

は独立に診断しなければならない。

3-2. 電子診療袍に導入できる血圧感受性診断装置

厚生労働省などの医療行政の方向性により、全国の病院のベッド数は削減され、手術や治療が終わり次第、患者は容赦なく在宅医療へ切り替えられる方向性が続いている。今後、すべての医療機関は否応なく、在宅患者に対応する必要性に迫られているが、在宅高齢者に高精度の医療を施すには、器具や精度の限界があり、様々な制限がある。

動脈系を支配する自律神経の反応は、必ずしも全く心臓の自律神経反応と完全に同じ方向に反応するわけではなく、様々な外乱や病態の変化に応じて、様々な対応を行ってホメオスタシスを維持している(12-14)。そこで、血圧反射機能における心臓の反応性だけではなく、動脈の反応性を計測する装置を発明した(15)。

発明の代表的な実現の形態においては、心電図、あるいは心音図、及び、各動脈の脈波などによる脈波伝播速度の計測を行い、動脈の弾性を診断し、血圧の変動に対する動脈弾性の変動の反応を計測し、その回帰直線から血管の血圧反射機能を定量的に診断するシステムである。この代表例では、心電図と脈波のみの極めて安価で簡便な計測で、血管の血圧反射機能の診断を具体化している。

すなわち、心電図の R 波の発生、あるいは、

心音図の II 音の発生により、心臓の収縮開始時点を規定する。心臓収縮の開始時点は、心電図、心音図のほか、超音波による心臓断層法、ドプラ法による血流計測なども応用できるが、これらの方法論にのみ限定されることはない。更に、上腕、手首、指先、大腿部、あるいは足首などで計測された脈波の立ち上がり時点から、脈波が心臓から到達した時点を計測する。脈波の波形における立ち上がり時点の決定法は、最小脈波からの立ち上がり点による計測、波形の一次微分や二次微分による計測などが考えられるが、これらの方法論にのみ限定されることはない。また、脈波の計測部位は体外から非侵襲的に計測できるところならどこでも可能であり、更に超音波による血管断層から計測される方法や、ドプラによる動脈波の計測を用いてもよく、MRI の血流波形や、CT による断層像を用いても良いが、これらの方法論に限定されることはない。これらの方法論により、脈波伝播時間の連続計測を行い、血圧の変動に対する反応性の脈波伝播時間の変動を計測する。これと同時に、血圧の変動に対する心拍の変化を、計測することにより、血管の血圧反射機能と同時に、心拍の血圧反射機能も計測することができる原理になる。更に、インピーダンス法により一回拍出量をモニターすれば、心拍変動だけでなく、心収縮性の血圧反射機能定量診断も行うことができる。

心拍、脈波伝播時間から、心臓と、動脈の血圧反射機能を同時に診断することがで

きることが判明したので、臨床への展開を試みた。

本研究におけるデータ計測においては、健康ボランティア並びに血圧の高いボランティアなどに対し、倫理委員会認可後インフォームドコンセント採取の後、計測を行った。対象に心電図モニターを行い、及び橈骨動脈に置いた脈圧センサで、脈波の計測を試みた。心電図計測、脈波計測は、比較的簡単に具現化できる汎用性の高いシステムである。このシステムに、インピーダンス法による心拍出量計測を加えれば、心収縮性の血圧反射機能も計算することができる。

さて、体表からの脈波計測により、本当に、対象の動脈に伝播される脈動を計測することができるのであろうか？

これを評価するためには、対象となる動脈自身の脈動をリアルタイム計測して観測する必要がある。そこで超音波診断法を用いて対象となる動脈の内径をオートトレースして時系列変化を観測した。図4に提示するように、検査される動脈内径の時系列変動は、ほぼ体表からのセンサによって観測される動脈圧の変動と同様の形態であり、大動脈弁閉鎖による *diastolic notch* も観測されている。従って、簡便な体表からの圧センサにより、動脈の脈動は観測し得るものと推測された。

これらの基礎実験に則り、動脈の血圧反射機能測定においては、心電図及び脈圧データを、ADコンバータを介してパーソナルコンピュータに入力し、心拍変動と血圧変

動、脈波伝播時間の時系列に対してスプライン補間を用いた方法論により、再サンプリングを行い、離散データとしてデジタル化した後に、平均、標準偏差などの統計量解析を行った。遅れ時間の決定のためには相互相関関数の数学的方法論を応用し、血圧の変動と、脈波伝播時間の変動の相互相関関数における最大値を遅れ時間のポイントとして採用した。また、血圧の変動と、心拍変動の相互相関関数における最大値を遅れ時間のポイントとして採用した。更に、呼吸性の変動成分を除くために、周波数のバンドパスフィルターを応用し、低周波領域の帯域を抽出して解析に供した。

血圧の変動量を X 軸に取り、これに対する脈波伝播時間の変化を、相互相関関数によって計算された遅れ時間の後の脈波伝播時間を計測して Y 軸に取り、得られた 2 次元グラフより最小二乗法を用いて回帰直線を計算し、直線の傾きから血管の血圧反射機能を計算する。

血圧の変動量を X 軸に取り、これに対する心拍数の変化を、相互相関関数によって計算された遅れ時間の後の心拍数を計測して Y 軸に取り、得られた 2 次元グラフより最小二乗法を用いて回帰直線を計算し、直線の傾きから心拍の血圧反射機能を計算する。

更に、計測された時系列の周波数解析を行い、低周波ゆらぎ、高周波ゆらぎなどをスペクトル解析結果から算出することが出来るシステムを構築した。これらの計算により、自律神経機能の推定を行うことが出来るだけでなく、低周波領域の伝達関数か

ら、 ρ マックスを推定し、線形性の推定も行うことが出来る)。

3-3. 被災地の医療現場への電子診療靴の計測システムの展開

これまでに仙台市の救急車、宮古島などの遠隔離島などにおいて、電子診療靴の救急情報転送がトライアルされており、良好な結果が得られている。すなわち開発した電子診療靴は、救急現場や、在宅医療への展開はすでに担保されたと判断されている。次は予防への展開も企図すべきである。

そこで東北大学大学院医学系研究科倫理委員会の審査を経て、大震災被災地の電子診療靴の臨床展開を試みている。



図 1 1 電子診療靴の臨床試験を行った気仙沼地区の避難所

言うまでもなく、本態性高血圧症の発症において、血圧反射機能は最も重要な循環動態制御機構の一つであり、これまでに膨大な様々な方向性からの研究が行われてきている。生理学の教科書には、血圧の上昇

