

平成 23 年度 修 士 論 文

微小循環における血液流出—再還流の
電気回路モデルによる解析

指導教員 山越 芳樹 教授

群馬大学大学院工学研究科

電気電子工学専攻

森村 隆志

微小循環における血液流出—再還流の電気回路モデルによる解析

	Page
—目次—	1
第1章 序論	2
第2章 血液特性の非観血的評価法の検討	
2-1 血液特性の非観血的評価の意義	
2-2 血液特性の非観血的評価法の基本原理	
2-3 ヘモグロビン濃度計測の基本原理	
第3章 ヘモグロビン濃度の定量的計測	15
3-1 定量的計測のための検討	
3-2 表皮-真皮 3 層皮膚モデル	
3-3 組織の吸光係数に依存しないヘモグロビン濃度の計測系	
第4章 計測装置	22
4-1 計測装置概要	
4-2 計測装置仕様	
第5章 電気回路による血管系のモデル化及び血液パラメータ推定	28
5-1 Windkessel モデル—血管系の電気回路モデル化—	
5-2 微小循環系の電気回路モデル化	
5-3 電気回路モデル—血液流出モデル—	
5-4 電気回路モデル—血液流入モデル—	
5-5 電気回路モデルより推定される血液パラメータ	
第6章 in vivo 計測	49
6-1 電気回路モデルの妥当性の検討	
6-1-1 血液流入パラメータの実験的検討	
6-1-2 血液流入パラメータの加圧力依存性	
6-2 上腕部駆血試験	
第7章 結論	66
7-1 結論	
7-2 今後の課題	
参考文献	67
謝辞	68

第1章 序論

日本人の死亡原因の上位を占めるのは、悪性新生物（癌）、心疾患（心筋梗塞、狭心症など）、脳血管疾患（脳梗塞、脳出血など）である。この内、心疾患と脳血管疾患は血液の循環障害が原因となっている。血液の循環障害が起こるとこれらの病気だけでなく、冷え性や肩こり、生活習慣病の原因にもなってしまう。この血液の循環障害は血液の粘性が大きく関わっているため、血管内の血液レオロジーを計測することは、動脈硬化の一因と考えられている血管内皮細胞の評価だけでなく、循環器系疾患の予防、健康管理の指標として重要な役割を担う。よって、社会の高齢化が進む現在、簡便であるが定量性の高い血液レオロジーが計測できる装置の開発が望まれている。

血液の粘性は、赤血球の変形能の低下や集合現象、ヘマトクリット値の上昇、白血球や血漿の粘弾性特性の変化等により上昇する。また、血液の粘性は一般に速度に依存した非ニュートン流体であり、速度が大きくなると粘度が大きく低下する、いわゆるレオロジー的な性質である。このように血液の粘性は非常に複雑な性質なので、採集血液での血液粘性の計測は多くの方法が提案されているが、日常の健康管理で使えるような簡便な非観血的方法は未だ開発されていない。そこで本稿では、皮膚に血圧以上の圧を印加することによって生じる毛細血管からの血液の流出を、皮膚に光を照射し生体内を伝播する光を観測する事によって、毛細血管中のヘモグロビン濃度を計測できる装置を開発し、そこから血液の粘性の推定を行なった。

人の皮膚表面には多数の毛細血管があり、これが皮膚細胞への直接的な血液循環をつかさどっている。この皮膚表面の毛細血管は、血圧以上の圧を印加すると毛細血管から血液が流出し、圧を印加された皮膚下における毛細血管中の血液量が徐々に減っていく。この毛細血管から流出する現象は、圧を印加されることにより血管径が小さくなり、血液が押し出されることで起こる。しかし、毛細血管径が小さいために流出する血液量は限られ、他の圧を印加されていない血管系へゆっくりと流出していく。また、血管径が微小になることで赤血球の集合化や変形能低下といった粘性の影響で、さらに流出量が減っていくことになる。つまり、圧印加による毛細血管の血液の流出を観測することで、血液の粘性を計測できると考えられる。

皮膚表面下の毛細血管の血液流出を観測するために、光センサーとLEDの光（可視光）を用いることによって、非観血的で容易な測定法を提案する。光（可視光）は、生体内においてヘモグロビンやその他の生体構成物質の吸収が大きく、殆ど透過することができない。しかし、皮膚に圧を印加する事により毛細血管中から血液が流出すると、それに伴って血液（ヘモグロビン）が減り、圧印加前と比べ、生体内での光の吸収が減少する。つまり、圧印加によって毛細血管中の血液が流出し、血液量（ヘモグロビン量）が少なくなるにつれて光が透過することになる。この時の受光強度の変化を観測することで、毛細血管

