜は弾性線維と平滑筋から成り、その伸縮性と弾力性のある特性から血液量の調整に関与し、外膜は血管を周囲と結びつけ、縦方向に並ぶ細胞と斜走する線維の格子を有する。また、全身の循環システムを構成する血管は、以下の五つに大別することができる。血管の大きさや血管壁の構造、血流量も血管によって異なる [27]。

大動脈（Aorta）および動脈（Artery）

大動脈は弾性型の動脈であって、明確な 3 層構造を持つ。心臓から遠く離れると大動脈は徐々に細くなり筋型の動脈となる。心臓から遠くなればなるほど中膜の弾性繊維網は減少し、平滑筋が増加するようになる。直径は 4~25 mm 程度、血圧は 100 mmHg 前後である。また、流速は約 400~900 mm/s である。動脈には、総頸動脈、鎖骨下動脈、大腿動脈、橈骨動脈などに加えて、心臓自身に血液を供給するための冠動脈などがある。

細動脈（Arteriole）

20~40 μm の直径を持つ毛細血管前動脈である。その中膜は規則的に輪状に配列する平滑筋細胞から形成される。ここでの血圧値は約 30 mmHg であり、流速

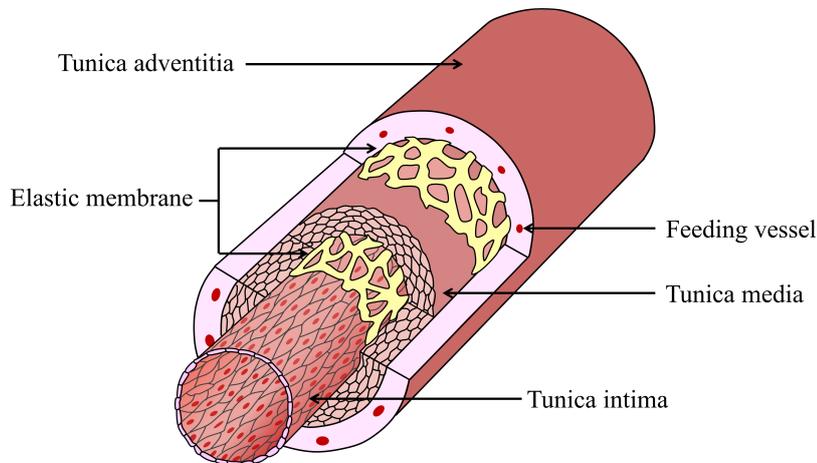


図 2.3 動脈の構造

は 2~100 mm/s 程度である。

毛細血管 (Capillary)

毛細血管は血液と組織間のガス交換および物質交換を行っており、血流が流れている状態では 5~15 μm の直径を持っている。血圧は 12~20 mmHg 程度に低下し、流速は 0.3 mm/s となる。

細静脈 (Venule)

毛細血管後静脈であり、不規則に筋細胞が分布するために、血管腔は狭くなったり広くなったりする。多くの器官では、この細動脈が湖状に拡大した血液貯蔵庫として働く。直径は約 20 μm で、血圧は 12~18 mmHg、流速は 1~3 mm/s 程度である。

大静脈 (Vena cava) および静脈 (Vein)

静脈壁には明確な 3 層構造が見られない場合が多い。また、小静脈および中静脈は数多くの弁を持っている。直径は 5~30 mm 程度あり、胸郭位置で血圧は 5 mmHg 程度となる。流速は約 50 mm/s である。

血管の機能として重要なことは、収縮および拡張することで、動脈圧を調整し、組織の血流量を変化させ、毛細管圧を調整および身体内での血液配分を行っていることである。血管径の収縮および拡張、すなわち血管径の変化は、主に血管壁中膜の平滑筋の活動によって生じるが、自律神経、代謝、血管内皮細胞が分泌する血管作動物質によって生じている [28]。血管径の収縮によって血液量が制限さ

れるのは血管インピーダンスが上昇するためであり、血管径の拡張によって血液量が増加するのは血管インピーダンスが減少するためである。

2.1.3 血液の解剖生理

血液の役割としては、体組織への酸素の供給と二酸化炭素の除去、糖・タンパク質などの代謝基質の供給、また不要代謝産物を除去するための輸送等が挙げられるが、その質量は体重の約8%を占め、細胞成分と血漿成分で構成される [29]。血液成分の概要は、図 2.4 に示す通りである。細胞成分は赤血球、白血球および血小板で構成されるが、大部分は赤血球であり、白血球と血小板は1%にも満たない。血漿は有機物と無機物（電解質）、そして水で構成される。有機物は、アルブミンなどの蛋白質、ブドウ糖に代表される糖質、脂質、ビタミンやホルモンなどの作用物質、そして尿酸やクレアチニンなどの老廃物である。

血液に含まれる細胞成分においても、赤血球は循環システムにおいて重要な役割を持つ。赤血球は核を持たない細胞であるが、その細胞成分の大部分をヘモグロビンと呼ばれる色素である。このヘモグロビンが酸素の運搬を行っている。また、二酸化炭素の運搬や血漿 pH の調整にも関与している。

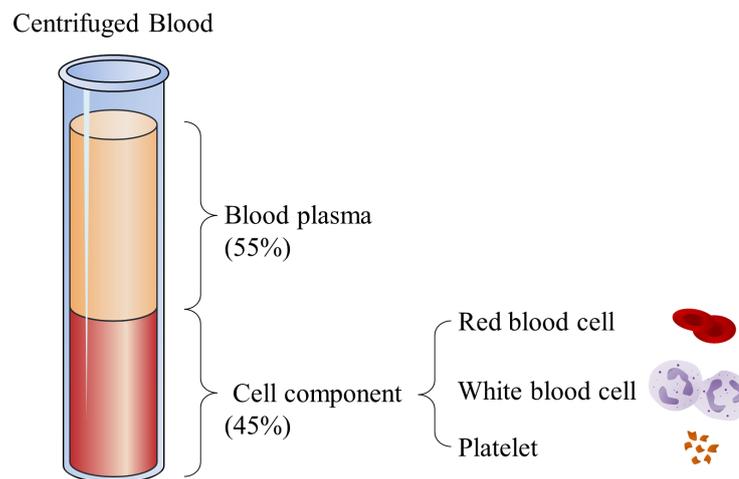


図 2.4 血液の構成 [30]

2.2 血圧と血流波形

血圧とは、動脈の内圧のことであり、心臓の拍動により動脈に拍出された血液によって動脈内に生じる。血圧は、血流量、動脈壁の硬さ、血管径（断面積）、血液密度などの多くの因子によって決定される [31]。また、臨床で用いられる血流には大別して血流量と血流速の2種類があり、それぞれ血管の断面積当たりに流れる血液の量および血液の流れる速度を指す。

血圧および血流は、波として中枢から末梢へ伝播する。生体内における心臓の拍動による波の伝播現象を、総称して脈波伝播という。脈波は、図 2.5 に示すように、血圧および血流速ともに中枢から末梢に伝播するにしたがって波形の形が変化していくことが知られている。血圧と血流の波形は同じ形ではないが、主な理由としては動脈が末梢に進むにしたがって細くなり、分岐を繰り返すために、動脈の様々な場所で波の反射が起こり中枢側に戻ってくるためである。分岐部からの反射波は、血圧波形では同位相、血流波形では逆位相で進行波に重畳するため、血圧波形と血流波形の違いが生まれる（図 2.6）。波の変形は、反射波の重なる時間が異なる、波の伝播にしたがって高周波成分が減衰して消失するなどの理由による [33]。本論文では、中枢から末梢側へ伝播する波と、末梢側から中枢側へ伝播する波について、それぞれ駆出波と反射波と呼ぶ。

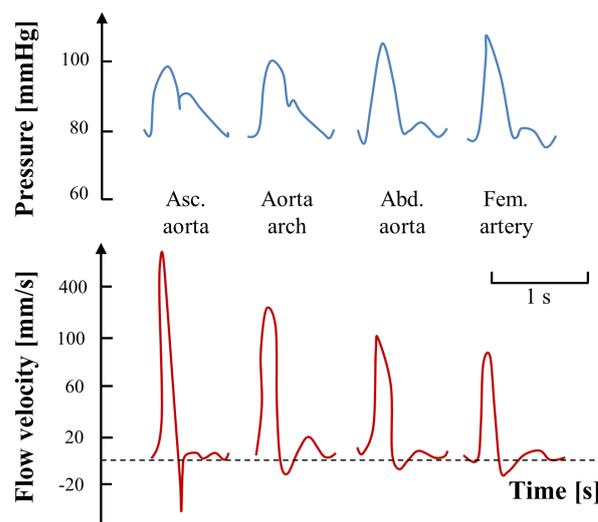


図 2.5 血圧と血流波形の動脈内伝播に伴う変化 [32]

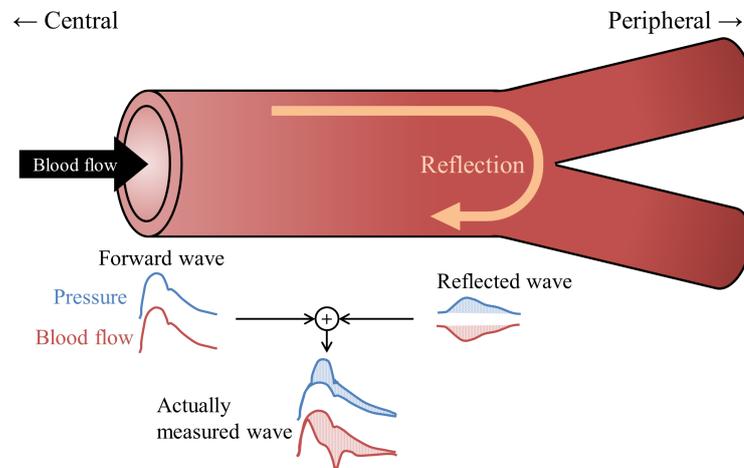


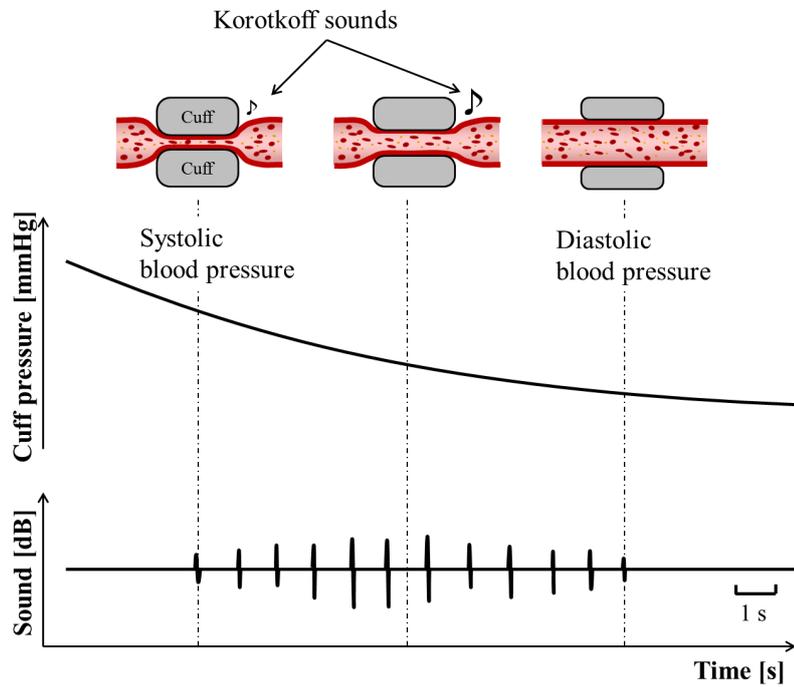
図 2.6 動脈内での脈波伝播と反射

2.3 現代の高血圧診療

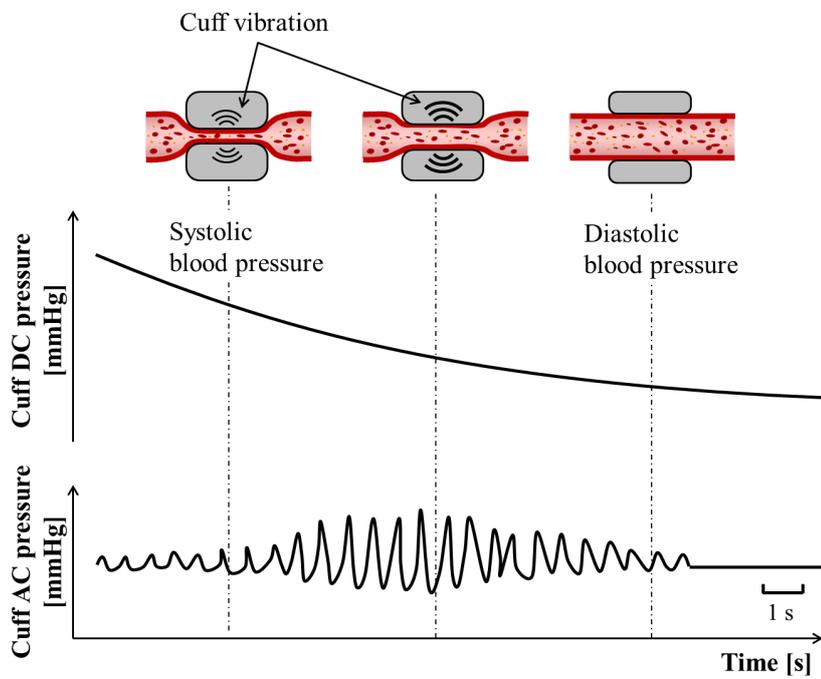
高血圧は、高血圧診療ガイドライン2014においては、診療室血圧ではなく、家庭血圧を優先して診断される。家庭血圧において、収縮期血圧135 mmHg以上または拡張期血圧90 mmHg以上と定義されている。高血圧は、心血管イベントまたは死亡のリスクが上昇することから、厳密な降圧治療による血圧管理が重要であることが指摘されている [35]。すなわち、高血圧診療の目的は、心血管イベントの発生を予防し、QoL (Quality of life) を低下させず、健康寿命を延伸するところにある。

2.3.1 診断のための血圧測定手法

高血圧の診断に用いられる血圧計を原理で大別すると、コロトコフ法とオシロメトリック法である。図2.7 (a)にコロトコフ法、図2.7 (b)にオシロメトリック法の計測原理を示す。コロトコフ法では、カフと呼ばれる空気袋を上腕に巻き、ポンプによって空気を送り込み動脈を圧迫および血流を遮断する。血流遮断後、カフの空気を徐々に大気解放するが、血液が再灌流する際に血管に血液が衝突することで、圧迫している血管付近で音が発生する（コロトコフ音）。コロトコフ音が聞こえ始めた際のカフ内圧力を収縮期血圧として判断する。カフの大気解放が進み、コロトコフ音が消失する時点のカフ圧力を拡張期血圧として判定する。



(a) コロトコフ法



(b) オシロメトリック法

図 2.7 高血圧診断における血圧測定手法 [36]

オシロメトリック法においても、カフを用いて動脈を圧迫および血流を遮断し、カフの大気解放を行いながら血圧測定を行う。オシロメトリック法では、再灌流時の動脈の振動をカフ圧力を計測する圧力センサで検出し、収縮期血圧として判断する。さらにカフの大気解放が進み、カフの振動が消失する時点の圧力を拡張期血圧として判定する [36]。カフの昇圧によって血流を遮断する必要があること、またカフの減圧速度が高すぎる場合には血圧測定誤差が発生するため、一回の測定には数十秒の時間を要することになる。

2.3.2 高血圧の診断方法

現在の高血圧の診断は、図 2.8 に示すように実施される。高血圧が発見される契機は、健康診断やその他検診で偶発的に発見される場合が多いが、現在では家庭血圧計の普及率の上昇に伴い、家庭血圧の自己測定によって医師に指摘あるいは自覚し、病院あるいは診療所で発見される場合も増えてきている。前述したように、家庭血圧は診察室血圧よりも優先される。理由は、家庭血圧は診察室血圧よりも、予後予測能すなわち予想される今後の健康状態の推測に優れることが従来研究により明らかとなっているためである [37]。

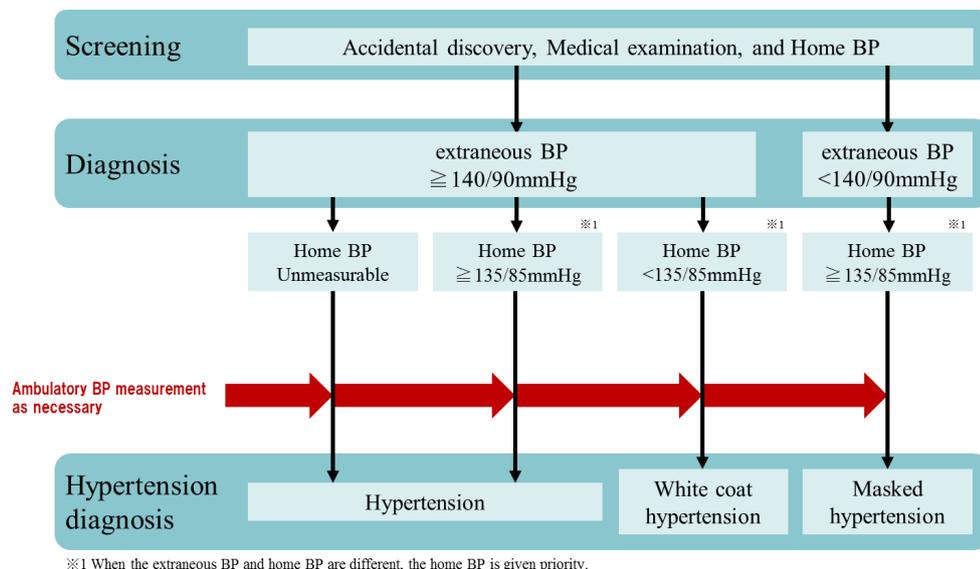


図 2.8 高血圧診断プロセス [37]

2.4 高血圧診療の課題

家庭血圧計の普及によって、日常生活における血圧計測が可能となり、病院でしか血圧計測が不可能であった時代から高血圧診療は大きな進展を遂げてきた。しかしながら、現代の高血圧診療においては多々課題が存在する。

高血圧診療ガイドラインでは降圧目標を設定し、厳格に血圧管理を行うことで予後改善を行うことが重要であるとされている。しかしながら、実際に高血圧患者の降圧目標を達成できている割合は、30~40%以下であると報告されており、さらには糖尿病あるいは腎障害合併の例においては、2割以下であるとの報告がある。降圧目標を達成することが、心血管イベントの発症リスクや予後改善に重要であるとするのであれば、降圧目標の達成率が低いことは深刻な課題であると考えられる [38]。

高血圧診療を一つの制御系として捉えた場合、降圧目標が達成できない原因は、循環システムへの治療が悪い、あるいは循環システムに対する診断が正しく行われていない、のいずれかである。但し、適切な治療を行うためには循環システムの状態を正しく計測することが大前提であり、患者の循環システムの状態を正しく把握できていないことが要因の一つとして考えられる。現在の家庭血圧計は据え置き型の機器であり、一日に一回あるいは数回の計測が行われる。しかしながら、実際の血圧は図 1.5 に示したように一拍毎に変動する。

覚醒反応や食事における塩分摂取、喫煙や情動的ストレスなど、様々な要因によって血圧は変動する。既存の家庭血圧計では、前述したように一日に約十万回の血圧変動に対し、一日に一回あるいは数回の計測のみである。既存の家庭血圧計は長期的な血圧レベルの把握には非常に有効であり、この血圧計測によって約3割から4割の高血圧患者は降圧治療が良好に行われているが、それ以外の患者においては、循環システムの生体内制御を正しく判断できておらず、正しい治療が選択できていない症例が多々あるのではないかと推察される。

また、上記推察を裏付ける研究が多くある。血圧は一拍毎に変動していることを述べてきたが、血圧の変動が心血管イベントの発症リスクとなることが近年報告されている。Ohkuboらは、542例の一般住民に対して ABPM (Ambulatory blood pressure monitoring) と呼ばれる、24時間自動血圧計を体に装着し、15分や30分間隔で血圧を測定する実験を行い、夜間血圧変動パターンを4群に分け心血管イベントのリスクを評価した [39]。ABPMで測定された収縮期血圧および拡張期血圧の平均値が、135 mmHg未滿および80 mmHg未滿の場合は正常血圧、

以上の場合が高血圧とし，日中の血圧平均値と比較して夜間の血圧が10%を超えて下がる場合を正常として Dipper，下がらない場合を Non-dipper として分類した評価結果を図 2.9 に示す．本結果から，血圧の平均値が高血圧でない場合であっても，異常な血圧変動は健常者の2倍以上の心血管イベントリスク，すなわち高血圧と同等のリスクが存在することが明らかになっている．さらに高血圧かつ異常な血圧変動の場合，健常者の5倍以上のリスクがあることが示されている．さらに，Rothwell らは，受診毎の血圧変動として，収縮期血圧の最大到達値と脳卒中の発症リスクについて調査した．図 2.10 に，一過性脳虚血発作の既往歴のある患者と降圧治療中の患者におけるコホート試験を解析し，受診毎の収縮期血圧の最大到達値と脳卒中発症リスクとの関連性を示す．解析結果は，受診毎の収縮期血圧の最大到達値が，収縮期血圧の平均値とは独立した脳卒中の強い予測因子であることを示している [40]．さらに Rothwell らは，高血圧治療で使用される Ca 拮抗薬とベータ遮断薬では，血圧変動に与える影響が異なる可能性を示しており，血圧変動を是正する降圧薬の適切な選択の必要性について言及している．

以上のように，従来の自動血圧計を用いて15分や30分間隔，あるいは受診毎の血圧を測定することによって，血圧変動と心血管イベントの関係が明らかになっている．現状では，オシロメトリック法を用いた自動血圧計が血圧変動と心血管イベントリスクの関係を解析できる最も適切な計測機器であると言えるが，前述したように，実際には一拍毎に変動する血圧を捉えることができれば，これまで検出することができなかつた新しいリスクを捉えることができると考えられる．

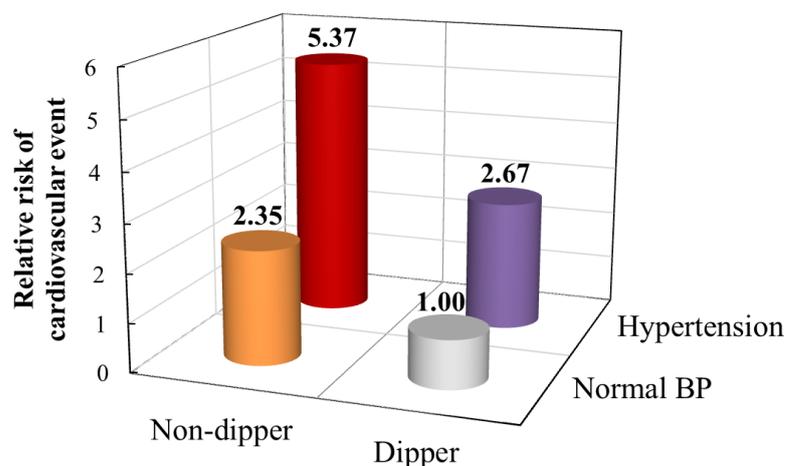


図 2.9 夜間血圧変動パターンと心血管イベントリスクの関係 [39]

