

## 原著

Mayer 波帯域における脈波伝播時間-心拍数間の  
相互相関を用いた情動反応の定量化

吉澤 誠\*, 杉田 典大\*\*, 田中 明\*\*  
 増田 達哉\*\*, 阿部 健一\*\*, 山家 智之\*\*\*  
 仁田 新一\*\*\*

## 要 旨

心拍数変動や血圧変動の持つ 10 秒周期 (0.1Hz) ゆらぎである Mayer 波は、安静時に明確に現われる。一方、強い情動反応が生じた場合などには、心拍数変動と血圧変動の関係性が変化することが考えられる。この予想に基づき、Mayer 波帯域における血圧-心拍数間の相互相関係数の最大値  $\rho_{\max}$  を指標とすることにより、情動反応の定量化を行うことが期待できる。しかし、これまでの方法では連続血圧の計測に大型で高価な計測装置が必要であるところが欠点であった。そこで本研究では、自作した小型で安価な装置で計測できる脈波伝播時間を用いても  $\rho_{\max}$  が得られることを示すとともに、9 人の被験者に対する情動反応誘発画像提示実験により、このようにして得た  $\rho_{\max}$  が情動反応を有意に反映するものであることが示された。

## はじめに

心拍数変動や血圧変動には Mayer 波と呼ばれる約 10 秒を周期とする特徴的なゆらぎの成分がある。Mayer 波の成因に関しては、それが中枢性の振動であるという説<sup>1)2)</sup>、血圧-心拍数間の閉ループ系の共振特性によって生起するという説<sup>3)4)</sup>、およびそれらを折衷した説<sup>5)</sup>などがあるが、未だ確定してい

ない<sup>6)</sup>。ただし、Mayer 波が明確に現われるのは安静時であり、強い情動反応が生じた場合などのように、血圧に依存しない心拍数の変動や、心拍数に依存しない血圧変動が生じる場合には、Mayer 波帯域における両者の関係性が薄れることが考えられる。

この予想に基づき、著者ら<sup>7)8)</sup>はこれまで、人間に視覚刺激等を与えた時の生体影響を定量化するための一手法として、Mayer 波帯域における血圧から心拍数までの相互相関係数の最大値  $\rho_{\max}$  を経時的に算出するという方法を提案し、この指標が、従来のもの<sup>9)~11)</sup>と比較して再現性が高く個人差が少ないという傾向があることを示した。

ところが、 $\rho_{\max}$  を得るための従来の実験方法では、血圧と心拍数を連続的に計測する必要があるために次のような問題があった。

- 1) 血圧計が大型で重く高価であるとともに、被験者への装着や較正作業が煩雑で時間がかかる。
- 2) 多人数の被験者を同時に対象とする実験の実施が困難である。
- 3) 長時間の実験が困難である。
- 4) センサを装着した手の拘束感が強い。

そこで本研究では、これらに対処する方法として、連続的に血圧を直接計測する代わりに脈波伝播時間<sup>12)</sup>を血圧の代用とする装置を新たに開発した。この装置は心電図と光電脈波の計測だけを行うため、非侵襲・小型・軽量かつ安価である。さらに、これを複数用いることにより、複数の被験者を同時に対象とする実験が実行でき、1 回の実験で統計的に意味のあるデータが容易に得られる

\*東北大学情報シナジーセンター先端情報技術研究部

\*\*同 大学院工学研究科電気・通信工学専攻

\*\*\*同 大学加齢医学研究所病態計測制御分野

ことも期待できる。本研究では、この装置を使った複数被験者同時実験により、視覚刺激に対する生体影響を把握するための指標として、脈波伝播時間を使って得た  $\rho_{max}$  を用いる方法が妥当であるかどうかについて検討した。

方法

A. 従来の方法による  $\rho_{max}$  の求め方

従来の方法で  $\rho_{max}$  を求める場合、まず、一般の心電計で心電図を、トノメトリ式連続血圧計(日本コーリンJENTOW7700)で橈骨動脈圧を計測し、これらをサンプリング周期 1ms で A/D 変換して計算機に入力する。心電図から RR 間隔を求めこの逆数に 60 を乗じて心拍数を求める。また、橈骨動脈圧からは拍内平均血圧(以下では単に「血圧」と呼ぶ)を計算する。拍ごとに求めた血圧と心拍数に3次のスプライン補間を施してから再サンプリングし、等間隔(469ms)のデータに変換する。この処理を行った血圧変動と心拍数変動をそれぞれ BP[mmHg]と HR[min]で表わす。次に、Mayer 波帯域の 0.08Hz から 0.12Hz を通過域とする帯域通過デジタルフィルタ(6次のチェビシェフ型)を通した後、1 試行全体にわたるそれぞれの平均値を差し引く。図1a)のように、ある時刻  $t$ [s]にお

いてその前後 1 分間の合計 2 分間の BP と HR を切り出し、ハニング窓をかけた後、BP と -HR の間の相互相関係数

$$\rho(\tau) = \frac{\phi_{BP,-HR}(\tau)}{\sqrt{\phi_{BP,BP}(0) \cdot \phi_{HR,HR}(0)}} \quad (1)$$

を求める。ここで、 $\phi_{BP,-HR}(\tau)$  は BP から -HR への相互相関関数であり、 $\phi_{BP,BP}(\tau)$  および  $\phi_{HR,HR}(\tau)$  はそれぞれ BP および HR の自己相関関数である。HR に負号を付けた理由は、HR を表示する際、見かけ上 BP とできるだけ同相になるようにするためである。BP と -HR の両方が狭帯域信号であるため、図1b)のように  $\rho(\tau)$  は正弦波状になる。 $\tau > 0$  に対する  $\rho(\tau)$  の最大値を  $\rho_{max} = \max_{\tau > 0} \rho(\tau)$  のように求める。 $t$  を 1 秒ずつずらしていきることにより、 $\rho_{max}$  の時系列を得る。以上の計算は技術計算言語 Matlab(Mathworks 社)の Signal Processing Toolbox の関数群を用いて行った。

一般に、任意の 2 つの時系列の間の単純な相関を表わす相関係数  $r$  は  $\rho(0)$  に等しい。

また本研究では、メンタル・ワークロードの指標としてこれまでよく用いられてきた心拍数の LF/HF<sup>9)~11)</sup> を求め、 $\rho_{max}$  と比較した。LF/HF は心拍数のパワースペクトルにおける HF 成分(0.15 Hz

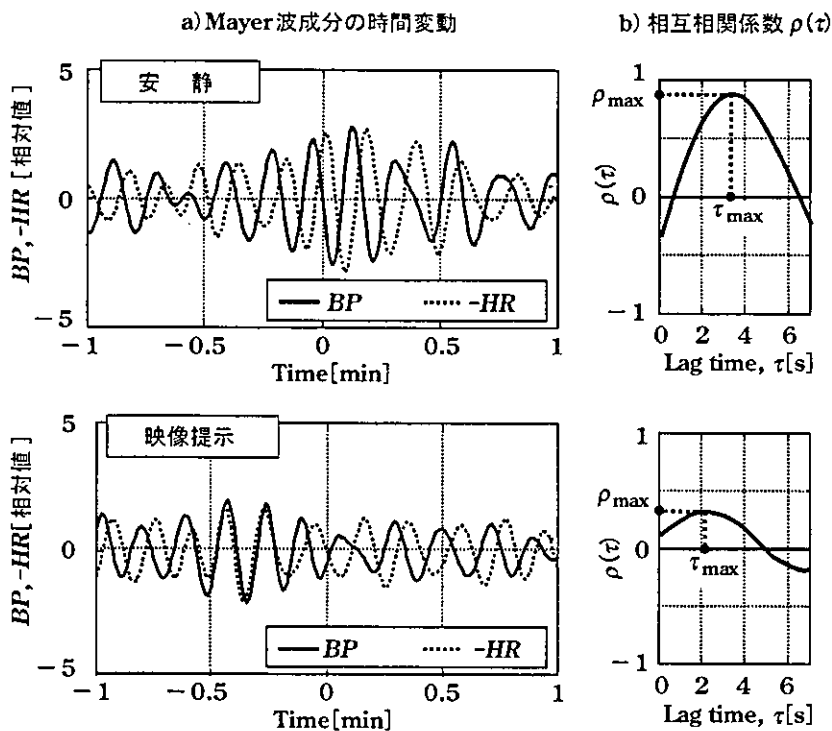


図1 血圧(BP)および心拍数(-HR)のMayer波成分の時系列、および両者の相互相関係数  $\rho(\tau)$  とその最大値  $\rho_{max}$ 。