中の血液量（ヘモグロビン量）の変化を測定でき、血液の粘性を計測できることになる。

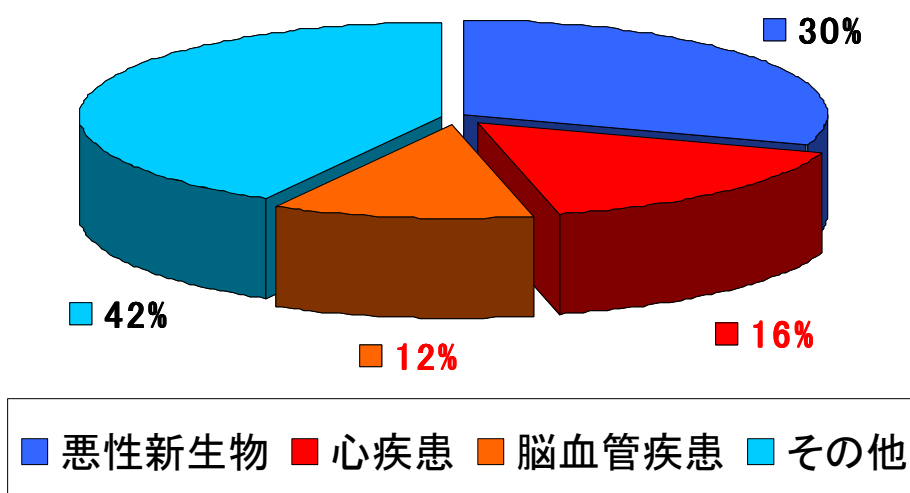
本稿では、上記の原理を基に非侵襲的で容易に毛細血管中のヘモグロビン濃度を計測できる装置を開発し、この装置で得られる加圧後の受光強度変化から、毛細血管中のヘモグロビン量と、血液流動特性を評価する方法を検討してきた。この手法により、血液レオロジーが評価できれば、容易で家庭でも日常的に健康管理ができるシステムの実用化への第一歩となると考えられる。

第2章 血液特性の非観血的評価法の検討

本章では、非観血的な血液特性評価の意義を述べるとともに、複雑な血液のレオロジーを考慮し、そこから皮膚や毛細血管系の構造と圧印加による血液動態や生体での光の伝播について議論することから、血液特性の非観血的評価方法の基本原理を検討し、その原理について述べる。

2-1. 血液特性の非観血的評価の意義

日本人の死亡原因の割合を graph.2-1、血液循環障害と疾病の関係を table.2-1 に挙げる。



平成19年『人口動態統計の年間推計』より引用

Graph.2-1 日本人の死亡原因

疾病	原因
脳血栓、心筋梗塞	血栓が血管径の小さい血管でつまることによって生じる死因の3割を占める
エコノミー症候群（下肢静脈血栓症と肺塞栓症の合併症）	同じ姿勢の継続と血液水分量の低下により血栓ができ、それが肺でつまる
褥瘡	皮膚下の毛細血管系への血液循環の低下により発赤、腫脹等が生じる
生活習慣病（貧血、冷え性、肩こり等）	血液循環低下で生じる

Table.2-1 血液循環障害と疾病の関係

Graph.2-1 より、日本人の死亡原因を占めるのは、悪性新生物（癌）、心疾患（心筋梗塞、狭心症など）、脳血管疾患（脳梗塞、脳出血など）であることが分かる。このうち約 3 割を占めている心疾患と脳血管疾患の 2 つは、動脈硬化等の血管の老化や血液の流れが悪くなることが原因となっている。また、Table.2-1 より、血液循環障害は様々な疾病と関連している事が分かる。この血液の循環障害は血液の粘性が大きく関わっているため、血液の粘性が上昇すると病気になり易い。血管内の血液レオロジーを計測することは、動脈硬化の一因と考えられている血管内皮細胞の評価だけでなく、循環器系疾患の予防、健康管理の指標として重要な役割を担う。

血液レオロジーを計測する方法として、血液成分検査や MC-FAN などの病院での生体への侵襲行為、採血を要するものが主であり、また手間や費用などが掛かるので簡単に調べる事はできない。上記より、社会の高齢化が進む現在、簡便に血液レオロジー計測が可能で日常的に健康管理ができるシステムの開発が望まれている。

2-2. 血液特性の非観血的評価法の基本原理

1) 血液のレオロジーと血管系の構造

血液の粘度は一般に、ずり速度に依存した非ニュートン流体であり、ずり速度が大きくなると粘度は大きく低下する性質がある（ずり流動化）。これは、血液構成成分の流体力学的特性だけでなく各成分間の化学や摩擦的相互作用に基づいているため、非常に複雑となっている。血液の粘性を決める主な要因を以下で述べる。

・赤血球の変形能の低下

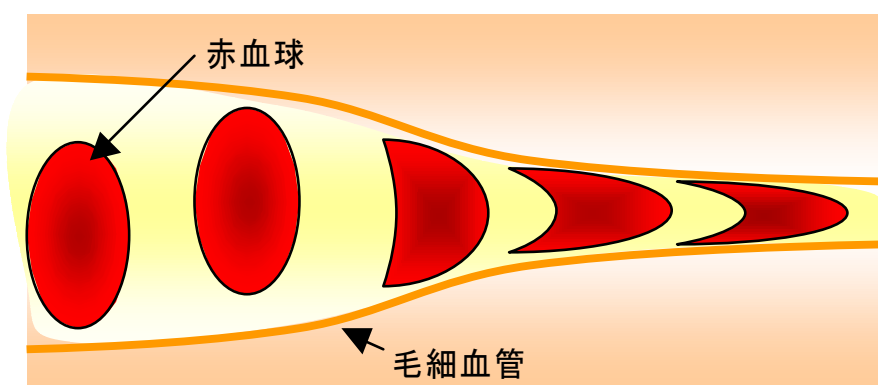


Fig.2-1 赤血球の変形流動

赤血球は他の血液成分より比較的大きく、物理的な外力に対して最小のエネルギーで変形し、流動抵抗を減らすことで微小な毛細血管を流れている。Fig.2-1 にその概要図を示した。通常は円盤状の形をしているが、微小な毛細血管などを流れるときはパラシュート形（軸対称）あるいはスリッパ形（面对称）のような比較的均質に変形する。このとき、変形能が低下した硬い赤血球はより細い血管内で大きな外力が作用しないと変形せず、これが粘性の上昇に繋がる。変形能の低下には、以下のような要因が関わってくる。

