

術時間も長引き、手術の困難さは一層増すばかりである。

食道の代用となる「人工食道」が存在すれば、開腹の必要はなく、手術は飛躍的に簡略化する。さらに、もしも胸腔鏡で埋め込むことができるような小型の人工食道が完成すれば、手術適応は大きく拡大し、高齢者への手術も可能になる、社会復帰を促すことができるので、医療費節約にもなり、社会的にも大きな福音となる。しかしながら、現在までに実用可能な人工食道は開発されていない。

食道は、食物を通すただの管ではなく、自らの蠕動運動によって食物を輸送している。試しに逆立ちをして物を飲み込んでみると、重力に逆らって食道の蠕動運動により飲み込むことができる。蠕動運動機能の不全は食物の誤飲などに結びつきやすい。高齢者の場合は、誤飲により食物などが気管に入れば、感染から容易に誤飲性肺炎に直結して、死の転帰をとりやすい。すなわち、この蠕動運動機能がなければ本当の意味での「人工食道」とはいいがたい。

「人工食道」と名づけ

られた、ただの「管」は存在するが、これまでに、埋め込み可能で食物を飲み込むことができる「人工食道」は発明されていない。そこで、われわれは胸腔鏡でも埋め込み手術を行うことができる、超小型でありながら食道と同じ蠕動運動作用も保持する新しい人工食道の研究に着手した。

### ナノテクノロジーによる人工食道の構造開発

特許情報、文献やホームページで公開された情報などに当たれば、これまでに食道において蠕動運動を行う方法論についてはいくつもの提案がなされてきたことがわかる。さまざまな方法論が試みられており、例えばモーターを人工食道の管の脇に置いて食物を送る方法、螺子を食道内に通して食物を突き刺して移動させる方法などが提案されている。

人間の体内でも、胸の中はひときわスペースの少ない部位である。胸腔には食道以外に肺も気管も心臓も存在する。多少スペースに余裕がある腹腔内とは異なり、胸腔内にはモーターを置くスペースな

どまったくないといっても過言ではない。ましてや螺子を使うなど、現実性がない。人工心臓の開発でも、駆動アクチュエータを置くスペースがないので、腹腔内にモーターを置く方向性が研究され議論されているのが現状である。

限られた胸腔内スペースでの蠕動運動を実現するために、われわれはナノテクノロジーを応用した形状記憶合金アクチュエータに着目した。形状記憶合金は体積比で人間の筋肉の約1000倍の効率を持つと報告されており、人工臓器には最適なアクチュエータ候補の一つである。しかしながら、これまででは耐久性の問題がリミティングファクターになっていた。

われわれはこの問題を最先端のナノテクノロジーの応用によって解決した。すなわち、通常の形状記憶合金では分子結晶構造の配列が不揃いで、形状変形時にすべての方向に力が揃わないので、部分部分にヒステリシスがかかる。これが耐久性を制限する主要因になっている。最近、分子結晶のナノレベル配列を改善することによりこの問題に解決の端緒がついた。

つまり、従来の形状記憶合金では分子結晶配列に不整があり、力のかかる方向性が整わないが、ある特殊な方法でナノレベル結晶配列を整合させると、変形量も大きくなるだけでなく耐久性が三桁上昇する現象が確認されている。

現在、十数億回レベルの繰り返し耐久性をオンゴーイングで確認中であり、これは通常の従来型形状記憶合金より二桁から三桁上の耐久性である。このシステムにより小型軽量のアクチュエータが具現化した。

われわれは、蠕動運動を具現化するために、人体の食道の蠕動運動を観測し、その運動をシミュレートすることにより、食道の動きの具現化を図った。すなわち、リング状の蠕動筋肉を順次収縮させ、人体と同じ速度の蠕動運動を具体化することができた。この原理を応用して埋め込み可能なナノテク人工食道開発が計画された。

### 人工食道コンポーネントの動物実験

ナノ形状記憶合金アクチュエータの応用により、蠕動運動を具現

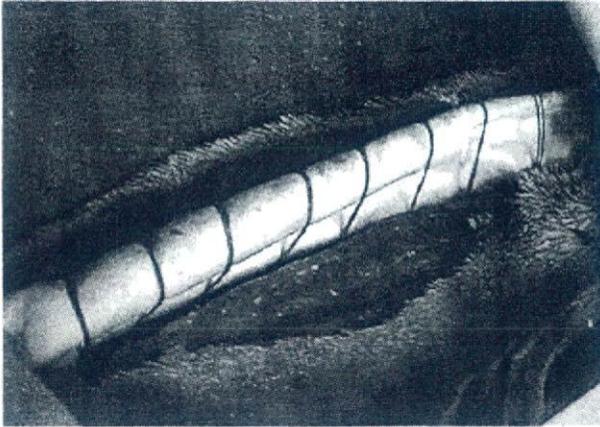


図1 動物実験において蠕動運動をする人工食道

化した人工食道を試作した。モデル回路内で蠕動運動が具現化したことが確認されたので、体内環境での作動を確認すべく動物実験を行った。図1に動物実験中の人工食道を提示する。実験には人間と同じような大きさの実験動物が必要であるので、日本人とほぼ同じ体重を持つ健康な山羊を用いた。山羊の頸部を切開し、気管後方の食道にアプローチし、約30cmにわたって食道を切除し、開発した人工食道で置換した。そして、通電制御により山羊の体内環境でも蠕

動運動が期待できることが確認された。

食道は本質的に食物を通過させる管であるので、人工食道では管の材質もちろん重要である。さまざまな生体親和性素材の試みも報告されているが、われわれは再生医療の試みも進めている。トカゲの尻尾のように食道が自然に生

えてくれれば理想的ではあるが、現在の再生医療の素材では、皮膚や骨のような単一構造の組織再生は可能でも、肝臓や心臓のような臓器単位の再生には成功していない。消化管においても、粘膜などの再生は具現化しているが、筋層などは再生されないとともに限界も存在する。

東北大学では、生体吸収性のナノマテリアルを用いた食道などの粘膜再生の動物実験に成功し、特許の申請も行っている。そこで、現在、再生食道粘膜と、ナノテクノロジーによる新しい人工食道開発計画を進めている。

体内に埋め込まれるあらゆる種類の人工臓器では、エネルギーの供給が重要な問題になる。エネルギー供給用のチューブが皮膚を貫通する方式では、人工臓器留置慢性期に感染症発生の危惧が否定しきれない。これまでに経皮エネルギー伝送の方法論がいろいろな施設で試みられているが、電磁誘導の方式ではあまり高い伝送効率を得られなかった。

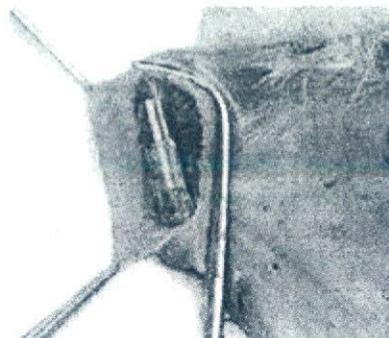


図2 経皮エネルギー伝送システム試作品

右上：体外一次コイル  
右下：実験動物胃内二次コイル

そこで東北大学では、独自のナノテクノロジーによる電磁シールドリング技術を追究している。そして、ナノ粉体を集合させることによって磁気シールドリングを具現化した、新しい経皮エネルギー伝送システムを開発した。すでに人工臓器留置慢性期の動物実験で研究を進め、超長期にわたる安定性・信頼性が確認されつつある。

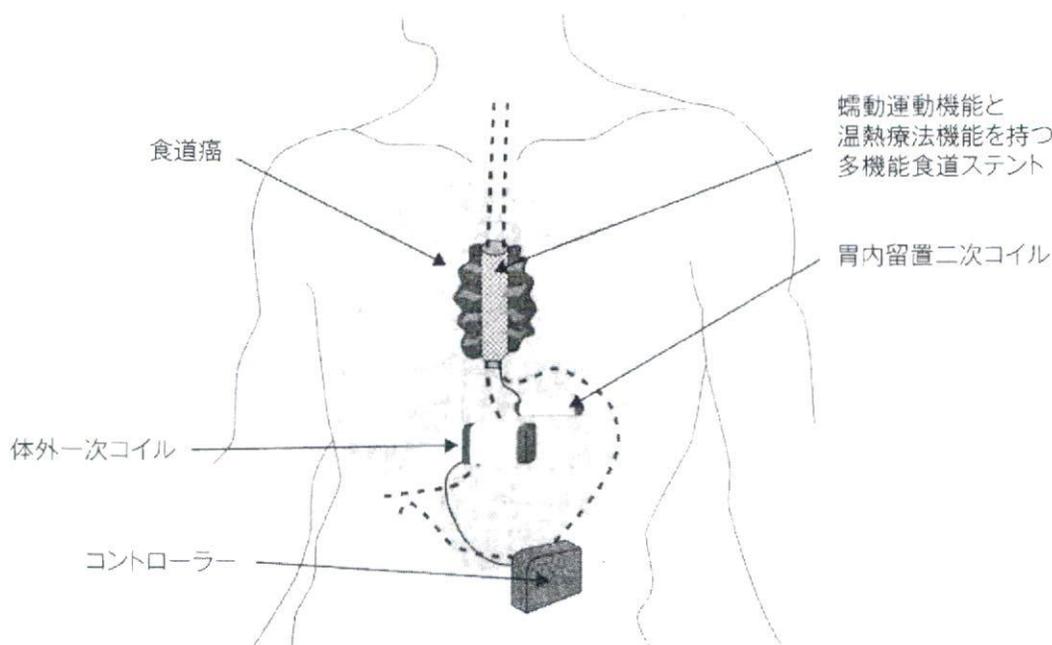


図3 がんを治療するハイパーサーミア治療機能を持ち、食物を飲み込む機能も併せ持つ「超」食道ステント

「超」食道ステント

切除できない食道癌の症例では、経口摂取が可能になるように金属

ステンントを留置する治療が行われているが、金属ステンントでは食物塊などが詰まって食道が閉塞してしまう場合が多い。食道が閉塞し

てしまえば、蠕動運動はがんとステンントでブロックされるので、内視鏡を使わなければ食物塊を取り除くことはできない。切除手術もできなかった進行食道癌の患者もさらに内視鏡で苦しめるのでは、QOLを著しく妨げる。