から 0.45Hz までの積分値)に対する LF 成分 (0.05Hz から 0.15Hz までの積分値)の比である。本研究では、 $\rho_{\max}$ と同様に、ある時刻  $t$ においてその前後 1 分間の合計 2 分間の  $HR$  を切り出し、ハニング窓をかけた後に FFT を施すことによって  $LF/HF$  を計算し、 $t$  を 1 秒ごとにずらして  $LF/HF$  の時系列を得た。

### B. $\rho_{\max}$ の性質

著者らは、文献<sup>8)</sup>に示したように、入力刺激としてジェットコースター搭載カメラからの実写立体映像を被験者に提示する実験を行った。この映像は、恐怖心・興奮・動揺感・めまい・酔いなどの強い情動反応や生理的反応が顕著に誘発されると期待されるものである。被験者は、乗り物酔いしやすいと自己申告した人 18 名と乗り物酔いしにくいと自己申告した人 15 名であった。その結果、特に強い情動反応が生じていると思われる落下シーンで  $\rho_{\max}$  は急に下降し、落下終了後、酔いにくいグループの  $\rho_{\max}$  は上昇するにも拘らず、酔いやすいグループでは有意に ( $p < 0.01$ ) 回復しなかった。このことから、 $\rho_{\max}$  は情動反応に敏感に反応する指標であり、かつ、動揺病になりやすい体質に関連するものであることが示唆された。

### C. 脈波伝播時間による $\rho_{\max}$ の求め方

本研究では、 $\rho_{\max}$  を求めるために血圧と負の相関があるとされている脈波伝播時間 (pulse wave transmission time ;  $PTT$  [ms])<sup>12)</sup> を利用する。本研究では、 $PTT$  を図 2 のような心電図の R 波の頂点の時刻から脈波が立ち上がる時刻までの時間で定義する。ただし、脈波が立ち上がる時刻は、脈波の拍内最大値を与える時刻以前の直近の極小値(雑音が少ない場合は拍内最小値に一致)を与える時刻

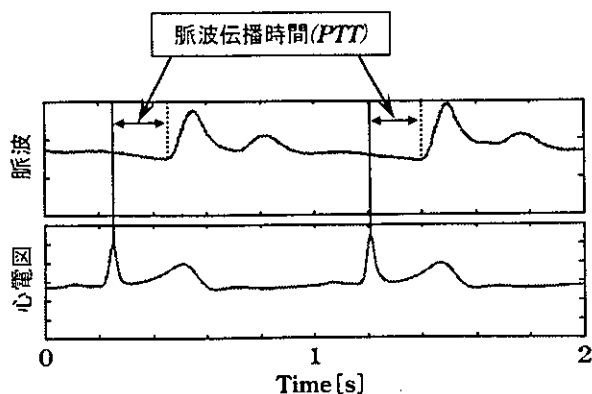


図2 本研究における脈波伝播時間の定義

とする。本研究の場合、心電図と光電脈波をサンプリング周期 1ms で A/D 変換するため  $PTT$  の時間分解能は 1ms である。

本研究では上記の計測を専用で行う簡易型脈波・心電図計測装置を自作した。脈波は赤外フォト・リフレクタを用いて指先の光電脈波を測定し、心電図は双極誘導による心電図検出回路で測定した。

$PTT$  に基づいて  $\rho_{\max}$  を求める場合、拍ごとに得た  $PTT$  に対して A. で述べた  $BP$  を対象としたものと同様な処理を行った  $\rho_{\max}$  を  $\rho_{\max}^{PTT}$  で表わす。同様に、 $BP$  を用いた  $\rho_{\max}$  を  $\rho_{\max}^{BP}$  で表わす。

## 実 験

### A. 脈波伝播時間と血圧の相関性の検証実験

$PTT$  が実際に血圧と負の相関があるかどうかを検証するため、以下のような実験を行った。5 人の被験者 (20~22 歳の男子学生) に対し、図 3a) のようなプロトコルで筋肉負荷を与える試行を行った。筋肉負荷とは、強制的に血圧変動を作り出すためのものであり、血圧計プローブを装着していない方の手で約 4kg の錘を腕を曲げて支えることである。計測量は、心電図、トノメトリ式血圧計による血圧、および光電脈波である。

### B. 情動反応誘発画像提示実験

以下に述べるような、情動反応を誘発するような画像を提示する実験を行い、血圧の代わりとする脈波伝播時間と心拍数との間の  $\rho_{\max}^{PTT}$  であっても情動反応が定量化可能かどうかについて検討した。

10 人の被験者 (20~22 歳の男子学生) に対し、100 インチスクリーンに投影した画像を提示し、そのときの光電脈波と心電図を 10 台の簡易型脈波・心電図計測装置で計測した。ただし、このうち計測量がすべて有効であったデータは 9 人分であった。使用した画像は、図 4 のような、人間に好感を抱かせると予想される「ポジティブ」と、不快感を抱かせると予想される「ネガティブ」の 2 種類のカテゴリーから成る静止画である。それぞれのカテゴリーの画像は各 20 枚である。図 3b) に実験のプロトコルを示す。2 分間の「画像提示」において、各画像を 1 枚あたり 6 秒間ずつ連続して提示した。「安静」では何の画像も提示していない。この実験の場合、トノメトリ式血圧計による血圧

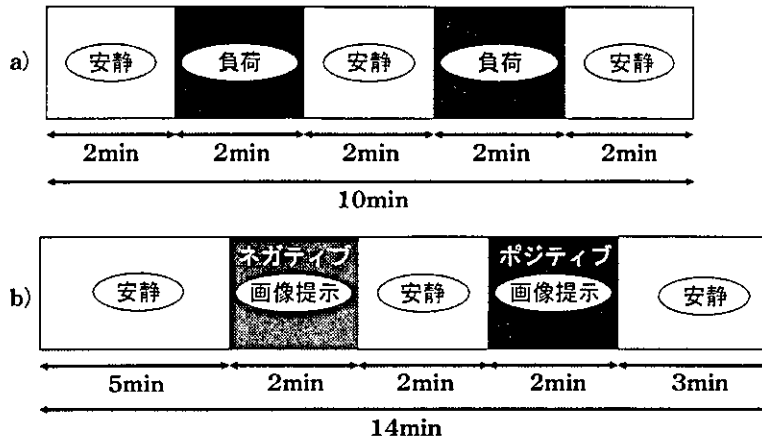


図3 実験のプロトコル

a) 脈波伝播時間と血圧の相関性の検証実験(筋肉負荷), b) 情動反応誘発画像提示実験

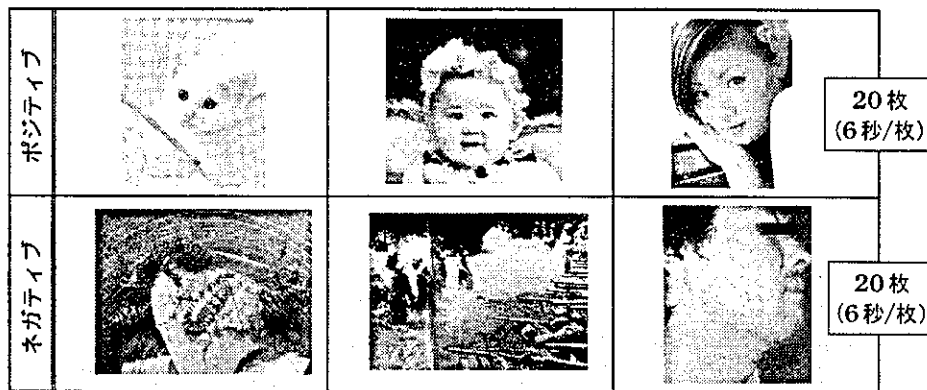


図4 情動反応誘発画像提示実験で使用した画像(静止画)の例

は計測していない。

結 果

A. 脈波伝播時間と血圧の相関性の検証実験

図5a)は、ある被験者の筋肉負荷実験から得られた心拍数  $HR$ 、血圧  $BP$ 、および脈波伝播時間  $PTT$  の時系列データの例である。無負荷区間において、 $HR$  と  $BP$  には約 10 秒周期の Mayer 波変動が明確に現われている。これに対して筋肉負荷時には、 $HR$  と  $BP$  がともにゆっくりと上昇し、それらの Mayer 波変動の振幅が小さくなっている。また、 $BP$  が上昇するとき  $PTT$  は下降するという逆相関の関係にある。

図5b)は、図5a)と同一の時系列データに対し、帯域通過フィルタを掛けて Mayer 波帯域に周波数成分を限定し、全試行区間(10 分間)について平均値を差し引いた後の波形である。図5a)では低周波領域で  $HR$  と  $BP$  が同じように変化し同相のように見えるが、Mayer 波帯域の図5b)では両者の位相