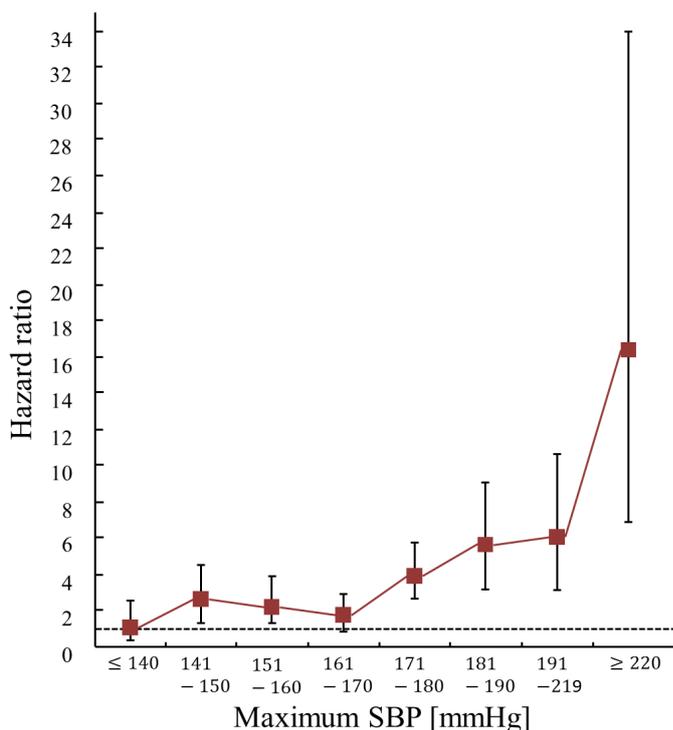


図 2.10 収縮期血圧の最大到達値と脳卒中発症リスク [40]

収縮期血圧の最大到達点と心血管イベントリスクには強い相関があるが，測定間隔が最短でも数分，数十分，あるいは数時間である従来の自動血圧計では，捉えきれない収縮期血圧の最大到達点が多く存在することは容易に想像できる。

以上を踏まえ，循環システムの制御を正しく把握するため，従来の自動血圧計では捉えきれない心血管イベントリスクを正しく把握するために，一拍毎に変動する血圧を一拍毎かつ長時間捉えることができる計測技術の開発が望まれている。さらに，降圧治療においては様々な治療薬が開発されているが，治療薬によって作用機序が異なるため，何を原因として高血圧が発生しているか，あるいは異常な血圧変動が生じているかを正しく把握する必要がある。血圧が，血流の増加によって変動しているか，あるいは血管インピーダンスの増加によって変動しているか，種々の血行動態を複合的に計測および解析できれば，従来技術より詳細に循環システムの制御状態を把握することが可能になると考えられる。計測機器への要求事項，計測する指標については，次章で詳細を述べる。

第3章

圧力と流れの計測技術

生体を一つのシステムとして工学的に解析することは、生体の種々の現象や活動のメカニズムを理解することに役立つ。本章では、循環システムにおいて血圧が血流や血管インピーダンスによって決まることを医学的ではなく工学的な観点で捉えるため定式化し、工学的および医学的両観点から、心血管イベントの予防に必要な生体情報について考察する。また、血圧波形や血流速波形を用いて種々の血行動態指標を算出できることを示す。さらに、現在の高血圧診療における課題を解決するための、種々の工学的計測技術について紹介し、手法としての課題を明確にする。最後に、本研究で構築する計測システムへの要件について纏める。

3.1 血管内流れの定式化

本節では、血管内の流れを定式化し、血圧と血流の関係を導出する。断面積の一様である血管内の層流の速度分布は理論的に求めることができる。流体力学においては、レイノルズ数が2100を限界値として層流または乱流と分けることができるが、生体内においては、上行大動脈を除いての大半の血管ではレイノルズ数は2100未満の層流状態で流れているため、以下では血液が層流状態である仮定のもとで記述する [41]。血液の流れの中に、図3.1のような円筒を考える。

円筒の半径を r 、長さを Δx 、圧力を P 、せん断応力を τ とすると、力のつり合いは式 (3.1) で表される [42]。

$$P\pi r^2 - \left(P + \frac{dP}{dx}\Delta x \right) \pi r^2 - 2\pi r\Delta x\tau = 0 \quad (3.1)$$

したがって、

$$\tau = -\frac{dP}{dx} \frac{r}{2} \quad (3.2)$$

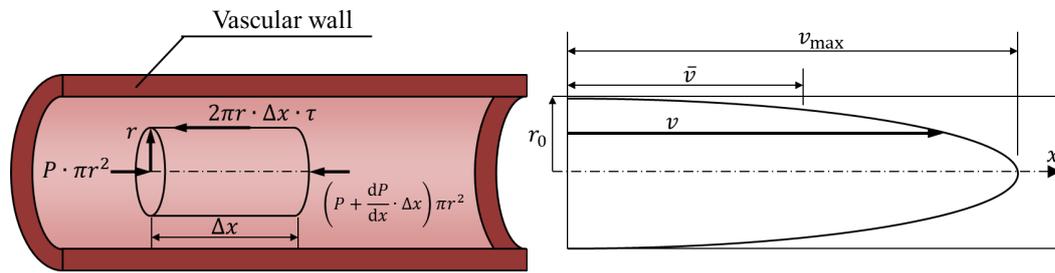


図 3.1 血管内流れのモデル [42]

となる。圧力勾配 dP/dx は一定であるので、せん断応力は r に比例する。層流の場合には、ニュートンの粘性法則より、半径 r における流速を v とすれば式 (3.3) が成り立つ。 μ は粘性係数である。

$$\tau = -\mu \frac{dv}{dr} \quad (3.3)$$

したがって、式 (3.2) は、

$$\frac{dv}{dr} = \frac{1}{\mu} \frac{dP}{dx} \frac{r}{2} \quad (3.4)$$

となる。式 (3.4) を r について積分すると、

$$\begin{aligned} \int \frac{dv}{dr} \cdot dr &= \frac{1}{2\mu} \frac{dP}{dx} \int r \cdot dr \\ v &= \frac{1}{4\mu} \frac{dP}{dx} r^2 + C \end{aligned} \quad (3.5)$$

となる。層流においては血管壁、すなわち $r = r_0$ においては $v = 0$ であるから、

$$C = -\frac{1}{4\mu} \frac{dP}{dx} r_0^2 \quad (3.6)$$

である。したがって、

$$\begin{aligned} v &= \frac{1}{4\mu} \frac{dP}{dx} r^2 - \frac{1}{4\mu} \frac{dP}{dx} r_0^2 \\ &= -\frac{1}{4\mu} \frac{dP}{dx} (r_0^2 - r^2) \end{aligned} \quad (3.7)$$

と記述できる。また、血流量 Q は速度を断面積について積分することで求めるこ

とができる。

$$\begin{aligned}
 Q &= \int_0^{r_0} v \cdot 2\pi r \cdot dr \\
 &= -\frac{dP}{dx} \frac{\pi}{2\mu} \int_0^{r_0} (r_0^2 r - r^3) \cdot dr \\
 &= -\frac{dP}{dx} \frac{\pi r_0^4}{8\mu}
 \end{aligned} \tag{3.8}$$

式 (3.8) において, L を血管長, d を血管内径とすると,

$$-\frac{dP}{dx} = \frac{\Delta P}{L} \tag{3.9}$$

$$2r_0 = d \tag{3.10}$$

であるので, 式 (3.8) は,

$$Q = \frac{\Delta P \pi d^4}{128\mu L} \tag{3.11}$$

となる。したがって, 血管における任意の断面での血圧 P は, 式 (3.12) および式 (3.13) で記述できる。

$$P = \frac{128\mu L}{\pi d^4} Q \tag{3.12}$$

$$= \frac{8\pi\mu L}{A^2} Q \tag{3.13}$$

A は断面積である。また, 血管内の平均血流速 \bar{v} は,

$$\bar{v} = \frac{Q}{(\pi d^2/4)} \tag{3.14}$$

と表すことができるため, 式 (3.12) および式 (3.13) はそれぞれ式 (3.15) および式 (3.16) のようにも記述できる。

$$P = \frac{32\mu L}{d^2} \bar{v} \tag{3.15}$$

$$= \frac{8\pi\mu L}{A} \bar{v} \tag{3.16}$$

一般的に式 (3.12)～式 (3.16) は, ハーゲン・ポアズイユの法則と呼ばれる。この法則は, 流体力学においても電気回路におけるオームの法則と同様の現象が成り立つことを示している。ハーゲンポアズイユの法則を物理的に解釈すると, 図 1.6 に示した場合と同様に, 血圧が血流あるいは血流速と血管のインピーダンスによっ

て決定されることがわかる。また、血管のインピーダンスを決定するのは血管径と血液密度である。

2章でも説明した通りであるが、現在の高血圧治療における課題を解決するためには、随時変動する血圧 P を日常的に計測できる機器が必要である。また、図 1.6 で示した通り、血圧は血流あるいは血流速と血管インピーダンスによって決定されることから、これらの血行動態指標を同時に計測することができれば、血圧変動の要因を詳細に解析することが可能となる。血圧波形と血流波形を計測することができれば、血管インピーダンスに加えて循環動態指標を解析することが可能であることを次節より説明する。

3.2 血管のインピーダンス解析

前述したように、計測された血圧および血流波形は、駆出によって生じた駆出波と、末梢における血管分岐や血管径によって生じる反射波が重畳したものである [43][44]。実際に観測される血圧および血流量を P , Q , それぞれの駆出成分を P_+ , Q_+ , 反射成分を P_- , Q_- とすると、式 (3.17) および式 (3.18) のように記述できる。

$$P = P_+ + P_- \quad (3.17)$$

$$Q = Q_+ + Q_- \quad (3.18)$$

さらに、血圧と血流の関係は、血管インピーダンス Z_c を用いて式 (3.19) および式 (3.20) のように記述できる。

$$P_+ = Z_c Q_+ \quad (3.19)$$

$$P_- = -Z_c Q_- \quad (3.20)$$

式 (3.20) は、血圧は同位相で反射し、血流は逆位相で反射する特性を表している。式 (3.19) および式 (3.20) を式 (3.17) に代入し、式 (3.17) と式 (3.18) を連立方程式として解くと、血管インピーダンスを乗ずると圧力と同次元で比較できることになり、式 (3.21) に示す通りその半分は圧力、半分は血流の反射となる (図 3.2)。

$$\begin{aligned} P_- - Z_c Q_- &= 2P_- \\ &= -2Z_c Q_- \end{aligned} \quad (3.21)$$

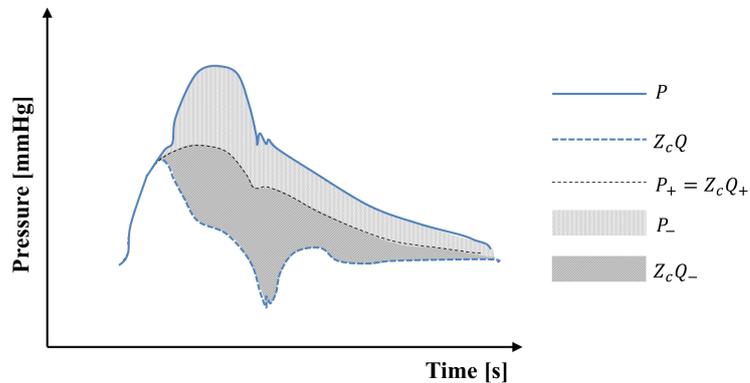


図 3.2 血圧と血流と血管インピーダンスの関係

すなわち，血管インピーダンス Z_c が既知であれば，観測した血圧 P と血流量 Q より，反射成分を求めることが可能となる．

$$P_- = \frac{P - Z_c Q}{2} \quad (3.22)$$

$$Q_- = \frac{P + Z_c Q}{2Z_c} \quad (3.23)$$

また，式 (3.17) および式 (3.18) に，式 (3.22) および式 (3.23) を代入することで，駆出成分を求めることができる．

$$P_+ = \frac{P + Z_c Q}{2} \quad (3.24)$$

$$Q_+ = \frac{P - Z_c Q}{2Z_c} \quad (3.25)$$

血管インピーダンス Z_c は，血液密度 ρ ，局所的な脈波伝播速度 c および断面積 A を用いて，式 (3.26) で表すことができる [45]．

$$\begin{aligned} Z_c &= \frac{dP}{dQ} \\ &= \frac{\rho c}{A} \end{aligned} \quad (3.26)$$

一方で，上述した内容は，血圧と血流量での記述であったが，非侵襲的に血流量の波形を得ることは非常に困難であるため，計測が容易である血流速を用いることが出来れば，解析が可能となり有用な指標となる．血流速を用いると，式 (3.26) は式 (3.27) と表すことができる．

$$\begin{aligned} Z'_c &= \frac{dP}{dv} \\ &= \rho c \end{aligned} \quad (3.27)$$

式(3.27)において、 $Z'_c = Z_c A$ である。したがって、血流速を用いた解析においても、血管インピーダンスに関連したパラメータの算出が可能であり、実際には、血流量 Q を血流速 v と置き換えても同様にして駆出および反射成分の解析が可能である。

3.3 循環動態指標 Wave intensity

臨床において、血圧と血流速を用いた循環動態指標として、Wave intensity がある [46][47]。Wave intensity は上述した駆出波と反射波の概念を用いて算出される指標である。Wave intensity では、計測された血圧 P と血流速 v のそれぞれの変化量 ΔP 、 Δv を用いて計算が行われる [48]。

$$WI_{\pm} = \Delta P_{\pm} \Delta v_{\pm} \quad (3.28)$$

$$\Delta P_{\pm} = \frac{\Delta P \pm \rho c \Delta v}{2} \quad (3.29)$$

$$\Delta v_{\pm} = \frac{\Delta v \pm \frac{\Delta P}{\rho c}}{2} \quad (3.30)$$

従来研究においては、図 3.3 に示すような頸動脈、上腕動脈、および橈骨動脈で血圧、血流を計測し、Wave intensity を計算した例が示されている [48]。図 3.3 に記載がある S 波、R 波、D 波、X 波は、心電図における特徴点名とは異なるものである。上述してきた血圧および血流の駆出波および反射波の伝播特性により、 WI_+ は駆出波によって引き起こされた血圧および血流速度のエネルギーに相当し、図 3.3 における S 波および D 波がこれに該当する。 WI_- が反射波のエネルギーであることが容易に理解できるが、図 3.3 における R 波がこれに該当する。Zambanini らによれば、図 3.3 における S 波および D 波は左心室によってつくられるため中枢で末梢よりも大きくなり、R 波は S 波の反射成分であり末梢であるほど S 波に対する R 波の割合は大きくなる。X 波については末梢ほど大きく観測されることがわかっているが、臨床的な意義は未だわかっておらず研究が続けられている [48]。

以上のように、血圧波形および血流波形を得ることが出来れば、血管インピーダンスや Wave intensity 解析のような循環動態解析が可能になる。例えば橈骨動脈で Wave intensity を解析する場合、S 波は進行波のエネルギーの指標であるか

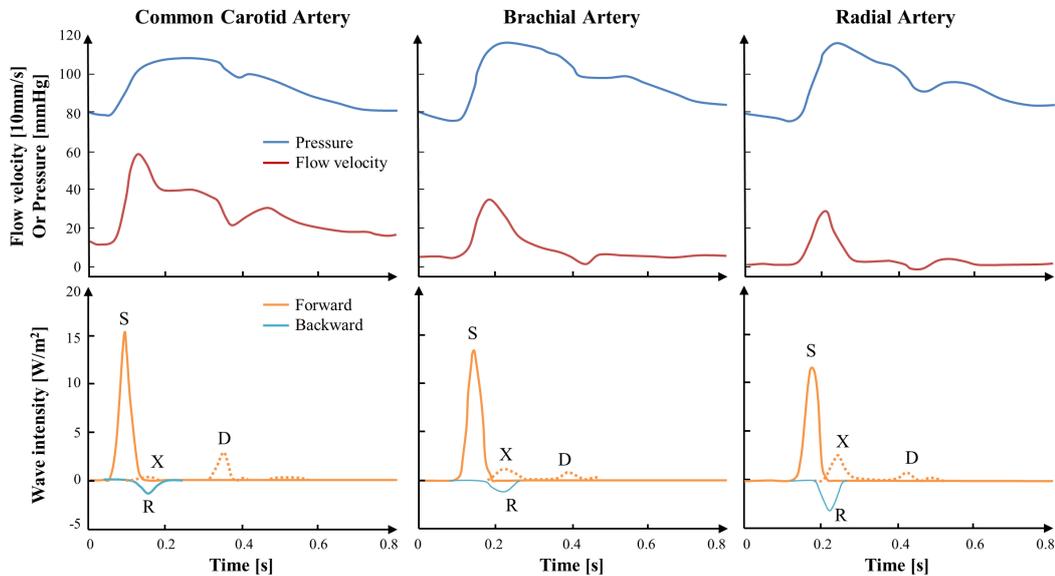


図 3.3 頸動脈・大腿動脈・橈骨動脈の血圧・血流・Wave intensity[48]

ら、手首から中枢側すなわち心機能を反映する指標に、また R 波は手首から末梢側すなわち毛細血管の状態を反映する指標となると解釈できる。

従来、Wave intensity 解析などは主に侵襲的な手法、あるいは非侵襲であっても大型の装置で計測された血圧および血流波形が用いられてきたが、手首だけで容易に計測が可能な小型デバイスを開発することができれば計測の自動化が可能となり、睡眠時や日常生活時の循環動態を解析することが可能になると考えられる。非侵襲で血圧波形を計測する手法としてはトノメトリ法、血流速波形を計測する手法としてはドプラ法が最も確立された手法であるが、両手法を同時に適用するための条件、例えば最適なセンサ位置や測定アルゴリズムなどは確立されていない。次節より、両手法を同時に適用するための課題を明確にし、抽出された課題を解決する手法について提案を行う。

3.4 血圧の連続測定技術

従来の家庭血圧計による、一日に一回あるいは数回の血圧計測に課題があると認識し、長時間に渡って血圧を計測するための研究開発が進められてきた。本節では、血圧を一拍毎に計測するための計測技術について紹介し、各計測技術の課題についても述べる。

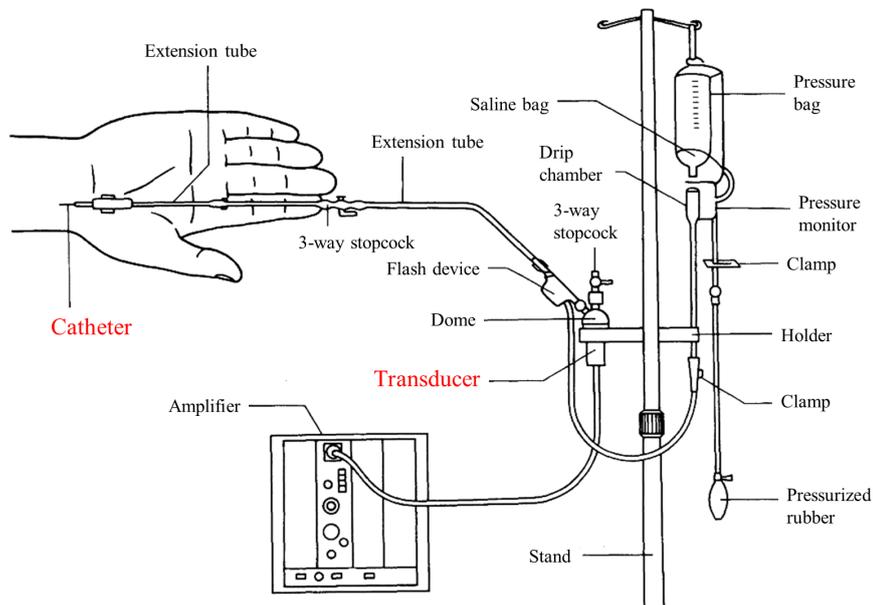


図 3.4 観血式血圧計 ([49] より参照・改編)

3.4.1 観血式血圧計

観血式血圧計の概略を図 3.4 に示す。手術室や病院内でのみ用いられる本手法は、カテーテルと呼ばれる細い管を動脈内に挿入し、カテーテルの先端あるいは体外に圧力センサが取り付けられており、血圧を直接的に観測することができる。臨床においては、観血式血圧計の圧力センサを血圧トランスデューサと呼ばれる。動脈血液の圧力を直接計測することから観血式と呼ばれ、家庭血圧計含めその他手法は全て非観血式血圧計と分類される。カテーテルは、頸動脈、大腿動脈、橈骨動脈など、計測したい血管や目的に合わせて挿入する血管が選択される。

血圧トランスデューサは、カテーテルやビニール管を通して伝達された血圧を受圧膜と呼ばれる金属膜を押し、受圧膜の先に設置されたストレインゲージと呼ばれるセンサ部を変形させる。センサ部には、金属抵抗ストレインゲージ、半導体ストレインゲージ、あるいは静電容量ストレインゲージを利用したものがある [50]。

本手法の最も大きな利点は、血圧を直接計測でき、さらに一拍毎に連続して計測できることにある。すなわち、観血式血圧計で計測される血圧が真値である。また、動脈へカテーテルを留置している時間は継続して血圧波形を得ることができる。しかしながら、動脈に穿刺しカテーテルを挿入する必要があるため、人体

に対して侵襲的であり感染症などのリスクが大きいこと、医師が侵襲的な手術を行う必要があり病院内のみでの計測技術であることから、日常的に計測する手法として当然適応できない。