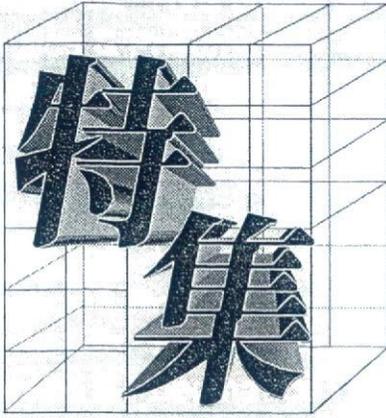
そこで、「超」食道ステンントが開発され研究が進められている。システムは内視鏡を応用して非侵襲で経口的に挿入され、胃内に留置した経皮エネルギー伝送ユニットによりエネルギーが供給される。これまでの人工内臓は、人工心臓などに代表されるように、すべて皮膚を切開してインプラントするシステムになっている。しかし、この「超」食道ステンントは、消化管内に留置され、身体を切らずに埋め込むことができる世界で初めてのシステムである(図2)。周知のように、消化管の内部は解剖学的には身体の外部であり、感染の危険がない面で本システムに対しても特徴をなしている。

食道癌では、残念ながら発見された時には手遅れの症例が多いのが現状である。そこで、われわれは手遅れの患者にも応用できるシ

ステムとして、蠕動運動機能だけではなく、ハイパーサーミア(温熱療法)による治療効果を保持する「超」食道ステンントシステムの発明に成功し、電磁誘導によるハイパーサーミア効果を確認した。食道癌細胞に対してもハイパーサーミアの治療効果は確認されつつあるが、食道ステンントは当然ながらがんの病巣に内側から直接接触しているため、原発層に対する直接の治療効果が期待される。また、抗癌剤や放射線療法等との組み合わせによる治療効果増強も計画されている(図3)。

以上のように、形状記憶合金によるアクチュエータと生体吸収性再生医療素材、人工臓器工学技術を組み合わせることで、食物を飲み込むことができる、まったく新しい人工食道、再生食道、「超」ステンントシステムなどの具現化と、病態に応じた治療計画が可能になるものと期待される。

さらに、これらの技術は、逆流性食道炎などの良性疾患への応用も計画されており、また他部位の消化管などへの幅広い展開も計画されている。



こんなところにもフルードパワー

# 血液循環系の模擬循環システム

=フルードパワー技術の医工学的利用=

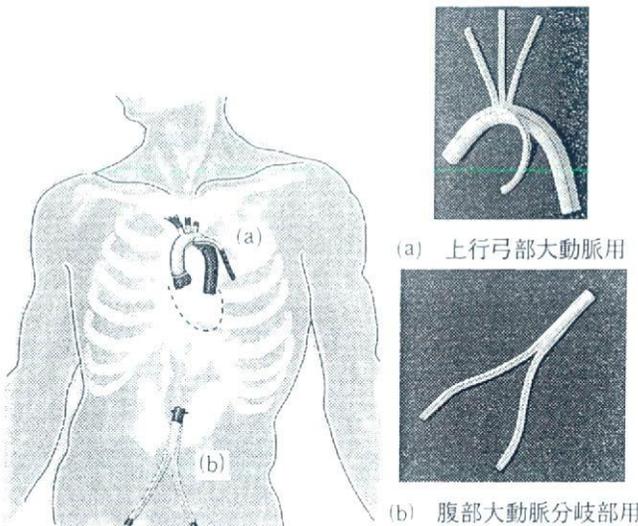
東北大学 白石 泰之  
早稲田大学 梅津 光生

## 1 はじめに

生体の心臓と血管およびそれを流れる血液の関係について具体例を挙げて工学的に説明しようとするとき、心臓が全身へ血液を供給するポンプであり、血管が末梢の臓器へとそれらを運搬する管路であると置くことができる。このアナロジーは、心臓および血管の疾患の外科的治療においては、心臓の血液拍出機能を代行する人工心臓や、血管形態の再建に用いられる人工血管（第1図）など人工臓器にみることができる。

新しく開発されたこのような医療用具は、動物実験による臨床前試験を経て、臨床治験によって総合的な性能評価と治療効果に対する安全

性と有用性が精査される。動物福祉の観点から動物実験に対する制限が年々強まりつつあり、シミュレータ等への代替システムへの移行が強く求められている。また、臨床応用後においても、現場での外科手技もしくは患者の管理における人工臓器や医療機器の使用経験から、模擬循環モデルを用いた調査が行われている。生体の血液循環を説明するモデルには、その目的に応じてさまざまなものがあるが、このうち、生体の心臓血管系の形態と機能とを人工物もしくは工学的制御技術によって代替し、流体管路で構成される模擬循環システムとして、血液循環シミュレータを開発してきた（写真1）。本稿では、モデル構成の特徴と応用例を挙げてフルードパワー技術の医工学的利用について概説する。

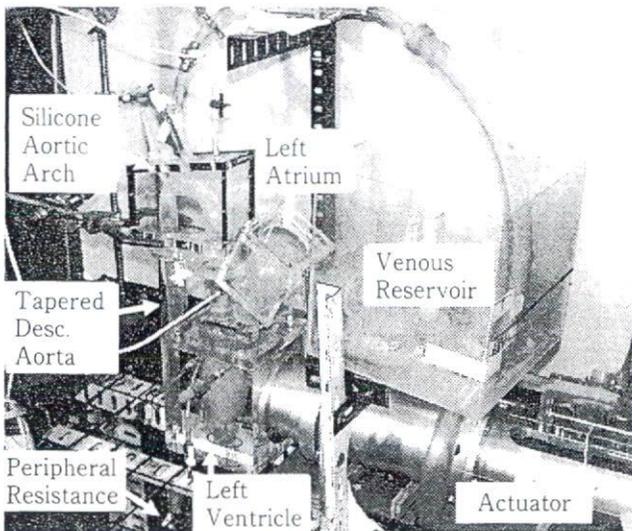


第1図 動脈血管の流路再建に用いられるポリエチレングリコール製人工血管の例

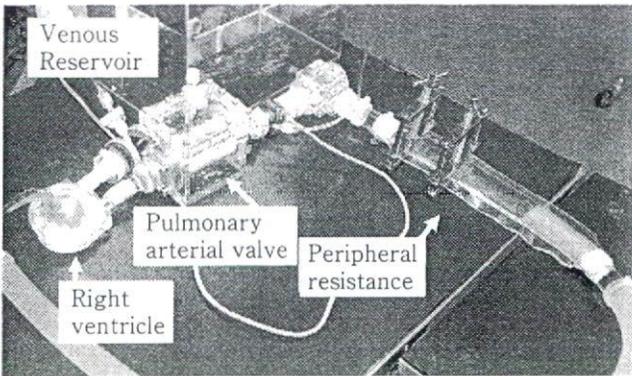
## 2 心臓のモデルと血管系（脈管）のモデル

### 2-1 心臓のモデル

血液循環のシミュレーションにおいては、ポンプとしての心臓（心室）と管路系を構成する血管系（脈管）のモデルを組み合わせるのが一般に行われる。それぞれの構成は、どのような評価を行うのか、すなわち、心臓もしくは血管の病変やそれらの治療による変化を血行力学的に再現するのか、またはそれらの治療に用いる人工臓器のような治療機器の性能を臨床応用の



(a) 流体機械駆動式左心系シミュレータ

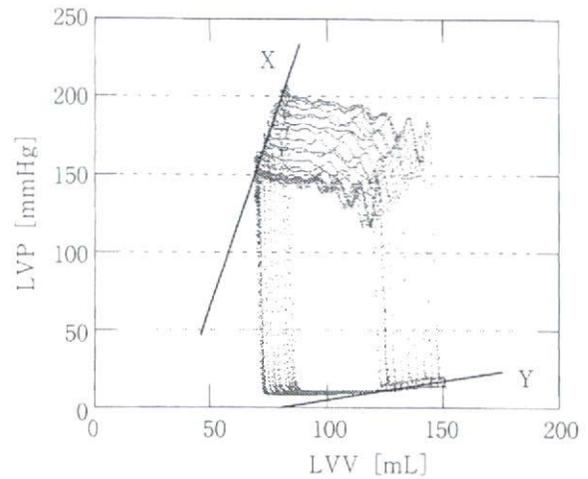


(b) 空気圧駆動式右心系シミュレータ

写真1 流体駆動アクチュエーター管路で構成される血液循環シミュレータの一例

生体の血液循環系の形態と機能を人工物と工学的制御技術によって代替、表現しようとするもの。

ための基準に則って評価しようとするのか、という目的によってさまざまである。心臓のモデリングでは、血液拍出のための収縮力が低下する状態を力学的に再現するため、開発中のシミュレータにおいても、循環生理学的な心機能の可変弾性的な特性をサーボモータの制御によって再現することも試みてきた(第2図)。国産の補助人工心臓の臨床治験が進み、重症心不全患者でも循環補助下での社会復帰が可能となりつつある現在、これらの工学技術を用いて、臨床的な血行動態変化をベンチトップで再現しながら協働して臨床使用上の疑問点を解明してゆくことのニーズが応用工学分野でもさらに高まっている。