がずれて逆相に近い。また、図5b)の  $BP$  と  $PTT$  は互いにほぼ逆相である。

全試行区間(10 分間)における  $PTT$  と  $BP$  の相関係数  $r$  を 5 人の被験者について平均すると、フィルタ処理をしていないものについては  $r=0.665(\pm 0.260)$  であり、帯域通過フィルタ処理をして Mayer 波帯域に成分を制限したものについては  $r=0.724(\pm 0.230)$  であった。両者に有意差はなかった。

図6は、筋肉負荷実験における  $\rho_{max}^{BP}$  と  $\rho_{max}^{PTT}$  の経時的変化(5 名の平均)を示すものである。両者の相関係数  $r$  は 0.628 であった。

B. 情動反応誘発画像提示実験

図7は、情動反応誘発画像提示実験における  $LF/HF$  の経時的変化(9 名の平均)を示すものである。初めの安静時に一旦上昇した  $LF/HF$  が、「ネガティブ」画像提示中に低下し、画像提示終了後に再び上昇した。任意の 2 つの時刻の平均値に差があるかどうかを、母集団の正規分布を仮定し、Student の  $t$  検定で検定した。しかし、実験の全区

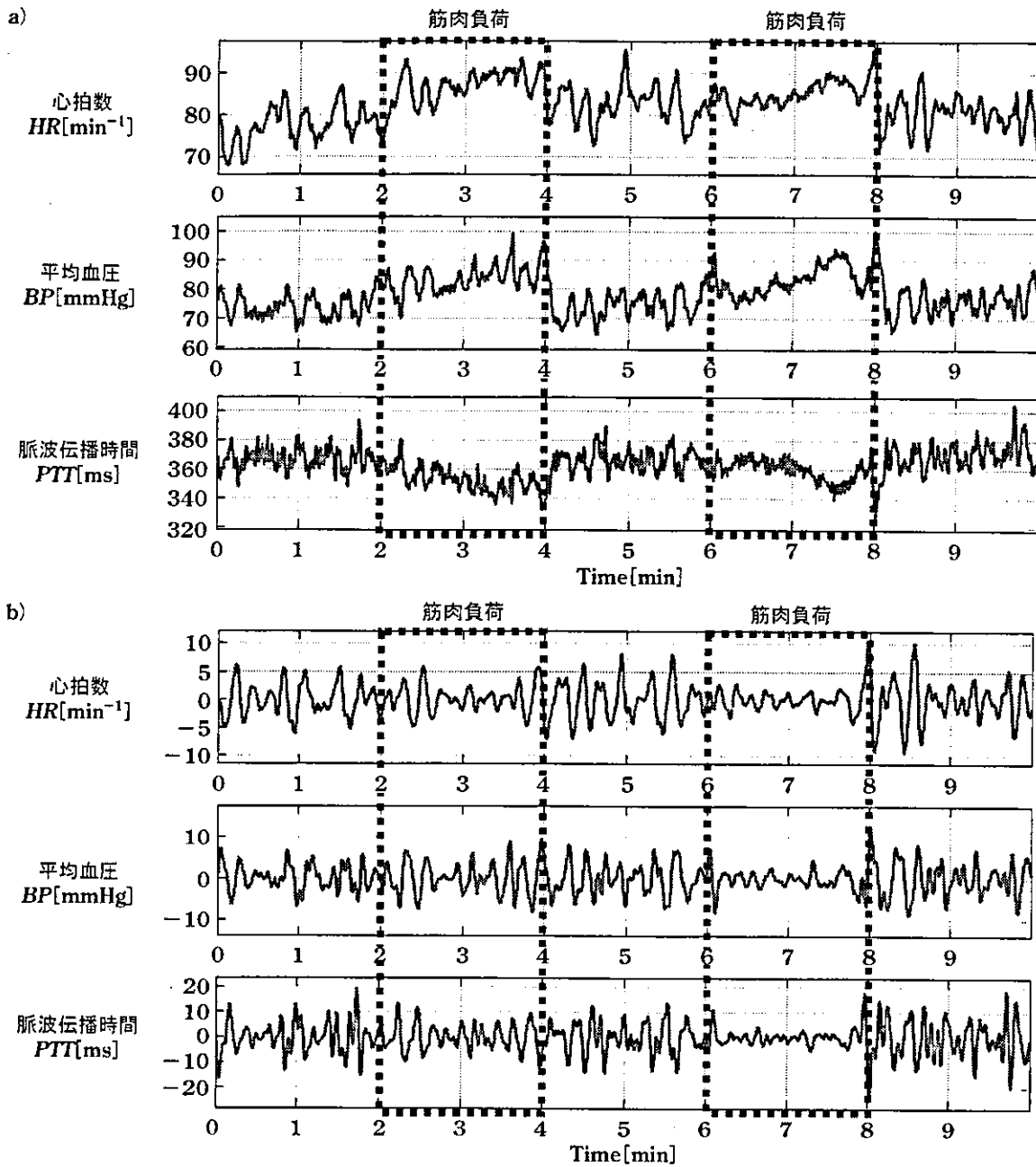


図5 ある被験者の筋肉負荷実験時の諸量の時系列  
a) フィルタ処理なし。b) Mayer 波帯域の帯域通過フィルタ処理あり。

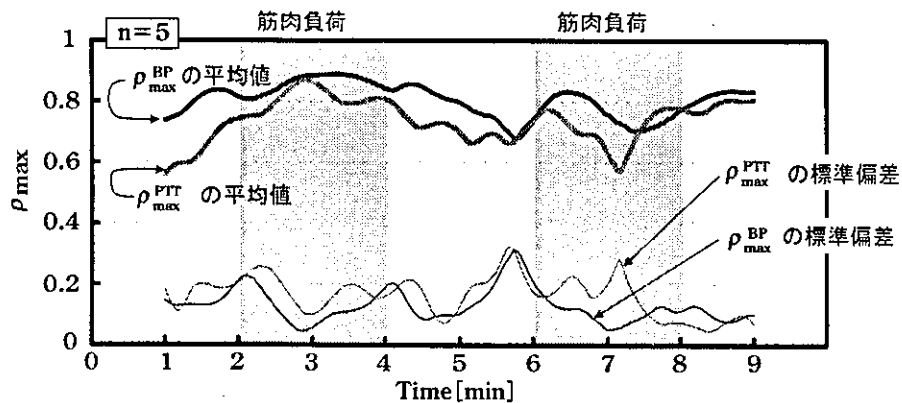


図6 筋肉負荷実験における平均血圧 BP に基づく  $\rho_{\max}^{\text{BP}}$  と脈波伝播時間 PTT に基づく  $\rho_{\max}^{\text{PTT}}$  の経時的変化 (5 名の平均)

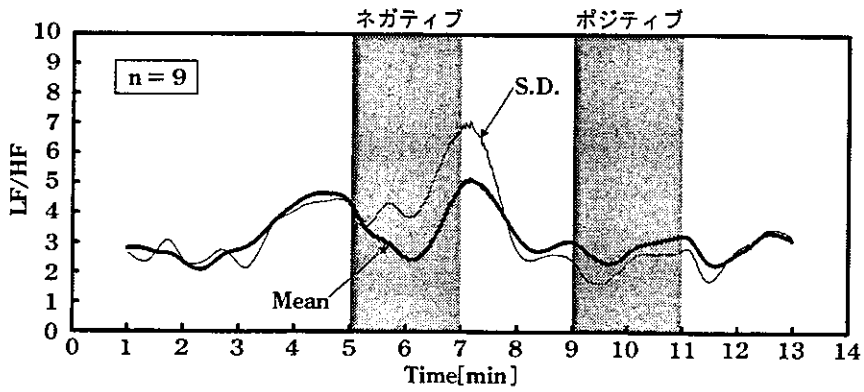


図7 情動反応誘発画像提示実験の  $LF/HF$  の経時的変化 (9名の平均)

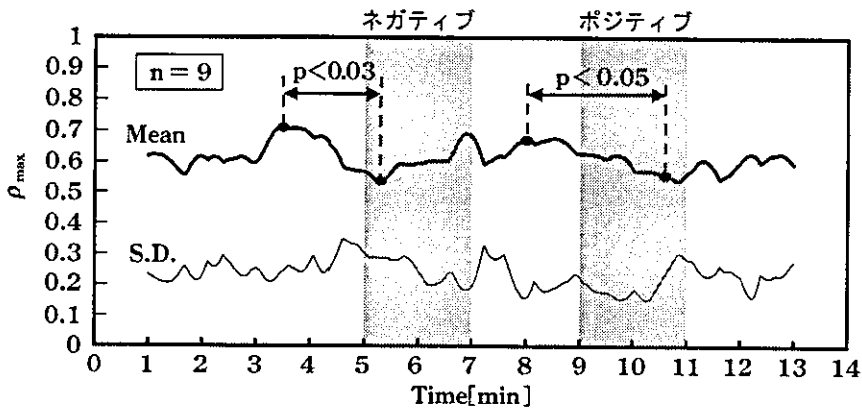


図8 情動反応誘発画像提示実験の  $\rho_{max}$  の経時的変化 (9名の平均)