3.4.2 脈波伝播時間による血圧推定

近年、多く研究されている血圧推定手法として、脈波伝播時間（PTT：Pulse transit time）を利用したものがある。脈波伝播速度 c と脈波が伝播する血管長 L を用いて、脈波伝播時間 t_{PTT} は式 (3.31) で表される。

$$t_{\text{PTT}} = \frac{L}{c} \quad (3.31)$$

また、脈波伝播速度は式 (3.32) で表すことができる [51]。

$$c^2 = \frac{A}{\rho} \frac{dP}{dA} \quad (3.32)$$

一方で、血管径 r と血圧 P は、血管の硬さを表すスティフネスパラメータ β を用いて式 (3.33) で記述できる。

$$\ln \frac{P}{P_0} = \frac{\beta(r - r_0)}{r_0} \quad (3.33)$$

式 (3.33) を変形すると、

$$\frac{dP}{dA} = \frac{\beta P}{2A} \quad (3.34)$$

を得ることができる。式 (3.32) と式 (3.34) より、

$$c^2 = \frac{\beta P}{2\rho} \quad (3.35)$$

が得られる。さらに、式 (3.31) と式 (3.35) より、血圧と脈波伝播時間の関係が得られる。

$$P = \frac{2\rho L^2}{\beta t_{\text{PTT}}^2} \quad (3.36)$$

脈波伝播時間を計測し、式 (3.36) の血圧と脈波伝播時間の関係を利用して推定が行われる。

脈波伝播時間の計測は、心電図（ECG：Electrocardiogram）と末梢で計測される光電容積脈波（PPG：Photoplethysmogram）を用いる手法が最もよく用いら

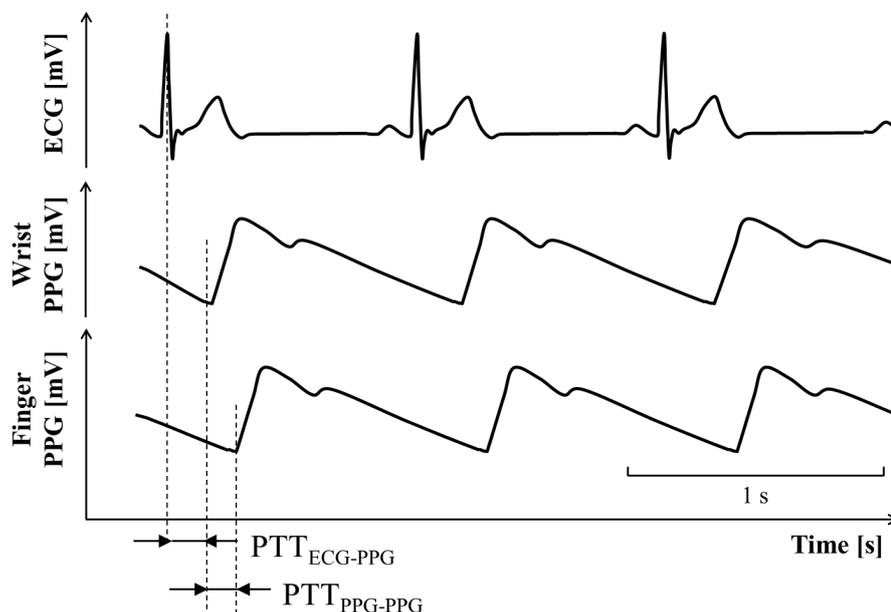


図 3.5 脈波伝播時間による血圧推定

れている [52]. 図 3.5 に示すように、計測された心電図と例えば手首で計測された光電容積脈波から、脈波伝播時間が算出される. 心電図は心臓の電気的活動を記録しており、波形の各部が心房の収縮、心室の収縮、心室の拡張などを引き起こす心筋細胞の電気的狀態を示しており、心室の心筋細胞が収縮し血液が血管へ送り出される. すなわち、心室の脱分極の時点から、末梢に脈波が到着するまでの時間を脈波伝播時間として算出し、血圧の推定を行う. また、手首で計測される光電容積脈波と、手指で計測される光電容積脈波から脈波伝播時間を算出する研究なども多く行われている. 脈波の計測には光電式が最も良く用いられているが、磁気を用いる手法 [53] や、電磁波パルスを用いる手法 [54] などもある.

脈波伝播時間を用いた血圧推定の利点は、カフによる圧迫が必要ないことである. 心電図を計測する場合は電極を貼り付けなければならないため装着の煩わしさを使用者に与えてしまうが、光電容積脈波のみで脈波伝播時間を計測する場合、手首装着型や指輪型など日常での計測を実現できる可能性が高い. しかしながら、脈波伝播時間から血圧を算出する上では、いくつかの課題がある.

心電図においては、心室の脱分極が生じてから心筋細胞が機械的に収縮し、血液を送り出すまでの時間は常に一定ではなく、自律神経系などの影響を受けて変動することがわかっている. さらに末梢での容積脈波の計測においては、動脈か

ら動脈への脈波伝播と、動脈から毛細血管への脈波伝播では全く速度が異なり、特に毛細血管は血圧調整機能による血管の収縮および拡張によって、脈波伝播速度が変化してしまう。すなわち、血圧推定における上記の誤差要因によって、血圧の推定精度が著しく低下する課題がある。

血圧を直接計測する手法ではなく、式(3.36)の血圧と脈波伝播速度の相関関係を利用するため、収縮期血圧、拡張期血圧、平均血圧と区別して血圧算出することができない。高血圧診療においては、各々の血圧値が臨床的に非常に重要であることから、本手法の大きな課題の一つである。また、上記と同様の理由から、血圧波形を得ることができないことは課題といえる。前述したように、血圧波形と血流速波形を用いることで、血管インピーダンスや循環動態指標である Wave intensity を解析することが可能であるが、本手法では血圧波形を得ることができない。

3.4.3 トノメトリ法による血圧計測

トノメトリ法による血圧計測の概略を図3.6に示す。トノメトリ法では血管を圧力センサで圧扁することで圧脈波を計測し血圧を決定する。圧脈波から血圧を決定する上では、血管の力学的平衡を考慮し、血管壁の張力の影響を限りなく小さくして圧脈波を計測する必要がある。管の厚さが一様な円管系とみなし得る限りにおいては、壁の厚さの程度、血管の走行、拍動の有無に関わりなく、ラプラスの法則に血管壁の厚みを考慮に入れた式(3.37)で血管の力学的平衡を表すことができる[55]。

$$T = Pr_{ci} - P_{co}r_o \quad (3.37)$$

T は血管壁の単位長あたりの周方向への張力、 P は血管内圧すなわち血圧、 P_o は外圧、 r_{ci} は血管内壁の曲率半径、 r_{co} は血管外壁の曲率半径である。式(3.37)は、以下のように変形することができる。

$$P = \frac{r_{co}}{r_{ci}}P_o + \frac{1}{r_{ci}}T \quad (3.38)$$

図3.6に示すように血管を押圧し、押圧面において血管が圧扁されている条件下では、 $r_{ci} \simeq r_{co}$ となり、さらに、 $r_{ci} \rightarrow \infty$ と考えることができるため、式(3.39)のように近似できる。

$$P \simeq P_o \quad (3.39)$$

すなわち、血管を皮膚上から適切に押圧し圧扁することができれば、血管壁の周方向張力の影響を受けず、非侵襲かつ連続的に圧脈波を取得でき、この壁張力の影響を受けていないときの圧脈波は、血圧と等しくなる。この最適な押圧状態をトノメトリ状態と呼ぶ。しかしながら実際には、皮膚と血管の間に存在する組織で圧力損失が生じ、圧脈波と血圧が等しくならない場合もあり、この場合は補正が必要となる。また、トノメトリ法による圧脈波測定においては、血管の位置を正確に把握し、押圧面の血管壁を平らに潰すことができるかが重要となる。種々の動脈の中でも、橈骨動脈は皮膚下浅部に位置するため血管位置を把握しやすく、動脈背部に骨が存在するため橈骨動脈を押圧した際に深部方向に血管が移動してしまう可能性が低いため、トノメトリ法を適用するに当たり最適な部位であると考えられる。

トノメトリ法において、圧力センサを血管に対して最適に押圧することができれば、観血式血圧計と同等の血圧波形を得ることができる。さらに、圧力センサの最適押圧力を保持すれば、連続して長時間の血圧計測が可能となる。一方で、課題としてトノメトリ法による血圧計測については、JENTOWと呼ばれる日本コーリン社のみ実現がされているものの、据え置き型の大型機器である。したがって、トノメトリ式血圧計の小型化が大きな課題である [56][57]。

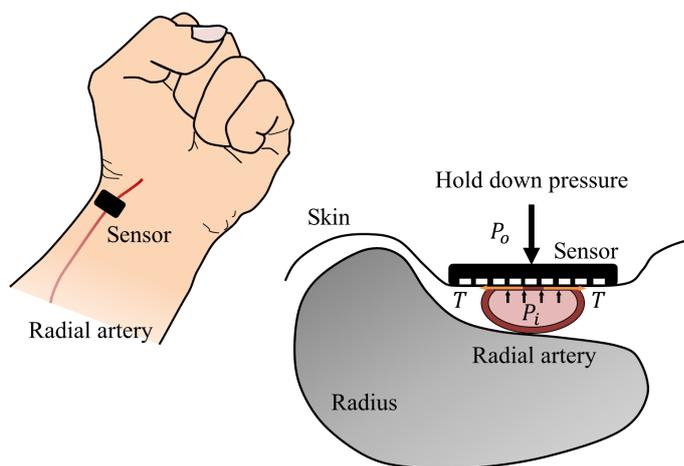


図 3.6 トノメトリ法の原理

3.5 血流速の連続測定技術

日常的に血流速を計測するための研究開発は、血圧計測と比較すると多く行われてきていない。理由としては、血流速単体での診療への有用性が具体的に明らかにされていないことにあると考えられる。しかしながら、前述したように血圧波形と血流波形を用いることで、高血圧診療に大きな貢献が可能である。本節では、血流を計測する技術と課題について述べる。

3.5.1 超音波ドプラ法による血流速計測

超音波ドプラ法は、血流速の計測技術の中で最も確立されていると言える。血液は血球を含むため、超音波を皮膚を介して血液に送波すると、血球から超音波が反射される。血球が動いている場合、反射された超音波の周波数は血球の動く速度に比例して変化を受けることとなり、この現象をドプラ効果と呼ぶ。送信波に対して反射波の周波数がどれだけ変化したかを計測すれば、血球の速度、すなわち血流速度を知ることができる。ドプラ効果を利用した血流速計測には、連続波ドプラ法やパルスドプラ法などがある。本論文では、超音波ドプラと記載した場合には連続波ドプラを意味する。図 3.7 に超音波ドプラ法の原理を示す。送信する超音波の周波数を f_s 、受信する超音波の周波数を f_o 、血液中の音速を a 、血球の速度を v とすると、式 (3.40) の関係が成立する [66]。

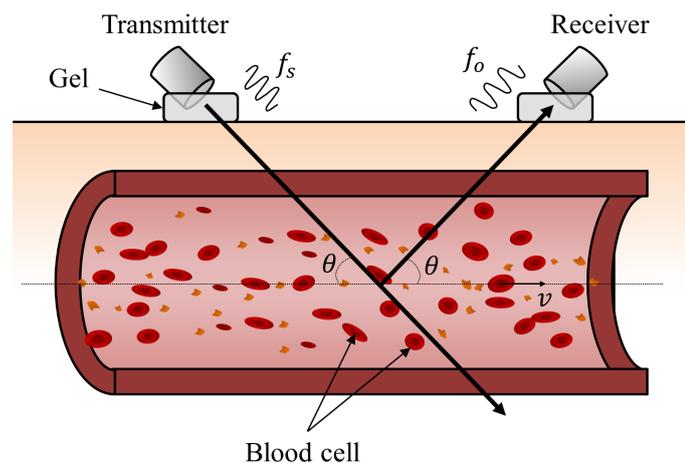


図 3.7 超音波ドプラ法の原理

$$v = \frac{a}{2\cos\theta} \frac{f_o - f_s}{f_s} \quad (3.40)$$

式(3.40)に示したように，送信信号と受信信号の周波数の差から，血流速を計測することが可能である．超音波を発生させるためには物質を機械的に振動させることによって簡単に発生させることが可能であり，一般的には電界を印加すると機械的ひずみが生じる逆圧電効果を利用したものが多く，受信側では機械的ひずみによって起電力が発生する圧電効果を利用したものが多く [58]．

超音波ドプラ法を用いることで，血流速を連続して測定することが可能であり，さらに既に小型化が進んでおり，ハンディタイプの血流計なども既に商品化されており，超音波技術を用いた機器のウェアラブル化の研究も進められている．ウェアラブル化に向けては，超音波ドプラ法ではゲルが必要となる点が挙げられるが，ゲルではなくシリコンゴムなどを用いる手法も提案されており，小型化に向けての課題解決は容易であると考えられる [59]．

3.5.2 レーザドプラ法による血流速計測

レーザドプラ法は古くから用いられている血流速計測の手法であり，近年では非侵襲的な手法を中心として広く研究が行われている [60]-[62]．レーザ光を生体に照射すると，照射された光は皮下組織で散乱し，一部は生体外に散乱光として戻ってくる．散乱光の一部は，超音波ドプラ法と同様にして，組織中の血液すなわち赤血球の動きによってドプラシフトを生じるが，ドプラシフトを起こした光とドプラシフトを起こしていない光の干渉によって，生体外部に戻ってきた反射波には強度変調が生じる (図 3.8)．この強度変調は，血流速度に応じて生じ，反射光の観測によって血流速度を推定することが可能になる．

しかしながら，従来の研究は皮膚浅部に存在する毛細血管等の微小循環の血流計測が行われており，橈骨動脈のような深い血管での計測は実現されていない．橈骨動脈での非侵襲レーザドプラ計測に関する研究が行われていない原因としては，レーザ光が深部まで到達しない，あるいは血管壁を透過させるのが難しいと考えられているからである．レーザ光を皮下 5~10 mm 程度に存在する橈骨動脈壁を透過させ，さらに血流情報を含んだ反射光を SN 比が良好な状態で受光するためには，レーザダイオードへ供給する電流を増加させる必要がある．レーザダイオードへの供給電流を増加させることで計測の実現可能性はあると考えられる

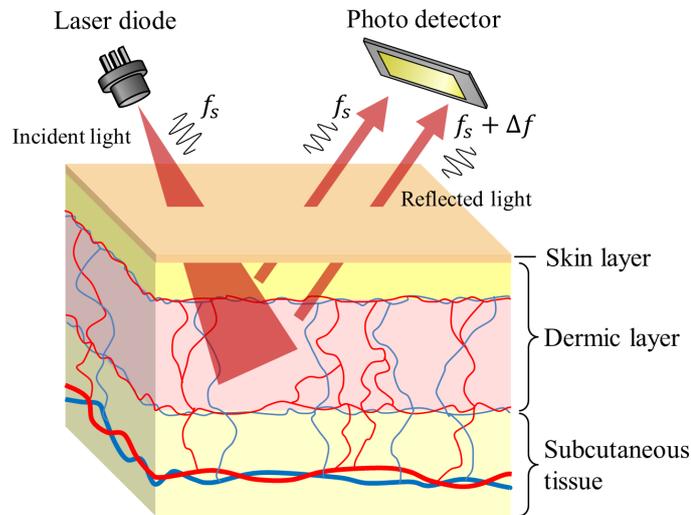


図 3.8 レーザドプラ法の原理

が、提案デバイスの最終目的である日常計測においては消費電流が大きな課題となると考えられる。

3.5.3 電磁血流速計測

血流を計測する手法の一つとして、既に商品化もされている電磁血流計がある。一般的な電磁血流計は、血管を露出することで測定を可能にするため、臨床においては実用化がされていない。しかしながら、近年では体外から動脈に磁界を印加し、血流により発生する誘導電圧を体表面から非侵襲で計測するための研究が行われている [63][64]。その原理は、ホール効果の原理に基づき、磁場の中を導体が動くときに発生する起電力を計測する。磁場中を血液が動く、すなわち磁場印加下における血流による起電力は、血流および印加磁場とそれぞれ直交した方向に発生する。この起電力を体表面に配置した電極で計測することで、橈骨動脈の非侵襲血流計測を可能とする。従来研究においても、図 3.9 に示すように、橈骨動脈で血流を非侵襲計測する研究が行われてきた [64][65]。

図 3.9 において、起電力 E は、血流速 v に対して直交する交番磁界 B と電極間距離 h を用いて、式 (3.41) で表される。

$$E = \kappa h B v \quad (3.41)$$

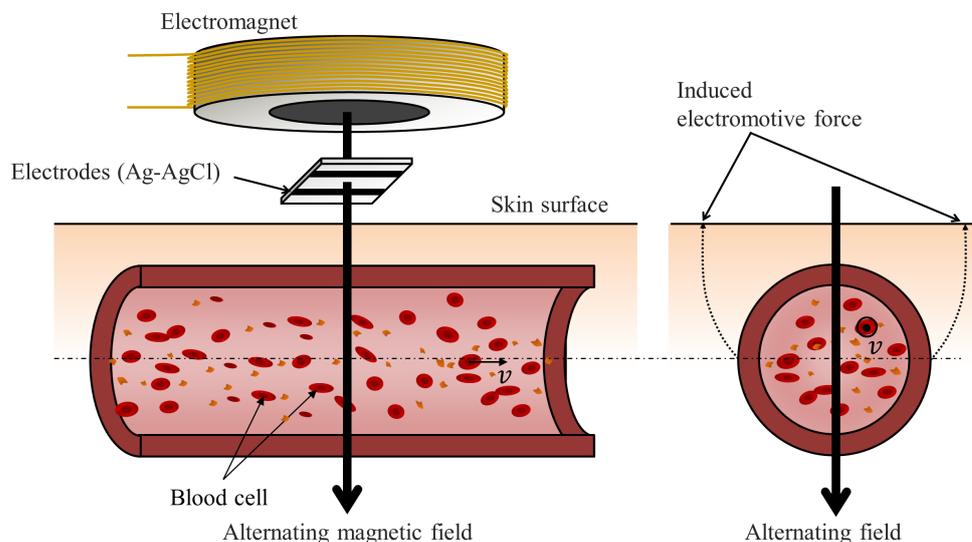


図 3.9 電磁血流計の原理 [64]

κ は血液の誘電率等などによって決まる定数である．式 (3.41) に示すように， E は印加する交番磁界と血流速に比例するため，皮膚表面に電極を配置することで血流速の計測が可能となる．

しかしながら，ウェアラブル機器として実現するためには，多くの課題がある．皮膚上に単一の電磁石を置くことにより計測を行うため，人によって血管深さが異なるため血管に印加できる磁場強度が異なり，信号 SN 比がその影響を強く受ける．また，橈骨動脈が皮膚より最も浅い位置となる手首皮線付近に電磁石を配置する必要があるが，この位置に電磁石を配置すると手首の動きを制限してしまうためユーザビリティが悪い．また，電磁石の駆動には大きな消費電流が必要となり，長時間の計測用途では電池体積が大きくなる．

3.6 血行動態波形計測システムへの要件

2章では医学的な観点から，3章ではこれまで工学的な観点から，高血圧診療において新たに必要となる血行動態計測システムについて議論を進めてきた．システムへ求められる要件を纏めると以下ようになる．

1. 非侵襲かつ連続的に計測が可能なシステム構成であり，小型かつ軽量の装着型デバイスである．

2. 血行動態指標である血圧波形と血流速波形を同時に得ることができる。
3. 血圧波形と血流速波形から、血管インピーダンスおよび循環動態指標を算出できる。

装着型デバイスとして、時計のように手首に装着できることがユーザにとって拘束感を与えにくいと考えられるため、計測対象は橈骨動脈とする。以上の要件を踏まえ、血圧および血流速を計測する手法をトノメトリ法と超音波ドプラ法を採用する。前述したように、観血式血圧計は真の血圧波形を得ることができる一方で侵襲的な手法であり、PTT法では非侵襲的に連続して血圧計測が可能である一方で血圧波形が得られないかつ血圧推定の誤差が大きい。したがって、観血式血圧計と同等の血圧波形を得ることができる唯一の手法であるトノメトリ法を採用するのが最も妥当であると考えられる。また、血流速計測については、レーザドプラ血流計や電磁血流計は測定精度に課題が存在するため、血流速計測において最も確立された手法であり、既に小型化が見込める超音波ドプラ法を採用する。

しかしながら、トノメトリ法による血圧計測と、ドプラ法による血流速計測を可能とする手首装着型デバイスを実現する上で、前述したことも踏まえると二つの課題がある。一つは、従来据え置き型としてのみ実現されているトノメトリ法による血圧計測システムを小型化することである。二つ目は、トノメトリ法では皮膚上から血管を圧扁する押圧力を印加して圧脈波を計測することを述べたが、トノメトリ法による圧脈波とドプラ法による血流の計測を同一あるいは近傍部位で行う場合においては、押圧によって血管の変形が生じ、血流に影響を与えてしまう可能性がある。血管径が一様な場合では、式(3.12)～式(3.16)で示したハーゲン・ポアズイユの法則に従い、血管径が小さくなれば血流速度は上昇する。トノメトリ法では血管の一部が外力によって押圧され、血管に狭窄が生じたような変形を起こすと考えられる。この場合、図3.10に示すような流れが考えられる。連続の式において、管内への流入速を v_1 、流入断面積を A_1 、管外への流入速を v_2 、流出断面積を A_2 、血液密度を ρ とすると、式(3.42)が成り立つ。

$$\rho A_1 v_1 = \rho A_2 v_2 \quad (3.42)$$

したがって、外部から印加される圧力等によって一部の血管が狭窄すれば、圧扁部位やその近傍部位で血流速に変化が生じることがわかる。

しかしながら、橈骨動脈で血管を押圧した際の血管閉塞に伴う供給血液の減少など、血管全体の変形と血流への影響は明らかにされていない。但し、現実的に

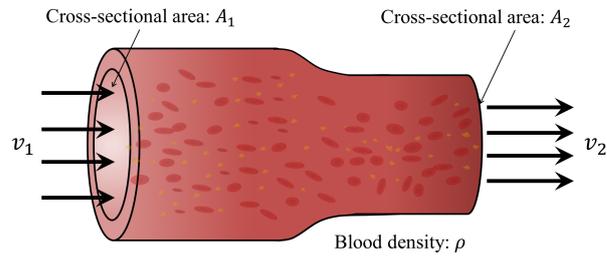


図 3.10 血管変形の流れへの影響

は血管径の変形が小さいと流れへの影響も小さいと考えられ、またトノメトリ法における血管の押圧部位とドプラ法による血流速計測は完全に同部位ではないことから、押圧力を適切に調整すれば、干渉性が十分低い計測条件を実現できる可能性がある。したがって、従来のトノメトリ法では、圧力センサから得られる圧脈波のみで押圧条件を決定していたが、本研究では、トノメトリ法による圧脈波計測が近傍部位におけるドプラ法による血流速計測に与える干渉性を明らかにし、血流への影響を考慮した最適押圧力の決定アルゴリズムの提案が必要となる。

第4章

血行動態波形計測システム

高血圧診療における課題は、前述したように計測に存在すると考えられる。本章では、血行動態を高い時間分解能で計測が可能であり、血行動態および循環動態を総合的に計測解析できるシステムについて述べる。また、提案システムの概要を述べ、トノメトリ法を用いた圧脈波計測システム、超音波ドプラ法を用いた血流速計測システムについて述べ、計測した信号から種々の特徴点を抽出する信号処理方法について述べる。

4.1 提案システム概要

トノメトリ法による圧脈波と超音波ドプラ法による血流速を同時計測するシステムを図4.1に示す。末梢側にトノメトリ式血圧計、中枢側に超音波血流速計を装着する。計測システムは、圧脈波計測ブロック、血流計測ブロック、PC（信号処理部）で構成される。圧脈波計測ブロックは、圧力センサ、増幅・フィルタ回路、AD変換器を内蔵したCPUで構成され、血流計測ブロックは、超音波血流速計、増幅・フィルタ回路、オシロスコープで構成される。

4.2 圧脈波計測システム

本研究における圧脈波計測システムは、図4.2に示すオムロンヘルスケア株式会社が開発したトノメトリ式血圧計プロトタイプを用いる。トノメトリ式血圧計プロトタイプの機能およびシステムの内容について以下に示す。

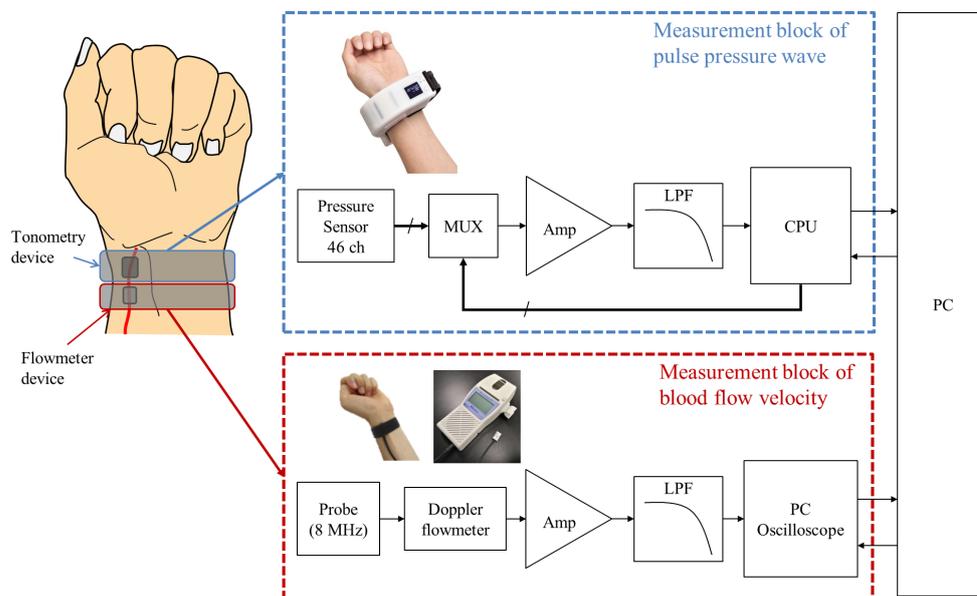


図 4.1 計測システムブロック図



© copyright OMRON HEALTHCARE Co., Ltd.