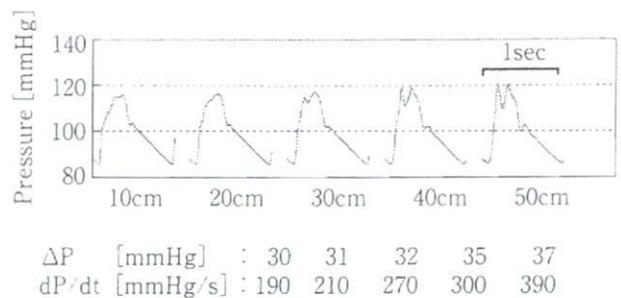


第2図 心臓の負荷依存特性の流体機械駆動式心室アクチュエーターによる再現

心臓モデルにおいて収縮期末圧(LVP)–容積(LVV)関係(エラストランス)の最大値( $E_{max}$ )を血液拍出ポンプ機能の収縮強度指標として制御したもの。

2-2 血管(脈管)系のモデル

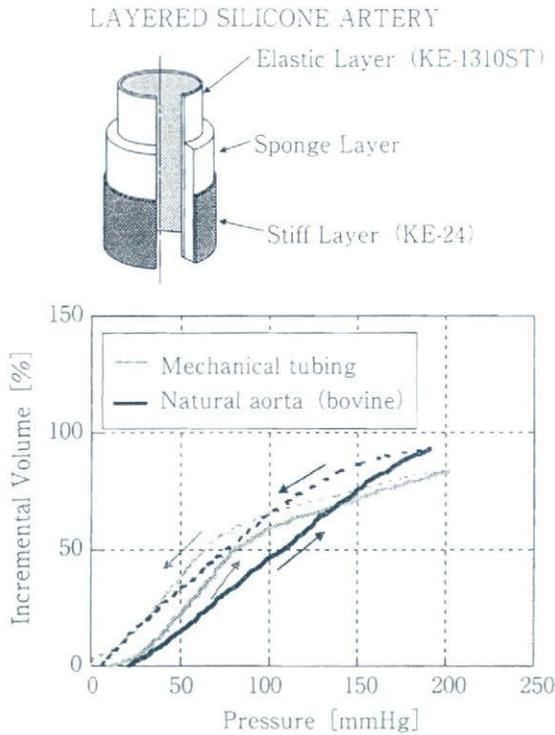
心臓血管系の血行力学的な応答は、血液駆出源の心臓と負荷系としての血管システム間の位差(血圧)と流通量(血流)によって工学的にとらえることができる。心臓の血液駆出圧と拍出量は血管負荷系との力学的相互作用によって決まるが、血管内では拍動する脈波が伝播し、末梢での反射波との重ね合わせによって非線形な圧力流量波形を示す。これらの圧波伝播特性は、シリコンゴムによる弾性とケーシングを用いた空気圧による拘束によって循環シミュレータにおいても再現することができる(第3図)。さらに、大動脈モデルの粘弾性特性を機械的に再現することにより、血管コンプライアンスの変



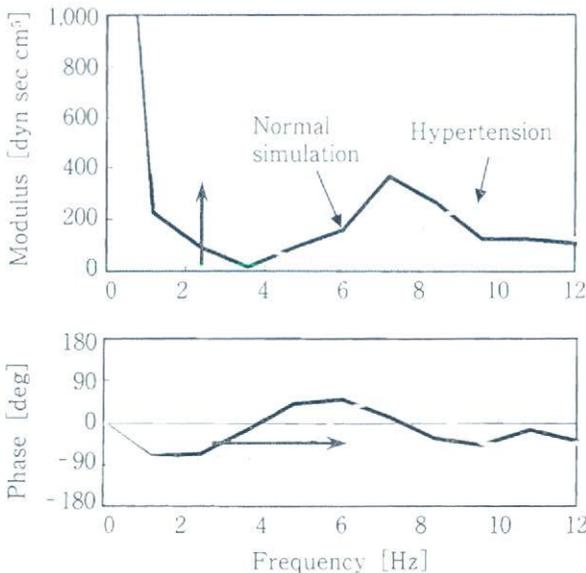
第3図 循環シミュレータ大動脈モデルにおける圧波伝播特性

動脈下流の末梢部位の圧反射のため脈波の立ち上がり現象(peaking, steepening phenomena)が観察される。

化を任意に設定し、機械モデルによって加齢による血行力学的変化を動脈インピーダンスにより示すことができている（第4図、第5図）。



第4図 多層構造をもつ血管モデルによる粘弾性特性のシミュレーション



第5図 循環シミュレータでの加齢による血管抵抗変化の模擬  
動脈インピーダンスは拍動流の血流に対する血圧比を示し、加齢による血管コンプライアンスの低下によって拍動抵抗が上昇することが再現された。

### 3 血液循環の模擬システムの用途

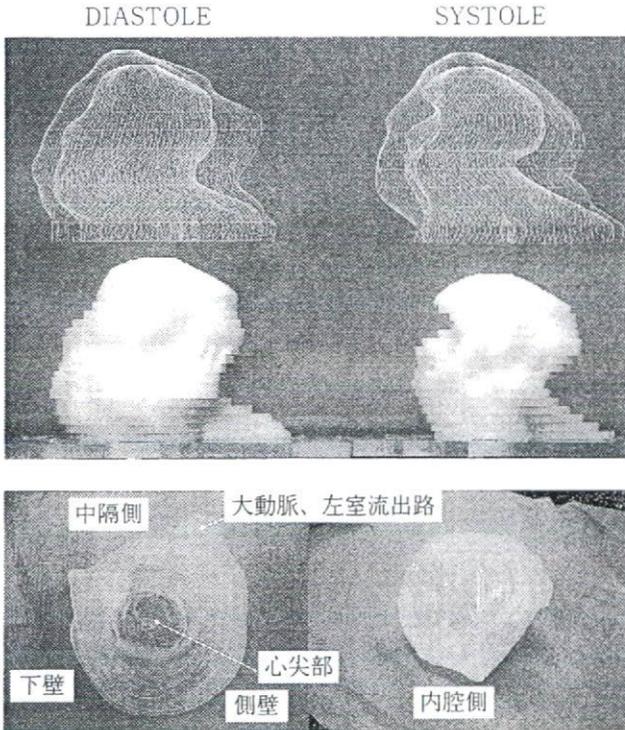
#### 3-1 各種人工臓器の性能評価

血液循環系の機能代行を目的として疾患の治療に用いられる人工臓器である心臓代用弁や人工心臓、人工血管、血管ステントなどは、その開発プロセスにおいて、血液循環系の模擬循環システムを利用して要求性能に対する設計パラメータの評価がなされる。

新しく開発された人工臓器は、一般に医療機器として臨床での使用認可のため、各種構成部品、要素は、材料試験、生体毒性試験、安全性試験、耐久性試験を経て基準に則って個別に検査される。さらに、システムの性能を検証するため、血液循環を模擬した循環評価システムを用いて特性の評価と検討が行われる。評価系は目的に対応して構築されるため、人工臓器の種類や用途によって写真1に示したシミュレータの他にもさまざまな形態がある。

#### 3-2 病態と治療のモデリングと外科手術支援

心臓や血管の疾患は、伸展性を有す管腔の形態異状と臓器として持つ血液拍出運搬機能の低下であり、これらを循環モデルにおいて表現することは、外科手術の治療予後を予測しながら進めるために有効である。生体組織によって構成される血液循環系は特徴的な弾性特性を持つため、システムの重要なパラメータである圧力や流量は、高い剛性を有する流体管路系ではその応答を再現することが極めて難しい。さらに、術式を評価する際には術者の感覚も重要な要素となるため、外科手術支援のためのモデリングにはシリコンゴムなどを用いたモデル構成素材の力覚の再現も設計時の要求性能に含まれる。しかし、これらの要件を満たした患者個々の病態再現モデルでは、治療前の試行検討を繰り返すことが比較的簡便に行えるため、特殊解としての循環系モデルに対する需要も高まっている。第6図は、病的に変形した左心室を外科的に再形成するための患者心臓モデルのシリコン製プロトタイプであるが、外科手術支援技術とし