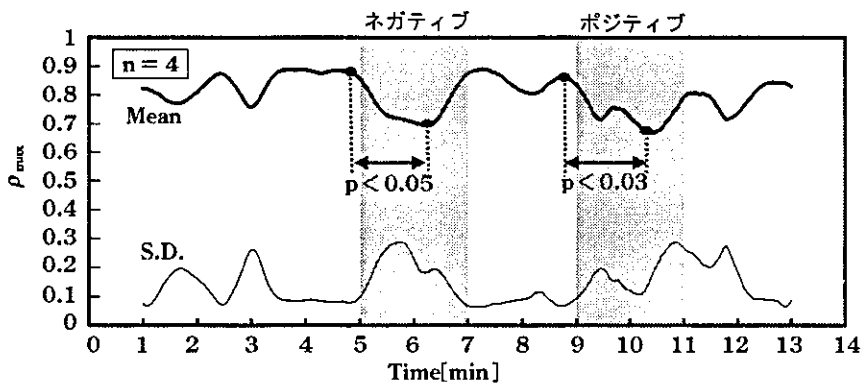


図9 情動反応誘発画像提示実験の  $\rho_{max}$  の経時的変化 (全区間の平均値が0.7以上の4名の平均)

間で  $LF/HF$  の個人間のばらつきが非常に大きく標準偏差が大きかったため、この変化パターンに統計的に有意な部分は得られなかった。

図8は、画像提示実験で得られた9人の  $PTT$  から  $HR$  までの  $\rho_{max}^{PTT}$  の平均値と標準偏差である。「ネガティブ」画像提示開始前後の極大点(3分20秒)の  $\rho_{max}^{PTT}$  と極小点(5分20秒)の  $\rho_{max}^{PTT}$  の間には有意差 ( $p < 0.03$ ) が認められた。また、「ポジティブ」画像提示開始前後の極大点(8分)の  $\rho_{max}^{PTT}$  と極小点付近(10分40秒)の  $\rho_{max}^{PTT}$  の間にも有意差 ( $p < 0.05$ ) が認

められた。変化の有無の検定対象に極大点と極小点を利用した理由は、最も有意差が出やすいのはこれらの間であると思われたからである。ただし、この組み合わせで比較したとしても、その指標の個人間のばらつきが大きければ当然有意差は認められないはずである。

図8の  $\rho_{max}^{PTT}$  は、データが有効であったすべての被験者について単純に平均を求めたものであるが、被験者の中には実験の全区間で  $\rho_{max}^{PTT}$  が小さいものがいた。このような被験者では  $PTT$  に血圧情報が

反映されていない可能性がある。そこで、実験の全区間で  $\rho_{\max}^{PTT}$  が 0.7 以上であった被験者 4 名だけで平均を求めたところ、図9のような結果が得られた。同図から、「ネガティブ」および「ポジティブ」のところで安静時より有意に  $\rho_{\max}^{PTT}$  が低下しており、方形波状の変化パターンが図8に比較してより明確になっていることがわかる。

## 考 察

### A. 脈波伝播時間と血圧の相関性の検証実験

図5a)およびb)のHR, BP, PTTの時系列から明らかなように、安静時にはMayer波帯域での血圧と心拍数が逆相となった。これに対して、筋肉負荷時にはMayer波帯域での振幅が減少し、低周波数領域で血圧と心拍数が同時に増大して同相となった。この理由として、筋肉負荷時には筋肉を収縮させるために血流量を増大させる必要があり、血圧との関連なしに、すなわち開ループに近い状態で心拍数が上昇するため、血圧→心拍数→血圧→・・・という閉ループ状態で生じるMayer波帯域のゆらぎが減少したことが考えられる。ただし、血管運動に影響を与えるMayer波帯域の中樞性振動自体が減少したことも原因として否定できない。

PTTとBPの間の単純な相関係数  $r$  の平均値は、すべての周波数成分を含む生波形の場合でも、Mayer波帯域だけに成分を制限した場合でも、両者に有意差はなかった。対象者の血圧が病的に高いか低いかを判定するために脈波伝播時間から血圧を推定する目的であれば、Mayer波帯域より低い周波数成分や直流分が重要である。脈波伝播時間から血圧を推定する血圧計としては腕時計型のもの<sup>13)</sup>がすでに市販されている。しかし、この血圧計はカフ式血圧計で血圧の直流分を更正する必要があるばかりでなく、10拍程度の平均値が単発で計測される形式であり、本研究で必要な拍ごとの連続的血圧計測はできない。これに対して、本研究の場合、Mayer波帯域のみで相関が高ければ直流分の更正は必要とせず、 $\rho_{\max}$  が連続的に得られる。

図6は、 $\rho_{\max}^{BP}$  と  $\rho_{\max}^{PTT}$  の変化パターンが似ているが、 $\rho_{\max}^{BP}$  より  $\rho_{\max}^{PTT}$  のほうの値が小さく、かつ、その変化幅が大きい傾向にあることを示している。PTTがBPと完全に相関していれば、 $\rho_{\max}^{BP}$  と  $\rho_{\max}^{PTT}$  が等しい

はずであるが、実際には両者は異なっている。これはPTTがBPとは異なる情報を含んでいることを意味している。もし、この情報が精神的緊張による血管の収縮などに直接関係し、心拍数との相互相関において情動反応に敏感であれば、情動反応の指標としてはむしろ都合がよい。すなわちPTTとBPの相関が低くても、 $\rho_{\max}^{PTT}$  の変化幅が情動反応を反映するものであれば好ましいと考えられる。

図5b)を見ると、第1回目および第2回目のどちらの筋肉負荷時においても、HR, PTT, BPのMayer波の振幅が安静時と比較して減少している。これに対し、図6の5人の被験者の  $\rho_{\max}^{BP}$  と  $\rho_{\max}^{PTT}$  の平均値は、第1回目の筋肉負荷時には高くなり、第2回目の筋肉負荷時の後半では低くなっている。 $\rho_{\max}$  は、あくまでも計算対象の2分間において、 $-HR$  と  $BP$  あるいは  $-HR$  と  $PTT$  の振幅の変化パターンが一致し、かつ位相差が一定である場合に高くなる。両者の振幅が同時に減少する場合には  $\rho_{\max}$  は高いままであるが、図5b)の6分から8分までのPTTのように、一方の振幅がより急激に減少する場合には低くなる。同じ筋肉負荷時であっても第1回目と第2回目で  $\rho_{\max}$  の値が異なっただのはこのような理由によるものと思われる。また、第2回目の筋肉負荷時においてBPあるいはPTTが第1回目より急激に減少する理由は今のところ不明であるが、血流を増加するための血管拡張が第1回目で賦活され、その度合いが第2回目で大きくなり、血管の収縮-弛緩に関わるMayer波帯域のゆらぎがその分小さくなった可能性が考えられる。

### B. 情動反応誘発画像提示実験

図7のLF/HFの変化パターンに有意な部分がないのに対し、図8あるいは図9では「ポジティブ」画像提示および「ネガティブ」画像提示をすると  $\rho_{\max}^{PTT}$  が減少する傾向にあることが明らかとなった。これまでLF/HFがメンタル・ワークロードの評価に用いられてきた理由のひとつは、副交感神経活動を反映すると言われるHF成分で、交感神経活動と副交感神経活動の両方を反映すると言われるLF成分を規格化・無次元化することにより、個人的な各成分のばらつきを吸収できる可能性があるからである。しかし、今回の結果から明らかなように、LF/HFの標準偏差は非常に大きく、この指標

で情動反応を統計的な信頼性を保ちながら評価することは困難である。一方、文献8)でも明らかにしたように、血圧と心拍数の間の相互相関係数  $\rho_{\max}^{BP}$  は情動反応をよく反映する。今回の結果は、血圧の代わりに脈波伝播時間を用いた相互相関係数  $\rho_{\max}^{PTT}$  であっても情動反応を定量化できる可能性があることを意味する。しかし、 $\rho_{\max}^{PTT}$  だけから「ポジティブ」画像と「ネガティブ」画像の違いを特定することはできないことは明らかである。これらのカテゴリまで区別しようとする場合には、情動反応を反映すると言われている脳波、発汗量あるいは皮膚電気抵抗値などのような指標と組み合わせた評価を考える必要があると思われる。