に対する血圧反射を介した心拍数の減少が、ホメオスタシスの概念を説明する代表例として取り上げられている。これらの研究は全て血圧制御における心拍の関与を提示したデータであり、血圧反射制御系における血管の要因の関与について報告した論文はほとんどなく、また、血管の弾性に血圧反射制御の感受性を計測する方法論の診断機器は、過去の特許文献を検索しても、日本、米国、EU特許には、ひとつもない。

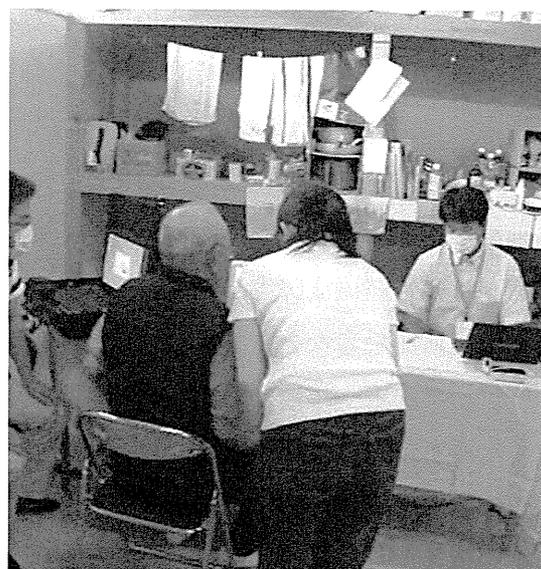


図 1 2 電子診療靴による被災地医療支援

最近、本邦で開発され普及しつつある腕と足首の脈波計測による脈波伝播速度の簡便な計測装置は、臨床最前線における血管弾性の簡便な計測を具現化した。動脈硬化などで障害される血管弾性のパラメータとして急速に普及している(19-22)。この方法論を応用すれば、世界で初めて、生体の血圧反射制御機構の血管反応性に注目した血圧反射感受性が計測できる原理となるので、

新しい知的財産として特許を申請した(15)。

本システムにより、心拍変動のパラメータや、心拍変動、血圧変動のスペクトル解析による自律神経機能評価だけでなく、脈波伝播時間のスペクトル解析も行うことが出来る。動脈系のゆらぎ解析は過去に報告がなく、地域性反応がある自律神経系における新しい機能診断として将来性が注目される。

この新しいシステムは、心拍に現れる心臓血圧反射機能だけでなく、動脈の血圧反射機能感受性も計測することができるので、新しい方法論として、脳神経系に疾患を持つ患者や、自律神経疾患を持つ患者、糖尿病の自律神経機能障害、循環器疾患の患者や、高血圧患者などにおける適切なフォローアップなどへ幅広い応用が期待される。すなわち、脳神経系の機能障害や自律神経機能障害では、心臓だけでなく血管系の精密な自律神経機能を行うことでより精密な診断と治療が具現化することが期待できる。

在宅での患者の精密なフォローを目指して心臓の血圧反射を診断する方法論についてはこれまでも様々なアプローチが試みられてきたが、血管系の血圧反射機能を診断する方法論は、現在、世界中に一つも存在しない。心臓だけでなく動脈系の自律神経機能を精密に定量的に診断することで、より正確な自律神経機能の診断が具現化するものと大きく期待される。電子診療袍に導入することで、今後、様々な展開が期待される。

4. 血栓計測による被災地のストレスケア

過大なストレスは、凝固機能の亢進を伴い、逆に言えば、震災被災地などにおける血栓症のフォローは自律神経機能診断に有効である。加齢医学研究所では東日本大震災発生に当たり、関連病院と協力して被災地の医療支援に従事した。



図 1 1 被災地医療支援

震災発生後1ヶ月目までにDVTスクリーニング検査を受けた津波被災避難者255名(平均年齢70.6±12.8)で、DVTの陽性者数は65名(65/255, 25.5%)であった。

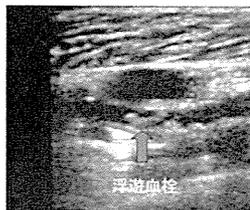


図 1 2 被災地の静脈血栓診断

加齢医学研究所関連病院のデータでは外傷を指摘された群でのDVT陽性者数は12名(12/20, 60%)で外傷のなかった群(53/235, 22.6%)と比べ有意に高かった($P > 0.001$, オッズ比 4.385, 95%CI = 1.876-10.249)であった。無症状のDVTを34名(34/65, 52.3%)に認め、症状の有無によるDVTの存在には有意な差を認めなかった($P=0.433$)。施設毎にDVTスクリーニングに対する考え方が異なるため、結果的にDVTスクリーニング対象群や観察頻度が施設毎に異なり、DVT発生頻度にバイアスがかかりやすい状況になっている。

臨床的にDVTが疑われる患者に対する静脈エコーを用いた診断の正確さは認められているものの、無症状の患者に対するDVTスクリーニング検査としての静脈エコーはまだ議論が分かれている。

4-1 ストレスによる血栓形成

2011年3月11日に発生した東日本大震災後、宮城県内では最大1323ヶ所の避難所が開設され31万人が避難した。災害時の静脈血栓塞栓症(venous thromboembolism: VTE)予防のため、震災発生翌日より避難所での静脈血栓症(deep vein thrombosis: DVT)スクリーニング検査を開始したが、下肢に外傷を認めた避難者にDVTを多く認める傾向があった。また無症状の方にもDVTを認める事が多かった。これまでの震災関連の報告されたデータや臨床から報告されたデータを踏まえて、浮かび上がる間

題点に対しても言及する。

4-2 津波被災地域における外傷と DVT

震災発生後1ヶ月目までにDVTスクリーニング検査を受けた津波被災避難者 255 名(平均年齢 70.6±12.8)で、DVT の陽性者数は 65 名 (65/255, 25.5%) であった。被検者の中で検査時に下肢に外傷を指摘されたのは 20 名 (20/65, 7.8%) であった。外傷を指摘された群での DVT 陽性者数は 12 名 (12/20, 60%) で外傷のなかった群 (53/235, 22.6%) と比べ有意に高かった(P= >0.001, オッズ比 4.385, 95%CI =1.876-10.249) であった。検査時に指摘され初めて気づく方が多く、外傷として医療機関を受けた方は数名程度であった。津波に飲まれた際や浸水地域から脱出の際に、足元の漂流物等で受傷したと考えられた。また無症状の DVT を 34 名 (34/65, 52.3%) に認め、症状の有無による DVT の存在には有意な差を認めなかった(P=0.433)。