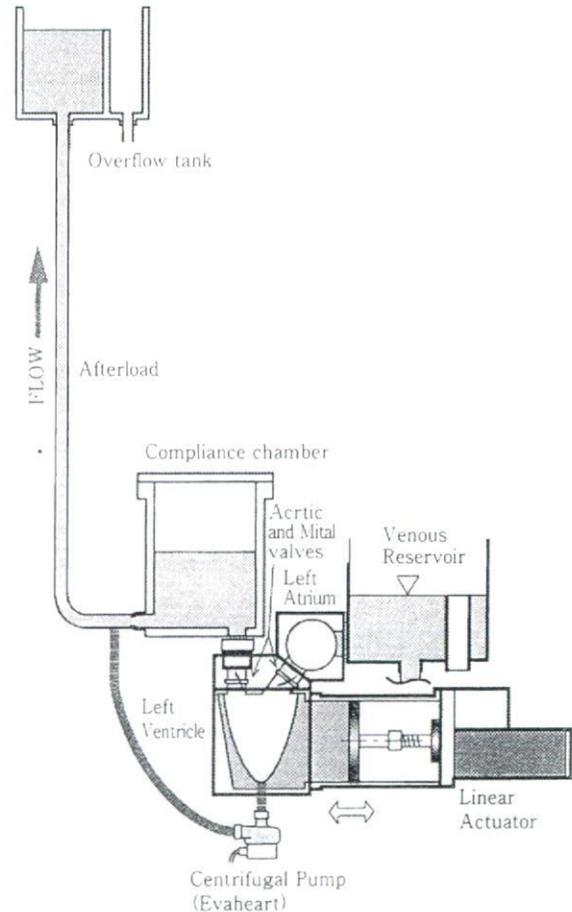
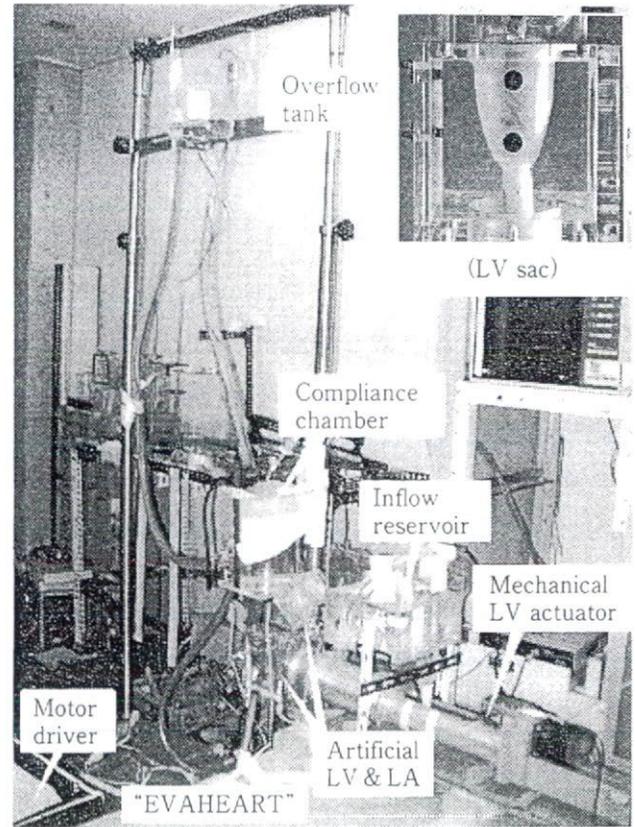
第6図 心室瘤治療のための左室形成手術の術前評価モデル  
患者の診断データに基づいて外科治療戦略決定のための定量的な情報を確かめることができる。

て画像診断等に加えてモックアップ利用による手法としての有用性が示されつつある。

#### 4 血液循環系の模擬循環モデルの利用例

##### 4-1 補助人工心臓の性能評価システム

第7図は、現在臨床試験中の補助人工心臓(サンメディカル社EVAHEART™)の循環シミュレータを用いた性能評価実験の様子である。動物実験では、臨床での使用に相当する総合的データが取得できるものの、実験の実施条件や人工心臓の駆動条件に制約がある。模擬循環回路を用いることで、さまざまな循環動態を想定し負荷パラメータを変化させて人工心臓システムの性能を定量的に評価することが可能である。臨床現場では、患者の心不全の病態に対応した適切な循環補助方法が選択されるが、血液循環モデルの設計では実験再現性を保つことが非常に重要であり、そのため多くの生理学的な変動パラメータをシミュレータの構造制御系に完全



第7図 補助人工心臓(サンメディカル社EVAHEART™)の循環シミュレータを用いた性能評価試験

に組み込むことは達成されておらず、個体の制御を工学的に評価し再現することは今後の課題として楽しみな領域である。

#### 4-2 冠動脈の流れシミュレーション

循環モデルの手法を用いることで、外科手技による血管内の流れ変化を流体力学的観点から検証することができる。その一例として、心臓自体の栄養血管である冠動脈の流れシミュレータを挙げる。冠動脈は、大動脈基部から心臓にあたかも葉脈のごとく走行し、心筋内への送血の役割を担うが、心臓と大血管の力学的相互関係だけでなく、心筋の収縮拡張による血管抵抗の変化を受けるため、その血圧は複雑な拍動波形を示す。このような冠動脈血流を拍動アクチュエータでシミュレーションするために、電気回路のブリッジダイオードによる交流-直流変換を流体回路によって実現し、アクチュエータ制御によって生体と同様な血流波形を再現するモデルを構築した(写真2)。この装置は、冠動脈の狭窄によって起こる心筋梗塞といった疾患に対して行われる冠動脈バイパス術の医工学的外科治療支援評価システムとして活用されている。

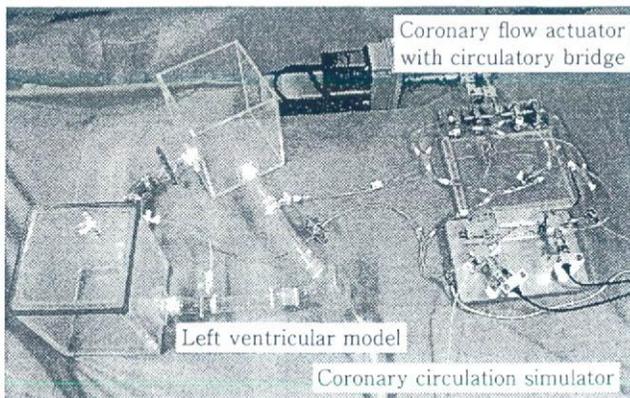


写真2 冠動脈血流を高精度に再現する拍動シミュレータ  
冠動脈バイパス術の外科治療支援システムとして活用されている。

## 5 おわりに

医学と工学の学際領域において、現象の物理を捉えることは科学として重要であるが、ここでは流体の制御技術を応用した循環モデルの利

用によって、疾患の治療に福音となる新しい医療技術や知見を支えるデータが有効に提供できることを示した。血液循環の病態生理を学問的に捉えた場合には未だ科学的根拠を持って明確に説明しづらい事象も多く、現実には経験に基づいて新たに観察された点を比較して、結果の検証を進めざるを得ないこともある。工学技術を基盤とした生体の実機モデルを有効に活用し、臨床上の目的に合致したシミュレーションが行えれば、単なる流体システムとしてのモデルであっても、日々の診療にそのまま役に立つ情報が提供できる。近年、本邦でも医と工の連携による高等教育研究施設の発足や、医工学専攻大学院の設立が大きな規模で始まり、ニーズとシーズを物理学・生物学の学問的背景もふまえて理解し、実践する研究者がますます増えつつあることを日々実感している。超高齢化を迎える社会において、体系的な工学物理学を基盤としたモデリング技術が、社会的要請に応じて患者の社会復帰を支えてゆくことを願ってやまない。

### 筆者紹介

#### 白石泰之

東北大学 加齢医学研究所 病態計測制御研究分野  
助教

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町4-1

TEL: 022-717-8517

FAX: 022-717-8518

E-mail: shiraishi@idac.tohoku.ac.jp

#### 梅津光生

早稲田大学 先端生命医学センター長  
理工学術院 教授

〒162-8480 東京都新宿区若松町2-2

TEL: 03-5369-7331

FAX: 03-5269-9062

E-mail: umezu@waseda.jp

## 脈波の立ち上がりポイント測定の正確性に関する臨床研究

山家智之\*<sup>1</sup> 西條芳文\*<sup>1</sup> 白石泰之\*<sup>1</sup> 川田 浩\*<sup>1</sup> 金野 敏\*<sup>1</sup> 仁田新一\*<sup>1</sup>  
 山口 濟\*<sup>2</sup> 中島博行\*<sup>2</sup> 片平美明\*<sup>2</sup> 柴田宗一\*<sup>3</sup> 渡辺 誠\*<sup>3</sup> 三引義明\*<sup>3</sup>  
 大沢 上\*<sup>3</sup> 佐藤 尚\*<sup>3</sup> 秋野能久\*<sup>4</sup> 本多正久\*<sup>5</sup>

循環器疾患の診断と治療において、脈波計測によるオーグメンテーションインデックスや、baPWV、ABI、CAVIなど、様々な脈波パラメータが最前線の臨床現場で汎用されつつある。脈波計測で重要になるのは計測の正確性であり、特に脈波の立ち上がり位置の決定が、診断の精度において決定的に重要な意義を持つ。脈波の立ち上がり位置測定に関しては、現在まで、様々な方法論が提案されてきている。そこで各方法論による比較検討を試みるために、前線の臨床現場で測定された1902例を対象に検討を試みた。ボトム法、1/10法、1次微分法、2次微分法、接線法、両接線法、McDonald法、振幅適応型接線法を用いて脈波の立ち上がり位置を決定し、臨床病院において計測された症例のうち、計測に習熟し、外来診療において計測された連続21例について、その標準偏差の比較検討を試み、心音図から心収縮の開始時点を推定し、脈波の立ち上がり時点までの伝播時間の計測を試みた。更に計測結果がばらついた症例について脈波伝播時間計測の正確性について比較検討を行うために、連続計測のうち波形の立ち上がりポイントがばらついた4例を無作為に選択し、標準偏差の比較検討を行った。その結果、21症例の解析結果においては、ボトム法、1次微分法、2次微分法は比較的ばらつきが大きく、両接線法、McDonald法、振幅適応型接線法は比較的安定した計測が可能であった。また大きくばらついた4症例において詳細に検討すると、3例においては、振幅適応型接線法が、1例においては、両接線法が最も標準偏差が小さい結果となった。最前線の臨床現場では、必ずしも理想的環境で完全に精密な計測診断を行うことが出来るとは限らない症例も存在し、安定した計測結果が得られることは重要である。本研究の結果、振幅適応型接線法、あるいは両接線法は、比較的正確な脈波立ち上がりポイントの測定を具現化している可能性が得られたものと考えられる。メタボリックシンドロームの概念等に代表されるように、今後の予防医学が病院以外の現場へ展開していく可能性があることを考察すれば、このようなプラクティカルな方向性からの臨床研究はますます必要になってくるものと思われる。