図 4.2 トノメトリ式血圧計プロトタイプ (オムロンヘルスケアより提供)

4.2.1 半導体マルチエレメント圧力センサ

圧力センサには様々な種類、方式が存在するが、半導体の piezoresistive 効果を利用した圧力センサが、現在では多く実用化されている [68]。半導体 piezoresistive 効果の特徴として、

1. 金属抵抗歪ゲージと比較して数 10 倍の歪感度を有している，すなわちゲージ率が高い。
2. MEMS 技術の特徴により，小型で集積度の高い抵抗ゲージを作製できる。

があげられる [69]。また，半導体 piezo 抵抗効果による圧力センサには 2 種類の構造が存する。一つは半導体を長方形の薄板に加工して一端を固定し，他端に曲げモーメントを加える方式である。もう一方は，ダイアフラムを構成する方式で，前者と比較して機械的摩耗や振動などの欠点が改善可能であり，現在市販されている半導体圧力センサの多くがダイアフラム方式を採用している。ダイアフラム方式の半導体圧力センサの計測原理の概略を図 4.3 に示す。ダイアフラム上に形成された piezo 抵抗は，電氣的にブリッジ回路として構成されている。ダイアフラムに力が印加されるとダイアフラムは変形し，各 piezo 抵抗はダイアフラムのたわみによって応力を受ける。この応力に比例して piezo 抵抗の抵抗値が変化する。図 4.3 に示すように，四つの piezo 抵抗でブリッジ回路を構成し，ブリッジ回路を定電圧 V_{ext} を印加すれば，出力電圧 V_{out} は次式で表すことができ，圧力を電氣的な変化として計測することが可能となる。

$$\begin{aligned} V_{\text{out}} &= \frac{R + \Delta R}{2R} V_{\text{ext}} - \frac{R - \Delta R}{2R} V_{\text{ext}} \\ &= \frac{\Delta R}{R} V_{\text{ext}} \end{aligned} \quad (4.1)$$

一方で，本研究で使用するトノメトリ式血圧計プロトタイプでは，圧脈波計測用センサとして，図 4.4 (a) に示す 0.2 mm 間隔で圧力センサが 46 個形成された

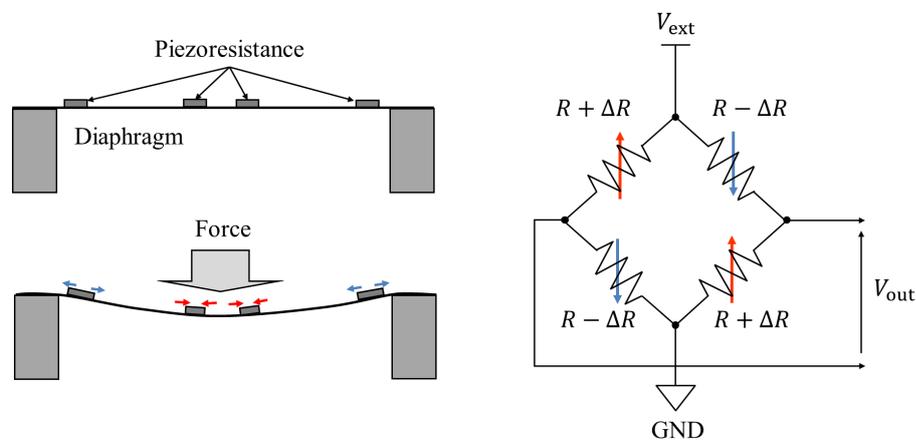
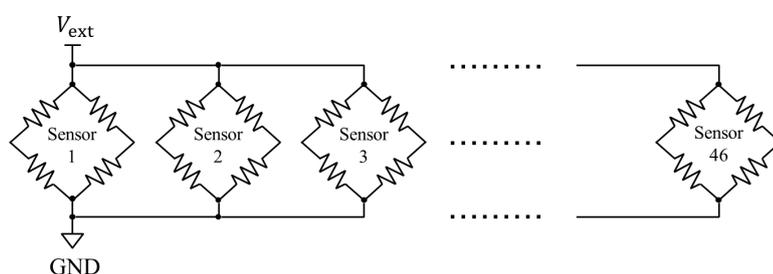
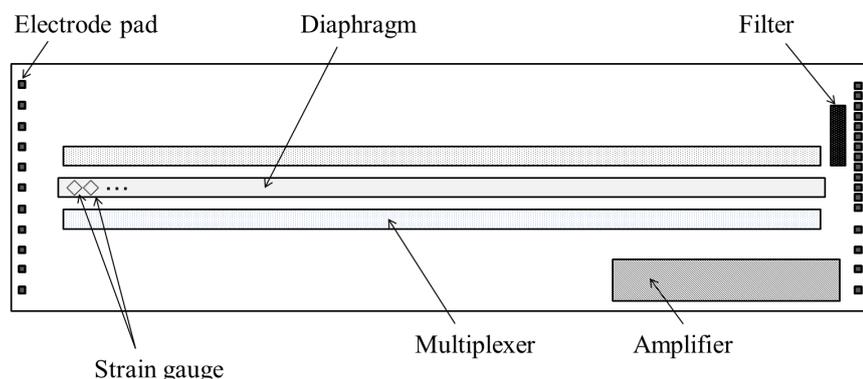
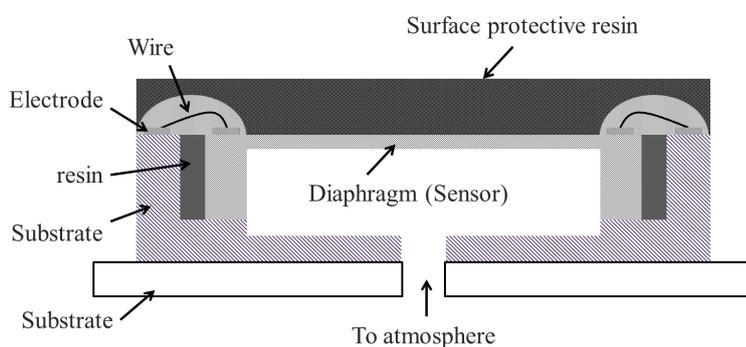


図 4.3 半導体圧力センサの基本原理



(a) センサチップ ([70] より再構築)



(b) センサのパッケージング ([71] より再構築)

図 4.4 半導体マルチエレメント圧力センサ

半導体マルチエレメント圧力センサ（オムロン社製，以下トノメトリセンサと記載）を用いる．トノメトリセンサは，シリコン基板上の中心にダイアフラムが形成されており，ダイアフラム上にひずみゲージが形成されている．一般的なダイアフラム型半導体圧力センサと同様に，ダイアフラムに圧力が印加され変形することにより抵抗変化を起こし，この抵抗変化を電気的变化として捉えることで圧力の計測を可能としているが，ダイアフラム上に46個の圧力センサが形成されている点で既存のものとは異なる．また，従来のトノメトリセンサでは，アレイ

状に並べられたひずみゲージと電極端子だけで構成されていたが、本研究で用いるトノメトリセンサでは、46個のひずみゲージの出力を切り替えるマルチプレクサ、切り替えられた信号を増幅するオペアンプ、高周波雑音を除去する低域通過フィルタをセンサチップ内に混載している [70].

半導体の圧力センサを直接皮膚へ接触させることはできないため、トノメトリセンサを皮膚へ接触できる形状へ組み立てる必要がある。電気的な接続方法としては、図4.4 (b) に示すように、電極端子からワイヤボンディングによって配線基板に接続する。また、ワイヤが皮膚への押圧によって断線しないよう樹脂によって保護する。さらにトノメトリセンサの表面は生体適合性に優れるシリコン樹脂で保護されており、皮膚に直接押圧できる構造を有している。一方で、皮膚に押圧するために、ワイヤを樹脂で保護する、圧力センサ表面に樹脂を塗布することによって、圧力センサとしての特性を悪化させるという課題が発生する。樹脂は温度や湿度によって変形するためである。トノメトリセンサには46個のひずみゲージが形成されているが、46個全てのひずみゲージが圧力センサとして均一かつ良好な特性を有する必要がある。しかしながら、樹脂が塗布されたことにより、樹脂硬化時にトノメトリセンサに残留応力が発生する、あるいは温度や湿度環境が変化するとそれに伴ってトノメトリセンサに圧縮あるいは引っ張り応力が加わり、圧力センサとしての特性が悪化する。特許文献 [71] にあるように、トノメトリセンサチップを固定する基板に凹部を設けることによって、上記課題を解決している。図4.4 (b) に示すように、基板凹部にトノメトリセンサチップを固定し、基板とトノメトリセンサチップとの間を体積膨張の小さい樹脂で充填する。本構造によって、ワイヤ保護樹脂の量を減らすことができ、さらに表面保護樹脂がトノメトリセンサチップに与える影響を軽微なものにすることができる。本構造の発明によって、樹脂応力による特性悪化を防ぎ、46個の圧力センサ全ての特性を均一かつ良好に保つことを実現した。

4.2.2 DAQ システム

配線基板からの信号は、回路基板で増幅、フィルタ処理される。46個の圧力センサの出力信号をAD変換する方法として、増幅フィルタ回路およびAD変換器を46系統用意する方法があるが、回路規模が非常に大きくなってしまいう問題がある。本研究では、MPUによってマルチプレクサを制御してトノメトリセンサの出力を切り替え、時分割処理することで一つのAD変換器でDAQシステムを

実現し、回路規模を縮小化した。時分割処理によって、各センサ素子毎に標本化周波数 125 Hz となるよう時分割し、AD 変換して PC に送信する。また、本研究で使用するトノメトリセンサの特性は、予め印加される圧力、温度と出力の関係を全てのひずみゲージに対して取得しておくことで、精度高く圧力への換算を可能としている。

提案システムによって、従来のトノメトリ式血圧計と比較して回路規模を小さくすることで、図 4.2 のように小型の手首装着型デバイスとして実現を可能とした。

4.3 血流速計測システム

血流速計測用センサとして、図 4.5 に示す超音波ドプラ血流計 Smartdop45 (Hadecco 社製) を用いる。超音波ドプラ血流計は連続波ドプラ方式を採用しており、超音波の送信中心周波数は 8 MHz である。計測には超音波ゼリーを使用し、アナログ回路で増幅・フィルタ処理された血流信号は、後述する PC オシロスコープを用いて 125 Hz で標本化、16 bit で量子化する。血流信号は、中枢から末梢方向への流れが正電圧、末梢から中枢方向への流れが負電圧として計測される。

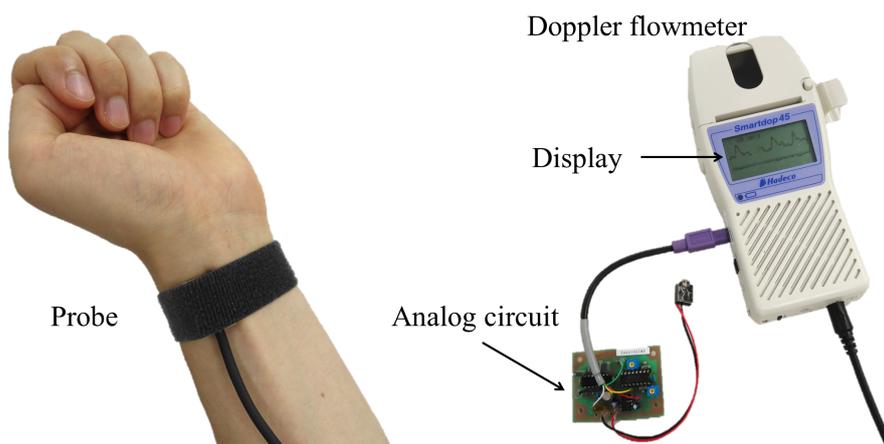


図 4.5 超音波ドプラ血流計 Smartdop45

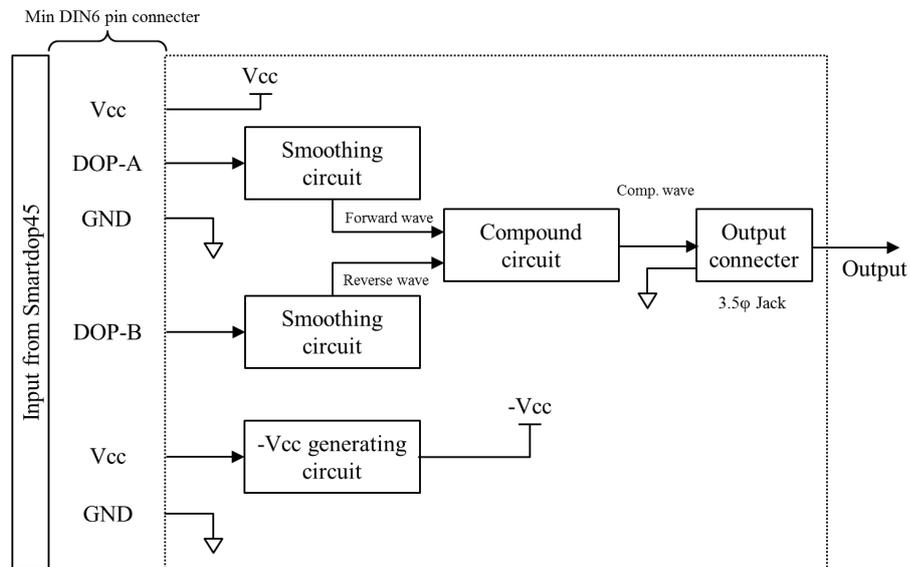


図 4.6 血流速信号のアナログブロック

4.3.1 アナログ回路

通常, Smartdop45 を用いた血流速計測では, 本体に設置された液晶パネルを通して波形を観察するが, 本研究では圧脈波と同期して信号を AD 変換する必要がある. 本研究では, 図 4.6 に示すアナログ回路を用いて, アナログ信号を Smartdop45 本体外に誘導する. Smartdop45 本体からは, DOP-A と呼ばれる正電圧の信号と, DOP-B と呼ばれる負電圧の信号の両方が出力される. それぞれの信号を, 外部アナログ回路によってフィルタ処理および加算処理を行い, 血流速信号として次段へ送信される. 本研究で使用する Smartdop45, 8 MHz プローブ, アナログ回路によって得られる電圧 (V) は, 式 (4.6) で流速 (mm/s) に変換することができる.

$$v = 328.4V_{\text{flow}} \quad (4.2)$$

4.3.2 PC オシロスコープ

本研究では, 前項で示した血流速のアナログ信号を Digilent 社製の Analog Discovery と呼ばれる PC オシロスコープを用いる (図 4.7). Analog Discovery は, リファレンス電圧 ± 5.0 V, 16 bit の AD 変換器が内蔵されており, 本研究では血流信号を標準化周波数 125 Hz で AD 変換する.

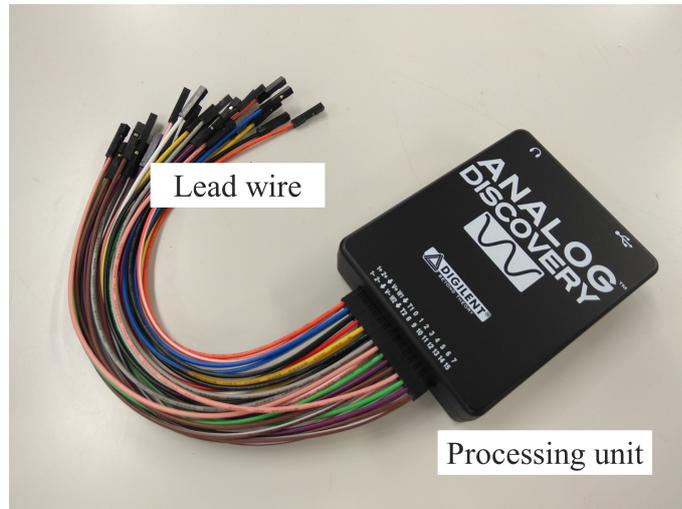


図 4.7 Analog Discovery

Smartdop45 は，ハンディタイプの血流速計測機器であるが，機器の大半を占めるのは，スピーカ，液晶パネル，プリンタであり，機器の小型化は容易であると考えられる．本研究でのシステム要件の一つである手首装着型デバイスとしての実現について，血流速計測システムに対しては具体的に実施しないが，図 4.2 に示したトノメトリ式血圧計に，血流計測システムを組み込むことは容易であると考えられる．

4.4 特徴点の抽出アルゴリズム

圧脈波計測ブロックおよび血流計測ブロックで計測された各信号は，PC で特徴点を抽出するための処理を施す．複数のエレメントから得られた圧脈波のうち，最も脈振幅すなわち脈圧が大きいエレメントの信号が，血管の中心に位置しているとして最適エレメントであると判定する．この最適エレメントの信号を圧脈波信号として取り扱い，圧力値に変換する．また，血流信号は得られた電圧値を流速に変換して取り扱う．それぞれの信号に対して，信号処理を施し，各波形の脈振幅等の特徴点を抽出する必要がある．

4.4.1 抽出の必要な特徴点と用語の定義

圧脈波および血流速信号は、橈骨動脈においては図 4.8 に示すような波形を得ることができる。心臓の一拍毎すなわち Beat-by-beat で波形を得ることができるが、一拍毎の圧脈波の最大値を収縮期圧脈波（SPP：Systolic pulse pressure）と呼び、最初値を拡張期圧脈波（DPP：Diastolic pulse pressure），SPP と DPP の差分を脈振幅（PP：Pulse pressure）と呼ぶ。また、血流に関しては、最大値と最小値の差分を脈振幅（AFV：Average of flow velocity）と呼ぶ。

また、トノメトリ法において、トノメトリセンサを最適に皮膚に押圧する必要があるが、一般的には空気袋とポンプを用いて圧力で制御することで、システムの構成が簡易となる。最適な押圧力を決定するためには、押圧力（HDP：Hold down pressure）と計測される圧脈波の関係を解析する必要がある。トノメトリセンサを橈骨動脈上皮に押圧した時、HDP と DPP との関係、および HDP と PP の関係は図 4.9 のようになることが知られている [72]。

皮膚にトノメトリセンサを押圧していくと、図 4.9 に示すように、PP は徐々に大きくなり、さらに HDP を増加させると PP は減少に転じて最終的には観測できない程に小さくなる。また、HDP 増大に伴う DPP の推移は、押圧初期には線形的に増大し、その後 HDP に対する DPP の変化が緩やかとなり、再び押圧初期と同様にして線形的に増大していくことが従来知見として得られている。図 4.9 において、HDP の変化に対して DPP の変化が小さくなる領域では、血管が圧扁できており血管壁張力の影響を受けずに圧脈波の計測が可能である。すなわち、HDP の変化に対して DPP の変化が小さくなる領域で HDP を保持する必要がある。したがって、HDP の変化に対して DPP の変化が小さくなる変曲点を特徴点として検出する必要がある。また、従来トノメトリ法による血圧測定では、最適押圧力の決定に PP が最大となる点を使用していることから、この押圧力の検出も本研究では実施する。

4.4.2 特徴点抽出の処理方法

前述したように、トノメトリ法においては HDP を徐々に増加させ、計測される圧脈波の特徴点を抽出することで最適押圧力を決定する必要がある。従来研究と同様にして HDP を増加させた時の圧脈波に加えて、血流速の特徴点を抽出し、血流状態を考慮した最適押圧力を決定する必要がある。以下の手順によって、各