- ・ pH や温度の変化等の物理的要因
- ・ 老化・疾患による要因
- ・ 薬物による要因

・赤血球の集合現象

Fig.2-2 で示すように、赤血球の集合現象は、血液の流速が遅くなる等による低ずり速度で赤血球の集合体が形成される現象である。赤血球集合が流れると低ずり速度領域での粘度が上昇するが、集合体で形成されて流れが滞るとさらに集合体を形成しやすくなり、ますます粘度上昇といった悪循環を繰り返すのがこの現象の特徴である。赤血球の集合現象は様々な要因があるが、以下に主なものを記す。

- ・ 赤血球数の増加
- ・ ずり速度低下
- ・ pH、温度、浸透圧の変化
- ・ 生理的要因（年齢、性別、喫煙）

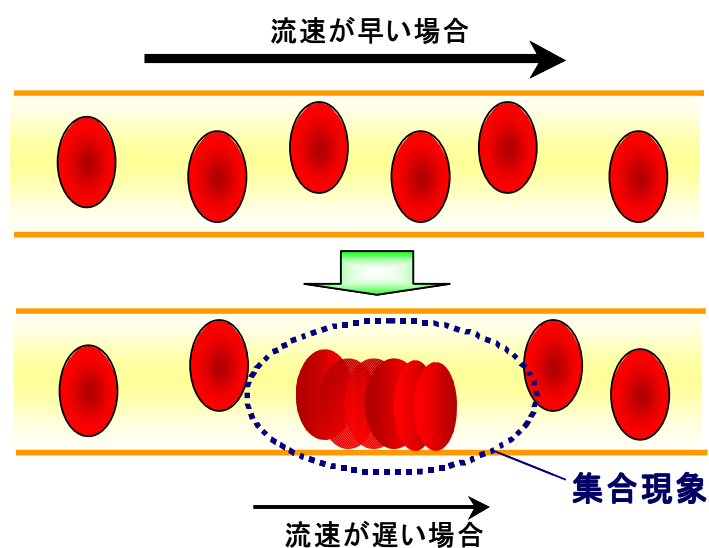


Fig.2-2 赤血球の集合現象

・ その他の要因による粘性上昇

上記に赤血球による 2 つの主要な要因を述べたが、それ以外の要因を以下に挙げる。

- ・ 白血球は赤血球よりサイズが大きいため、赤血球の流動に影響。
また、白血球自体も血管内皮へのローリング、粘着による血液抵抗の増加。
- ・ 血漿の状態変化による赤血球への二次的影響。
- ・ 血小板による粘性や血栓を形成することによる血管抵抗の増加
- ・ 血管抵抗（血管内皮細胞）の変化