キーワード：脈波伝播速度、CAVI、脈波立ち上がりポイント、振幅適応型接線法

\*<sup>1</sup> 東北大学加齢医学研究所（仙台市青葉区星陵町4-1 〒980-8575）

\*<sup>2</sup> 東北厚生年金病院循環器センター

\*<sup>3</sup> 宮城県立循環器呼吸器病センター \*<sup>4</sup> 宮城社会保険病院 \*<sup>5</sup> 仙南病院

## 緒 言

日本人には心筋梗塞は珍しいと言われた時代は、そう昔のことではないが、近年の食生活の欧米化に伴い、循環器疾患は、本邦の疾病構造においても、次第に大きな領域を占める方向になりつつある。動脈硬化性病変等に起因する心血管イベントの増大傾向は最前線の臨床現場でも実感されるところであり、地方の基幹病院の救急現場における最重要な治療は、虚血性心疾患や脳卒中に対する救命救急処置になっているのが実態である<sup>1-3)</sup>。

これらに対し、日本政府も、医療費の増大対策の意味からもメタボリックシンドロームに代表されるように予防医学的な方向へ対策の舵を切りつつある。予防医学領域における心臓血管病の診断と治療において、脈波計測によるオーグメンテーションインデックスや、baPWV、ABI、CAVIなど、様々な脈波パラメータが最前線の臨床現場に普及しつつある<sup>4-7)</sup>。

脈波の診断装置に関しては、脈波の波形のみを計測するもの、心電図、心音図などから脈波の伝播時間を計り、動脈硬化を診断するもの、動脈の弾性そのものを独立して定量的に解析して診断できるものなど様々な方法論のシステムが市場に供されている<sup>8-13)</sup>。これらの様々なシステムの脈波計測で重要になるのは、もちろん計測の正確性であり、特に脈波伝播速度やCardio Ankle Vascular Index (CAVI)などの測定では、脈波の立ち上がり位置の決定が、診断の精度において決定的に重要な意義を持つ<sup>14-20)</sup>。

脈波の立ち上がり位置の測定に関しては、現在まで、様々な方法論が提案されてきており、論文だけでなく知的財産の提案

も行われている。そこで、これまで提案が行われてきたボトム法、1/10法、1次微分法、2次微分法、接線法、両接線法、McDonald法、振幅適応型接線法の正確性について各方法論による比較検討を試みるのが本研究の目的である<sup>14-25)</sup>。

## 方 法

理想的な計測環境での安定した計測では、どのような方法論を用いても、比較的結果は安定するが、臨床の最前線の現場では、必ずしも、安定した理想的な計測波形が得られるわけではないのが実態である。認知症のある症例では動きの影響が入ってくる場合もあるし、心音図計測では外部の雑音の問題は常に発生する危険性がある。そこで本研究では最前線の臨床病院の検査室で計測されたデータを基に研究を行った<sup>20-22)</sup>。

実験に用いたVaSera VS-1000(フクダ電子製)では、図1に提示するように、心電図、心音図、両腕上腕・両足首の脈圧波形計測が可能である。

この脈波計測における正確性について検討するために、脈波計測における立ち上がりポイント策定法として、ボトム法、1/10法、1次微分法、2次微分法、接線法、両接線法、McDonald法、振幅適応型接線法を用いて研究を行った。

図2に提示するように、ボトム法では、脈波波形の最小値を選択し、立ち上がり区分点として認定した。

また、1/10法では、脈波の波形の振幅の値を十等分し、ボトムから1/10の値の高さの時点立ち上がり区分点として認識させた。概要を図3に提示する。

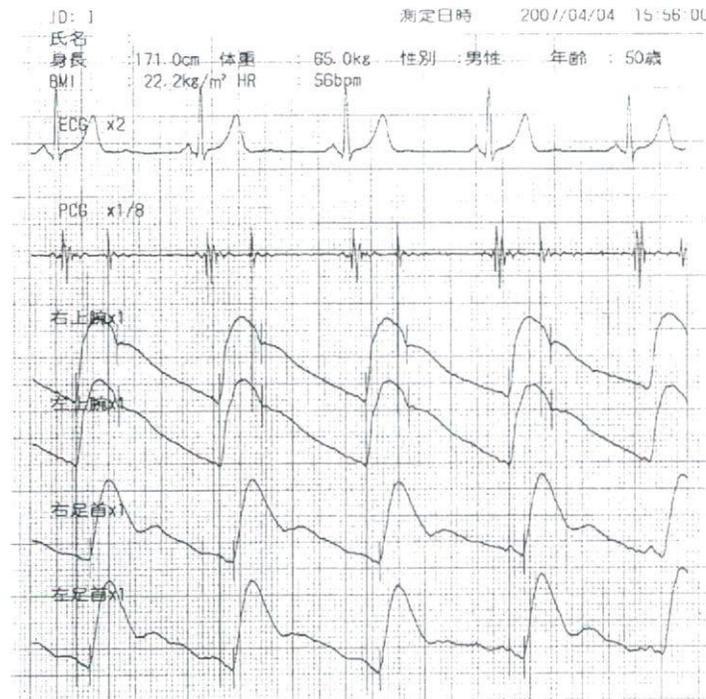


図1 脈波計測記録，心電図，心音図，両腕上腕・両足首の脈圧波形と立ち上がりポイントが策定されている。

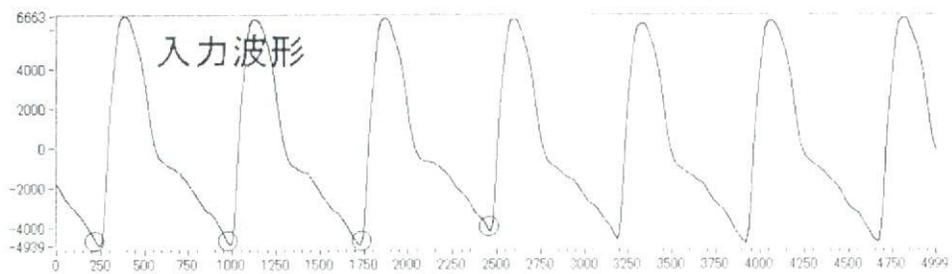


図2 ボトム法における脈波立ち上がりポイントの策定

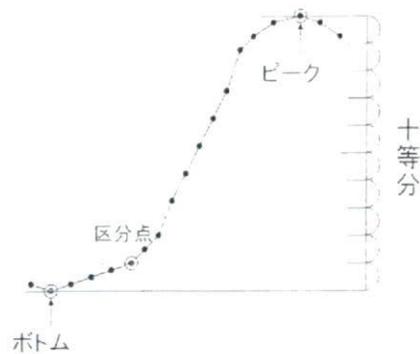


図3 1/10法における脈波立ち上がりポイントの策定

1次微分法においては、計測目標ポイントの前後5msの微分波形を計算し、最も立ち上がりの大きな地点を立ち上がり区分点として策定した(図4)。

2次微分法においては、計測目標ポイントの前後7msの微分波形を作成し、次に、もう一度微分した結果の時系列曲線から、2次微分波形の頂点を立ち上がり区分点として策定した(図5)。

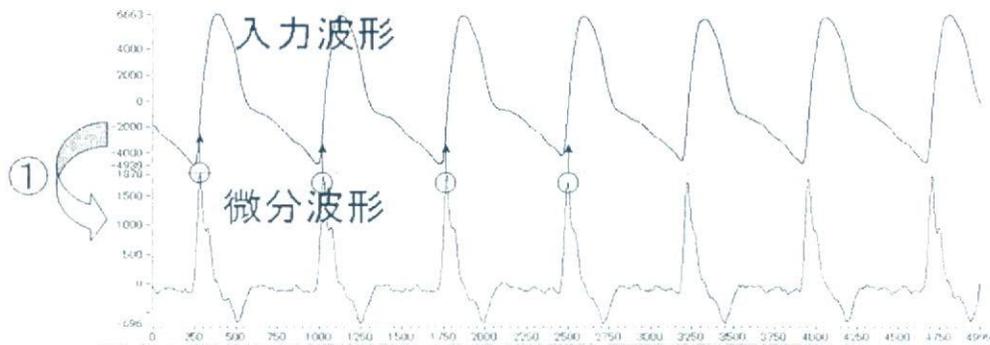


図4 1次微分法における立ち上がりポイント策定

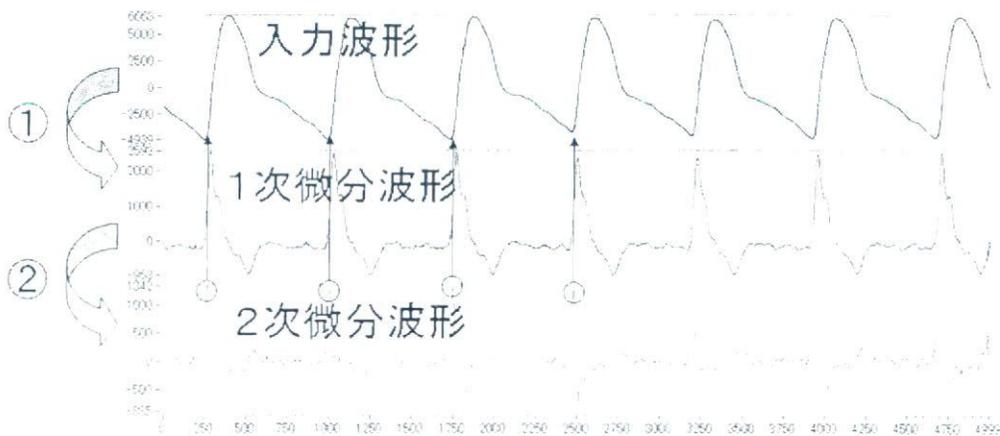


図5 2次微分法における立ち上がりポイント策定

接線法では、1次微分法で求めた立ち上がりポイントにおける波形の接線を求め、その延長線と、ボトム点から引いた水平線との交点を立ち上がり区分点として策定した(図6)。