Portaら<sup>14)</sup>によると、心拍数と血圧に関する2変数ARXモデルに基づいて、血圧から心拍数までの循環中枢(制御装置)と心拍数から血圧までの心血管系(制御対象)の閉ループ系の同定<sup>15)</sup>ができ、それぞれのコヒーレンス関数も独立に求められる。吉野ら<sup>16)</sup>は、これを利用して安静時と暗算負荷時の2つのコヒーレンス関数に違いが生じたと報告している。狭帯域信号に対する相互相関係数の最大値  $\rho_{\max}$  は、閉ループ系全体の線形性を表わす指標であり、これは対応する周波数におけるコヒーレンス関数にほぼ等価である。したがって今後は、情動反応に応じた  $\rho_{\max}$  の低下、すなわち非線形性の増加が、循環中枢と心血管系のどちらの側に起因するかについて調べる必要がある。

また、 $\rho_{\max}$  は時間分解能が低い(データ切り出しの窓関数の長さである2分間)ので、時間分解能が高い血圧と心拍数の瞬時位相差<sup>17)</sup>などと組み合わせた解析法の適用も導入すべきであると考えられる。

#### おわりに

筋肉負荷を用いた実験の結果、Mayer波帯域に周波数成分を絞った場合、光電脈波の脈波伝播時間は平均血圧と逆相関し、その相関係数  $r$  は0.7程度であることがわかった。これに基づき、光電脈波計と心電計から成る小型で安価な装置を試作した結果、血圧の代用とする脈波伝播時間から心拍数までの相互相関係数の最大値  $\rho_{\max}^{PTT}$  を求めることができた。また、 $\rho_{\max}^{PTT}$  は血圧から心拍数までの相互相関係数の最大値  $\rho_{\max}^{BP}$  と似た変化パターンを示

すが、 $\rho_{\max}^{PTT}$  の変化幅がより大きかったため、より敏感な指標となる可能性があることがわかった。

本計測装置を使用した情動反応誘発画像提示実験を行ったところ、9人の被験者の  $\rho_{\max}^{PTT}$  の平均値の経時的変化が、画像提示によって誘発されたと思われる情動反応を有意に反映するものであることが、1回の実験で明らかとなった。

今後は、今回対象としなかった呼吸性変動成分に関する解析を含め、時間分解能をさらに高めた瞬時位相差などの指標に関する検討を行うべきであると考えられる。

また、今回の有意差検定では  $\rho_{\max}$  の母集団の分布が正規分布であることを仮定したが、この仮定が実際に成立するかどうかについても今後確かめていかなければならない。この目的のためにも、被験者数の増加を容易とする本装置が有用となると期待できる。

本研究は、日本自転車振興会の補助金を受け、(財)機械システム振興協会および(社)日本電子技術産業協会が実施したプロジェクト「映像デジタルコンテンツ評価システムの開発に関するフィージビリティスタディ」の一部として行われた。ここに謝意を表する。

#### 文 献

- 1) Taylor JA, Eckberg DL: Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans. *Circulation* 1996; 93: 1527-32.
- 2) Cooley RL, Montano N, Cogliati C, et al: Evidence for a central origin of the low-frequency oscillation in RR-interval variability. *Circulation* 1998; 98: 556-61.
- 3) Ottesen JT: Modelling of the baroreflex-feedback mechanism with time-delay. *J Math Biol* 1997; 36: 41-63.
- 4) Cavalcanti S, Belardinelli E: Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation. *IEEE Trans Biomed Eng* 1996; 43: 982-9.
- 5) Myers CW, Cohen MA, Eckberg DL, et al: A model for the genesis of arterial pressure Mayer waves from heart rate and sympathetic activity. *Auton Neurosci* 2001; 91: 62-75.
- 6) Cohen MA, Taylor JA: Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modeling the physiology. *J Physiol* 2002; 542: 669-83.
- 7) Yoshizawa M, Sugita N, Tanaka A, et al: Quantitative and physiological evaluation of three dimensional images. *Proceeding of the 7th International Conference on Virtual Systems and Multimedia: 2001*; 864-71.



- 8) 杉田典大, 吉澤 誠, 田中 明ら: 血圧-心拍数間の最大相互相関係数を用いた映像刺激の生体影響評価, ヒューマンインタフェース学会論文誌 2002; 4: 227-34.
- 9) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986; 59: 178-93.
- 10) 大須賀美恵子, 寺下裕美, 下野太海ら: ストレス反応の定量的評価法. *人間工学* 1993; 29: 353-6.
- 11) Hayano J, Taylor JA, Yamada A, et al: Continuous assessment of hemodynamic control by complex demodulation of cardiovascular variability. *Am J Physiol* 1993; 264 (Heart Circ Physiol 33): H1229-38.
- 12) Gribbin B, Steptoe A, Sleight P: Pulse wave velocity as a measure of blood pressure change. *Psychophysiology* 1976; 13: 86-90.
- 13) [http://www.casio.co.jp/ww/bp\\_1/](http://www.casio.co.jp/ww/bp_1/)
- 14) Porta A, Furlan R, Rimoldi O, et al: Quantifying the strength of the linear causal coupling in closed loop interacting cardiovascular variability signals. *Biol Cybern* 2002; 86: 241-51.
- 15) Barbieri R, Parati G, Saul JP: Closed- versus open-loop assessment of heart rate baroreflex. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2001; 20: 33-42.
- 16) 吉野公三, 松岡克典: 精神ストレス負荷に対する心拍・血圧変動の相互作用解析. *生体医工学* 2003; 41 (特別号): 376.
- 17) 田中 明: 時間分解能の高い新解析手法の検討-瞬時位相差  $\phi$  の利用-. (財)機械システム振興協会「映像デジタルコンテンツ評価システムの開発に関するフイージビリティスタディ」報告書: 43-54, 2003.

**Quantification of Emotional Reaction Based on Cross-Correlation  
between Pulse Wave Transmission Time and Heart Rate in the Mayer Wave-Band**

Makoto Yoshizawa\*, Norihiro Sugita\*\*, Akira Tanaka\*\*, Tatsuya Masuda\*\*,  
Ken-ichi Abe\*\*, Tomoyuki Yambe\*\*\*, Shin-ichi Nitta\*\*\*

\*Research Division on Advanced Information Technology, Information Synergy Center,  
Tohoku University, Sendai, Japan

\*\*Department of Electrical and Communication Engineering, Graduate School of Engineering,  
Tohoku University, Sendai, Japan

\*\*\*Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University, Sendai, Japan

Mayer wave (10s period or 0.1 Hz fluctuation) included in heart rate variability and blood pressure variability appears apparently in the resting state. On the other hand, it can be predicted that a strong emotional reaction may affect the relationship between these variabilities. This prediction suggests that the human emotional reaction can be quantified by the maximum correlation coefficient  $\rho_{max}$  between heart rate and blood pressure whose frequency components are limited to the Mayer wave-band. However, the conventional method of obtaining

$\rho_{max}$  needs a bulky and expensive device for measuring continuous blood pressure. In this study, a smaller and cheaper device for measuring pulse wave transmission time (PTT) has been developed. This paper has shown that the PTT can give  $\rho_{max}$  instead of blood pressure and that  $\rho_{max}$  obtained by the PTT may significantly reflect the emotional reaction on the basis of an experiment using nine healthy subjects with nine self-produced devices in which pictures were presented to the subjects to induce their emotional reactions.

**Key word** : Mayer wave, emotional reaction, heart rate variability, blood pressure variability, the maximum correlation coefficient

特集

生体情報を利用した人工心臓の循環制御

吉澤 誠, 田中 明, ポール・オレガリオ  
小川 大祐, 阿部 健一, 山家 智之  
仁田 新一

## 特集

## 生体情報を利用した人工心臓の循環制御

吉澤 誠\*, 田中 明\*\*, ポール・オレガリオ\*\*\*  
 小川 大祐\*\*\*, 阿部 健一\*\*\*, 山家 智之\*\*\*\*  
 仁田 新一\*\*\*\*

## はじめに

2001年7月, 米国において, 体内に完全に埋込むタイプの電磁駆動式完全置換型人工心臓 (Abiomed 社 AbioCor) が世界ではじめて臨床適用された<sup>1)</sup>. 2004年10月1日現在, 臨床適用が14例であり, そのうちの1例は最長512日間の生存を記録した. この成功により, 人工心臓の開発は新しい局面を迎えることになった.

AbioCor は, 自然心臓と同様に間欠的な血流パターンを作る拍動型人工心臓である. 拍動型は構造が複雑で容積が大きく, 小柄な日本人や子供には適用しにくい. これに対して, 遠心ポンプなどを使うことによってほぼ一定の血流パターンを作る定常流型人工心臓は, 構造が簡単で小型であり, 効率が低いという長所を持っているので, 溶血, 心房壁吸着, 生体と異なる駆出パターンなどの問題が解決されれば, 将来的に普及する可能性がある.