4-3 津波と外傷

宮城県内では地震と津波により死者 9508 名、行方不明者 1778 名、負傷者 4132 名の人的被害が 2012 年 2 月 6 日までに確認されている 1)。東日本大震災では死者行方不明者数が負傷数を上回るのが特徴である。過去の震災と比較すると津波被害のなかった 1995 年阪神淡路大震災では 2) 死者行方不明者 6437 名、負傷者 43792 名、2004 年

新潟中越地震では 3) 死者 68 名、負傷者 4805 名と津波被害のなかった震災では死者行方不明者数よりも負傷者数が圧倒的に多かったのに対し、津波被害があった 1983 年日本海中部地震では 4) 死者 104 人、負傷者 163 人、1993 年北海道南西沖地震では 5) 死者行方不明者 231 名、負傷者 307 名と津波被害のあった震災では死者行方不明者数と負傷者数が均衡している。

2004 年にインドネシア西部、スマトラ島北西沖のインド洋で発生した地震では巨大津波が発生し、インドネシアのみならず、インド洋沿岸のインド、スリランカ、タイ王国、マレーシア、モルディブ、セーシェル共和国、ソマリアなど東アフリカ等でも被害が発生した。USAID の報告書によると死者数約 175000 人、行方不明者約 50000 人となっている 6)。

インドネシア共和国スマトラ島北端にあるアチェ州で震災発生 3~8 ヶ月後に行った 7935 名分(年齢性別確認可能が 7392 名)の聞き取り調査によると、津波による死亡の割合は 17.7%、外傷の割合は 8.5%であったと推定され 7)、やはり死者行方不明者の割合が負傷者の割合に比べて高い特徴を示している。年齢で分類した死亡率と負傷率の割合を見てみると(図 1)、幼児や老人で死亡率は高く負傷率は低い傾向にあるが、中年層ではその逆の傾向を示している。年齢別にみた死亡率と負傷率は鏡像関係にある 7)。つまり幼児や老人は一旦津波にのみ込まれると逃げ延びられる可能性は少なかったが、中年層は津波から脱出できたもの

の無傷ではなかった。

4-4 地震による外傷と DVT

2005 年パキスタン北東部カシミール地方で発生した地震では、死者数 73000 名、負傷者数 126000 名の人的被害があった 8)。同地震での津波被害はなかった。この震災により脊髄損傷となった患者 187 例を対象とした前向き研究において、DVT 発生頻度は 9 例 (4.8%) であったと報告されている 8)。血栓の有無は静脈エコーにて判定されている。見つかった血栓はいずれも抗凝固療法にて 4 週後にはエコーでの消失が確認されている。また血栓予防を行っていた症例では DVT を認めなかった。対象者の内訳は 46%の不全対麻痺、43.3%の完全対麻痺、4.8%の不全四肢麻痺、5.9%の完全四肢麻痺をであったが、対象者の平均年齢は 28.3±12.4 歳と若かった 8)。

別のグループによる報告では、同じパキスタンの震災により脊髄損傷となった患者 194 例(対象患者の 77%は 16 歳から 39 歳) 対象とした後ろ向き研究において、DVT の発生頻度は 3 例 (2%) で、そのうちの 1 例は肺塞栓症で死亡したと報告している 9)。一般的な脊髄損傷患者における DVT 発生頻度は、韓国の報告では連続 37 例(平均年齢 53 歳)で機械的予防法を行い静脈エコーで評価したところ 16 名 (37%) の DVT 発生を認めている 10)。日本の報告例では 52 例(平均年齢 54 歳)で機械的予防法を行い静脈エコーにて評価したところ 11 例 (21%)

に DVT を認めている 11)。2005 年パキスタンでの震災により発生した脊髄損傷患者での DVT 発生頻度は高いとは言えない。対象年齢は比較的若かったために低く出た可能性は否定できない。

4-5 外傷患者に対する静脈エコーを用いた DVT スクリーニングの問題点

2 つの外傷外科学会員 (American Association for the Surgery of Trauma と Eastern Association for the Surgery of Trauma) 317 名に対しアンケート調査を行った報告がある。外傷患者の全例に静脈エコーを行うかの質問に対し、賛成 28%、反対 62%、どちらともいえない 10%と反対意見が多かった。一方でハイリスク患者に対する静脈エコーでの DVT スクリーニング検査に対しては、賛成 74%、反対 18%、どちらともいえない 8%と賛成が多かった。また DVT に関して無症状の外傷患者に静脈エコーでスクリーニングを行うかの質問に対しては、賛成 53%、反対 36%、どちらともいえない 11%であり、60%の施設で無症状患者にも静脈エコーを行うとは明記されていなかった。いつ? どれくらいの頻度? で行うかの質問に対しては、73%が入院後 6 日以内と回答し、61%が毎週静脈エコーを行うのが望ましいと回答していた 12)。施設毎に DVT スクリーニングに対する考え方が異なるため、結果的に DVT スクリーニング対象群や観察頻度が施設毎に異なり、DVT 発

生頻度にバイアスがかかりやすい状況になっている。

4-6 無症状の患者への静脈エコーを用いた DVT スクリーニングの問題点

静脈造影はかつて DVT に対する標準的診断方法のとされていたが、適応の制約や侵襲性、手技の困難さ、コスト面での問題があり、DVT を疑った症例に対してルーチンに検査としては適していなかった 13)。その後登場したインピーダンスプレチスモグラフィ (impedance plethysmography: IPG) は下肢 DVT を疑う患者に対する最初の非侵襲的な検査であったが、静脈造影との比較において近位部 DVT に対する感度は 65%前後であった 14-16)。また IPG は非閉塞性の近位部 DVT や静脈経路が存在する閉塞性近位部 DVT を検出できないこともあり、さらには下腿限局性の DVT を検出することが不可能であった 13)。

静脈エコーは 1980 年代から DVT の診断方法として臨床上用いられるようになった。1989 年の Lensing ら報告のよると、連続 220 例の DVT 疑い患者に対して静脈エコーを行い、圧迫法での血栓検出の感度は 91%、特異度は 99%であり、連続 45 症例で観察者間一致率は 100%であった。下腿限局性の DVT に限っては感度 36%と低かった 17)。1998 年の Kearon の報告では、症状のある近位部 DVT に対しては静脈エコーが最も正確であるが、無症状の近位部 DVT 患者に対しては静脈エコーも IPG も正確で