両接線法では、ボトム区分点の前の脈波下降波形における接線と、1次微分法にお

ける立ち上がりポイントの接線を求め、二つの接線の交点を、脈波波形における立ち上がり区分点として認識させた(図7)。

McDonald法では、脈波波形に50Hzのlow pass filterをかけた後、5Hzのhigh pass filterをかけて得られた波形の下向き頂点の位置を立ち上がり区分点として求めた(図8)。

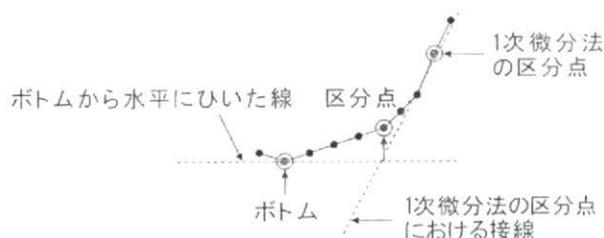


図6 接線法における立ち上がりポイント策定

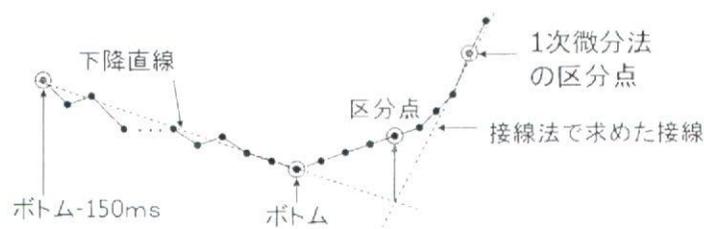


図7 両接線法における立ち上がりポイント策定

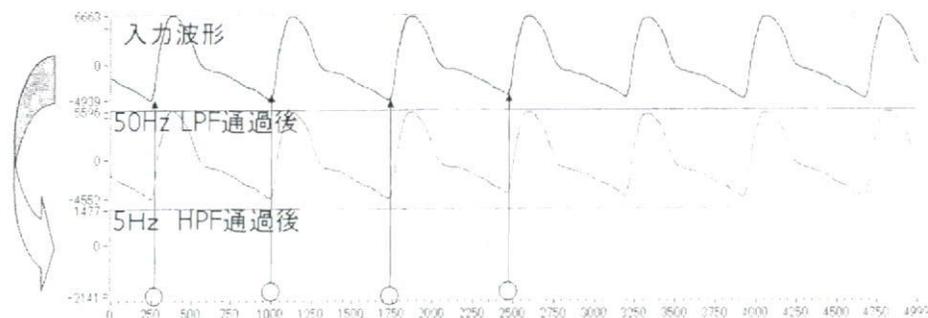


図8 McDonald法における立ち上がりポイント策定

振幅適応型接線法は、波形のボトムから予め経験的に決定された一定時間遡った時点のポイントから、脈圧波形の高さHから経験論的に決定された傾きの直線を引き、直線から立てた垂線と、脈波波形の交点を求め、垂線のスカラー量が最大になる交点の時点を、立ち上がりポイントと認識する方法論である(図9)。

定量化の比較のために、具体的には、これらの方法論を用いて脈波の立ち上がり位置を決定し、脈波伝播時間を計算し、その標準偏差の比較検討を試みた。すなわち、心音図から心収縮の開始時点を推定し、脈波の立ち上がり時点の間の伝播時間の計測

を試みた。

対象は、血圧脈波検査装置を用いて計測された1902例の連続計測データのうち、約1ヵ月間の連続計測データから、ABIが0.9以下の症例を除外し、不整脈のある症例を除外し、明らかなアーティファクトを除外した21例を対象に、解析を行った。更に、診療現場においての計測結果のばらつきを防ぎ、安定化した計測を具現化する方法論を策定するために、脈波伝播時間の決定がやや不安定になった代表的な4例についてその標準偏差を解析し、各方法論における比較検討を行った。

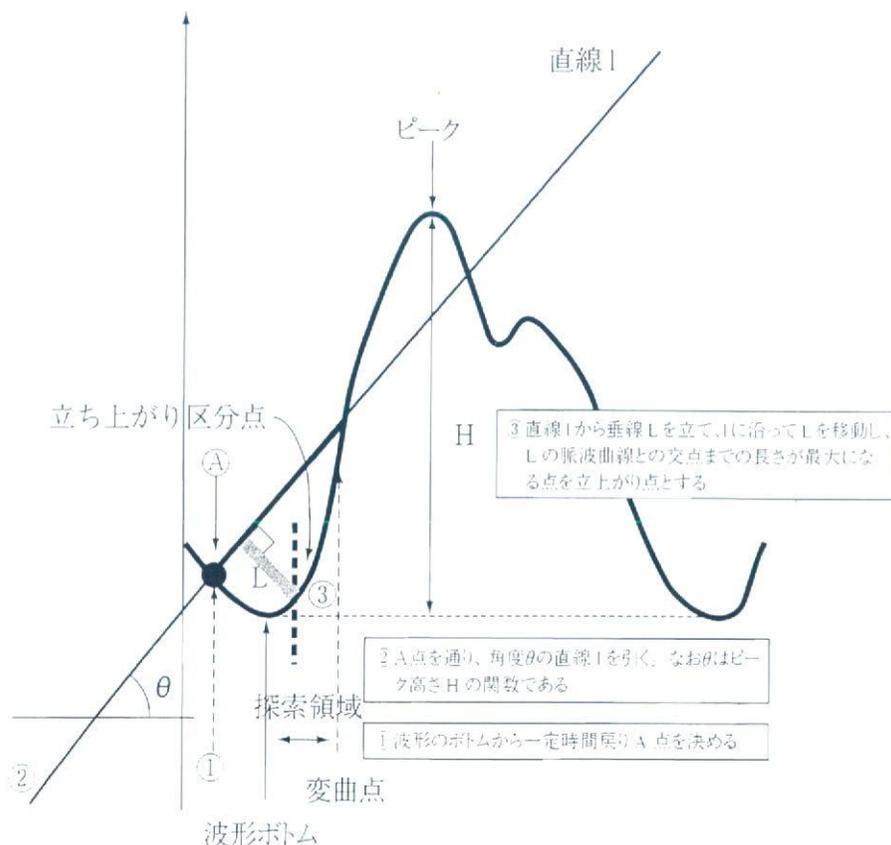


図9 振幅適応型接線法における立ち上がりポイント策定

結果

ボトム法、1/10法、1次微分法、2次微分法、接線法、両接線法、McDonald法、振幅適応型接線法を用いて計測した立ち上がり時点策定結果の1症例を図10に提示する。時間方向に拡大してみると、それぞれの方法論で、違うポイントを策定していることが明らかである。

脈波の立ち上がりポイント策定において、最も望ましいのは、臨床最前線の現場においても安定した再現性のある計測の方法論

である。そこで、臨床前線の病院の検査室において計測された1902例のうち、計測に習熟し、安定した計測が具現化した後の連続21例のデータを用いて、ボトム法、1/10法、1次微分法、2次微分法、接線法、両接線法、McDonald法、振幅適応型接線法を使って、脈波伝播時間の計算を行ったところ、振幅適応型接線法、両接線法、McDonald法、1/10法は、比較的ばらつき（標準偏差）が小さいという結果が得られた（図11）。