拍動流型および定常流型人工心臓を開発する上で非常に重要な問題は, 循環制御をどのように行うかということである. 自然心臓を切除せずその働きを補助するタイプの補助人工心臓の場合, 残存する自然心臓の循環制御機能にある程度依存できる. しかし, 自然心臓を切除置換する完全置換型人工心臓の場合, 循環制御はすべて人為的に行う必要がある.

本稿では, 生体情報を利用した完全置換型人工心

臓の循環制御に関する従来の方法を解説した後, 循環制御によって心房壁の吸着をできるだけ回避する方法についての著者らの試みを紹介する.

## 人工心臓の循環制御

## A. 左右心の制御の相違

完全置換型人工心臓の心拍出量制御には右心側の制御と左心側の制御の2つがある. 右心側の拍出量制御方法については, 肺循環への過剰な血流量により生じる肺浮腫を防ぐように, 右心の心拍出量を制御すればよいとされている (左右心拍出量バランス制御)<sup>2)</sup>. 気管支動脈の生理学的シャントにより左心の拍出量は右心のそれより若干多い. このため, バランス制御は, 左右の心拍出量を等しくするのではなく, 左心房圧  $LAP$  [mmHg] と右心房圧  $RAP$  [mmHg] の差または  $LAP$  が一定値になるように, 右心の拍出量を操作する場合が多い<sup>2)</sup>. AbioCor の場合は, 動脈血と静脈血の混合を許し, 左右の心房間に人工的なシャントを設けて受動的なバランス制御を行っている<sup>3)</sup>.

一方, 左心側の拍出量制御は未だ完全には確立されていない. なぜなら, 生体が真に要求する心拍出量の目標値が未知であるからである. 現在, 有望と考えられている制御方式として次の3つがある<sup>4)</sup>.

- A) スターリングの法則に基づいた制御
- B) 循環中枢のモデルを用いた制御
- C) 末梢血管抵抗に依存した制御

## B. スターリングの法則に基づいた制御

## 1. 心機能曲線と静脈還流量曲線

A) のスターリングの法則とは, 自然心臓では, 静脈血の流入増加によって心室への充満量が増え,

\*東北大学情報シナジーセンター 先端情報技術研究部

\*\*福島大学共生システム理工学類人間支援システム専攻

\*\*\*東北大学大学院工学研究科 電気・通信工学専攻

\*\*\*\*東北大学加齢医学研究所 病態計測制御分野

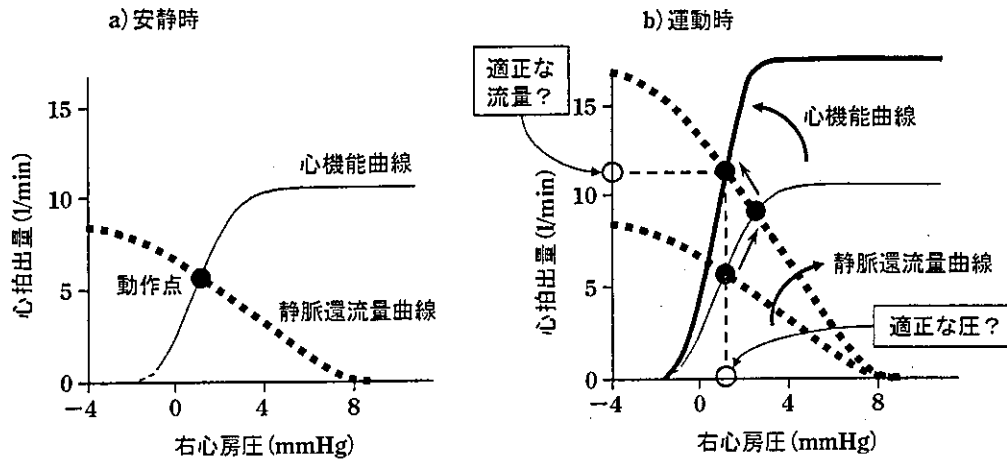


図1 心機能曲線と静脈還流量曲線

心筋が長く伸展されるとより大きな収縮力が発生し、心拍出量も増加する、というものである。これは、心房圧が高くなれば心拍出量が増すという図1a)の実線のような心機能曲線の関係を与える。一方、静脈血の流入量は心房圧に対して減少関数である図1a)の破線のような静脈還流量曲線で表わされる。心機能曲線と静脈還流量曲線の交点が動作点であり、心拍出量はこの動作点で与えられる。

拍動型ポンプでは、ポンプ室に血液が完全に充填するまでを拡張期とし、充填した量を完全に排出するような制御を行うことにより、心房圧を直接計測せずにスターリングの法則に近い特性をもつ制御を行うことができる。すなわち、静脈還流量曲線は、血液貯留量や血管抵抗の大小でその傾きやバイアスが変化する<sup>5)</sup>。例えば運動時では、図1b)のように静脈還流量曲線の傾きが増加すると、それに伴って動作点が心機能曲線上を右上に移動する。すると心房圧が上昇するので充填するスピードが速くなりポンプの拍動数が自動的に上昇する。これは心機能曲線の傾きが急峻になることを意味し、動作点は左上に向かい、結果的に心房圧が元の値に戻る。このとき、心拍出量は元の値より上昇している。

Uemuraら<sup>6)</sup>は、左心房圧、右心房圧、心拍出量が、これら3つの変数で表わされる空間内の傾いた超平面である静脈還流量平面の上に拘束されるということ、定常状態では左右の心拍出量と左右の静脈還流量がすべて等しいという点に着目することによって理論的に導き出している。さらに、この関係がイヌを用いた動物実験でも成り立つことを示した。この知見はスターリングの法則をより

数学的に再解釈するものであるが、この知見を人工心臓に直接応用するためには、人工心臓の左右の2つの心機能曲線をどう設定し、過渡応答の制御をどうするかという問題を解決しなければならない。

## 2. スターリングの法則に基づいた制御の問題点

一方、定常流型ポンプでは、拍出量が心房圧(前負荷)だけでなく動脈圧(後負荷)にも依存する。このため、心房圧を直接計測し、この値が一定値になるように拍出量を決定するというような制御が必要である。

すなわち、定常流型人工心臓におけるスターリングの法則に基づいた制御は、心拍出量の目標値を見つける代わりに、図2のように、現在の心房圧 $AP$ を適当に定めた目標値 $AP^*$ に近づけるような制御となる。このとき図2a)の制御装置は偏差 $e=AP^*-AP$ が零に近づくような操作量(人工心臓の心拍出量 $CO$ の目標値 $CO^*$ )を発生させるものであれば何でもよい。この制御が成り立つ前提は、

- 生体が真に要求する心拍出量は心房圧ですべて決まる。
- 目標心房圧がわかっている。
- 心房圧が計測できる。

ことである。拍動型人工心臓であっても、心房圧に対する充填量の感度が低い場合には同様な制御とならざるを得ない。

これまでの実験例によると、スターリングの法則を真似た制御を行うと、心拍出量が過剰になりやすく、中心静脈圧の上昇が抑えられないため、長期にわたる生存が困難であった<sup>7)</sup>。この理由として次のことが考えられる。