はないとしている。また症状のある遠位部 DVT に対する静脈エコーの正確性は近位部に比べて劣るため、臨床上的有用性は不明としている 18)。2007 年に報告された VENUS study では、整形外科手術後 1104 例において術後 7±2 日以内に、静脈造影と静脈エコーを 24 時間以内に施行した。静脈造影で 18.9%、静脈エコーで 11.5%の患者に DVT を認めたが、静脈エコーでは低い検出率となった。静脈造影に対する静脈エコーの評価では、全ての DVT に対し感度 31.1%、特異度 93.0%、近位部 DVT に対し感度 21.0%、特異度 98.7%、遠位部 DVT に対し感度 30.8%、特異度 93.3%であった。整形外科手術後の患者に対し、静脈エコーで無症状の DVT を検出するには信頼が足りないと判断された 19)。その後 VENUS study で静脈エコーの感度が低かった原因を調査した研究が報告された 20)。静脈造影と静脈エコーで結果が一致しなかった症例の 80%以上が下腿限局性 DVT であった。その原因の 40%は血栓小さすぎてエコーでは検出できなかったことで、18.7%は静脈エコー読影者による血栓の見落としであった。小さな血栓の見落としを防ぐために、静脈エコー検査時の圧迫間隔は 2 cm 以内を推奨している 20)。また VENUS study では膝や股関節術後の患者が含まれるために、浮腫や血腫によってエコーでは観察しにくい環境にあったことも影響していた。臨床的に DVT が疑われる患者に対する静脈エコーを用いた診断の正確さは認められているものの、無症状の患者に対する DVT

スクリーニング検査としての静脈エコーはいまだ議論が分かれている 20).

4-7 まとめ

東日本大震災発生後 1 ヶ月目までに DVT スクリーニング検査を受けた津波被災避難者 225 名のうち外傷を指摘されたのは 20 名 (7.8%) であった。避難所内での数であるため入院するような外傷は含まないが、2004 年スマトラ島沖地震による津波で被害を受けたインドネシア共和国アチェ州で行った聞き取り調査で推定された外傷の割合 8.5% に近い値であった。津波被災避難者で外傷を指摘された方の DVT 陽性率は、外傷のなかった方と比べ有意に高かった。今回外傷のあった津波避難者の DVT 陽性率は、2005 年パキスタン地震で外傷により脊髄損傷となった患者での DVT 陽性率 2-4.8% と比べると非常に高い割合であった。しかし調査対象者の平均年齢には大きな差があり一概には比べられない。また DVT スクリーニングとしての静脈エコーの方法には各施設間で考え方に差があり、DVT 発生頻度にバイアスがかかりやすい状況にもなっている。血栓陽性者 65 名のうち 34 名 (52.3%) が無症状であったが、無症状の患者に対する DVT スクリーニング検査としての静脈エコーは、下腿限局性の DVT に対して感度が低いことがありまだ議論が分かれている。

5 統合医療における脈波診断

5-1 緒言

先進国においては、既に国境の壁を越えて共通の問題になっている人口構成の高齢化に伴い、医療費の増大が、どの国でも国家経済上の大問題になっている現在、補完医療・代替医療に見られるような、古来の伝統的な医学体系は、文字通り「温故知新」として、研究しなおしてみる価値があるかもしれない。例えば、漢方医学・東洋医学には「脈診」という概念が存在し、(1-9)。図1に提示するように、左手首、右手首の橈骨動脈に、診断者の三指を接触させ、様々な圧力で脈圧を触診で検査することにより、様々な疾患の診断を行う。

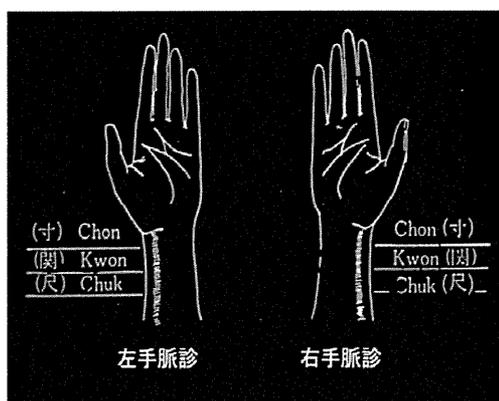


図1 中医学における脈診の概念図

「脈診」では、使用する医療機器は、医者の指の触感だけ。言ってみれば、技術料を考えなければ、医療費としては実質ゼロで

ある。

それでいながら、得られる医療診断情報は無限とも言えるスペクトラムを見せると言うのが東洋医学の考え方であるが、理論的に考えても、脈波の圧力波形には、不整脈によるリズムの乱れや、心臓の駆出に伴う流量・圧力情報、動脈硬化に伴う血管自身の弾性値変化は元より、腎臓機能を反映する循環血液量の情報、血液の粘性に關与する肝臓機能の情報、糖尿病に伴う血糖変化、血管運動を支配する脳神経機能の情報、消化管疾患に伴う栄養状態の変化の情報も含まれる可能性がある。

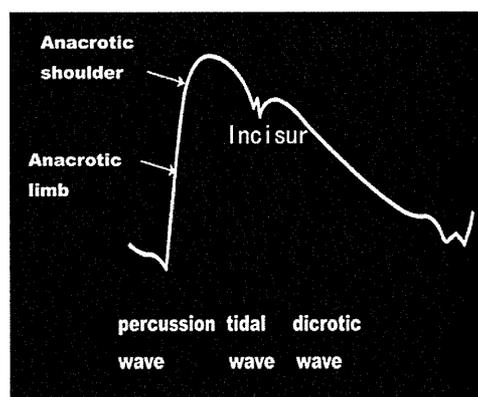


図2 動脈圧の時系列曲線構造

では、この東洋医学を応用すれば医療費は削減できるのではないかと、するには、現在の知見だけでは、いまだ医学的・科学的根拠には欠ける側面が否めない。東洋医学には、何千年の伝統があると豪語しても、客観情報による、情報の蓄積が行われていない現状では説得力が全くない。

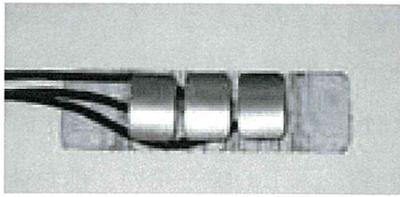


図3 脈診センサ

例え、過去の歴史の中でどこかの時点で診断できた病状でも、伝統医学において、客観的なスタイルで伝達されていかなければ、情報伝達の劣化で、これからは全く診断できなくなる。つまり、診断の方法論の伝統維持と、普遍化のためには、何らかの形で定量化、情報の共有化は必須であるといえる。