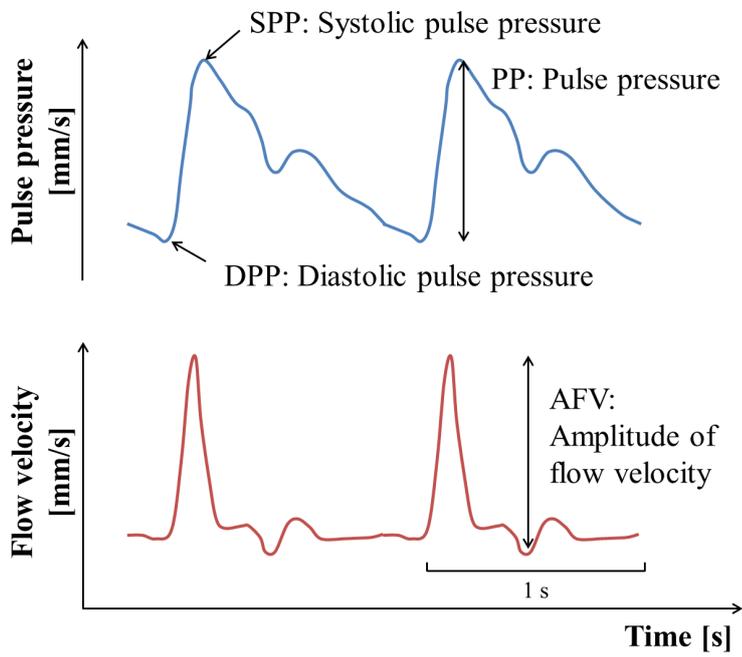


図 4.8 圧脈波と血流速の波形と特徴点

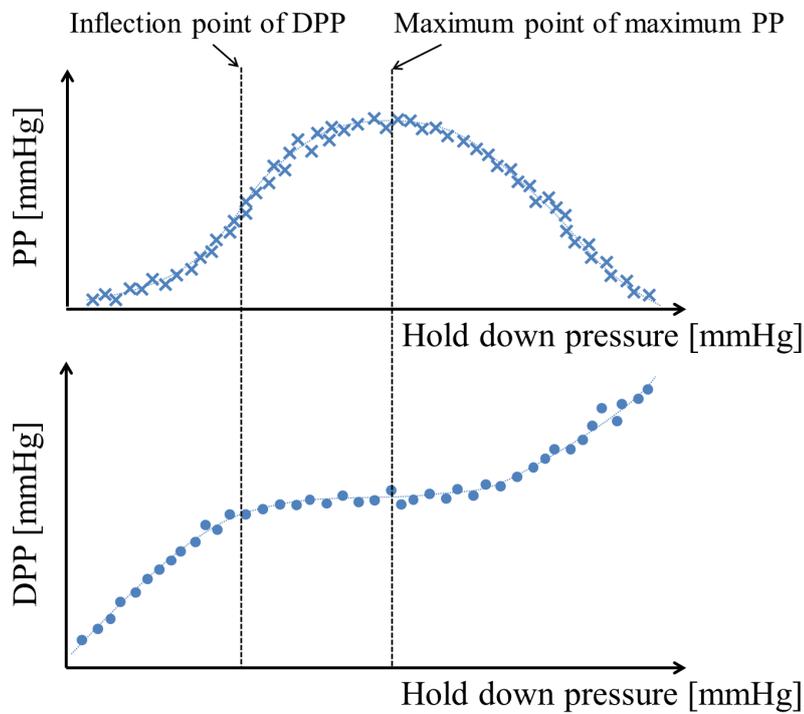


図 4.9 押圧力と圧脈波の特徴点の関係

特徴点を抽出する。

1. 遮断周波数が0.4 Hzである移動平均型高域通過フィルタによって直流成分を除去する。移動平均型高域通過フィルタでは、初めに移動平均で低周波成分を求める。計測データ $x[n]$ ($n = 1, \dots, N$) に対して、 M 点で移動平均処理を行った結果 $X_{dc}[n]$ は式 (4.3) で表すことができる。但し、 M は奇数であり、 $i = (M - 1)/2$ である。

$$X_{dc}[n] = \frac{1}{M} \sum_{k=-i}^{k=i} x[n+k] \quad (4.3)$$

式 (4.3) で0.4 Hz以下の低周波成分を求め、元信号との差を計算することで0.4 Hzの移動平均型高域通過フィルタとなる。高域通過フィルタにより、信号の交流成分 $X_{ac}[n]$ を求める。

$$X_{ac}[n] = x[n] - X_{dc}[n] \quad (4.4)$$

2. 移動窓法 (Moving window method) によって、各窓の最大値および最小値を検出し、またその差分を脈圧およびAFVとする。窓幅は、脈拍数50 bpmにおいて少なくとも一拍分の波形が全て含まれるよう、1.2 sと設定し、0.6 sずつ窓を移動して繰り返し最大値、最小値を求める (図4.10)。

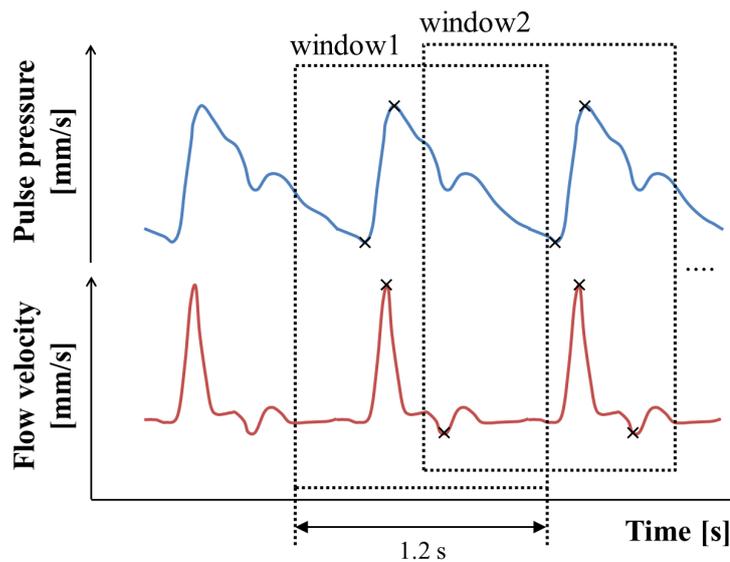


図 4.10 移動窓法による特徴点抽出

3. 圧脈波においては上記手順2で検出された最小値と同時刻の圧脈波生信号を DPP, 同様に最大値と同時刻の圧脈波生信号を SPP, SBP-DPP を PP, 血流に関しても同様にして AFV として取り扱うものとする.
4. 上記手順3で検出した PP が最大となる HDP を, P_{pm} とする (図 4.9 参照).
5. 上記手順3で検出した DPP データから曲率を計算し, DPP 曲線の曲率が最小となる時の HDP を P_{inf} として定義する (図 4.9 参照).

第5章

血行動態波形計測と循環動態解析

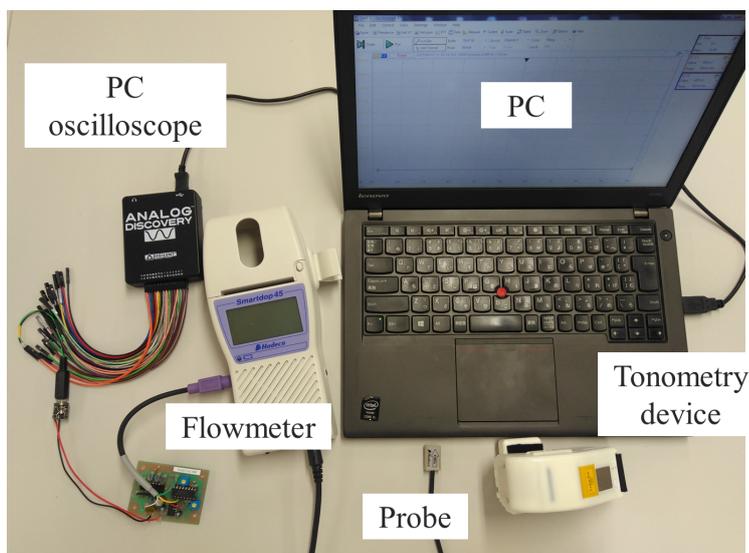
提案した血行動態波形計測システムを用いた被験者実験を行う。最初に、HDPと圧脈波および血流速の関係を取得し、HDPの血流速に与える影響を考慮した最適押圧力の決定アルゴリズムについて検討する。また、検討した最適押圧力決定アルゴリズムの妥当性について検証を行い、提案システムを用いての Beat-by-beatでの血行動態波形計測および循環動態解析の有用性について検証結果を記述する。

5.1 実験目的とプロトコル

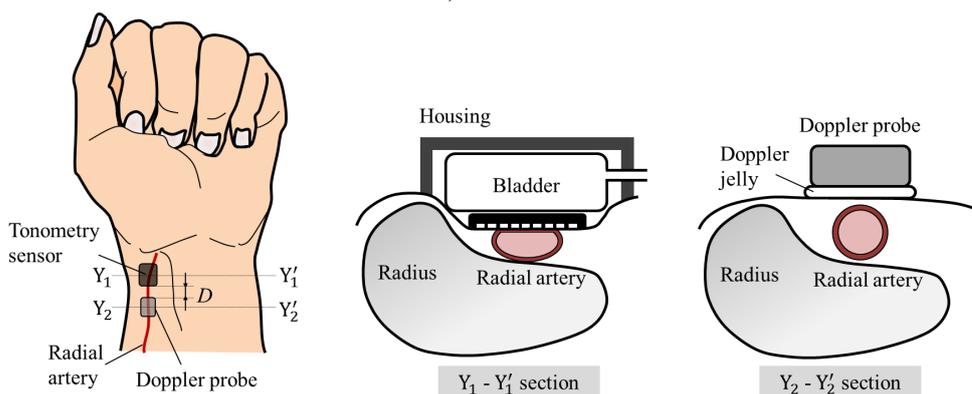
図5.1に示すように、橈骨動脈上皮層にトノメトリセンサおよび超音波ドプラプローブを配置した。図3.10に示したように、トノメトリセンサによる血管の圧扁においては、圧扁部位より末梢側では渦の形成によって流れへの影響が大きい。そのため、圧脈波計測による流れへの影響を軽減する目的で、トノメトリセンサを末梢側、超音波ドプラプローブを中枢側に配置した。トノメトリセンサの押圧は、図5.1の $Y_1 - Y'_1$ 断面に示すように空気袋をトノメトリセンサ上部に取り付け筐体内に入れ、空気袋を外部圧力発生器によって膨らませることで皮膚にセンサを押しつけた。また、空気袋内圧力を押しつけ圧力とした。また、図5.1の $Y_2 - Y'_2$ 断面に示すように、血流速計測ではプローブと皮膚の間に超音波ゼリーを塗布した。また、本研究における実験は、全て図5.1に示した実験システムによって行った。

実験は大別して以下の四つである。

実験1： 実験1の目的は、トノメトリ法による圧脈波計測とドプラ法による血流速計測の共存条件について明らかにすることである。すなわち、血管押圧によって血流速が変化せず、血管壁張力の影響を受けずに圧脈波を計測できる押しつけ圧力が存在するかを実験的に検討した。被験者は25～57歳の5名の健常



(a) 実験風景



(b) センサ位置と押圧構造の概略

図 5.1 血行動態波形計測システムの外観

成人（男性4名，女性1名），トノメトリセンサおよびドプラセンサは左手首橈骨動脈上皮に装着した．トノメトリセンサの押圧速度は3 mmHg/sとなるよう外部圧力発生器を制御し，初期状態0から300 mmHgまで押圧し，この時の圧脈波および血流速度波形を取得した．測定は図5.1に示したトノメトリセンサとドプラセンサの距離 D を15, 20, 25 mmと変更して行った．各測定における押圧力（HDP：Hold Down Pressure）と，圧脈波信号におけるDPPおよび脈圧の推移，血流速度信号における血流脈振幅の関係を解析し，最適押圧条件およびセンサ位置について明らかにした．

実験2： 実験2の目的は，最適押圧条件において一拍毎の血圧および血流速度を連

続的に計測可能であるかについて明らかにすることである。被験者は26～57歳の10名の健常成人（男性9名，女性1名）とし，実験1で明らかにした最適センサ位置にセンサを配置し，実験1と同様にトノメトリセンサを0から300 mmHgに押圧して最適押圧条件を決定する。被験者は各センサを配置している腕と逆の上腕に図5.2に示す自動血圧計HEM-907（オムロンヘルスケア社製）のカフを巻き付け血圧測定を実施し，最適押圧力での収縮期圧脈波（SPP：Systolic pulse pressure）およびDPPと，上腕の収縮期血圧（SBP：Systolic blood pressure）および拡張期血圧（DBP：Diastolic blood pressure）との比較を行う。その後，決定した最適押圧力でトノメトリセンサを押圧し，各センサを配置している腕の同上腕にデジタル自動血圧計のカフを巻き付け，圧脈波および血流速度計測時に上腕での血圧測定を行った。すなわち，橈骨動脈への血液供給を上流側で遮断した際の各波形を計測し，血液供給が一度遮断され徐々に回復する様子を観察した。

実験3： 実験3の目的は，最適押圧条件において，血管インピーダンスおよびWave intensityを算出することである。被験者は26～57歳の5名の健常成人（男性4名，女性1名）とし，実験1で明らかにした最適センサ位置にセンサを配置し，実験1および2と同様にトノメトリセンサを0から300 mmHgに押圧して最適押圧条件を決定する。最適押圧条件でHDPを保持し，計測された血圧波形および血流速度波形から，血管インピーダンスおよびWave intensityを第3章で述べた手法で解析する。

実験4： 実験4の目的は，最適押圧条件において血圧変動が生じる負荷を生体に印加し，血行動態および循環動態解析の有用性を検討することである。被験者は27歳の1名の健常成人（男性）とし，実験1で明らかにした最適センサ位置にセンサを配置し，実験1および2と同様にトノメトリセンサを0から300 mmHgに押圧して最適押圧条件を決定する。最適押圧条件でHDPを保持し，安静時の血圧および血流速度を取得した後，バルサルバ試験を実施する。バルサルバ試験とは，息を止めて力むことによって，血圧の変動が生じる生理学的現象を観察する試験である[73][74]。バルサルバ試験における既知の生理学的現象を観察することで，提案システムによって得られる血行動態解析の有用性を考察する。

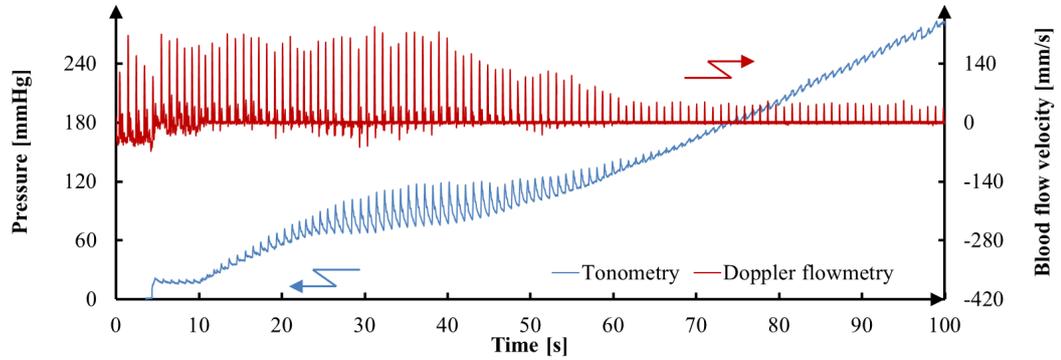


図 5.2 デジタル自動血圧計 [75]

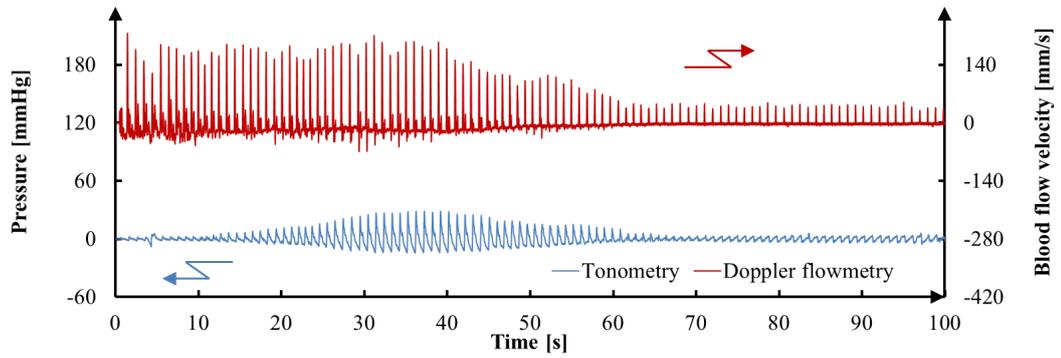
5.2 最適押圧決定アルゴリズムの提案

5.2.1 押圧力と計測波形およびセンサ位置の関係

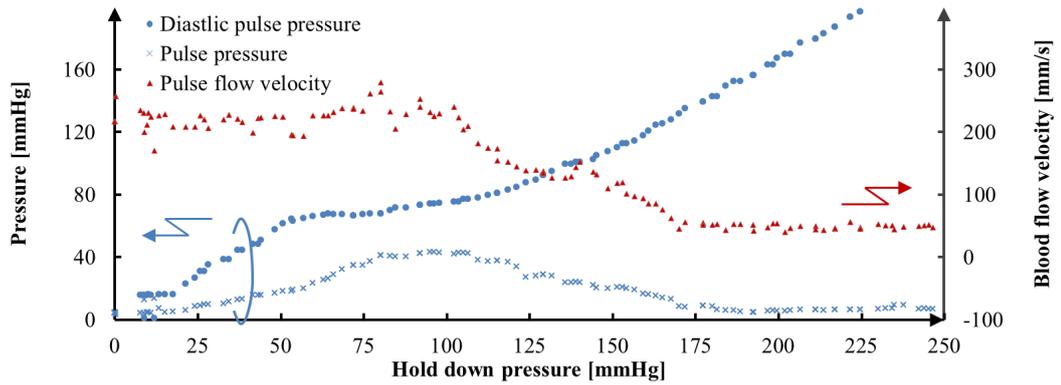
実験1で被験者から得られた圧脈波および血流速波形の生波形および信号処理後の波形について、代表例を図5.3および図5.4に示す。図5.3は被験者1のセンサ間距離 $D=15$ mm の測定結果、図5.4は被験者3のセンサ間距離 $D=15$ mm の測定結果である。また各図上から、(a)は原信号の波形、(b)は高域通過フィルタ処理後の波形、(c)は各波形の特徴点を抽出し押圧力との関係を図示したものである。圧脈波に関して、両被験者ともトノメトリ法としての特徴である、押圧力の増加に伴い脈圧が増加し、押圧力をさらに増加させると脈圧が減少していく様子が観測されている。さらに、DPPが押圧初期は線形的に増加していき、血管内圧との平衡点付近で一度増加が緩やかとなり、その後再び線形的に増加していく特徴も観測されている。この増加率が緩やかな領域に、血管内圧との平衡状態、すなわちトノメトリ状態が存在すると考えられている。本現象は全ての被験者および全てのセンサ間距離で共通して観測されており、トノメトリセンサで血管を皮膚上から押し当て、トノメトリ状態を経て、血管が扁平以上に潰されていくことを意味する。一方で血流は、図5.3および図5.4の被験者ともDPPが線形に増加する押圧初期においては、振幅のばらつきはあるが、数拍分での平均値は変化していない。しかしながら、DPPの増加率が緩やかな領域においては、被験者1では押圧力が75 mmHg付近で血流速が僅かながら一時的に上昇しており、被験者



(a) 原信号

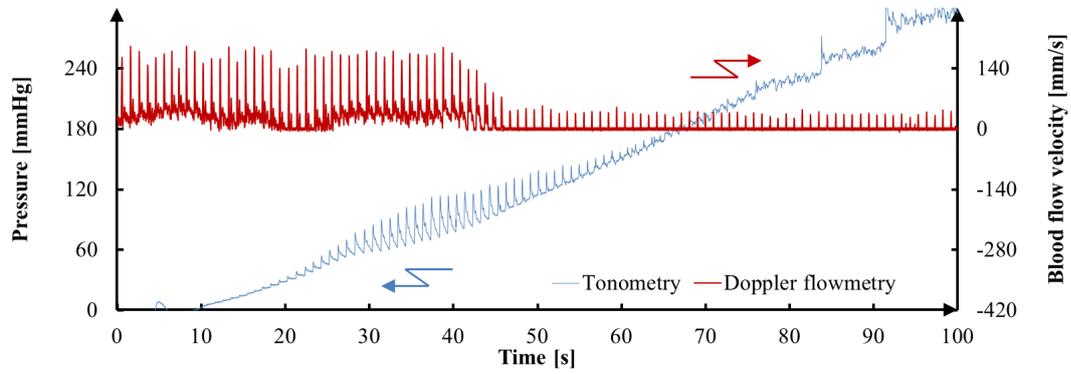


(b) 高域通過フィルタ後

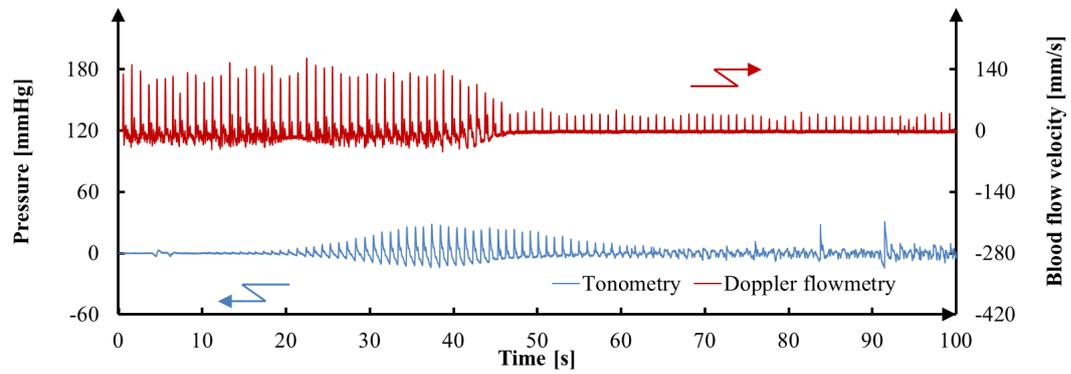


(c) 特徴点抽出

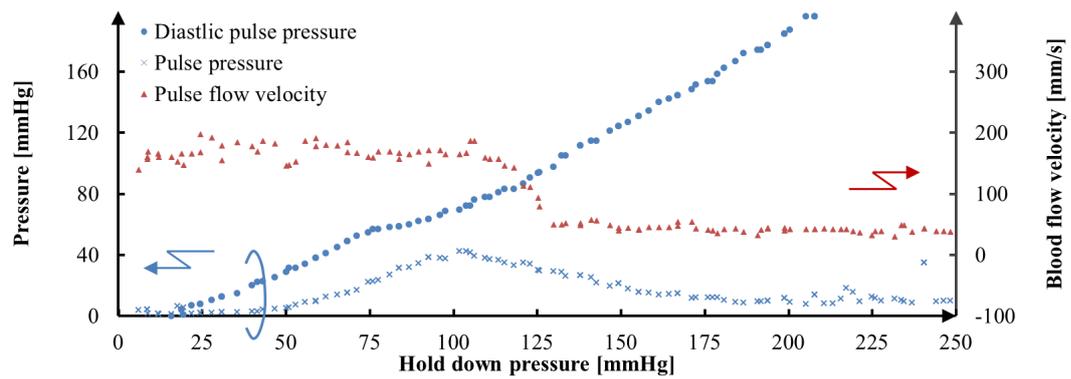
図 5.3 被験者 1 の圧脈波と血流速波形 ($D = 15 \text{ mm}$)