以上のように血液の粘性を決める要因は、血液のレオロジー的性質が大きく関わってくるので、非常に複雑なメカニズムとなっている。

2) 血管系の構造と圧印加による血液動態

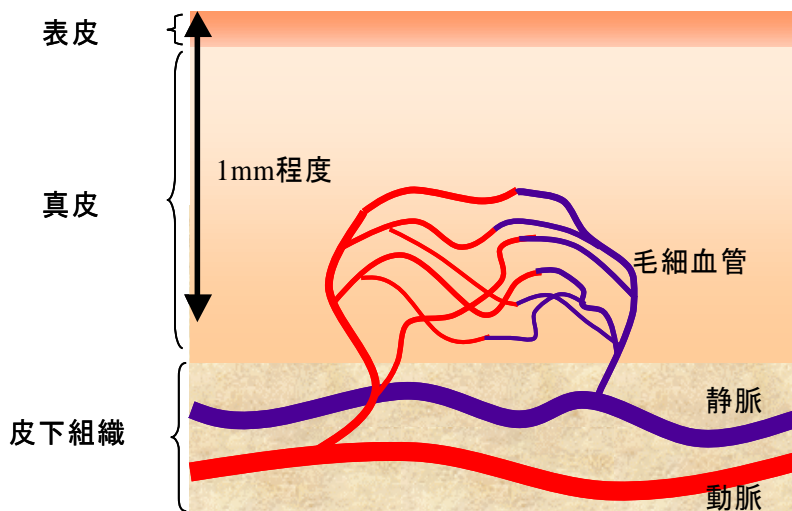


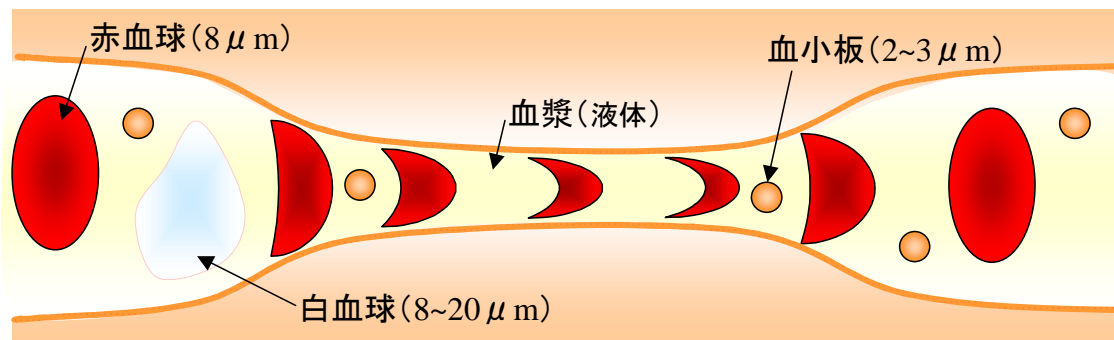
Fig.2-3 皮膚の概略図

血管の種類	場所	血圧
毛細血管	真皮	30mmHg 以下
静脈	皮下組織	10mmHg 以下
動脈	皮下組織	150mmHg 以下

Table.2-2 血管の場所と血圧

Fig.2-3 に皮膚の概略図、Table.2-2 で血管の場所と血圧の関係を示す。Fig.2-3 のように皮膚は非常に薄い表皮という膜で覆われており、その下の真皮という構造に毛細血管系があり、さらに深くの皮下組織に静脈系や動脈系が存在する。この動脈系から毛細血管系に血液が流れ込み、毛細血管系において細胞が栄養補給や老廃物の処理を行ない、その後静脈に血液が流出するという血液循環になっている。これらの血管系は体中に張り巡らされており、また皮膚表面から浅い所にあるので、Table.2-2 より、動脈血圧の 150mmHg 以上の圧を皮膚に印加すると、圧を印加されていない血管系への血液の流出が起こる。これは、実際に皮膚を指などで押し、皮膚の色が変わることからも明らかである。そこで、皮膚表面に 150mmHg 以上の圧を印加したときの血液の動態を考える。

血圧以上の圧を印加されると、血管系は圧を印加されていない血管系への血液の流出が起こる。このとき動脈と静脈は血管径が大きいので血管の抵抗が少なく、大量に流出を始め、僅かの時間で殆どの血液は圧が印加されていない血管系へ流出する。しかし、毛細血