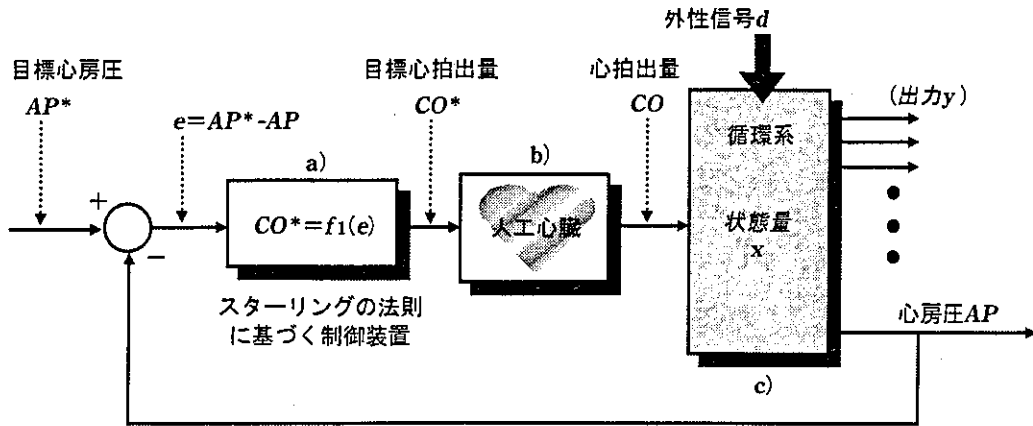


図2 スターリングの法則に基づく制御

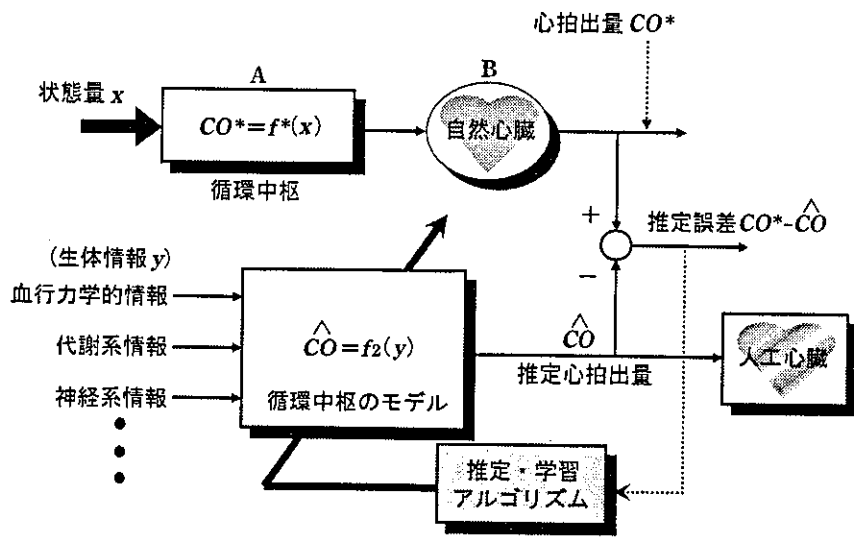


図3 循環中枢のモデルを用いた制御

すなわち、図1b)のように、静脈還流量曲線は生体によってその傾きやバイアスを変化させることができるが、心機能曲線の形とその変化は人工心臓の特性で決まるものであり、生体の方からは変えられない。したがって、仮に生体が静脈還流量曲線を動かして心拍出量を所望の値に近づけることができたとしても、そのときの心房圧が生体にとって適正值であるとは限らない。逆に、人工心臓が心機能曲線を動かして心房圧を目標値に近づけることができて、そのときの心拍出量が生体にとって生理的なものであるとは限らない。

言い換えれば、循環制御系は2つの制御量を独立に制御すべき多変数系であるにもかかわらず、人工心臓で置換された循環系にスターリングの法則を真似た制御法を単純に適用しただけでは、このような非干渉化が達成できるとは限らないということである。

### C. 循環中枢のモデルを用いた制御

B)の循環中枢のモデルを用いた制御は図3のようなものである。すなわち、血行力学的情報、代謝情報、神経情報等の生体から得られる情報を入力とし、瞬時心拍出量の推定値  $\hat{CO}$  [L/min] を出力とする何らかのモデルを作り、このモデルを決定付けるパラメータを、 $\hat{CO}$  が生体の実際の瞬時心拍出量  $CO^*$  [L/min] に近づくように変更・学習するというものである。モデルとしては数式モデルやニューラルネットワークが考えられる。

Nakamura ら<sup>8)</sup>は光センサで非侵襲的に安定して計測できる血中酸素飽和度の関数(数式モデル)として  $\hat{CO}$  を決める制御方式を提案している。ただし、入力情報として代謝情報をだけを使う場合、即応性が十分でない可能性がある。また、モデルには必ず種間差や個体差があり、この影響は長期間続く可能性がある。

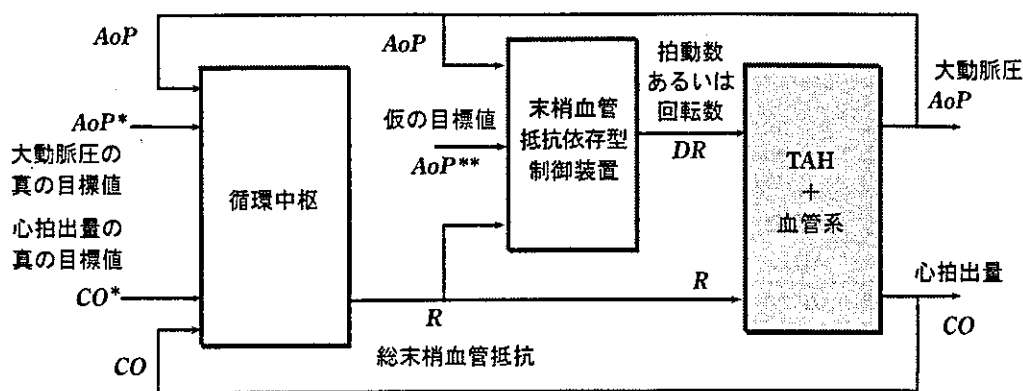


図4 末梢血管抵抗に依存した制御

#### D. 末梢血管抵抗に依存した制御

C)の末梢血管抵抗に依存した制御は、図4のような構造を持つものであり、いわゆる1/R制御法<sup>2)</sup>などのように、心拍出量を総末梢血管抵抗 $R$  [mmHg min/L]と大動脈圧 $AoP$  [mmHg]の関数として決めようとするものである。この制御法は循環中枢のモデルを用いた制御と形式的には同様な構造である。しかし、 $R$ が自律神経系を介して循環中枢が操作可能であるパラメータであるところが大きく異なる。

著者らが提案した末梢血管抵抗依存型適応制御法<sup>9)</sup>は、 $R$ が変化してもその影響が $AoP$ に現われないように拍動数 $DR$  [ $\text{min}^{-1}$ ] (定常流ポンプでは回転数)を操作する非干渉化制御を行う。このようにすることで、循環中枢が $R$ を操作することによって拍出量 $CO$ をその目標値 $CO^*$ に近づけることが容易となる。また、適応制御のアルゴリズムを採用していることにより、1/R制御法の欠点であった数式モデルに含まれるパラメータの試行錯誤的決定がある程度回避できる。

モック循環系でこの末梢血管抵抗依存型適応制御法を適用したときの、定常流型人工心臓 a)と拍動流型人工心臓 b)の応答波形の比較したものが図5である<sup>10)</sup>。どちらの場合も、200sから300sの間でバルブの開度を大きくすることにより $R$ を減少させた。これに応じて $CO$ は自動的に増大し、 $AoP$ が目標値90mmHgに定値制御されていることがわかる。拍動流型は定常流型より、 $AoP$ に関する推定誤差が大きく、即応性も悪い。この理由は、拍動流型が一回拍出量の制御を必要とし、この制御が十分正確には行えないからである。

AbioCorによる人工循環では、圧-流量関係から

動脈血管系のトーンスを推定する試みを行っている<sup>11)</sup>。このようなモニタリングにより、 $R$ に依存した制御と同様な制御を行うことが可能になるかもしれない。定常流型人工心臓の循環制御については血液ポンプの流出側と流入側の差圧に応じた制御も考えられている<sup>12)</sup>が、まだその有効性は確認されていない。

#### 定常流型人工心臓の吸着回避制御

定常流型人工心臓は、拍動流型に比べ、脱血カニューレ先端部に心房壁が吸着して流入が妨げられる現象が起きやすい。その理由は、定常流型では流入と流出が同時に生じており、ポンプの流入口付近が常に負圧となる能動的脱血を行っているからである。特に流量を増加させる場合には心房壁を引き込みやすい。したがって、生体の生理的要求量に応じた流量調節を行う左心ポンプの方が、右心より吸着を起こしやすい。これに対し、拍動流型では拡張期に心房側の血液をゆっくり充填させ、収縮期に動脈側へすばやく排出すればよいので吸着が起きにくい。

一旦吸着が生じると、拍出量が極端に低下するばかりでなく、心房圧が静脈帰還量の情報を反映しなくなって、この情報に基づいた循環制御を行っている場合には、これが破綻する。定常流型人工心臓を実用化するには、この吸着現象の問題を解決することが特に重要である。そのためには、