(a) 原信号



(b) 高域通過フィルタ後



(c) 特徴点抽出

図 5.4 被験者3の圧脈波と血流速波形 ($D = 15 \text{ mm}$)

3では変化していないという現象が見られた。その後さらに押圧を続けると、血流速は減少に転じることがわかった。本実験における血流速波形は、押圧初期では変化せず、押圧後期では減少に転じることが全ての被験者および全てのセンサ間距離で共通していた。これに対し、トノメトリ状態領域近傍では、血流速が一時的に上昇する場合と変化しない場合が存在し、本現象はセンサ間距離 15, 20, 25 mm で同様に確認された。これらの特性に基づき、圧脈波をトノメトリ状態で計測でき、さらに血流速が変化していない押圧条件を決定する必要がある。

5.2.2 最適押圧条件の抽出のための信号解析

従来、トノメトリ法では圧脈波信号の振幅が最大となる押圧力や、DPPの押圧時変化が最も緩やかとなる押圧力をトノメトリ状態として判定していた[72]。しかしながら、実験1の結果から、従来の決定条件のみでは血管を押し潰し過ぎ、血流速に影響が出る、すなわち圧力損失が生じている状態をトノメトリ状態と判定する可能性がある。したがって、圧力損失を起こさず、さらに血流速に影響を与えない新たな押圧条件の決定方法が必要となる。

実験1の結果から押圧初期では、血流速の平均値は変化せず、振幅がばらつくことが観測された。血流速の振幅がばらつく主要因の一つとして、呼吸によって肺が心臓を圧迫し、心拍出量は変動するため、橈骨動脈へ供給される血液量の変動することが考えられる。したがって、押圧によって血流速が生体起因の変動を超える変化が生じたことを検出すれば、血管を押し潰し過ぎることを避けることができる。DPPが線形的に増加する領域から増加率が緩やかとなる領域への変曲点となる押圧力 P_{inf} を求め、変曲点以下の領域を押圧初期とし、押圧初期における血流速の平均値 m_v および標準偏差 σ_v を求める。 n は押圧初期で得られた血流振幅のデータ個数である。

$$m_v = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n v_i \quad (5.1)$$

$$\sigma_v = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (v_i - m_v)^2} \quad (5.2)$$

v_i は押圧初期における血流速の離散値である。 $m_v \pm 3\sigma_v$ を血流速が変化していないと判定する範囲とする。脈圧が最大となる押圧力を P_{pm} とし、式(5.3)を

満たす押圧力を最適押圧力 P_o とする。但し、式 (5.3) の条件を満たす押圧力のうち、最も高い押圧力を最適押圧力とする。

$$m_v - 3\sigma_v \leq v \leq m_v + 3\sigma_v$$

$$P_{\text{inf}} \leq P_o \leq P_{\text{pm}} \quad (5.3)$$

各被験者のセンサ間距離 15 mm のデータについて、提案する押圧決定手法における最適化パラメータと、最適押圧力および最適押圧力における DPP, SPP, および血流速を表 5.1 に示す。表 5.1 より、全ての被験者において、最適押圧力 P_o は血管壁張力の影響を受けなくなる押圧力 P_{inf} 以上かつ脈圧が最大となる押圧力 P_{pm} 以下で決定されており、さらに最適押圧力下での血流振幅は、押圧初期の血流振幅ばらつきの範囲 $m_v \pm 3\sigma_v$ 内である。したがって、血流速変化のない領域かつ血管壁張力の影響を受けない領域で、被験者毎に最適な押圧力が決定されており、トノメトリ法とドプラ法の共存性が示された。被験者毎に最適押圧力が異なるのは、トノメトリセンサの押圧角度や、手首形状、また皮膚と血管の間に存在する組織の厚みの違いによる圧力損失の程度差などが関係していると考えられるが、各被験者とも血流速は押圧初期の振幅ばらつきの範囲内 $m_v \pm 3\sigma_v$ で、最適押圧力を決定することができた。したがって、提案手法によって、圧脈波と血流速計測が互いに干渉せず、同時計測可能な最適押圧力を決定できていると考えられる。

以上を踏まえ、本研究で提案する最適押圧力の決定アルゴリズムを、図 5.5 にフローチャートとして示す。以降の実験は、提案する図 5.5 に従って最適押圧力を決定する。

表 5.1 最適押圧力と各パラメータ

Parameter	Average of blood flow: m_v	Variability of blood flow: $3\sigma_v$	HDP at maximum pulse pressure: P_{pm}	HDP at inflection point: P_{inf}	Optimal HDP: P_o	DPP at optimal HDP	SPP at optimal HDP	v at optimal HDP
Unit	mm/s	mm/s	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mm/s
Subject 1	220	30	96	51	75	68	102	234
Subject 2	228	54	119	75	94	73	107	268
Subject 3	170	45	104	71	104	72	114	167
Subject 4	186	60	82	55	82	60	102	174
Subject 5	297	52	118	91	118	73	122	337

5.2. 最適押圧決定アルゴリズムの提案

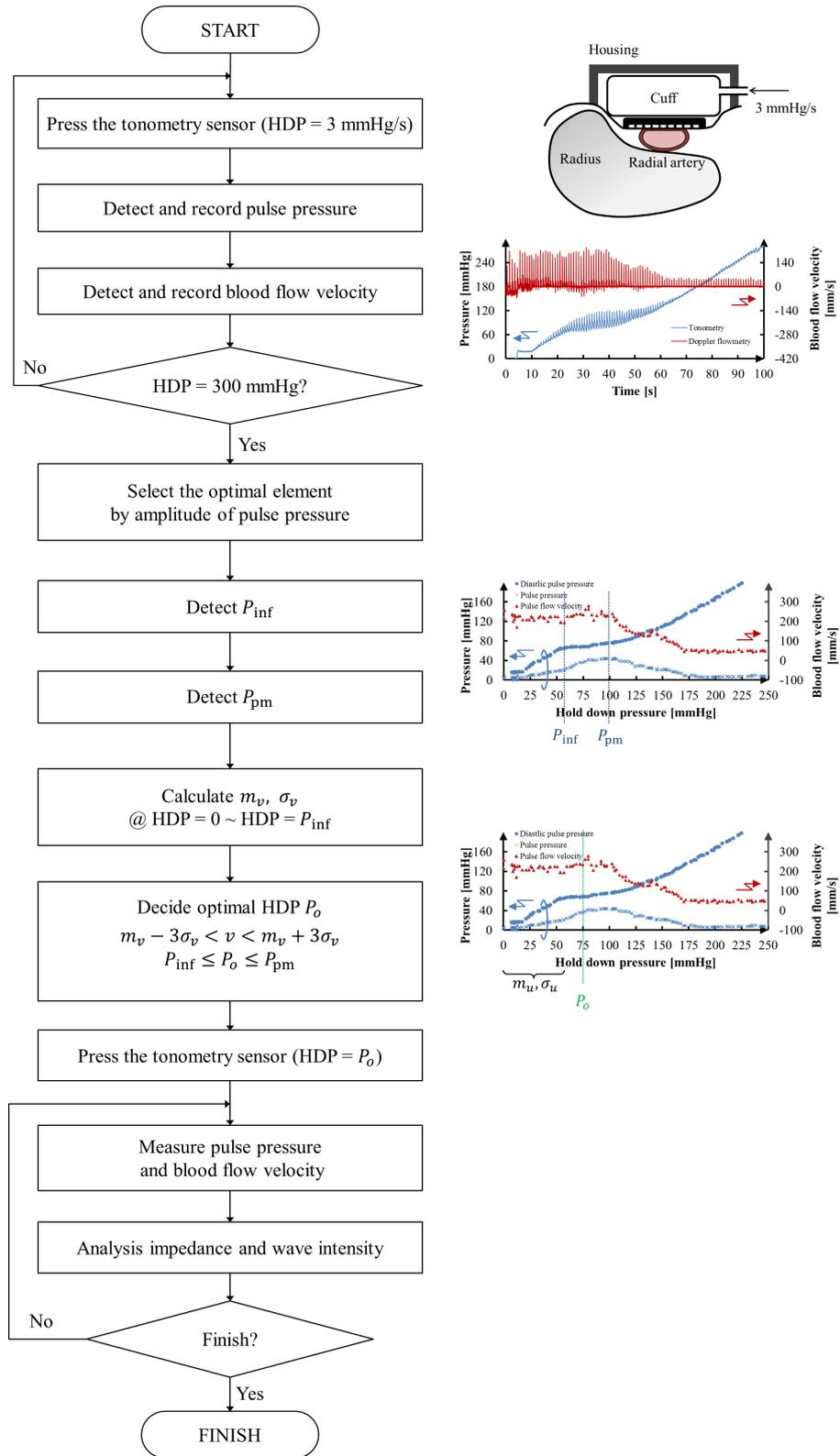


図 5.5 最適押圧力決定アルゴリズム

5.3 血圧測定精度評価と連続測定

実験1と同様にして決定された最適押圧力, SPP, DPP, 圧脈波脈圧と上腕血圧測定結果, および圧脈波から計算される血圧と上腕血圧の誤差を表5.2に示す. 実験1と同様に, 全ての被験者で血管壁張力の影響を受けず血流速変化を起こさない押圧力を決定できており, さらに圧脈波から得られる血圧値と上腕血圧の誤差平均および誤差標準偏差は, SBPでは -2.2 ± 7.6 mmHg, DBPでは -1.4 ± 5.3 mmHg, 脈圧では -0.8 ± 6.6 mmHgである. 最適押圧条件下では圧脈波と血圧が一致していることがわかる. 但し, 被験者3および5では, 脈圧が約10 mmHg小さく観測されている. 各被験者の波形を詳細に解析すると, 被験者3では橈側のセンサエレメントの直流圧が増大しており, すなわちセンサが橈骨に当たっていたことがわかる. また, 被験者5では尺側のセンサエレメントの直流圧が増大しており, すなわち腱に接触してしまっていることがわかった. その他の被験者では, センサエレメントの直流圧は均一であった. したがって, 骨や腱にセンサが接触してしまっている場合には, 血管を正確に圧扁できない可能性がある. したがって, 骨や腱に接触しないようセンサの大きさや形状の最適化が必要であるが, 各センサエレメントの直流圧の監視によって, 解決が可能であると考えられる. また, 式(5.3)における血流速変化の判定式について, ばらつき範囲を $m_v \pm \sigma_v$ および $m_v \pm 2\sigma_v$ とした場合についても解析を実施した. 解析結果を表5.3に示す. $m_v \pm \sigma_v$ の場合ではトノメトリの影響が小さいと考えられる押圧初期で範囲外となる例が3例, $m_v \pm 2\sigma_v$ とした場合では1例確認された. これは, トノメトリの影響でない生体起因等の血流速変動を捉えてしまっていると考えられる. また上記判定不可の例を除いた場合の血圧推定精度は, $m_v \pm \sigma_v$ の場合ではSBPが -24.8 ± 19.8 mmHg, DBPが -10.2 ± 10.8 mmHg, 脈圧では -14.7 ± 11.4 mmHgとなり, $m_v \pm 2\sigma_v$ の場合ではSBPが -16.2 ± 16.8 mmHg, DBPが -8.0 ± 10.6 mmHg, 脈圧では -8.2 ± 9.9 mmHgとなった. したがって, トノメトリの影響以外の血流速変動を除外する目的と, 血圧測定の目的において, 式(5.3)の判定式が妥当であることが実験的に示された.

また, 最適押圧力を保持した状態で連続的な圧脈波と血流速の同時計測を行った. 計測を開始から5 s経過した時点で上腕に装着した自動血圧計のカフで上腕を圧迫し, 一度血流が遮断された時の振る舞いを観測した. 上腕での血圧計測は, カフ内圧力がSBPを超えるのに約10 s, その後カフ内圧力がSBP付近に下がるまで約20 sの時間を要するため, 約20 s間は血流が完全に遮断される. 実験に

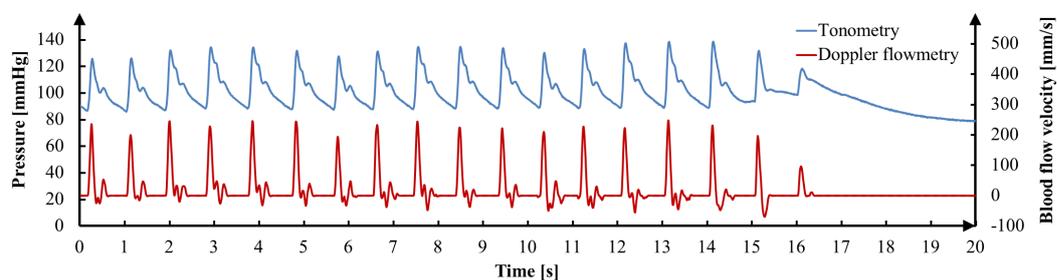
表 5.2 最適押圧力における圧脈波と血圧比較

Parameter	Optimal HDP: P_o	SPP	DPP	Pulse pressure of tonometry	SBP	DBP	Pulse pressure of blood pressure	SBP error	DBP error	Pulse pressure error
Unit	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg	mmHg
Subject 1	87	117	70	44	112	68	44	2	2	0
Subject 2	103	107	65	42	113	72	41	-6	-7	1
Subject 3	71	108	62	46	120	64	56	-12	-2	-10
Subject 4	62	112	77	35	105	72	33	7	5	2
Subject 5	108	104	70	34	121	76	45	-17	-6	-11
Subject 6	73	110	75	35	111	69	42	-1	6	-7
Subject 7	77	112	67	45	109	63	46	3	4	-1
Subject 8	70	114	69	45	115	78	37	-1	-9	8
Subject 9	90	111	65	46	106	67	39	5	-2	7
Subject 10	56	109	65	44	111	70	41	-2	-5	3

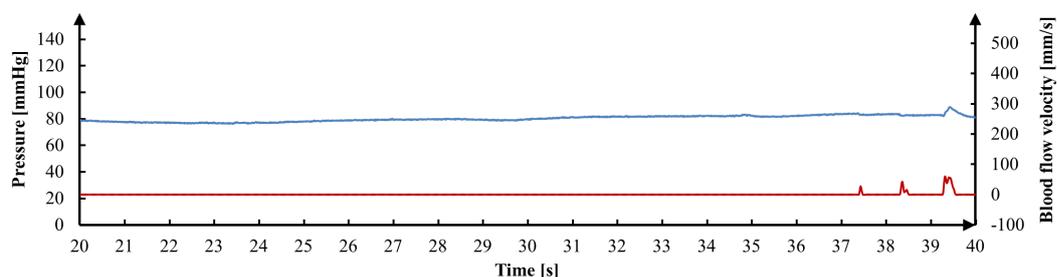
表 5.3 血圧推定誤差

Allowance range	SBP-SPP	DBP-DPP	Undeterminable
Unit	mmHg	mmHg	times
$m_v \pm 3\sigma$	-2.2±7.6	-1.4±5.3	0
$m_v \pm 2\sigma$	-16.2±16.8	-8.0±10.6	1
$m_v \pm 1\sigma$	-24.8±19.8	-10.2±10.8	3

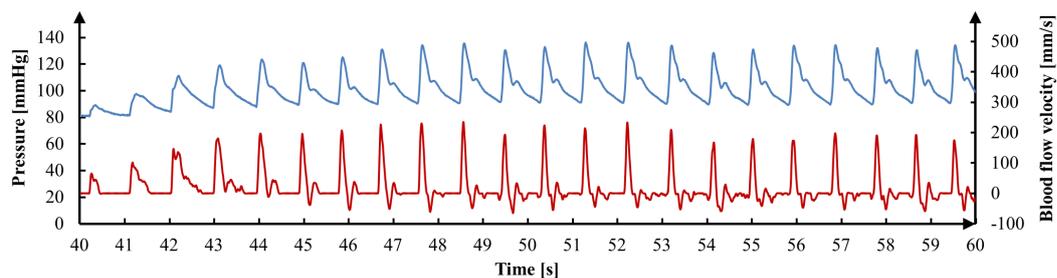
よって得られた波形を図 5.6 に示す。図 5.6 には、被験者 7 の波形を代表して示す。一拍毎の圧脈波および血流速波形に注目すると、各波形としての特徴を非常に鮮明に捉えることができている。また、最適押圧力で保持して計測された圧脈波は上腕での血圧値と一致していると考えられる。したがって、式 (3.39) の関係が成立しており、さらに呼吸等によって圧脈波が数 mmHg 揺らいでいる様子も確認でき、圧脈波の変動に血流速も追従していることがわかる。また、カフによって橈骨動脈への血流が遮断されると、圧脈波の値は DBP と同等の圧力に保持された状態で脈成分が失われ、血液の流れがゼロの状態となる。上腕カフ内の圧力が下がり、橈骨動脈への血液供給が再開すると、圧脈波および血流速ともに徐々に元の状態への回復している。この現象は、2 名を除く 8 名の被験者において観測できた。したがって、本手法によって、圧脈波および血流速を非侵襲かつ一拍毎に正確に波形を計測することができていると考えられる。



(a) 0~20 s



(b) 20~40 s



(c) 40~60 s

図 5.6 血圧と血流速の同時連続計測

5.4 血行動態計測と循環動態解析

血圧波形および血流速波形を同時に得ることが出来れば、血管インピーダンスや循環動態を反映する Wave intensity と呼ばれる指標を算出することが可能になる。図 5.7 に、Wave intensity および血管インピーダンスについて解析した結果を示す。

図 5.7(a) は、提案手法で計測した血圧および血流速波形、図 5.7(b) は両波形から計算された Wave intensity、図 5.7(d) は横軸に血流速、縦軸に血圧から一拍分を抽出して描画した P - v 曲線であり、図 5.7(d) は図 5.7(c) によって求められた求められた血管インピーダンス Z'_c と被験者の年齢の関係である。 P - v 曲線から血

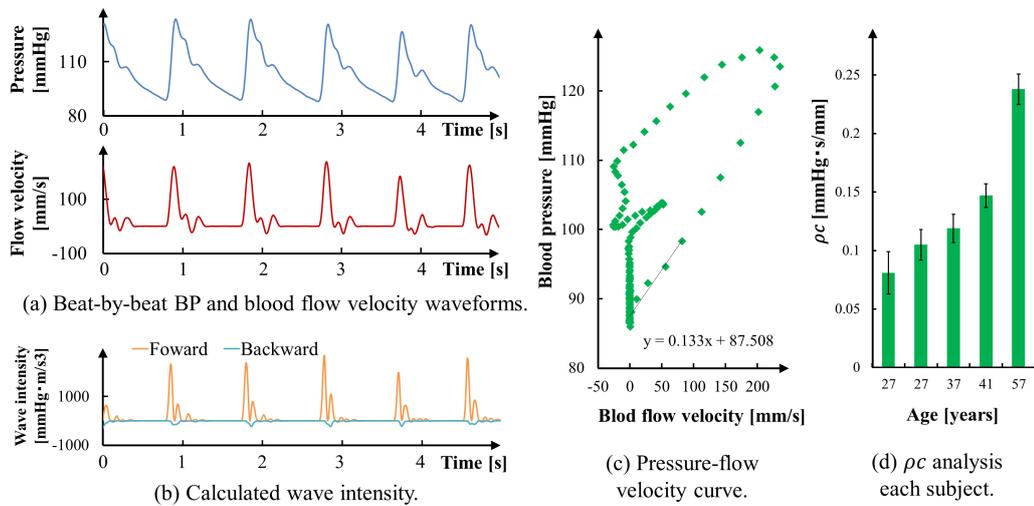


図 5.7 血管インピーダンスと Wave intensity 解析

流速を用いて算出可能な血管インピーダンス Z'_c を求める際には、反射波の影響を取り除くため駆出開始から 50 ms までのデータを用いて血管インピーダンスを算出している。Wave intensity 解析については、図 3.3 で示した橈骨動脈での Wave intensity 波形と同様の波形、S 波、D 波、R 波、そして X 波が観測されており、提案手法によって計測された血圧および血流速度波形を用いた Wave intensity 解析が有用である可能性を示唆している。さらに、計算された血管インピーダンス $Z'_c = \rho c$ と被験者の年齢の関係を見ると、年齢に相関して血管インピーダンスが大きくなっていることがわかる。本結果は、加齢による動脈硬化が要因だと考えられ、一般的に血管インピーダンスは年齢に相関して増大する [76]。したがって、提案システムを用いることで、血圧や血流速度を連続的に非侵襲で測ることに加えて、血管のインピーダンスやその変化、すなわち血管トーンと呼ばれる血管平滑筋の血流量調整機能などを同時に観測できることが示さ、さらには長期的な血管の器質性硬化、例えば動脈硬化のような変化も捉えることが示された。

5.5 バルサルバ試験による血行動態・循環動態解析

図 5.5 に示すアルゴリズムで最適押圧力を決定および保持し、バルサルバ試験を行った。実験は、30 s 間安静状態を保持した後、30 s 間の息こらえを行い、その後再び安静状態を保持した時の、提案システムによって得ることができる血行動態および循環動態を観測した。

バルサルバ試験では、息こらえによって生じる生理学的現象を観測する試験であるが、生理現象は以下の4相に分けられる [77] (図 5.8)。

第1相： 胸腔内圧の上昇によって血圧が上昇する。

第2相： 静脈の環流量減少によって心拍出量の減少，収縮期・拡張期血圧が低下，そして交感神経緊張による脈拍増加がみられる。

第3相： 息こらえの中止により，胸腔内圧が突然低下し血圧が低下する。

第4相： 静脈から心臓への血液の環流量増加によって，血圧の一過性の上昇と除脈がみられる。

また，各相における血圧が低下する場合には，圧受容体が感知し，血管収縮が生じることがわかっている。以上の生理学的現象が，本研究で提案するデバイスで検出することができるかを検証した。実験結果を図 5.9 に示す。