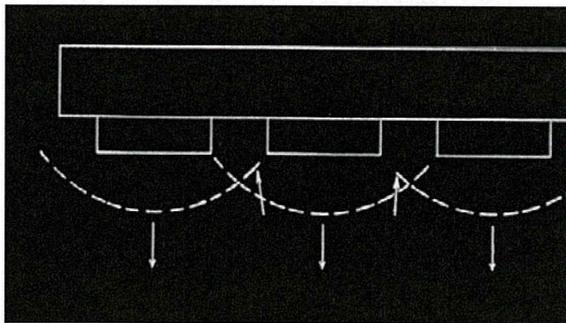


図4 脈診と圧センサ概念図

本稿では、脈診の方法論の新たな展開を目指し、「脈診」を行う新しい脈波診断装置「脈診器」の開発。更に、脈波に関与する要素を更に厳密に検出するべく、血圧反射機能の診断装置の開発などを試み、脈診の「温故知新」に基づく今日的展開を目指した。

このようなアプローチにより、経験論的視点のみに陥りがちな東洋医学の世界に、科学的に定量的な視点を世界で初めて持ち込むことが可能になるものと大きく期待される。以下に概要を述べる。



図5 モック循環回路におけるモデル橈骨動脈の脈診波形実験

5-2 「脈診器」の開発と基礎試験

中医学、漢方医学、あるいは伝統的東洋医学における「脈診」は、図1に提示するように、三本の指を両手首の橈骨動脈へ接触させ、様々な圧力でセンシングすることにより行われている。

従って、理論的には、図3に提示するような、三つの精密な圧力センサを応用することで、客観的かつ再現性の高い科学的定量的診断の具現化が期待できることになる(4-7)。

そこで、図3、4に提示するように、精密な圧力センサを脈診の方法論に基づいて

橈骨動脈皮膚表面上から非侵襲的に接触させ、マンシットを用いて様々な定量可能な空気圧で垂線方向に圧迫し、東洋医学における脈診のセンシング圧波形をデジタル化してデータレコーダに記録を行うシステムを開発した。センサ表面の圧力は図4に提示するように、橈骨動脈上面に伝達され、圧情報が検出できることになる。

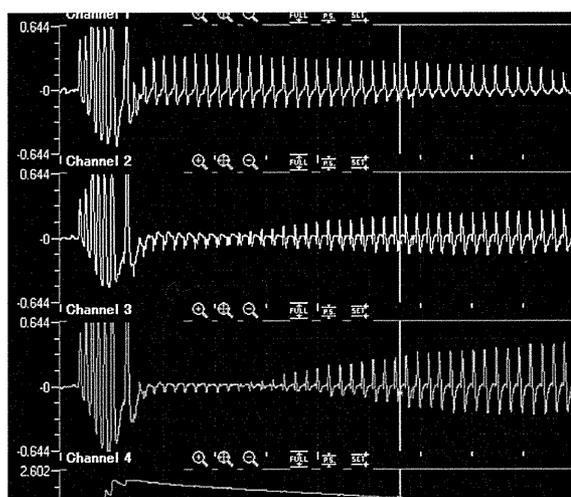


図6 センサ外側圧の変化と三つのセンサの波形解析

しかしながら、ここで現実の人間のデータのみを議論して、経験論に走るだけでは、科学的根拠は失われる一方である。そこでシステム開発に当たっては、モデル循環回路で基本性能を確認し、動物実験で安全性、有効性などを確認した上で初めて臨床に供するのが基本と考えられる。そのために重要なのは、科学的検証のためのモデルである。

本研究では経験のみに依存してきた脈診の世界に、科学の光を当てるべく、再現性の高いモデル循環、動物実験などを介して、精密な定量性の高い解析を行っている。すなわち、人工心臓を用い、前負荷、後負荷、コンプライアンスを備えた左心循環のウインドケッセル理論によるモデル循環回路を作成し、まず定量的科学的解析による基本性能を確認した(13-20) 図5に左心循環系を模擬したモック循環回路に装着した脈診センサの写真を提示する。

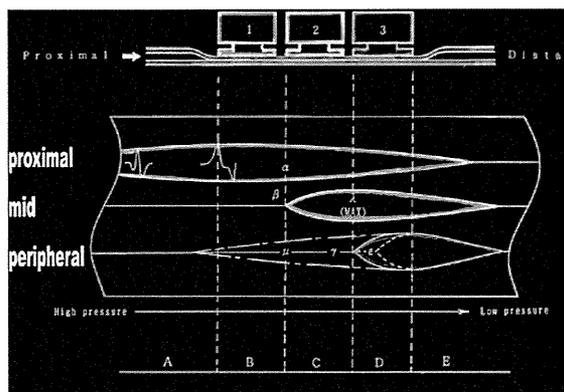


図7 脈診センサへの外部加圧と脈診波形の関連

人工心臓を用いたモデル循環回路に、生体血液を模擬した循環媒体によるモデル循環の作成を試み、橈骨動脈を模擬した様々な弾性率のモデル動脈に対する脈診センサによるセンシングを試みた。センサ外面から等圧でマンシットを用いた空気圧による圧迫を加えて、東洋医学の脈診を用いた科学的・定量的な脈診の再現を試みた。

このようなモデル循環を用いた再現性の高い方法論により、科学的定量性に長じた計測結果の確認が可能になる。モデル循環を用いれば、左心循環の収縮性を高めることも、末梢血管抵抗を変化させることも、コンプライアンス要因を変化させることも自由自在であり、脈診の要因を定量的に評価できることになる。

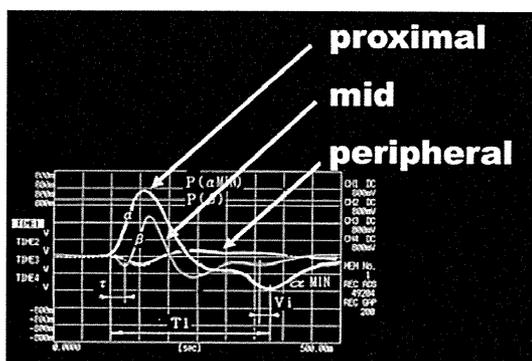


図8 脈診機における生体時系列曲線の波形の一例、動脈圧における収縮期圧に近い外圧

マンシェットの圧力を次第に減少させた際における、脈診のセンシング結果を図6に提示する。上段から人工心臓側、中央、末梢側のセンシング時系列記録結果である。高い圧力でマンシェットを圧迫し、外圧により橈骨動脈を閉塞させてしまえば、当然のことながら心臓側センサでしか圧力を検地できないことになる。これに対して、マンシェットの外圧を次第に緩めてくれば、中央側、末梢側、と、次第に大きなセンシング波形が検出される。図7に提示する理論背景のように、このような定量性に富んだ計測結果は、科学的計測の蓋然性の高さ