管の場合は血管径が非常に小さく血管の抵抗が大きい為、圧印加による血液の単位時間当

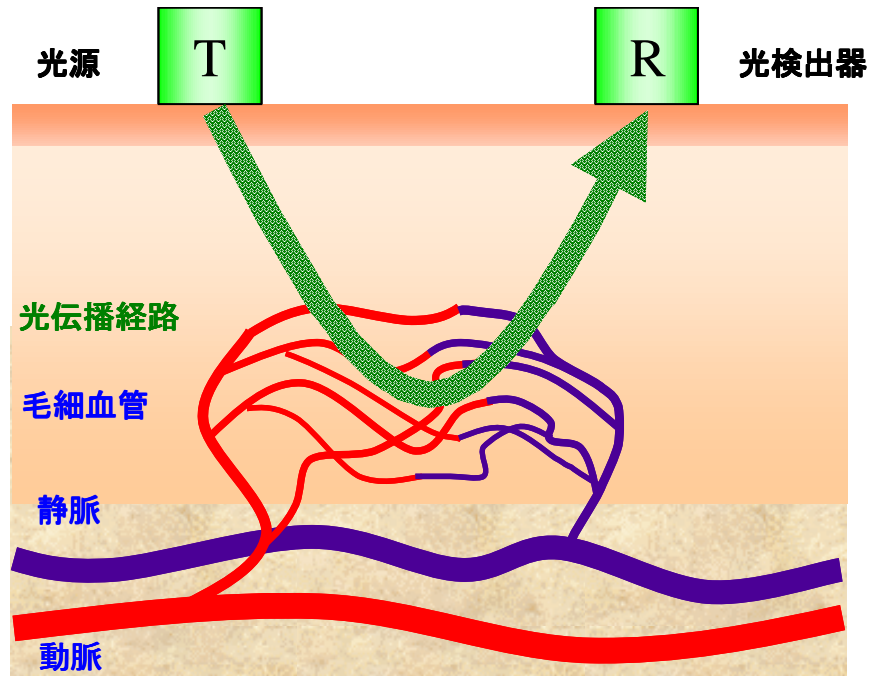
Fig.2-4 毛細血管の概略図

たりの流出量は少量であり、圧印加されている毛細血管の全ての血液が流出（閉鎖）するのに多くの時間を費やすと考えられる。この毛細血管での血液動態を以下で説明する。

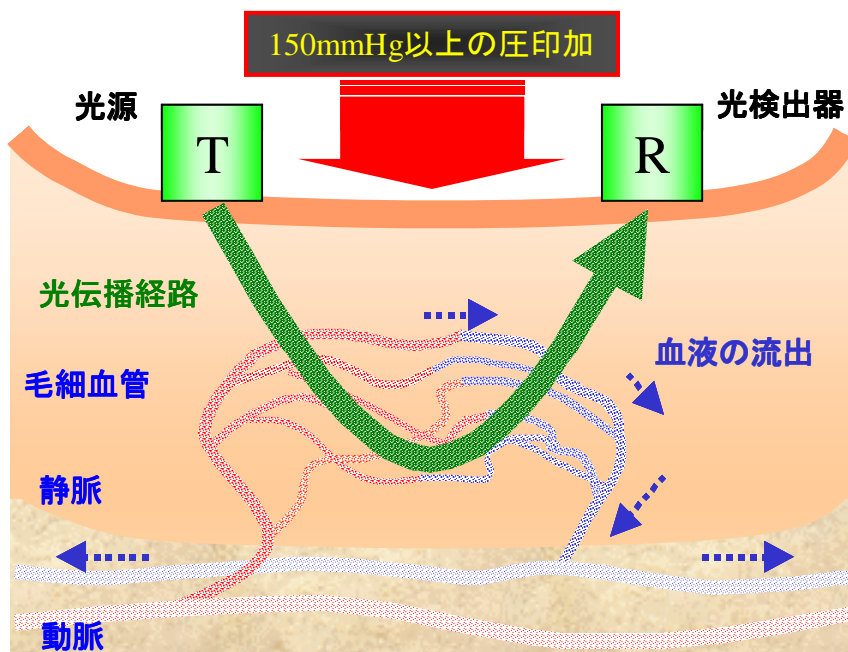
Fig.2-4 に毛細血管の概略図を図示した。毛細血管の直径は $3\sim 10\mu\text{m}$ であり非常に小さく、このため血管の抵抗が動脈や静脈に比べ大きくなっている。圧が印加されると血管径が小さくなりさらに血管の抵抗が増大し、血液の流出が少なく閉鎖に時間がかかる。また、毛細血管の直径に対して赤血球は直径約 $8\mu\text{m}$ であり、血液成分の容積比率（ヘマトクリット値）およそ 45%、血球容積比率およそ 96% であるので、他の成分と比較して血流と強く関連している。前述の赤血球の変形能より、通常は中心部が薄い円盤状をしているが、赤血球と同程度かそれ以下のサイズの微小な毛細血管を通過するときは、Fig.2-4 のようにパラシュート（軸対称）あるいはスリッパ形（面对称）のような比較的均質に変形して流動する性質がある。圧を印加されることにより毛細血管径が小さくなると赤血球が変形して流出すると考えられるが、赤血球が何らかの原因で硬化していると、血管抵抗が増大することでこの流出が遅くなり血液の粘性上昇に繋がる。また赤血球の集合現象で述べた通り、圧印加による血管抵抗増大によって血流が遅くなり、それによりずり速度が小さくなると集合現象が生じる場合があり、流出が遅くなりさらに血液粘性が上昇してくる。これらのことより毛細血管中の血液は、他の血管系に比べて大きい血管抵抗が圧を印加することでさらなる増大が起こり、流出する血液量が非常に減少していく。そして赤血球の変形能の低下や集合現象等の粘性要因があると、血液の流出量がさらに減少する。

以上のより、皮膚に血圧以上の圧を印加すると動脈・静脈系において血管が短時間で閉鎖され、圧が印加されていない血管へと大量に血液が流出するが、毛細血管系において短時間では閉鎖せずに徐々に流出していく。この時に生じる毛細血管での血液流出量の減少は粘性と非常に関連があり、毛細血管の血液流出を観測すれば血液の粘性を計測できると考えられる。

3) 血液特性の非観血的評価法の基本的アイデア



(a) 圧印加前



(b) 圧印加後

Fig.2-5 非観血的血液評価法の概要図

非観血的血液評価法の概要図を Fig.2-5 に示した。

まず生体表面に光源と光検出器が同一平面にある場合、光源から照射された光は血管系を曲線的に伝播し、光検出器に到達する。

ここで、生体表面に動脈の血圧（150mmHg）以上の圧を印加すると血管の血液流出が始まる。動脈・静脈は圧印加開始から短時間でほぼ閉鎖するのに対して、毛細血管の流出は遅く閉鎖には非常に時間がかかる。その時の毛細血管からの血液流出を観測し、そのときの受光強度変化より、毛細血管のヘモグロビン濃度を算出し、血液の粘性が推定できると考えられる。我々は血液流出の観測を加圧開始から 10 秒間で血液粘性の評価を行った。

2-3. ヘモグロビン濃度計測の基本原理

1) 受光強度からのヘモグロビン濃度の定式化

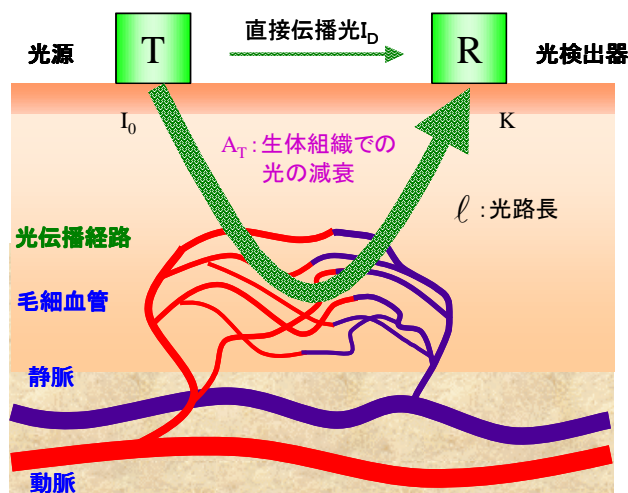


Fig.2-13 光源-光検出系

Fig.2-13 に生体への光源-光検出系の概要を示す。ここで等価光路長、生体組織での減衰係数、検出器効率の 3 つをそれぞれ仮定して定式化を行なう。

① 本来、入射光は生体組織中で多重散乱しながら検出器に到達するが、ここではある光路を通して、検出器に到達するものとする。ここで、この等価光路長を l とする。

また、この光路は毛細血管の血液の有無によらず常に一定であるとする。

Lambert-Beer 則によれば、血液中のヘモグロビン（酸化、還元ヘモグロビンの混合物）による減衰は、

$$A_B = \exp(-\epsilon c l) \quad (2-1)$$

で与えられる。

ここで、 ϵ : 光の波長によるヘモグロビンの吸光係数 (単位 : 1/mm)

c : 組織中のヘモグロビン濃度 (割合であり 0~1 の値をとる無次元量)