安静時には，各指標が，呼吸等に起因する変動がみられるが大きな変動はないことがわかる。30 s の時点から息こらえを開始しているが，血圧の変動に関しては，上述したように，息こらえの開始と同時に血圧の上昇が生じ（第1相），その後血圧の低下が生じ（第2相），息こらえの解放と同時に一時的な血圧低下（第3相）が生じた直後，急激な血圧上昇が観測（第4相）できていることがわかる。したがって，本研究で提案した計測システムによって，一拍毎の血圧変動を常時計測できることが示されている。また，本研究では従来と異なり血圧波形と同時に血流速波形を得ることができ，橈骨動脈の血管インピーダンスおよび Wave

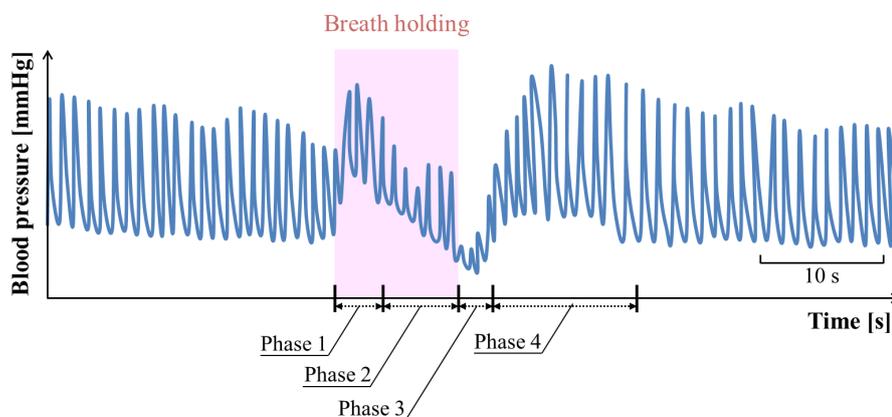


図 5.8 バルサルバ負荷による血圧変動

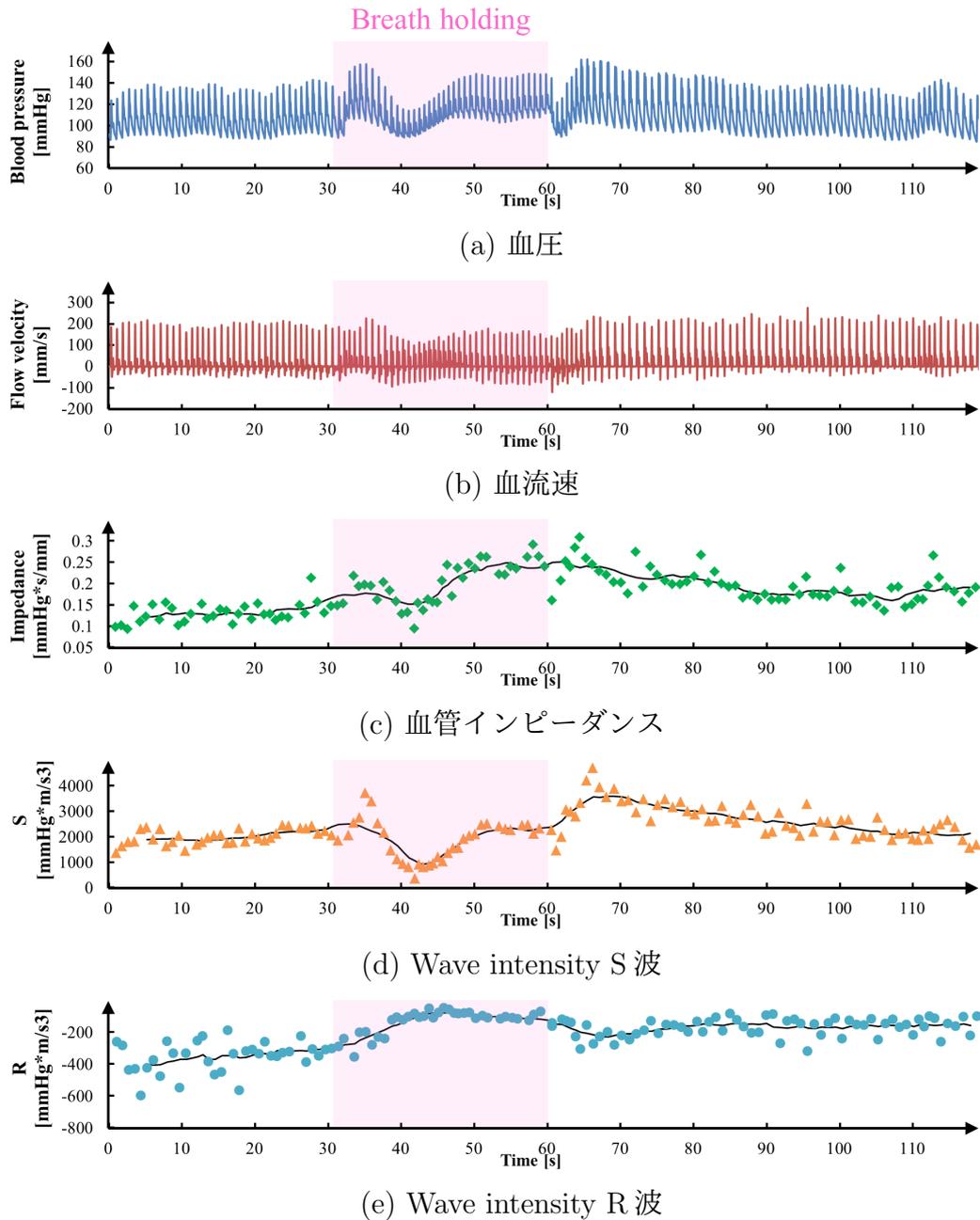


図 5.9 バルサルバ負荷による血行動態変動

intensity が解析できる。Wave intensity に関しては、進行波のエネルギーを反映する、すなわち心拍出量を反映する S 波と、末梢の毛細血管からの反射波のエネルギー、すなわち末梢血管抵抗を反映する R 波について一拍毎に算出した。血管インピーダンスおよび末梢血管抵抗の状態を表す R 波については、血圧の低下と同様のタイミングで上昇していることが観測され、バルサルバ試験による血行動

態および循環動態の変化を感度良く捉えることができている。さらに心拍出量を反映するS波については、息こらえによる静脈還流量の低下に伴ってその値が小さくなることがわかり、息こらえ解放後に静脈還流量が増加することによってその値が上昇していることがわかる。

バルサルバ試験は既知の生理現象を実験的に生じさせているが、実験環境下ではない日常生活下において図5.9に示すような血圧波形のみでは、どのような要因で血圧変動が生じたかが解析できない。本研究で提案する計測システムを用いれば、最初の血圧低下は循環血液量の低下によって生じ、息こらえ解放時の急激な血圧上昇は、事前の血圧低下を圧受容体が感知して血管インピーダンスおよび末梢血管抵抗を上昇させ、それぞれが上昇している状態で心拍出量が増加したことで発生している等、詳細な解析が可能となる。

第6章

結論

最適な循環制御による最適な高血圧診療への貢献を目的として、非侵襲で連続して血行動態の波形計測および循環動態解析を可能とする計測技術の開発を行った。本章では、本論文での提案と血行動態波形計測システムと検証結果について纏め、本研究の高血圧診療への貢献の可能性についても述べる。

6.1 血行動態波形計測システムの実現

本論文では、高血圧診療における課題として、新たな計測技術の必要性について指摘した。血圧が Beat-by-beat で変動すること、また血圧が大別して血流と血管インピーダンスによって制御されていることから、橈骨動脈の血圧と血流速を同時計測し、血管インピーダンスも解析できる計測システムが必要であることを提案した。さらに、血圧と血流速を高い時間分解能で計測し波形解析を行うことで、橈骨動脈から中枢および末梢の循環動態を反映できる Wave intensity を解析し、個々の循環システムの状態を詳細に把握することができることも提案した。

従来、複数の血行動態を同時に非侵襲かつ連続的に計測および解析を可能とするシステムを、日常生活下でも計測可能な小型かつ軽量の装置として実現することは極めて難しい課題の一つであった。本研究では、トノメトリ法による圧脈波計測と超音波ドプラ法による血流速計測を手首装着型の一つのデバイスで実現する方法を提案し、デバイスを小型化できる見込みを示した。

また、提案システムの構築においては、トノメトリ法における血管への押圧力について、押圧部位近傍の血流速に与える影響を考慮しながら、最適押圧力を決定する新しいアルゴリズムの提案が必要であった。本研究では、46個のひずみゲージ、マルチプレクサ、オペアンプ、フィルタを一つのチップに混載した半導体圧力センサアレイを用い、複数の信号を時分割処理することで圧脈波計測回路

規模を極小化し、機器全体の小型軽量化を実現した。また、圧力センサ押圧部位近傍の血流速への影響を考慮した、最適押圧力の決定アルゴリズムについて、被験者実験の結果から明らかにし、その妥当性を示した。この最適押圧力の決定アルゴリズムによって、圧脈波形の最大値および最小値が、上腕血圧計で計測した最高血圧および最低血圧と一致することを確認し、一拍毎の血圧波形を血流速波形と同時に長時間連続して計測できることを確認した。また、得られた両波形を用いて、局所的な血管調整機能を反映する橈骨動脈の血管インピーダンス、また計測部位から中枢側および末梢側の血行動態を反映する Wave intensity を一拍毎に連続して算出できることを示した。さらに、血行動態および循環動態がどのように変動するか生理学的に既知であるバルサルバ試験を行うことで、生理学的に生じる変動と、提案システムによって計測および解析される血圧、血流、血管インピーダンス、Wave intensity とが一致することが確認した。したがって、本研究で提案した、血流状態を考慮したトノメトリセンサの最適押圧力決定アルゴリズムによって、従来では侵襲的にのみ測定が可能であった種々の循環動態指標が、非侵襲で日常的に計測することを可能にした。

6.2 工学への貢献

本論文は、高血圧診療への貢献を最終的な目的として、新たな工学的手段を開発した。特に、近年注目される日常的に生体情報を計測する技術を開発する上で、デバイスの性能を高度化し小型化が必須となり、種々の工学技術の開発が必要であった。

トノメトリ式血圧計プロトタイプでは、0.2 mm 間隔で 46 個の圧力センサを構成しなければならない一方で、狭間隔で配置された 46 個全ての圧力センサの圧力特性を良好に保つことは非常に難しい課題であった。トノメトリ法を利用する場合には、半導体の圧力センサを皮膚に押圧するために樹脂で保護する必要があり、温度や湿度による樹脂の体積膨張が、圧力センサの特性を悪化させるためである。本研究では、凹構造の基板に圧力センサチップを固定し、体積膨張の小さい樹脂でセンサチップと基板の間を充填することで、圧力特性を良好に保つことができる新たな工法を開発した。本工法は、トノメトリ式血圧計のためだけでなく、種々のセンサに残留応力を発生させないための、新たな工法であると言える。

また、複数の生体情報を複合的に解析することで新たな価値を生み出そうとす

る試みは近年非常に盛んであるが、複数の計測を同時に実施するためには、各計測同士が干渉しないような最適化や新たな計測および解析アルゴリズムが必要となる。血圧と血流速の同時計測は、医学的には非常に有用な情報が得られるが、計測手法自体が互いに干渉する典型例である。本研究では、トノメトリ法を用いた血圧計測における圧力センサの皮膚への最適押圧力を決定する計測シーケンスに、血流速の特徴点を抽出および状態を判断する新しいアルゴリズムを提案することで、計測の干渉性の課題を解決した。提案したアルゴリズムは、従来のトノメトリ法の最適押圧力を決定するために要する時間と比較しても差がなく、ユーザに対して測定の不快感を与えることも少ないと考えられる。新たなアルゴリズムを開発する上で、CPUで実時間で処理できる計算負荷とすることは、工学的設計上非常に重要なことである。

6.3 高血圧治療への貢献

従来の高血圧治療では、一日一回あるいは数回のオシロメトリック法による家庭血圧計測が最も重要な役割を果たしている。良好な降圧管理が成されることが種々の心血管疾患発症リスク低下および予後改善が期待されているにも関わらず、既存の高血圧診療では、循環システムの状態を十分に把握することができておらず、降圧管理ができていない例が多くあることが課題として示されていた。

本研究で提案した手首装着型の血行動態波形計測システムによって、循環制御による高血圧診療は図 6.1 から図 6.2 のように変わる。従来日常的に計測される指標は家庭血圧のみであったが、提案システムによって、橈骨動脈の一拍毎の血圧、血流速、血管インピーダンス、そして血管インピーダンスと Wave intensity を計測することができる。すなわち、従来の血圧計測では捉えることができない血圧変動や、血圧がどのような要因で変化しているか、血流要因と血管インピーダンスおよび末梢血管抵抗要因とを区別して捉えることが可能となる。さらに、循環システムの制御状態を日常的に従来医療より詳細に把握するだけでなく、投薬治療における投薬効果も解析することができる。投薬治療では、心臓の収縮力すなわち心拍出量の制御あるいは血管インピーダンスの制御を目的として行われるが、提案システムでは両指標を区別して解析が可能であるため、意図した制御が行われているかどうかを実時間で Beat-by-beat で把握することが可能である。

一方で、従来のような降圧治療だけでなく、Beat-by-beat で血行動態および循

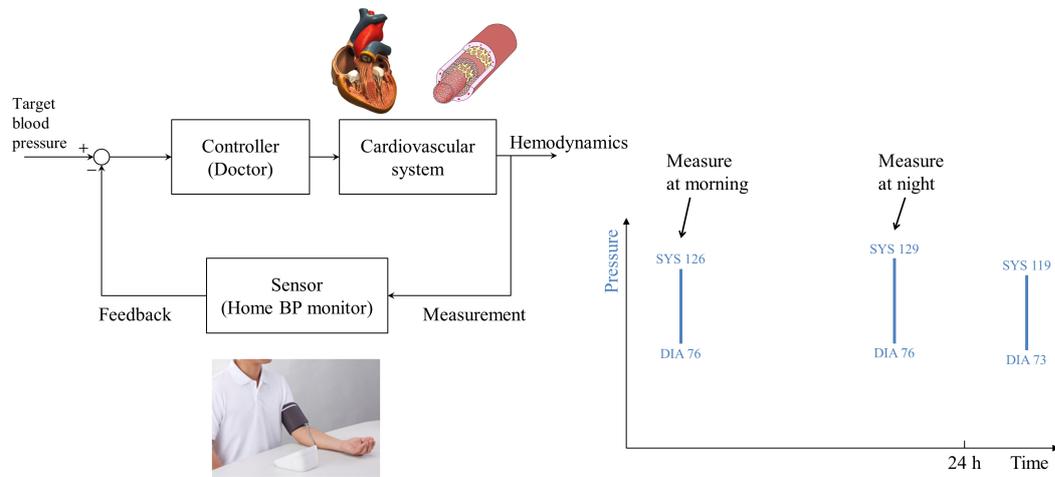


図 6.1 家庭血圧計による循環制御

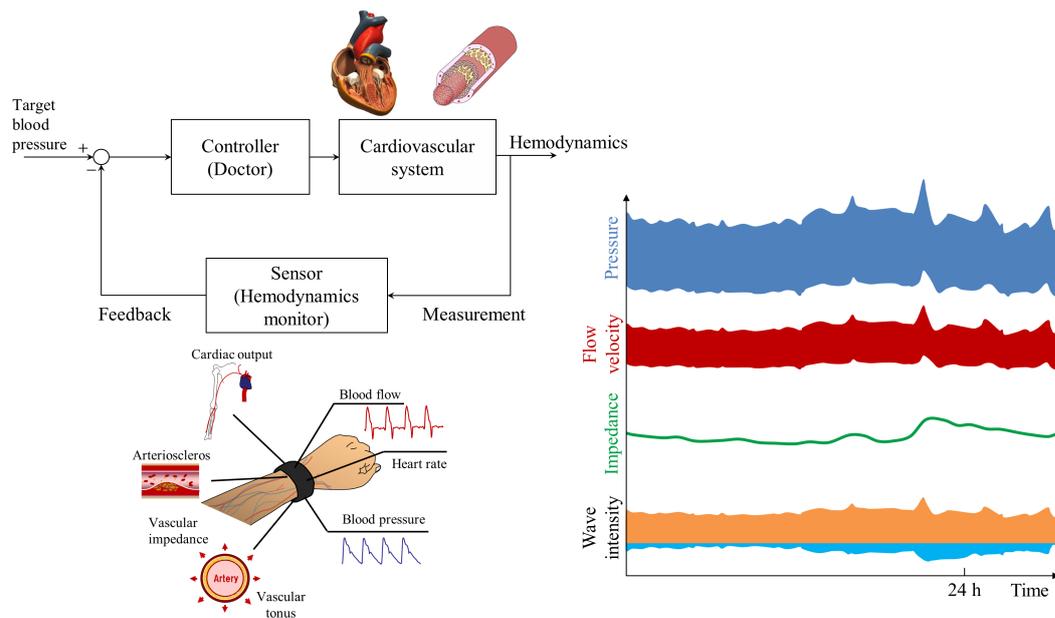


図 6.2 血行動態波形計測による循環制御

環動態を計測することによって、既存の家庭血圧計では計測することができなかった、心血管疾患の発症リスクとなり得る、一時的な急激な血圧上昇および下降と要因についても解析できる可能性がある。本論文の実験におけるバルサルバ試験で示したように、血管インピーダンスおよび末梢血管抵抗の上昇と、血流の上昇が同時に発生し干渉し合うと、急激な血圧上昇が発生する。急激な血圧上昇は血管への負担が大きく、動脈乖離や動脈瘤破裂、心筋梗塞や脳梗塞など心血管

疾患を発症させる可能性がある。提案システムによって、高血圧や一過性の血圧上昇による種々の心血管疾患に対して、重要な計測情報を提供できることも期待される。

6.4 社会的展望

人は、常に日々健康でありたいと願っており、この需要は無くなることはない。本研究では、世界中の一人ひとりの健康で健やかな生活へ貢献すべく、既存の高血圧診療をより良いものにする血行動態波形計測技術を提案した。提案技術の有用性を被験者実験によって明らかにし、最適な高血圧診療を提供できる可能性が示唆された。本研究における血行動態波形計測技術および計測された波形から種々の循環動態情報を解析する技術は、生体の循環システムを工学的視点で捉え、様々な工学的手段の提案によって実現することができた。工学的知識や手法によって医学へ応用する本研究は、生体医工学分野での研究と位置付けることができる。従来の家庭血圧計の開発も生体医工学の貢献によるところが大きいと考えられるが、高血圧診療を変え、家庭で血圧を計測するという新しい文化をつくってきた。本研究で提案した新しい血行動態および循環動態の計測解析システムも、生体医工学分野の一つの研究として、われわれの生活を向上し、よりよい社会へ貢献できることに期待したい。

謝 辞

本研究は、大阪大学 大学院基礎工学研究科 大城研究室で行ったものである。

社会人として博士後期課程に入学してから3年が経過しました。社会人としては約5年が経ち、求められる仕事の量や質も変わってきた中で、業務と博士研究の両立を難しく感じることも多々ありましたが、多くの方々のご指導、ご鞭撻、ご協力あって、3年間の研究成果を博士論文として纏めることができました。

大阪大学 大学院基礎工学研究科 大城 理 教授には、博士前期課程から5年間に渡って、多大なるご指導、ご鞭撻を頂きました。研究を進める過程においては、現象だけを追うのではなく、常に原理と現象を自分自身で考えて結び付けて追究することを説いて頂き、エンジニアとしての基本姿勢を身に付けさせて頂きました。また、私が社会人になって2年が経過した頃、大城教授のもとで学位を取りたいと申し出た際には迷わず快諾してくださり、業務との調整も難しく多く通学できない中でも、変わらぬご指導を頂きました。心より篤く感謝申し上げます。

大阪大学 大学院基礎工学研究科 野村 泰伸 教授、大阪大学 大学院基礎工学研究科 清野 健 教授には、本研究を纏めるにあたって副査として多大なるご意見およびご指導を賜りました。また、先生方が実行委員長、プログラム委員長を務められたSICEライフエンジニアリング部門シンポジウムの特別企画セッションへ、企業で活躍する研究開発者として招待頂き貴重な経験をさせて頂きました。深く感謝致します。

関西学院大学 理工学部 井村 誠孝 教授には、博士前期課程の頃からご指導を頂きました。博士後期課程でも共同研究にご参画頂き、お会いする度に研究の進捗状況や今抱えている課題について一緒に考えて下さり、学会会場や研究会でお会いした時でもお時間頂戴しご指導頂きました。博士前期課程の時と変わらぬご指導を頂けるだけでなく、客観的に私の研究を見て頂き、面白いと励まして頂くこともございました。深く御礼申し上げます。

大阪大学 大学院基礎工学研究科 黒田 嘉宏 准教授には、様々な視点からのご指摘を頂くことで、課題の本質を考えさせて頂きました。医用VRをはじめとし

謝 辞

て、黒田准教授のご専門分野の観点から多大なるご指導、ご鞭撻を頂きました。深く御礼申し上げます。

大阪大学 大学院基礎工学研究科 吉元 俊輔 助教には、業務との調整が難しく計画通り研究や論文執筆が進まないときでも、休日や夜分遅くまで私にお付き合い頂きご指導頂きました。私が博士前期課程の時、大城研究室の先輩であった吉元先生は、体力的にも精神的にも苦しい時には優しく励ましや労いの言葉をかけて頂きました。私の憧れの先輩でもある吉元助教に深く感謝申し上げます。

京都大学 医学部附属病院の南部 雅幸 特定教授には、学部4回生の時に大城教授の研究室への進学を勧めて頂きました。この勧めが私がエンジニアとして歩む最初の第一歩だったと感じています。南部教授の研究室を卒業した後も、学会や研究会でお会いする度にご指導を頂きました。心より感謝申し上げます。

オムロンヘルスケア株式会社 商品開発統轄部 医療機器開発部 小椋 敏彦 部長には、開発者としても研究者としても未熟な私の意見にも常に耳を傾けて頂き、幅広い知識や経験をもとにご指導頂きました。博士後期課程への進学を勧めたのも小椋部長でした。他部署に異動されてからも、本研究に対するご助言を常に頂きました。篤く感謝申し上げます。

オムロンヘルスケア株式会社 技術開発統轄部 要素技術開発部 山下 新吾 マネージャには、研究の進め方について都度議論しながら相談に乗って頂きました。研究だけでなく、特許の考え方や仕事との両立などについてもご指導頂くとともに、業務との調整について私の我儘にも耳を傾けて頂きました。深く御礼申し上げます。

オムロンヘルスケア株式会社入社時から常に一緒に仕事をさせて頂いているオムロンヘルスケア株式会社 技術開発統轄部 要素技術開発部 若宮 祐之 師匠には、ものづくりのノウハウだけでなく、ものづくりの素晴らしさをご教授頂きました。また、業務だけに限らず大学の研究やプライベートの話まで、親身になって相談に乗って頂きました。深く感謝申し上げます。

オムロンヘルスケア株式会社の同僚と元同僚である小野 健児 氏、島岡 希 氏、太田 勇輝 氏、南部 大翔 氏、小野寺 亨 氏、小野寺 英里子 氏、山田 恭平 氏、山田 教子 氏、森 達郎 氏、大西 布晃 氏には、会社に入社してから今日に至るまで、互いに切磋琢磨しながら私を支えて頂きました。心より感謝申し上げます。

そして、オムロンヘルスケア株式会社の諸先輩方、後輩の方々には、社会人と学生の二足の草鞋を温かく見守って下さったことに、深く感謝申し上げます。

また、本研究を進めるにあたってご協力頂いた、そして日々の生活でご支援頂きながらも本謝辞に名前を記すことができなかつた多くの方々に、感謝の意を表します。

最後になりましたが、いつも私の我儘を温かく見守ってくれ、日々私の心の支えとなってくれた妻 真依に心から感謝します。

本研究における被験者実験は、オムロンヘルスケア株式会社 人を対象とした試験に関する基本規定に基づき、試験審査員会の承認を得たうえで（No. HDV-TCD-150096, HDV-TDH-160217）、被験者には実験内容について説明を行い、書面にて同意を得られた場合にのみ計測を行ったものである。

参考文献

- [1] 今井 秀孝, “計測の信頼性をいかに確保するか”, 日本機械学会論文案, Vol. 60, No. 575, pp. 2207-2212, 1994.
- [2] 奈良 治朗, “今後の計測の課題と役割 ～表面あらさの分野を中心として～”, 精密機械, Vol. 41, No. 480, pp. 23-29, 1975.
- [3] 越地 耕二, “計測の原理と基礎”, エレクトロニクス実装学会誌, Vol. 10, No. 3, pp. 176-179, 2007.
- [4] Yoshio Hayashi, “Human factors on manual control systems”, The Japanese Journal of Ergonomics, Vol. 3, No. 4, pp. 266-274, 1967.
- [5] オムロン株式会社, “ACサーボモータ R88M-W, WT”, <http://www.omron.co.jp/>, 2017.
- [6] オムロン株式会社, “ロータリエンコーダ E6A2-C”, <http://www.omron.co.jp/>, 2017.
- [7] 河原 剛一, “呼吸運動制御のシステム論的アプローチ”, 電気學會雑誌, Vol. 112, No. 6, pp. 373-376, 1992.
- [8] 山越 憲一, “光電容積脈波法を用いた非観血的動脈血圧計測法に関する研究”, pp. 1-2, 1981.
- [9] 森泉 豊栄, 中本 高道, “センサ工学”, 照晃堂, pp. 1-5, 1997, 東京.
- [10] 戸川 達男, “生体計測の将来”, 計測と制御, Vol. 31, No. 1, pp. 204-207, 1992.
- [11] Hironami Kubota, “History of blood pressure”, The Japanese journal of medical instrumentation, Vol. 80, No. 6, pp. 615-621, 2010.