を提示しているものと思われる。

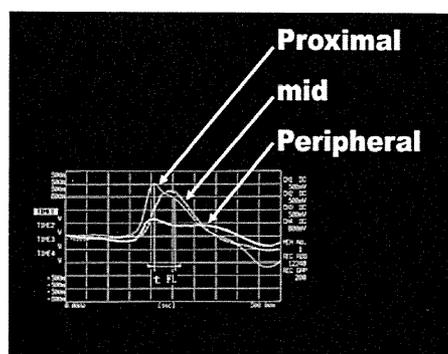


図9 脈診機における生体時系列曲線の波形の一例、動脈圧における拡張期圧に近い外圧

モデル循環回路の科学的実証試験の後は、生体による実験が必須となる。そこで、日本人とほぼ同じ体重を保持する山羊を用いた脈診機の定量的な試験を試みた。体重約60kgの成山羊を用い、頸部を切開し頸動脈を露出、センサを接触させ脈波センシング試験を試みた。その結果、モック循環とほぼ同様な脈診計測結果が得られ、更に、興味深いことに、薬剤投与による波形の変動の検出も具現化していた。動物実験では人体とは異なり、心臓の変力作用、血管のコンプライアンス、末梢抵抗、循環血液量、前負荷、後負荷などを自在に変動させることも可能なので、脈診の波形診断における古来の概念に対し、科学的根拠を明らかにする定量的な実験も行うことが出来るので、東洋医学の世界に科学の光を当てる事が出来る点でも意義深い結果が得られるものと期待される。

このように、臨床試験の前にモック循環を用いた基礎試験を行い、その後に動物実験に供し、安全性・定量性・有効性も確認の上で、しかる後に、臨床応用を試みた。

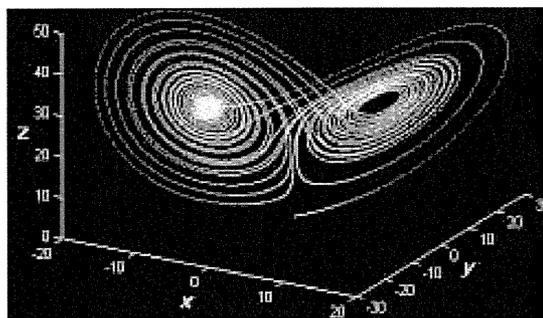


図10 ローレンツプロットによるストレンジアトラクタ

5-3 時系列情報解析の方法論

東洋医学における脈診の方法論においては、様々な圧力で、指先にて橈骨動脈を触診する方法論により様々な診断を具現化している。この方法論には流体力学的に興味深い側面もある。例えば、心臓側の橈骨動脈の圧迫で一旦血流を遮断し、少しずつ、血流を再開させつつ徐々に末梢側に血流波形が伝達される圧力脈波波形を観測すれば、動脈圧の因子は基より、心臓機能に依存する血流速度などの心臓血管情報だけでなく、数多くの情報が得られることになる。

すなわち図7に提示する血流再開の模式図で表されるように、脈診波形の波高・波形に多くの情報が含有されていることが、理論的に考察される。これらの脈診の脈波情報には、血液の粘性の因子も大きく関連する。更に、例えば一過性虚血再還流時の血管の挙動には、血管内皮におけるNOな

どのサイトカインも大きく関与する血管内皮機能にも依存するので、動脈硬化進行において決定的に重要になる内皮機能診断も理論的には具現化することになる。

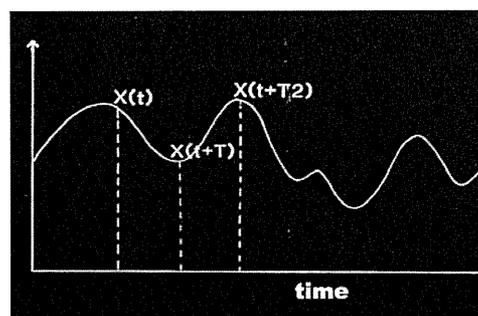


図11 時系列曲線の高次元位相空間への埋め込みによるアトラクタ再構築の方法論

しかしながらこれまで東洋医学で行われていたような経験則だけに頼った方法論だけでは決定的に定量性と客観性に決定的に欠けると言う批判は説得力に長ける。そこで、様々な圧力をマンシエットで加え、脈診の持つ波形情報の客観的な定量化を計った。

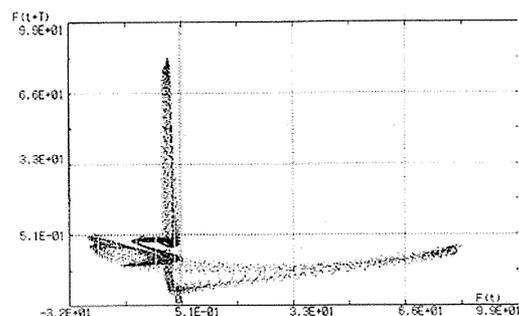


図12 二次元位相平面に埋め込みを行った脈診心臓側時系列曲線

三つのセンサに様々な客観的に定量可能な圧力を付加し、脈波波形を定量的に計測することで、これまで経験論のみに頼っていた脈診の、科学的客観的な情報への転換が具現化したことになる。

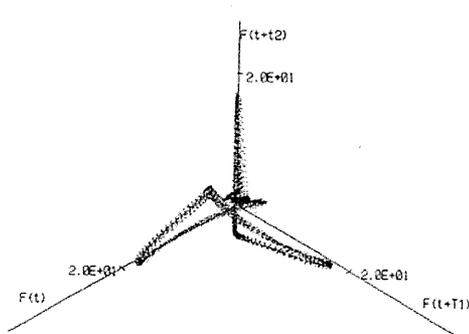


図13 三次元位相空間へ再構築された脈診心臓側時系列曲線ストレンジアトラクタ

図8に脈診センサの3つの波形を提示する。心臓側 (Proximal)、中央 (Mid)、末梢側(Peripheral)の三波形が提示されている。

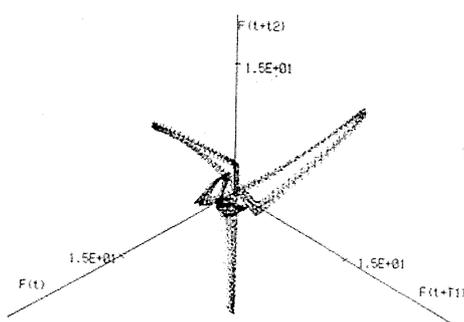


図14 四次元位相空間へ再構築された脈診心臓側時系列曲線ストレンジアトラクタの
三次元投影

図4に提示するように全体にマンシェットの圧力が外面から加えられているので、末梢に行くに従って波高の減衰が観測されている。図8に提示するようにこの波形から様々なパラメータが計算され、脈診の科学的・定量的解析が初めて具現化されたことになる。