② 生体組織での光の減衰を A_T とする。

この減衰には、組織の減衰のほか、圧を充分長い時間印加した後も組織中に残存している血液成分による減衰も含まれる。

③ 検出器の検出効率を K とする。

このとき、検出器の出力 I_r は、毛細血管系の血液の圧印加による有無により

(a) 圧を加える直前（血液がある状態）での検出器出力 I_{rB}

$$I_{rB} = K I_0 A_T \exp(-\varepsilon c \ell) + I_D \quad (2-2)$$

ここで I_D は Fig.4-1 に示すように、光源—検出器間の直接伝播光（外光も I_D に含まれる）

(b) 圧を加えてから十分に時間がたった後のヘモグロビンでの光の減衰が全くないときの検出器出力 I_{rT}

$$I_{rT} = K I_0 A_T + I_D \quad (2-3)$$

と表すことができる。直接光 I_D が測定できるとすると、これを式 (2-2)、式 (2-3) 式から減算した値は、

$$I'_{rB} = I_{rB} - I_D = K I_0 A_T \exp(-\varepsilon c \ell) \quad (2-4)$$

$$I'_{rT} = I_{rT} - I_D = K I_0 A_T \quad (2-5)$$

式 (2-24)、式 (2-25) 式の対数をとると、

$$\ln(I'_{rB}) = \ln(K I_0 A_T) - \varepsilon c \ell \quad (2-6)$$

$$\ln(I'_{rT}) = \ln(K I_0 A_T) \quad (2-7)$$

よって、

$$\varepsilon c \ell = \ln(I'_{rT}) - \ln(I'_{rB}) = \ln\left(\frac{I'_{rT}}{I'_{rB}}\right) \quad (2-8)$$

これより、等価光路長 ℓ 、ヘモグロビンの吸光係数 ε を既知として、ヘモグロビンの濃度 c は、

$$c = \frac{\ln\left(\frac{I'_{rT}}{I'_{rB}}\right)}{\varepsilon \ell} \quad (2-9)$$

として求められる。

2) 任意の時間（圧印加開始からの時間）でのヘモグロビン濃度の推定

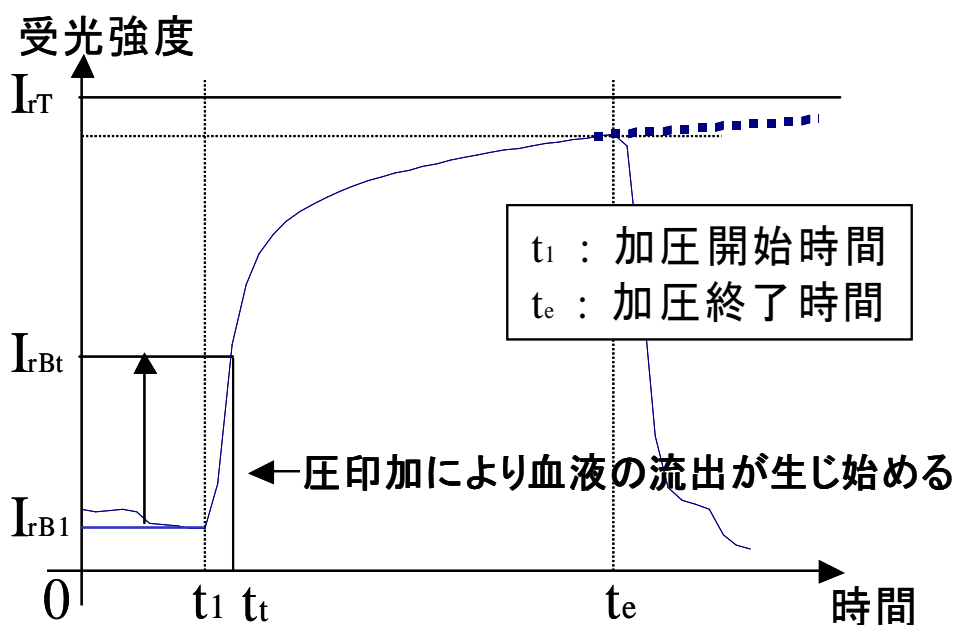


Fig.2-14 受光強度の時間変化のグラフ

圧印加開始時刻 $t = t_t$ での検出器出力（受光強度）は、直接伝播光 I_D を無視すると式 (2-2) より

$$I_{rBt} = K I_0 A_T \exp(-\epsilon c_t \ell) \quad (2-10)$$

となる。ここで c_t は時刻 t_t でのヘモグロビン濃度とする。

一方、

$$I_{rT} = K I_0 A_T \quad (2-11)$$

である。これより、

$$\frac{I_{rBt}}{I_{rT}} = \exp(-\epsilon c_t \ell) \quad (2-12)$$

となり、これより、任意の時刻におけるヘモグロビン濃度 c_t は以下のようになる。

$$c_t = \frac{1}{\epsilon \ell} \ln \left(\frac{I_{rT}}{I_{rBt}} \right) \quad (2-13)$$