- [12] Osamu Shirasaki, “ Roles and advancements of blood pressure monitors in cardiovascular medicine ”, *The Japanese Journal of Medical Instrumentation*, Vol. 80, No. 6, pp. 622-631, 2010.
- [13] Athanase Benetos, Stephane Laurent, Arnold Hoeks, Pierre Boutouyrie, and Michel Safar, “ Arterial alterations with aging and high blood pressure ”, *Arteriosclerosis and Thrombosis*, Vol. 13, No. 1, pp. 90-97, 1993.
- [14] Charlotte Richardson, Kaisa Maki-Peraja, Barry Mcdonnell, Stacey Hickson, Ian Wilkinson, and Carmel McEniery, “ Comparison of estimates of central systolic blood pressure and peripheral augmentation index obtained from the Omron HEM-9000AI and SphygmoCor systems ”, *Artery Research*, Vol. 3, No. 1, pp. 24-31, 2009.
- [15] Takayuki Sato, Masanori Nishinaga, Akiko Kawamoto, Toshio Ozawa, and Hiroyoshi Takatsuji, “ Accuracy of a continuous blood pressure monitors based on arterial tonometry ”, *Hypertension*, Vol. 21, No. 6, pp. 866-874, 1993.
- [16] 今井 潤, 大久保 孝義, 菊谷 晶浩, 橋本 潤一郎, “ 家庭血圧の臨床応用 ”, *日本内科学会雑誌*, Vol. 93, No. 9, pp. 202-209, 2004.
- [17] Otto Frank, “ Die Grundform des artiriellen Puls ”, *Zeitschrift fur Biologie*, Vol. 37, pp. 483-526, 1899.
- [18] Alberto Avolio, “ Multi-branched model of human arterial system ”, *Medical and Biological Engineering and Computing*, Vol. 18, pp. 709-718, 1980.
- [19] Arthur Guyton, “ Circulation: Overall Regulation ”, *Annual Review of Physiology*, Vol. 34, pp. 13-44, 1972.
- [20] Eleni Rapsomaniki, Adam Timmis, Julie George, Mar Ru-jades-Rodriguez, Anoop Shah, Spiros Denaxas, Ian White, Mark Caulfield, John Deanfield, Liam Smeeth, Bryan Williams, Aroon Hingorani, and Harry Hemingway, “ Blood Pressure and Incidence of Twelve Cardiovascular Diseases: Lifetime Risks, Healthy Life-Years Lost, and Age-Specific Associations in 125 Million People ”, *Lancet*, Vol. 383, No. 9932, pp. 1899-1911, 2014.

-
- [21] オムロンヘルスケア株式会社, “上腕式血圧計 HEM-7324C”, <http://www.healthcare.omron.co.jp/>, 2017.
- [22] オムロンヘルスケア株式会社, “オムロン脈拍計 HR-500U”, <http://www.healthcare.omron.co.jp/>, 2017.
- [23] フクダ電子株式会社, “上腕式血圧計 HEM-7252G-HP”, <http://www.fukuda.co.jp/>, 2017.
- [24] フクダ電子株式会社, “ホルタ記録器 FM-960”, <http://www.fukuda.co.jp/>, 2017.
- [25] 東芝メディカルシステムズ株式会社, “X線アンギオグラフィ”, <http://www.toshiba-medical.co.jp/tmd/>, 2017.
- [26] 株式会社 Hadeco, “双方向血流計 スマートドップ45”, <http://www.hadeco.co.jp/index.html>, 2017.
- [27] 越智 淳三, “解剖学アトラス”, 東京文光堂, pp.213-252, 2004, 東京.
- [28] 百村 伸一, 石黒 芳紀, 讃井 将満, “臨床にダイレクトにつながる循環生理”, 羊土社, pp. 16-22, 2015, 東京.
- [29] 筒井 達夫, “ヒトの循環系と血液ポンプ”, ターボ機械, Vol. 22, No. 1, pp. 9-13, 1994.
- [30] 真島 英信, 松村 幹郎, “生理学”, 金芳堂, pp. 145-163, 1993, 京都.
- [31] 小澤 利男, 増田 善昭, 山科 章, “脈波をどう診るか 新しい脈波の臨床応用”, 株式会社メジカルビュー社, pp. 16-18, 2003, 東京.
- [32] Roland Asmar, “Arterial Stiffness and Pulse Wave Velocity”, Editions Scientifiques Et., p. 21, 1999, Amsterdam.
- [33] 小澤 利男, 増田 善昭, “脈波速度”, 株式会社メジカルビュー社, pp. 12-25, 2002, 東京.
- [34] 田村 功一, 梅村 敏, “血圧上昇のメカニズム”, レジデント, Vol. 1, No. 7, pp. 16-17, 2008.

参考文献

- [35] 小室 一成, 横井 宏佳, 山下 武志, 楽木 宏実, “EBM 循環器疾患の治療”, 中外医学社, pp. 400-403, 2009, 東京.
- [36] 鈴木 義博, “高気圧下における血圧測定”, 医療機器学, Vol. 80, No. 6, pp. 659-663, 2010.
- [37] 日本高血圧学会, “高血圧治療ガイドライン 2014”, 2014.
- [38] 久代 登志男, “高血圧治療の課題と展望”, 日大医学雑誌, Vol. 68, No. 1, pp. 48-52, 2009.
- [39] Takayoshia Ohkubo, Atsushia Hozawa, Junkob Yamaguchi, Masahirob Kikuya, Kaoria Ohmori, Marib Michimata, Mitsunobub Matsubara, Junichirob Hashimoto, Haruhisad Hoshi, Tsutomub Araki, Ichiroa Tsuji, Hiroshic Satoh, Shigerua Hisamichi, and Yutakab Imai, “Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study”, *Journal of Hypertension*, Vol. 20, No. 11, pp. 2183-2189, 2002.
- [40] Peter Rothwell, Sally Howard, Eamon Dolan, Eoin O’ Brien, Joanna Dobson, Bjorn Dahlof, Peter Sever, and Neil Poulter, “Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension”, *The Lancet*, Vol. 375, No. 9718, pp. 895-905, 2010.
- [41] 峰島 三千男, “血液の物性と流動”, 体外循環技術, Vol. 14, No. 2, pp. 1-7, 1988.
- [42] 北川 能, 井田 晋, 中村 克孝, 丹 省一, 勝山 昭夫, 大久保 準一郎, 岡田 敬夫, “SI版 水力学 (基礎と演習)”, パワー社, pp. 91-94, 2005, 東京.
- [43] Masaru Sugimachi, Toshiaki Shishido, and Kenji Sunagawa, “Low compliance rather than high reflection of arterial system decreases stroke volume in arteriosclerosis: a simulation”, *The Japanese Journal of Physiology*, Vol. 51, No. 1, pp. 43-51, 2001.
- [44] Masaru Sugimachi, Toru Kawada, Toshiaki Shishido, Norihiko Matsumoto, Joe Alexander, and Kenji Sunagawa, “Estimation of arterial mechanical

- properties from aortic and tonometric arterial pressure waveforms”, *Methods of Information in Medicine*, Vol. 36, No. 4-5, pp. 250-253, 1997.
- [45] Alun Hughes and Kim Parker, “Forward and backward waves in the arterial system: Impedance or wave intensity analysis?”, *Medical and Biological Engineering and Computing*, Vol. 47, No. 2, pp. 207-210, 2009.
- [46] 原田 裂光, 岡田 孝, 菅原 基晃, 仁木 清美, “非侵襲的リアルタイム Wave Intensity 計測システム”, *Neurosonology*, Vol. 14, No. 3-4, pp. 109-112, 2001.
- [47] 半谷 静雄, “Wave-intensity に基づく主肺動脈内波動様式の解析：大動脈との対比における検討”, *脈管学*, Vol. 52, pp. 235-242, 2012.
- [48] Andrew Zambanini, Steven Cunningham, Kim Parker, Ashraf Khir, Simon McG Thom, and Alun Hughes, “Wave-energy patterns in carotid, brachial, and radial arteries: a noninvasive approach using wave-intensity analysis”, *American Journal of Physiology*, Vol. 289, No. 1, pp. 270-276, 2005.
- [49] 武田 朴, “電極・センサ”, *BME*, Vol. 1, No. 10, pp. 772-783, 1987.
- [50] 桜井 靖久, 渡辺 敏, “ME 早わかり Q&A 血圧計・心拍出量計・血流計”, 南江堂, pp. 33-47, 2007, 東京.
- [51] 菅原基晃, “血液のレオロジーと血流”, コロナ社, pp.103-123, 2010, 東京.
- [52] Eduardo Pinheiro, Octavian Postolache, and Pedro Girao, “Non-Intrusive device for real-time circulatory system assessment with advanced signal processing capabilities”, *Measurement Science Review*, Vol. 10, No. 5, pp. 166-175, 2010.
- [53] Nabeel PM, Jayaraj Joseph, and Mohanasankar Sivaprakasam, “Magnetic plethysmograph transducers for local blood pulse wave velocity measurement”, 2014 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pp. 1953-1956, 2014.
- [54] Hong-Dun Lin, Yen-Shien Lee, and Bor-Nian Chuang, “Using dual-antenna nanosecond pulse near-field sensing technology for non-contact and continuous blood pressure measurement”, In *Proceeding of 34th Annual Interna-*

- tional Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pp. 219-222, 2012.
- [55] 東 健彦, 岡 小天, “もっとも一般的な血管壁張力理論”, 脈管学, 講談社, pp. 390-392, 1982, 東京.
- [56] Susumu Watanabe, Tetsuya Nishimoto, and Keiko Inoue, “Changes in blood pressure in the trunk and pelvis”, *Kawasaki Journal of Medical Welfare*. Vol. 6, No 2, pp. 69-73, 2000.
- [57] Yati Boutcher, Young Park, and Stephen Boutcher, “Vascular and baroreceptor abnormalities in young males with a family history of hypertension”, *European Journal of Applied Physiology*, Vol. 107, No. 6, pp. 653-658, 2009.
- [58] 千原 國宏, “超音波”, コロナ社, pp. 18-20, 2001, 東京.
- [59] George Lewis, Matthew Langer, Charles Henderson, and Ralph Ortiz, “Design and evaluation of a wearable self-applied therapeutic ultrasound device for chronic myofascial pain”, *Ultrasound in Medicine and Biology*, Vol. 39, No. 8, pp. 1429-1439, 2013.
- [60] Eiji Higurashi, Renshi Sawada, and Takahiro Ito. An Integrated Laser Blood Flowmeter. *Journal of Lightwave Technology*, Vol. 21, No. 3, pp. 591-595, 2003.
- [61] Aneta Stefanovska, Maja Bracic, and Hebe Desiree Kvernmo, “Wavelet Analysis of Oscillations in the Peripheral Blood Circulation Measured by Laser Doppler Technique”, *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 46, No. 10, pp. 1230-1239, 1999.
- [62] Yoshihiro Kimura, Masaki Goma, Atsushi Onoe, Eiji Higurashi, and Renshi Sawada, “Integrated Laser Doppler Blood Flowmeter Designed to Enable Wafer-Level Packaging”, *IEEE Transaction on Medical Engineering*, Vol. 57, No. 8, pp. 2026-2033, 2010.
- [63] Hiroshi Kanai, Eiki Yamano, Kiyoshi Nakayama, Naoshige Kawamura, and Hiroshi Furuhata, “Transcutaneous Blood Flow Measurement by Electro-

- magnetic Induction ”, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 21, No. 2, 1974.
- [64] 青木 朗, 米澤 義道, 宮脇 利幸, 牛山 喜久, “ 手掌部寒冷負荷時への非観血末梢血流計測システム ”, 医器学, Vol. 75, No. 1, pp. 34-38, 2005.
- [65] 青木 朗, 米澤 義道, 伊東 一典, 橋本 昌巳, 宮脇 利幸, 牛山 喜久, “ 電磁誘導を用いた非観血末梢血流監視システム ”, 医器学, Vol. 74, No. 11, pp. 653-660, 2004.
- [66] 沖野 遙, 菅原 基晃, 松尾 裕英, “ 心臓血管系の力学と基礎計測 ”, 講談社, pp. 390-392, 1982, 東京.
- [67] 文献 [66], pp. 170-171.
- [68] 白水 俊次, “ 半導体圧力センサ ”, 応用物理, Vol. 45, No. 12, pp. 1159-1164, 1976.
- [69] 五十嵐 伊勢美, “ 半導体圧力センサ ”, 医用電子と生体工学, Vo. 17, No. 7, pp. 484-489, 1979.
- [70] 加藤 雄樹, 嶋原 教子, 若宮 祐之, 小椋 敏彦, “ 脈波検出装置 ”, 特開 2017-42206, 公開日 2017 年 3 月 2 日.
- [71] 加藤 雄樹, 嶋原 教子, 若宮 祐之, 小椋 敏彦, “ 圧脈波センサ及び生体情報測定装置 ”, 特開 2017-42207, 公開日 2017 年 3 月 2 日.
- [72] Joseph Eckerle, “ Multiple-element arterial tonometry: A new method for measuring blood pressure ”, SRI International, pp. 1-38, 1979.
- [73] Manuel Ignacio Monge Garcia, Anselmo Gil Cano, and Juan Carlos Diaz Monrove, “ Arterial pressure changes during the Valsalva maneuver to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients ”, Intensive Care Medicine, Vol. 35, No. 1, pp. 77-84, 2008.
- [74] Julien Hoffman, Abraham Guz, Andre Charlier, and David Wilcken, “ Stroke volume in conscious dogs; effect of respiration, posture, and vascular occlusion ”, Journal of Applied Physiology Published, Vol. 20 No. 5, pp. 865-877, 1965.

参考文献

- [75] オムロンヘルスケア株式会社, “デジタル自動血圧計 HEM-907”, <http://www.healthcare.omron.co.jp/>, 2017.
- [76] Rachel Wildman, Rachel Mackey, Andrew Bostom, Trina Thompson, and Kim Sutton-Tyrrell, “Measures of obesity are associated with vascular stiffness in young and older adults”, *Hypertension*, Vol. 42, No. 4, pp.468-473, 2003.
- [77] 小山 泉, 高木 精一, 佐々木 治, 中村 直樹, 宮本 一行, 井上 幸愛, “嚥下性徐脈の1例”, *日本内科学会雑誌*, Vol. 76, No. 3, pp. 425-430, 1987.

研究業績

関連論文

1. 加藤雄樹, 吉元俊輔, 井村誠孝, 山下新吾, 小椋敏彦, 大城理, “循環動態解析のための非侵襲圧脈波・血流同時計測に関する基礎的研究”, 生体医工学, Vol. 54, No. 2, pp. 66-75, 2016.
2. 加藤雄樹, 井村誠孝, 黒田嘉宏, 大城理, 南部雅幸, “足底からの心血管系生理情報計測によるヘルスケア機器実現に向けた基礎的検討”, 生体医工学, Vol. 50, No. 1, pp. 23-30, 2012.

国際発表

1. Yuki Kato, Shunsuke Yoshimoto, Yoshihiro Kuroda, Masataka Imura, Shingo Yamashita, Toshihiko Ogura, Osamu Oshiro, “Noninvasive Simultaneous Measurement of Blood Pressure and Blood Flow Velocity for Hemodynamic Analysis”, In Proceedings of the International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pp. 2570-2573, Orlando, August, 2016 (**IEEE EMBS Japan Chapter Young Researcher Award**).
2. Yuki Kato, Masayuki Nambu, Masataka Imura, Yoshihiro Kuroda, Osamu Oshiro, “Smart sensing of cardiovascular physiological information from soles without direct skin contact”, In Proceedings of the International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pp. 5806-5809, San Diego, August, 2012.

国内発表

1. 加藤 雄樹, “オムロンヘルスケアの循環器事業における若手研究者の活躍”, SICE ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2016, 2016 年 11 月, 大阪.
2. 加藤 雄樹, 吉元 俊輔, 井村 誠孝, 山下 新吾, 小椋 敏彦, 大城 理, “循環動態解析のための非侵襲圧脈波・血流同時計測に関する基礎研究”, 生体医工学シンポジウム, p.25, 2015 年 9 月, 岡山.
3. 加藤 雄樹, 井村 誠孝, 黒田 嘉宏, 大城 理, 南部 雅幸, “Smart Sensing of Cardiovascular Physiological Information From Soles”, 第 51 回日本生体医工学学会大会, Vol. 50, Suppl. 1, O2-01-1, 2012 年 5 月, 福岡.
4. 加藤 雄樹, 井村 誠孝, 黒田 嘉宏, 大城 理, 南部 雅幸, “生体計測マットによる生理情報の無拘束モニタリング”, 平成 23 年電気関係学会関西連合大会, pp. 586-587, 2011 年 10 月, 姫路.
5. 加藤 雄樹, 井村 誠孝, 黒田 嘉宏, 大城 理, 南部 雅幸, “FTIR を用いた脈波面センシング”, 電子情報通信学会技術研究報告, Vol.111, No.234, pp. 1-6, 2011 年 10 月, 四条畷.
6. 加藤 雄樹, 井村 誠孝, 黒田 嘉宏, 大城 理, 南部 雅幸, “マット型生体情報計測システムの構築”, 生体医工学シンポジウム講演予稿集, pp. 2-8-4, 2011 年 9 月, 長野.
7. 加藤 雄樹, 井村 誠孝, 黒田 嘉宏, 鍵山 善之, 大城 理, 南部 雅幸, “血圧計測のための生体計測マットの構築”, 電気学会全国大会, No.1, pp. 187-188, 2011 年 3 月, 豊中.
8. 加藤 雄樹, 鍵山 善之, 黒田 嘉宏, 井村 誠孝, 大城 理, 南部 雅幸, “マット型生体計測システムの構築”, 電気関係学会関西支部連合大会, P37, pp. 474-477, 2010 年 11 月, 草津 (平成 22 年度電気関係学会関西支部連合大会奨励賞).
9. 黒住 康法, 加藤 雄樹, 南部 雅幸, “Body motion monitoring system by capacitive coupling ECG, using textile electrode”, 日本生体医工学学会誌, Vol. 48, Suppl. 1, p. 199, 2010 年 6 月, 大阪.

10. 加藤 雄樹, 大城 理, 南部 雅幸, “Daily activity monitoring using mat type ECG”, 日本生体医工学会誌, Vol. 48, Suppl. 1, p. 198, 2010年6月, 大阪.

特許

1. 加藤 雄樹, 山下 新吾, 小椋 敏彦, 吉元 俊輔, 井村 誠孝, 大城 理, “生体情報測定装置、生体情報測定方法、及び生体情報測定プログラム”, 特開 2017-55985, 公開日 2017年3月23日.

参考特許

1. 加藤 雄樹, 嶋原 教子, 若宮 祐之, 小椋 敏彦, “脈波検出装置”, 特開 2017-42206, 公開日 2017年3月2日.
2. 加藤 雄樹, 嶋原 教子, 若宮 祐之, 小椋 敏彦, “圧脈波センサ及び生体情報測定装置”, 特開 2017-42207, 公開日 2017年3月2日.
3. 嶋原 教子, 加藤 雄樹, 若宮 祐之, 小椋 敏彦, “圧脈波センサの検査方法及び圧脈波センサの製造方法”, 特開 2017-51277, 公開日 2017年3月16日
4. 加藤 雄樹, 若宮 祐之, 小椋 敏彦, “脈波検出装置”, 特開 2015-144628, 公開日 2015年8月13日.

受賞

1. Yuki Kato, “IEEE EMBS Japan Chapter Young Researcher Award”, 2016年8月.
2. 加藤 雄樹, “平成22年度電気関係学会関西連合大会 奨励賞”, 2011年4月.

研究助成等

1. 大阪大学-オムロンヘルスケア株式会社 共同研究, “非侵襲循環動態モニタリングに関する研究”, 平成26年12月1日～平成29年9月30日, 研究代表者.