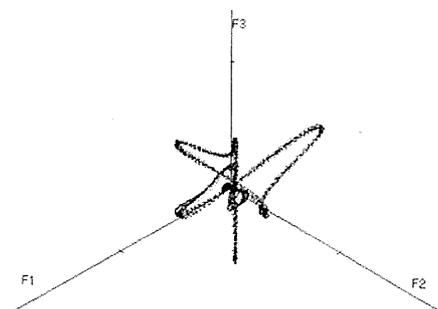


図15 四次元位相空間へ再構築された脈診中心側時系列曲線ストレンジアトラクタの
三次元投影

脈診の波形に代表されるような心臓血管系の時系列情報上には、様々なゆらぎ成分が存在し、自律神経系により制御されている。従って自律神経情報も、脈波の診断から具現化することになる。本研究では、非線形数学理論を応用したカオス解析により、時系列ゆらぎの定量診断を具現化した。図9に Takens らの理論による、時系列情報の位相空間への変換概念図を提示する。この方法論を用いて脈波のゆらぎ成分の保持する非線形パラメータのカオスのダイナミクスの要素解析が可能になった(19-26)。

5-4 脈診の時系列解析

橈骨動脈に置いた三つのセンサにマンシエットで垂線方向圧力をかけて、脈診における経験論的診断を定量的科学的診断へ展開する試みを行った。

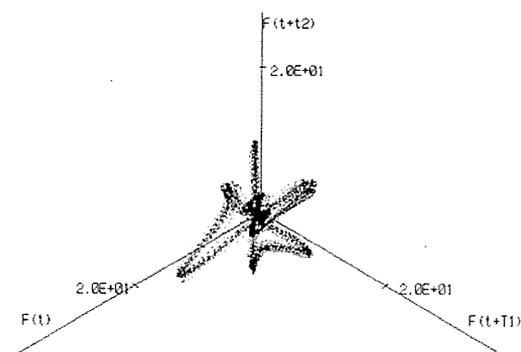


図16 四次元位相空間へ再構築された脈診末梢側時系列曲線ストレンジアトラクタの三次元投影

ゆらぎ成分について解析を加えるために、橈骨動脈に皮膚の上から垂線方向に接触させた小型圧センサ外面から定圧で圧力を加え、連続時系列曲線の記録を試みた。得られた時系列曲線はADコンバータを介してパーソナルコンピュータに入力し、非線形力学理論を含めたカオス解析、フラクタル次元解析などによる時系列曲線解析を試みた。すなわち、個々の時系列曲線の自己相関関数の解析結果から時間遅れを決定し、高次元位相空間へ Takens の方法論を用いて埋め込みを行い、ストレンジアトラクタ再構築を試みた。図10に心臓側の圧力波形を二次元位相空間へ埋め込んだ圧力波形

を提示する。明らかにアトラクタの空間構造が展開しきれていないので、更に複雑な数理的構造を持つことがわかる。そこで、埋め込みの時限を増加させ、3次元の位相空間への展開を試みたところ、図11に提示するようなアトラクタが観測されるが、まだ時空間構造が明らかでない。以上の観測結果を基に、心臓側センサの圧波形を、4次元の位相空間へ展開し、3次元へ投影して図12に提示する。

4次元の位相空間への時系列情報の埋め込みにより、空間構造が明らかになっている。そこで、さらに末梢側のセンサの時系列波形を、4次元位相空間へ展開し、図13, 14に提示した。一見して明らかなように、末梢へ脈波波形が伝達するにつれて、複雑性の構造力学が多次元化しているのが観測されており、高次元の非線形力学系が関与するカオス的なダイナミクスが、より複雑な力学構造で具現化されていることがわかる。

5-5 考察

東洋医学における脈診の診断法は、原理的に考察を加えれば、理論的には有用である可能性が高いが、これまで、科学的・定量的にその根拠は明らかにされた論文は残念ながら存在しない。すなわち、これまでの伝統の脈診の方法論だけでは、医学的な根拠はないと言わざるを得ない。

そこで、脈診の方法論に対して、科学の光を当てるべく、再現性が高く、定量計測が可能である「脈診機」の開発を行い、脈

診の方法論の持つ医学的な根拠の解明を試みた。そのために、まず自由に心臓の収縮力、末梢血管抵抗、動脈コンプライアンス、心臓の前負荷、後負荷を定量的に再現性を持って変動させることが出来るモック循環回路を用い、脈診によって橈骨動脈に加えられる側面圧力と計測波形の定量的な再現を試みた。その結果、脈診にはある程度の医学根拠が存在する可能性が明らかになり、この結果を応用して、日本人・東洋人と同じ体重を保持する動物を用いた動物実験を行い、医学的に血行動態力学変化が脈診の変動に影響することを医学的に明らかにした。しかる後に臨床試験を行い、人体における脈診の医学的データ解析を行った。更に、得られた時系列波形に対して、非線形力学理論と用いたカオス解析を行い、フラクタル次元解析などを行った。

単なる波形解析だけによる経験論的診断に頼るだけではなく、再現性の高い、科学的・定量的なパラメータにするために、数理力学理論によるカオス理論解析も行い、臨床への展開を試みた。すなわち、血行動態時系列曲線に対し、そのゆらぎ成分に対して、FFTのような周波数解析を行うだけではなく、カオス解析を付加することで非線形力学理論に基づく定量診断を試みていることになる。その結果、高次元位相空間に再構築されたストレンジアトラクタによって表示されるように末梢に伝わるにつれて非線形力学系が複雑化しているのは、反射波の影響による自律神経機能情報の発言を示唆している可能性があり興味深い。

東洋医学の中には、中医学、漢方、日本伝統医学など様々な流派が存在し、それぞれに方向性が違う脈診の方法があるので、医学的なアプローチを妨げているが、例えば中医学では、脈診における心臓側の脈波は心臓的な要因を、末梢側は中枢神経系などに関する因子の診断が可能であると言う記載がある。末梢循環のダイナミクスを支配するのは自律神経系であり、中枢神経系の関与が大きいと言えないわけではないので、中医学の心臓診断、脳神経診断と一致する部分が存在することも可能性としては否定しきれないものがある。

このように、脈診機で代表されるような科学的・定量的な診断法は、もしかすると中医学における脈診の所見に対し、科学的な根拠を与えることができるのかもしれない。

もちろん、伝統医学には間違った診断法も方法論も存在するであろうことは当然予測さえるが、このように再現性が高い科学的・定量的な診断機器でその背景を精査していくことで、伝統医学の方法論の少なくとも一部は、先進的な近代医学として残っていく可能性も存在していくことになることは否定しきれないかもしれないものと思われた。