第3章 ヘモグロビン濃度の定量的計測

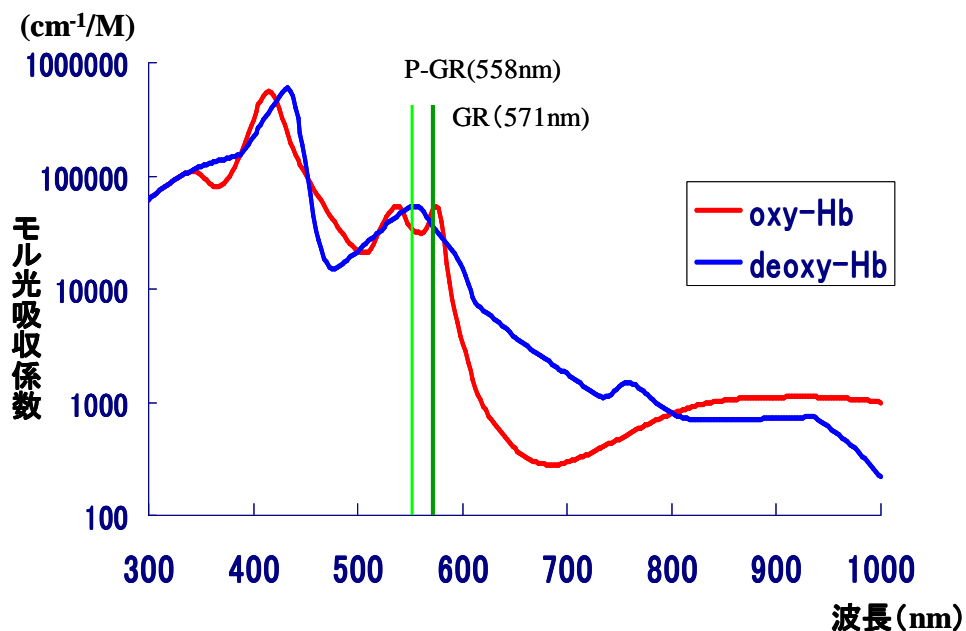
本章では、ヘモグロビン濃度の定量的な計測法を検討し、その原理について述べる。

3-1. 定量的計測のための検討

ヘモグロビン濃度を定量的に測定するには、いくつかの課題がある。ここでその課題を列挙する。

- 課題 1. 酸化ヘモグロビン (HbO₂) と還元ヘモグロビン(Hb)の吸光係数の違い
- 課題 2. 組織の吸光係数の違いによる生体内の光伝播経路
- 課題 3. 動静脈シャントによる、測定ごとに変化する毛細血管中の血液量

始めに、課題 1 の対策として、酸化ヘモグロビンと還元ヘモグロビンの吸光係数がほぼ等しいとされる緑色光を用いた。波長による吸光係数の違いを示したグラフを Graph3-1 に示す。これにより、血管内の酸化ヘモグロビン量と還元ヘモグロビン量の比率によらず、ヘモグロビン濃度の測定が可能と考えられる。



Graph3-1 波長－モル光吸収係数

次に、課題 2 だが、本章では課題 2 の対策について詳しく後述する。

生体組織中での光の伝播は、LED と受光素子がある距離を置いて配置されているとき、いわゆるバナナシェープ型となりこれは密着型配置の場合でも、また非密着型で散乱光計測の場合でも同じである。このバナナシェープは、組織の吸光係数により形が変わり、それに応じて真皮中の毛細血管部を通過する光路長が変化する。光路長が変わると、推定ヘモグロビン濃度に誤差が生まれる。この光路長の変化による誤差は、真皮の吸光係数の大きさに依存しているため、同一人が同一部位を計測する場合には、単に測定値にある係数が乗算されるだけである。しかし、複数人での相互比較や、血液粘性特性の評価では、ヘモグロビン濃度の絶対的計測が必要になるため、できるだけ真皮がどのような吸光係数をとったとしても光路長が変化せず、絶対計測ができるような測定系が望ましい。

このような立場から、ここではヘモグロビン濃度の定量計測ができるような測定系の構成について検討を加える。

ただし、検討に当たっては次のような仮定を設ける。

仮定 1. 生体表面に近い方から、表皮、真皮で構成される皮膚構造のうち毛細血管は主に、真皮部の皮膚表面に近い部位に存在する。この仮定は、実際の解剖学的観察とも一致する。

仮定 2. 生体組織からの散乱は多重散乱を考慮せず、ある部位で 1 回だけ入射光が散乱し受光素子に到達するものとする。実際には生体に照射した光は多重散乱を生じ複雑に伝播し光路長が長くなる。よって組織の光吸収の影響を大きく受けてしまい、検出される光の強度は弱くなる。この意味で、1 回のみ散乱するという仮定は、第一近似としては妥当と考えられる。

ここで生体皮膚内での光伝播を考えるに当たって、皮膚の構造を示す。

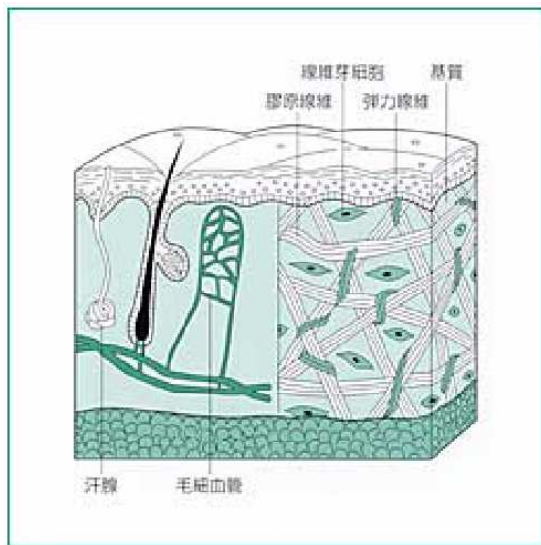


Fig.3-1 皮膚の構造
(文献*7)