- a) 吸着現象の発生を判定する方法
- b) 吸着を解除する方法
- c) 吸着現象が起きにくい環境を維持する方法

を開発する必要がある。

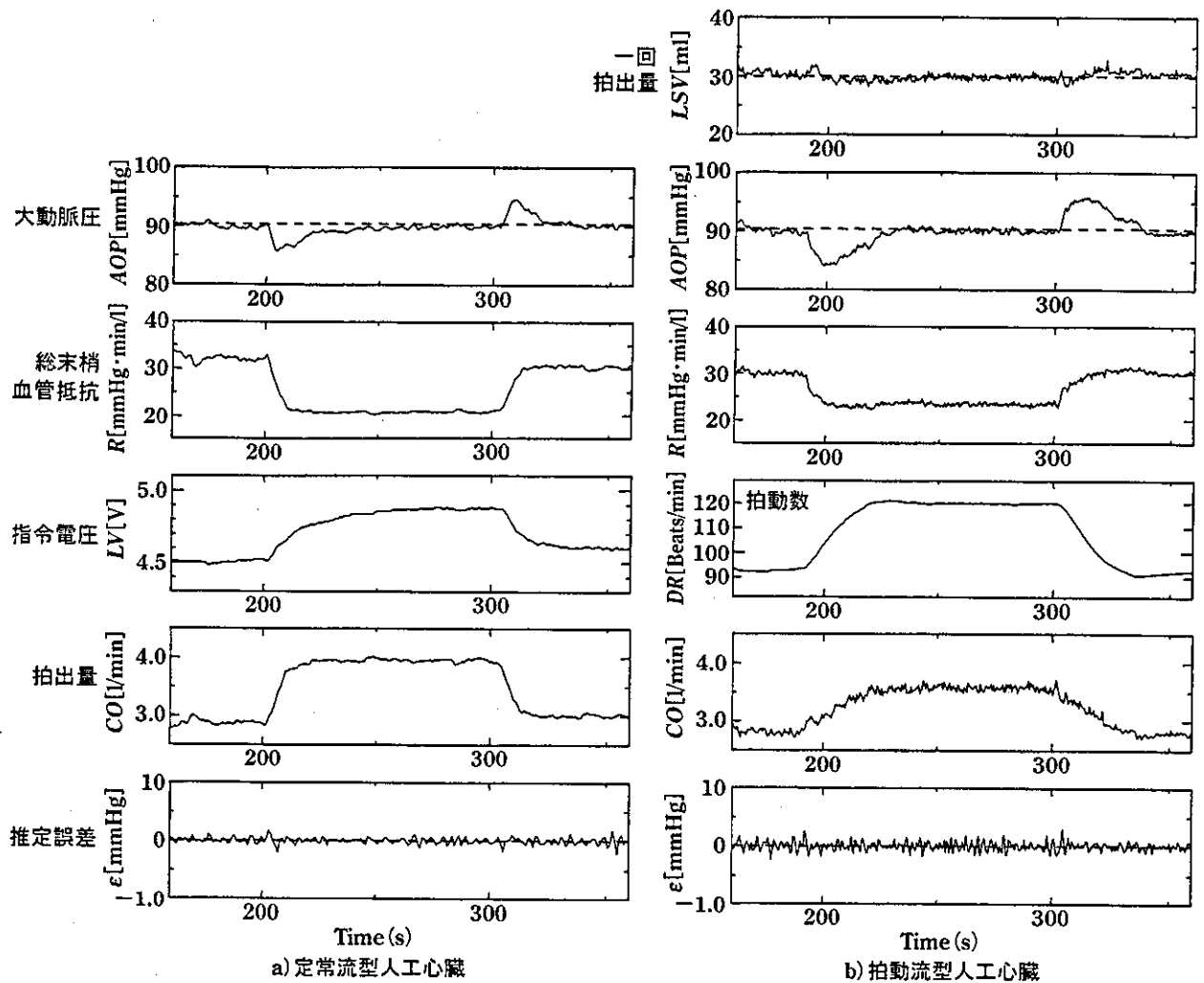


図5 末梢血管抵抗依存型適応制御法を適用した定常流型人工心臓と拍動流型人工心臓の、総末梢血管抵抗  $R$  を変化させたときの応答波形の比較

a)の吸着現象の発生を判定する方法については、いくつかの方法がある。最も簡単な方法は、吸着部付近の心房から流入口付近までのどこかの内圧を計測し、これが急に大きく低下したら吸着したと判定する方法である。また、圧力センサを使わないためには、ポンプを駆動するモータへの供給電流の波形が吸着の有無で異なる性質を利用する方法がある。たとえば、電流の周波数スペクトルのパターンを使ったり<sup>13)</sup>、補助心臓の場合には自己心を作る拍動波形との相互作用を利用するもの<sup>14)</sup>がある。

b)の吸着を解除する方法として最も簡単なものは、ポンプの回転数を一時的に低下させる方法である。しかし、これは当然流量の低下をもたらす、ポンプやカニューレにおける血栓形成の危険性が増す。回転数を一時的に低下させても、静脈還流量が十分に増加しないうちに再び回転数を増加さ

せると、再び吸着が起こる。したがって、回転数の復帰は緩やかに行わなければならない。

c)の吸着現象が起きにくい環境を維持する方法として最も簡単なものは、吸着を起こしやすい左心の拍出量制御の応答性を低めておくことである。しかし、なるべくこの応答性を犠牲にしないようにするためには、左心に帰還する血液量を常に十分にしておけばよい。左心の静脈還流量は左心房圧  $LAP$  にほぼ比例するので、 $LAP$  が低下しないように右心の流量を操作すればよいことになる。

著者らはこのような考え方にに基づき、左心の回転数は  $1/R$  制御で操作し、右心の回転数は  $LAP$  が一定値を維持するように  $PI$  制御(比例・積分制御)で操作する方法を考案した<sup>15,16)</sup>。ただしこの方法では、左心拍出量  $LCO$  [L/min] と右心拍出量  $RCO$  [L/min] のバランス維持が可能かどうかは不明である。しかし、 $RCO$  の増加が  $LAP$  を上昇させるま

でのシステム(肺循環)の時間遅れがあまり大きくなければ、左心の循環制御系が血液需要量の増加を感知してLCOを増加させ、これがLAPを低下させても、RCOが増加してLAPが回復する。LAPは定値制御されるので、肺浮腫が生じるようなLAPの大幅な増加も避けられる。肺循環の時間遅れが無視できない場合は、その時間分、恣意的にLCOの変化を遅らせることで、時間遅れを相殺することも可能かもしれない。

### おわりに

本稿では、定常流型人工心臓の循環制御法を拍動流型人工心臓の場合と比較しながら解説し、著者らが開発中の、定常流ポンプを用いた完全置換型人工心臓の吸着回避制御法について紹介した。現在、これらの機能に異常監視機能を加えた体内埋め込み可能な制御装置の開発も進めている。

本稿で紹介した研究の一部は、医薬品機構が実施したプロジェクト「波動型人工心臓の実用化のための総合的研究」の補助を受けたものである。ここに謝意を表する。

### 文 献

- 1) <http://www.abiomed.com/>
- 2) Abe Y, Chinzei T, Mabuchi K, et al: Physiological control of a total artificial heart: conductance-and arterial pressure-based control. *J Appl Physiol* 1998; 84: 868-76.
- 3) Bhunia SK, Kung RT: Indirect bronchial shunt flow measurements in AbioCor implantable replacement heart recipients. *ASAIO J* 2004; 50: 211-4.
- 4) 吉澤 誠, 田中 明, 阿部健一ら: 人工心臓の制御. 計測と制御 1999; 38: 328-33.
- 5) Khoo MC: *Physiological Control Systems*, IEEE Press 2000
- 6) Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H2376-85.
- 7) 阿部裕輔, 井街 宏: 自然循環と人工循環の生理. 計測と制御 1999; 38: 398-405.
- 8) Nakamura M, Homma A, Tatsumi E, et al: Mixed venous oxygen saturation as a promising parameter for physiologic control of total artificial heart. *ASAIO J* 2000; 46: 761-6.
- 9) 田中 明, 吉澤 誠, 阿部健一ら: 人工心臓用適応制御系の同定能力と安定性の評価. *人工臓器* 1997; 26: 114-8.
- 10) 三浦剛史, 吉澤 誠, 田中 明ら: 定常流完全置換型人工心臓の末梢抵抗依存型制御. *人工臓器* 1999; 28: 394-9.
- 11) Kung RT, Zhang H: Vascular tone estimation in patients implanted with the AbioCor implantable replacement heart. *Artif Organs* 2004; 28: 543-8.
- 12) Giridharan GA, Skliar M: Control strategy for maintaining physiological perfusion with rotary blood pumps. *Artif Organs* 2003; 27: 639-48.
- 13) Yuhki A, Hatoh E, Nogawa M, et al: Detection of suction and regurgitation of the implantable centrifugal pump based on the motor current waveform analysis and its application to optimization of pump flow. *Artif Organs* 1999; 23: 532-7.
- 14) Fu M, Xu L: Computer simulation of sensorless fuzzy control of rotary blood pump to assure normal physiology. *ASAIO J* 2000; 46: 273-8.
- 15) 田中 明, 吉澤 誠, 阿部健一ら: 定常流型人工心臓における差圧・流量推定と循環制御. 計測自動制御学会東北支部第198回研究集会資料 2001; 資料番号198-10.
- 16) Olegario PS, Yoshizawa M, Tanaka A, et al: Outflow control for avoiding atrial suction in a continuous flow total artificial heart. *Artif Organs*. 2003; 27: 92-8.