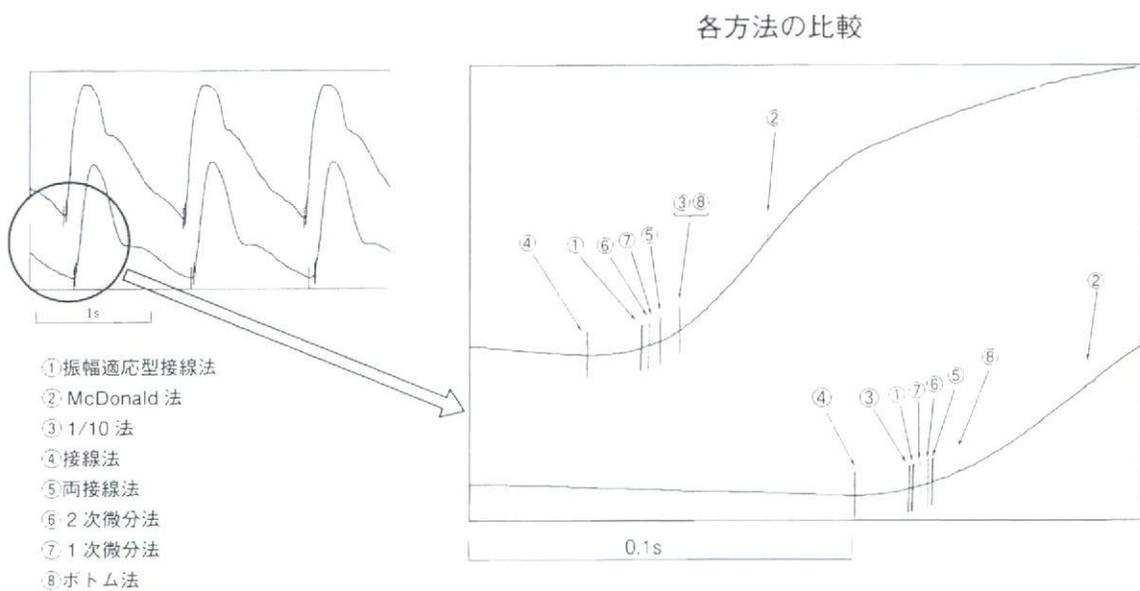


図10 脈波立ち上がり時点策定結果の1症例

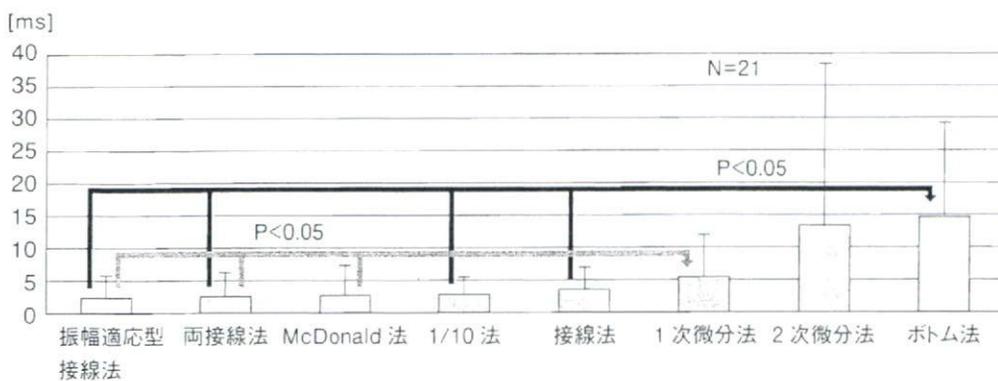


図11 連続21例における各種立ち上がりポイント策定法における標準偏差の比較

さらに、不整脈はなく、脈波の波形は安定していながら、一心拍ごとに脈波伝播時間の計測結果が比較的ばらついた4症例について、ボトム法、1/10法、1次微分法、2次微分法、接線法、両接線法、McDonald法、振幅適応型接線法を用いて、脈波伝播時間を診断すると、必ずしも全部の方法論で安定した結果は得られたわけではない。

図12に4症例それぞれにおける、各心拍の脈波伝播時間計測結果の標準偏差を提示する。図に提示するように、3例においては、振幅適応型接線法が、1例においては、両接線法が最も標準偏差が小さい結果となった。全症例をあわせると、振幅適応型接線法が最も標準偏差が小さい結果となった。

### 考 察

本邦でも動脈硬化性疾患による心血管イベント発生は重要な問題であり、脈波の定量診断は予防医学における重要な領域を形

成しつつある<sup>1-7)</sup>。特に腕と足首にマンシエットを巻くだけで簡単に計測できる新しいbaPWVやCAVIの方法論は日本の臨床現場で急速に普及しつつある<sup>15-22)</sup>。baPWVや、CAVIの方法論は、脈波の伝播速度の計測結果が基本になっているが、臨床診断における脈波伝播速度の計算においては、距離はほぼ固定されているので、伝播時間の計測が全てととっても過言ではなく、その計測の正確性は決定的に重要である。しかし、必ずしも理想的環境で完全に精密な計測診断を行うことができるとは限らない最前線の臨床病院では、安定した計測結果が得られることは重要である。

そこで本研究では、前線の臨床現場で振幅適応型接線法、McDonald法、1/10法、接線法、両接線法、2次微分法、1次微分法、および、ボトム法の比較検討研究を行い、その結果、振幅適応型接線法、あるいは両接線法は、比較的正確な脈波立ち上がりポ

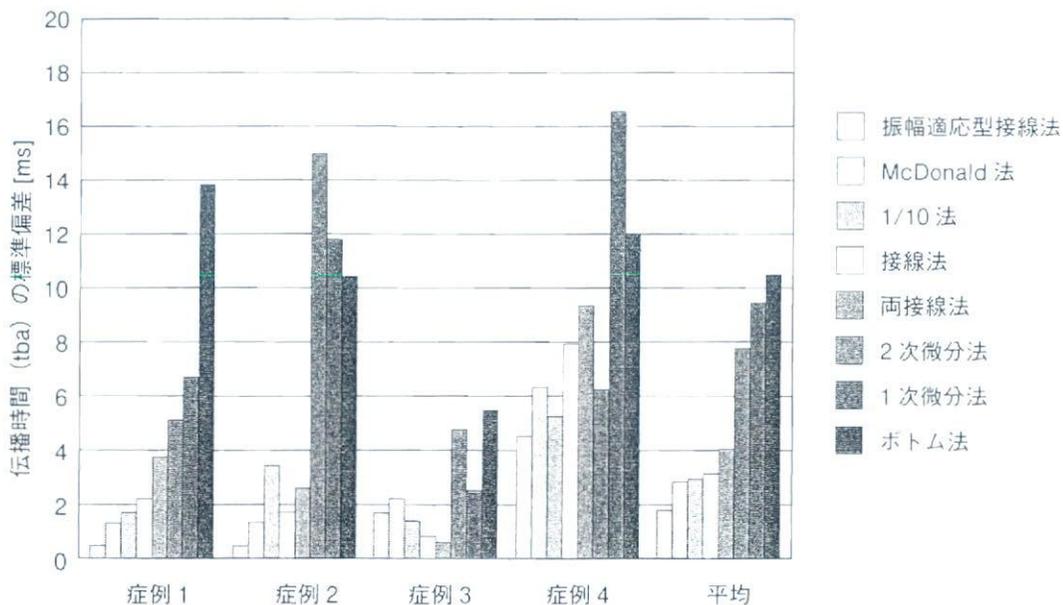


図12 計測結果がばらついた4症例における伝播時間計測結果の標準偏差比較

イントの測定を具現化している可能性が得られたものと考えられる。

現在、動脈硬化の指標として様々な物理的パラメータが提案されているが、精密な診断精度が計測の前提になっていることは論を俟たない<sup>24, 22)</sup>。最前線の臨床の現場でも、精密な計測精度を得ることができるという観点から、様々な方法論を比較検討していくことも必要であることは自明であると思われる。

厚生労働省はメタボリックシンドロームなどの概念に代表されるような予防医学領域へ医療福祉の方向性の舵を切りつつある。特に病院の現場から外へ医療福祉の概念を大きく展開しようとしており、理想的な病院環境でないところでの安定した診断計測の必要性が大きくなっていく可能性もある。

現在は、検診に12誘導心電図等を一緒に計測できる血圧脈波検査装置(図13)の開発も進められており、日常検診に動脈硬化診断が追加されれば、予防医療に益するところが大きいものと期待される。

今後の予防医学が、病院以外の現場へ展開していく可能性があることを考察すれば、脈波診断におけるこのようなプラクティカルな方向性からの臨床研究はますます必要になってくるものと思われる。今後、更に症例を追加して検討していく予定である。

#### まとめ

脈波計測における立ち上がりポイント策定のための各種方法論の比較検討を行った。精密な定量診断のために、実際の病院の臨床現場における方法論の比較検討は今後とも必須と思われる。