現在、開発途上におけるこれらの知見を元に、臨床に普及できる機器開発を試みている。このような先進的な機器開発による定量的解析を行うことで、これまで経験論のみに頼ってきた東洋医学に対し、科学の光を当てることができることになるので、

科学的に正しい新しい方向性として、継続的な研究が望まれる。

謝辞

本研究の研究成果の一部は、厚生労働省科学研究費補助金、東北大学グローバルC O E 「新世紀世界の成長焦点に築くナノ医工学拠点」、テルモ科学技術振興財団研究助成、福田記念医療技術振興財団研究助成などによるものです。記して謝意を表します。

研究協力者

杉田典大、東北大学大学院工学研究科

参考文献

1. Alexander N, DeCuir M. Sinoaortic baroreflex system and early pressure rise in renal hypertensive rabbits. *Am J Physiol.* 1967 Sep;213(3):701-5.
2. Bristow JD, Honour AJ, Pickering GW, Sleight P, Smyth HS. R Diminished baroreflex sensitivity in high blood pressure. *Circulation.* 1969 Jan;39(1):48-54.
3. Hesse C, Charkoudian N, Liu Z, Joyner MJ, Eisenach JH. Baroreflex Sensitivity Inversely Correlates With Ambulatory Blood Pressure in Healthy Normotensive Humans. *Hypertension.* 2007 May 14; [Epub ahead of print]
4. Ormezzano O, Baguet JP, Francois P, Quesada JL, Pierre H, Mallion JM. Is there any real target organ damage associated with white-coat normotension? *Clin Auton Res.* 2004 Jun;14(3):160-6.
5. Lantelme P, Khettab F, Custaud MA, Rial MO, Joanny C, Gharib C, Milon H. Spontaneous baroreflex sensitivity: toward an ideal index of cardiovascular risk in hypertension? *J Hypertens.* 2002 May;20(5):935-44.
6. Lantelme P, Milon H, Gharib C, Gayet C, Fortrat JO. White coat effect and reactivity to stress: cardiovascular and autonomic nervous system responses. *Hypertension.* 1998 Apr;31(4):1021-9.
7. Eckberg DL. Carotid baroreflex function in young men with borderline blood pressure elevation. *Circulation.* 1979 Apr;59(4):632-6. :
8. Welsh K, Ward A, Hanson P. Exercise blood pressure and baroreflex function in borderline hypertensive and normotensive young men. *Clin Sci (Lond).* 1985 Jun;68(6):631-8.
9. Iwase N, Takata S, Okuwa H, Ogawa J, Ikeda T, Hattori N. Abnormal baroreflex control of heart rate in normotensive young subjects with a family history of essential hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1984 Dec;2(3):S409-11.
10. Labrova R, Honzikova N, Maderova E,

- Vysocanova P, Novakova Z, Zavodna E, Fiser B, Semrad B Age-dependent relationship between the carotid intima-media thickness, baroreflex sensitivity, and the inter-beat interval in normotensive and hypertensive subjects. *Physiol Res.* 2005;54(6):593-600.
11. 血管の神経性調整と液性調節、鈴木泰三、星猛；編、新生理学講義、1980、pp191-198,
 12. Reid JL, Dollery CT. Central and peripheral catecholamine mechanisms in circulatory control. *Cardiology.* 1976;61 suppl 1:113-24. Review.
 13. Monahan KD. Effect of Aging on Baroreflex Function in Humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2007 Apr 18; [Epub ahead of print]
 14. Leotta G, Rabbia F, Milan A, Mulatero P, Veglio F. Effects of birth weight on spontaneous baroreflex sensitivity in adult life. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007 May;17(4):303-10.
 15. 特許出願 2 0 0 6 - 2 7 1 1 0 5、発明者；山家智之、吉澤誠、仁田新一他、出願人；東北大学、福島大学、フクダ電子、「血管血圧反射機能診断装置」
 16. Sugita N, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe KI, Chiba S, Yambe T, Nitta SI. Evaluation of the Effect of Visual Stimulation on Humans by Simultaneous Experiment with Multiple Subjects. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005;5(1):5572-5575.
 17. Yoshizawa M, Sugita N, Tanaka A, Masuda T, Abe K, Chiba S, Yambe T, Nitta S. Assessment of emotional reaction induced by visual stimulation based on cross-correlation between pulse wave transmission time and heart rate in the Mayer wave-band. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2004;4:2411-4.
 18. Sugita N, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Chiba S, Yambe T, Nitta S. Related Articles Quantitative evaluation of the effect of visually-induced motion sickness using causal coherence function between blood pressure and heart rate. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2004;4:2407-10.
 19. 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.
 20. 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:S91-4.
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 (3524 m), compared with Japanese town. *Biomed Pharmacother.* 2005 Oct;59 Suppl 1:S58-67.
22. 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.
23. 東北地方太平洋沖地震の被害状況と警察措置 - 警察庁 : Available from URL(2012.2.6): www.npa.go.jp/archive/keibi/biki/higai_jokyo.pdf
24. 阪神・淡路大震災について（確定報） : Available from URL(2012.2.6): www.fdma.go.jp/data/0106041914523_74961.pdf
25. 平成16年（2004年）新潟県中越地震について - 内閣府 : Available from URL(2012.2.6): www.bousai.go.jp/pdf/jishin_niigata_6_4.pdf
26. 昭和59年 警察白書 - 警察庁 : Available from URL(2012.2.6): www.npa.go.jp/hakusyo/s59/s590700.html
27. 平成6年 警察白書 - 警察庁 : Available from URL(2012.2.6): <http://www.npa.go.jp/hakusyo/h06/h060900.html>
28. USAID (United States Agency for International Development) disaster assistance 07-07-2005 Fact Sheet #39 : Available from URL(2012.2.6): http://www.usaid.gov/our_work/humanitarian_assistance/disaster_assistance/countries/indian_ocean/fy2005/indian_ocean_et_fs39_07-07-2005.pdf
29. Doocy S, Robinson C, Moodie C, et al. Tsunami-related injury in Aceh Province, Indonesia. *Glob Public Health* 4(2): 205-14, 2009
30. Rathore MFA, Hanif S, New PW, et al. The prevalence of deep vein thrombosis in a cohort of patients with spinal cord injury following the Pakistan earthquake of October 2005. *Spinal Cord* 46: 523-526, 2008
31. Tauqir SF, Mirza S, Gul S, et al.