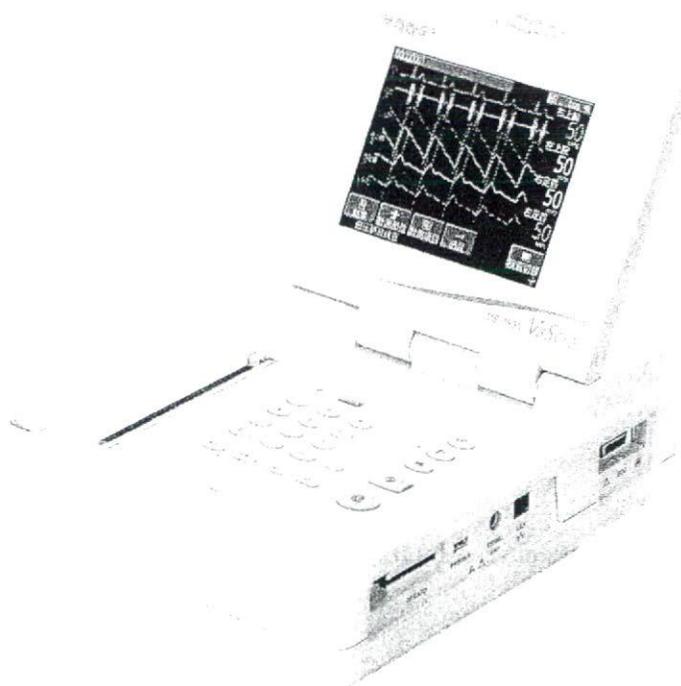


図13 血圧脈波検査装置 VaSera VS-1500E

## 文 献

1. Tsutani K, Igarashi A, Fujikawa K, Evers T, Kubin M, Lamotte M, Annemans L. A health economic evaluation of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in Japan. *Intern Med.* 2007; **46** (4) : 157 – 62. Epub 2007 Feb 15.
2. Sakamoto K, Sakamoto T, Ogawa H; Kumamoto Joint Research on Hypercholesterolemia Investigators. The effect of 6 months of treatment with pravastatin on serum adiponection concentrations in Japanese patients with coronary artery disease and hypercholesterolemia: a pilot study. *Clin Ther.* 2006 Jul; **28** (7) :1012 – 21.
3. Yoshimura T, Suzuki E, Egawa K, Nishio Y, Maegawa H, Morikawa S, Inubushi T, Hisatomi A, Fujimoto K, Kashiwagi A. Low blood flow estimates in lower-leg arteries predict cardiovascular events in Japanese patients with type 2 diabetes with normal ankle-brachial indexes. *Diabetes Care.* 2006 Aug; **29** (8) : 1884 – 90.
4. Sasai H, Katayama Y, Numao S, Nakata Y, Okura T, Tanaka K. Effects of Exercise Training on Metabolic Syndrome and its Component Factors in Japanese Middle-aged Men: 1509: Board #272 May 30 9:30 a.m. – 11:00 a.m. *Med Sci Sports Exerc.* 2007 May; **39** (5 Suppl) : s229.
5. Takahashi K, Bokura H, Kobayashi S, Iijima K, Nagai A, Yamaguchi S. Metabolic syndrome increases the risk of ischemic stroke in women. *Intern Med.* 2007; **46** (10) : 643 – 8. Epub 2007 May 24.
6. Okamura T, Nakamura K, Kanda H, Hayakawa T, Hozawa A, Murakami Y, Kadowaki T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; The Health Promotion Research Committee of the Shiga National Health Insurance Organizations. Effect of combined cardiovascular risk factors on individual and population medical expenditures. *Circ J.* 2007 Jun; **71** (6) : 807 – 13.
7. Ninomiya T, Kubo M, Doi Y, Yonemoto K, Tanizaki Y, Rahman M, Arima H, Tsuruyaya K, Iida M, Kiyohara Y. Impact of Metabolic Syndrome on the Development of Cardiovascular Disease in a General Japanese Population. The Hisayama Study. *Stroke.* 2007 May 24; [Epub ahead of print]
8. Fulton JS, McSwiney BA. The pulse wave velocity and extensibility of the brachial and radial artery in man. *J Physiol.* 1930 Jun 27; **69** (4) : 386 – 92.
9. Hickson SK, McSwiney BA. The effect of variations in blood-pressure on pulse wave velocity in the brachial artery in man. *J Physiol.* 1924 Oct 9; **59** (2 – 3) : 217 – 20.
10. Hayashi K, Maeda S, Iemitsu M, Otsuki T, Sugawara J, Tanabe T, Miyauchi T, Kuno S, Ajisaka R, Matsuda M. Sex Differences in the Relationship Between Estrogen Receptor Alpha Gene Polymorphisms and Arterial Stiffness in Older Humans. *Am J Hypertens.* 2007 Jun; **20** (6) : 650 – 656.
11. Protogerou AD, Safar ME. Dissociation Between Central Augmentation Index and Carotid-Femoral Pulse-Wave Velocity: When and Why ? *Am J Hypertens.* 2007 Jun; **20** (6) : 648 – 649.

12. Protogerou AD, Safar ME. Dissociation Between Central Augmentation Index and Carotid-Femoral Pulse-Wave Velocity: When and Why? *Am J Hypertens*. 2007 Jun; **20** (6) : 648 – 649.
13. Vyas M, Izzo JL Jr, Lacourciere Y, Arnold JM, Dunlap ME, Amato JL, Pfeffer MA, Mitchell GF. Augmentation Index and Central Aortic Stiffness in Middle-Aged to Elderly Individuals. *Am J Hypertens*. 2007 Jun; **20** (6) : 642 – 647.
14. 特許出願2002 – 197370 出願日 : 2002年7月5日 公開番号 : 特許公開2004 – 33614 公開日 : 2004年2月5日 出願人 : フクダ電子株式会社 発明者 : 山本 智幸 発明の名称 : 脈波の立ち上がり特徴点検出装置及び方法
15. Yamashina A, Tomiyama H, Takeda K, Tsuda H, Arai T, Hirose K, Koji Y, Hori S, Yamamoto Y. Validity, reproducibility, and clinical significance of noninvasive brachial-ankle pulse wave velocity measurement. *Hypertens Res*. 2002 May; **25** (3) : 359 – 64.
16. Yambe T, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Konno S, Nitta S, Kuwayama T. Brachio-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index (CAVI). *Biomed Pharmacother*. 2004 Oct; **58** Suppl 1: s95 – 8.
17. Yambe T, Kovalev YA, Milyagina IA, Milyagin VA, Shiraishi Y, Yoshizawa M, Saijo Y, Yamaguchi T, Shibata M, Nitta S. A Japanese-Russian collaborative study on aging and atherosclerosis. *Biomed Pharmacother*. 2004 Oct; **58** Suppl 1: s91 – 4.
18. Flanigan DP, Keifer TJ, Schuler JJ, Ryan TJ, Castronuovo JJ. R Experience with iatrogenic pediatric vascular injuries. Incidence, etiology, management, and results. *Ann Surg*. 1983 Oct; **198** (4) : 430 – 42.
19. Grossman PM, Mendelsohn F, Henry TD, Hermiller JB, Litt M, Saucedo JF, Weiss RJ, Kandzari DE, Kleiman N, Anderson RD, Gottlieb D, Karlsberg R, Snell J, Rocha-Singh K. Results from a phase II multicenter, double-blind placebo-controlled study of Del-1 (VLTS – 589) for intermittent claudication in subjects with peripheral arterial disease. *Am Heart J*. 2007 May; **153** (5) : 874 – 80.
20. Yambe T, Meng X, Hou X, Wang Q, Sekine K, Shiraishi Y, Watanabe M, Yamaguchi T, Shibata M, Kuwayama T, Maruyama M, Konno S, Nitta S. Cardio-ankle vascular index (CAVI) for the monitoring of the atherosclerosis after heart transplantation. *Biomed Pharmacother*. 2005 Oct; **59** Suppl 1: s177 – 9.
21. Otsuka K, Norboo T, Otsuka Y, Higuchi H, Hayajiri M, Narushima C, Sato Y, Tsugoshi T, Murakami S, Wada T, Ishine M, Okumiya K, Matsubayashi K, Yano S, Chogyal T, Angchuk D, Ichihara K, Cornelissen G, Halberg F. Chronoecological health watch of arterial stiffness and neuro-cardio-pulmonary function in elderly community at high altitude (3524m), compared with Japanese town. *Biomed Pharmacother*. 2005 Oct; **59** Suppl 1: s58 – 67.

22. Shirai K, Utino J, Otsuka K, Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *J Atheroscler Thromb.* 2006 Apr; **13** (2) : 101 – 7.
23. Chiu YC, Arand PW, Shroff SG, Feldman T, Carroll JD. Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms. *Am Heart J.* 1991 May; **121** (5) : 1460 – 70.
24. 宗像正徳. 脈波立ち上がり点の同定と距離計算. *Hands-on Book: PWVを知るPWVで診る.* 宗像正徳編, 中山書店, 2006, pp20 – 30
25. McDonald DA. Regional pulse-wave velocity in the arterial tree. *J Appl Physiol.* 1968 Jan; **24** (1) : 73 – 8.
26. Megnien JL, Simon A, Denarie N, Del-Pino M, Gariépy J, Segond P, Levenson J. Aortic stiffening does not predict coronary and extracoronary atherosclerosis in asymptomatic men at risk for cardiovascular disease. *Am J Hypertens.* 1998 Mar; **11** (3 Pt 1) : 293 – 301.
27. Asmar RG, Topouchian JA, Benetos A, Sayegh FA, Mourad JJ, Safar ME. Non-invasive evaluation of arterial abnormalities in hypertensive patients. *J Hypertens Suppl.* 1997 Mar; **15** (2) : s99 – 107.
28. Haidet GC, Wennberg PW, Finkelstein SM, Morgan DJ. Effects of aging per se on arterial stiffness: systemic and regional compliance in beagles. *Am Heart J.* 1996 Aug; **132** (2 Pt 1) : 319 – 27.
29. Kidawa M, Krzeminska-Pakula M, Peruga JZ, Kasprzak JD, Trzos E. Cardiometabolic syndrome X. Non-invasive assessment of endothelial function and arterial compliance. *Kardiol Pol.* 2003 Nov; **59** (11) : 385 – 96.
30. Grey E, Bratteli C, Glasser SP, Alinder C, Finkelstein SM, Lindgren BR, Cohn JN. Reduced small artery but not large artery elasticity is an independent risk marker for cardiovascular events. *Am J Hypertens.* 2003 Apr; **16** (4) : 265 – 9.
31. Brooks B, Molyneaux L, Yue DK. Augmentation of central arterial pressure in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 1999 Oct; **22** (10) : 1722 – 7.
32. Kubozono T, Miyata M, Ueyama K, Nagaki A, Otsuji Y, Kusano K, Kubozono O, Tei C. Clinical significance and reproducibility of new arterial distensibility index. *Circ J.* 2007 Jan; **71** (1) : 89 – 94.