1. 皮膚は表皮と真皮からなり、表皮の厚みは 0.2mm 程度、表皮+真皮の厚みは 1.5mm 程度
2. 表皮は表面から、角質層、顆粒層、有刺層、基底層からなる。
3. 皮膚の色調を与えるのは次の 3 つの原因。
 - (ア) メラニン色素 (表皮の基底層：黒色人種で強く形成)
 - (イ) カロチン (表皮の顆粒層：黄色人種で強く形成)
 - (ウ) ヘモグロビン (真皮層上部にあり皮膚の“赤み”に関係)

最後に課題 3 について述べる。

一般に血液は「動脈→毛細血管→筋肉→毛細血管→静脈」と流れるが、「動脈→シャント→静脈」と流れる場合がある。この短絡経路を動静脈シャントという。動静脈シャントにより、毛細血管を流れる血液量（ヘモグロビン量）は同一人物においても変動する。そこで、ヘモグロビン濃度が規定値に達してから流動性を測定するようなパラメータ推定法を考案した。それについては、第 4 章で述べる。

3-2. 表皮 - 真皮 3 層皮膚モデル

ここでは先に示した皮膚の構造を元に皮膚の光伝播モデル（表皮 - 真皮 3 層皮膚モデル）を構成した。

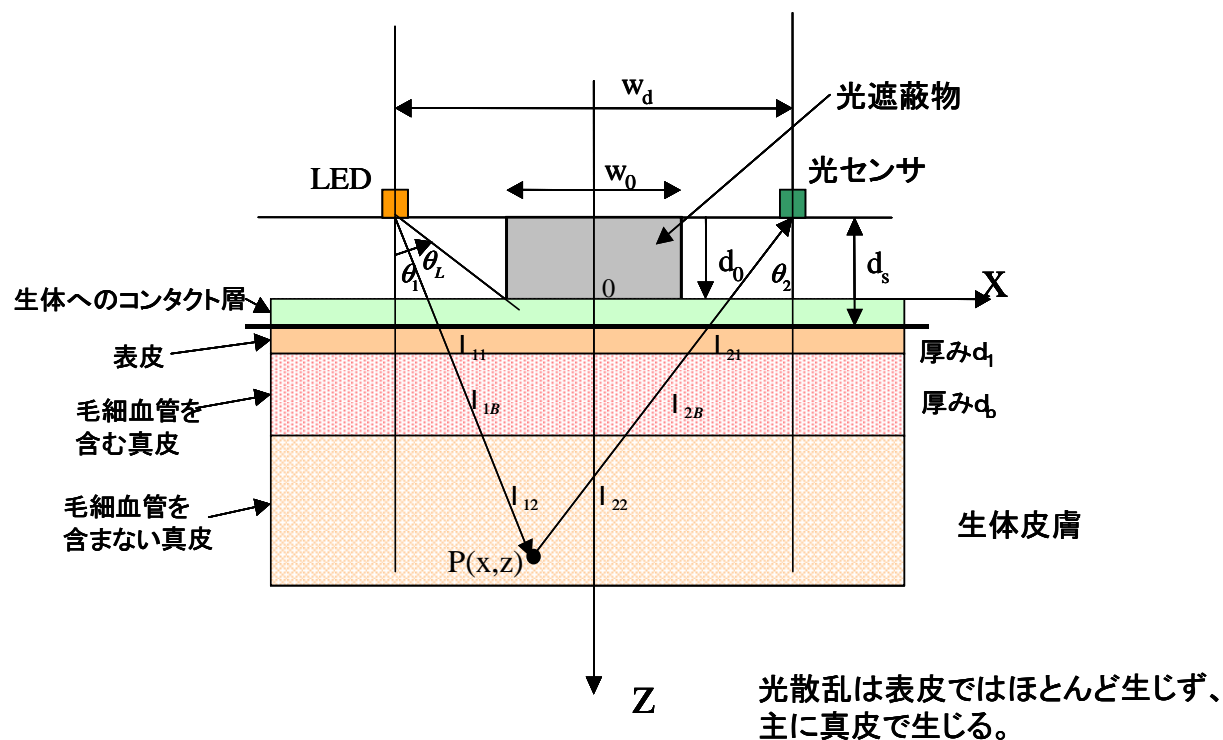


Fig.3-2 皮膚の光伝播モデル

Fig.3-2 に示すように、生体を表皮(厚み : d_1 、吸光係数 μ_1)、毛細血管を含む真皮(厚み : d_b 、吸光係数 μ_2)、毛細血管を含まない真皮(吸光係数 μ_2) の 3 層から構成されていると考える。また毛細血管中のヘモグロビンの吸光係数を $c * \mu_b$ (ここで c はヘモグロビンの組織中での体積濃度、 μ_b はヘモグロビンの吸光係数) とする。さらに LED から放射された光は生体内の点 P で散乱され、光センサーで受光されるものとする。Fig.3-2 に示すように、この系では LED-光センサーは生体表面に対して高さ d_s に置かれ、その間に幅 w_0 、厚み d_0 の光遮蔽物が置かれていると考える。

また光の散乱は、毛細血管を含む真皮、毛細血管を含まない真皮の 2 層で生じ、表皮部では光の散乱が無視できるものとする。

このとき点 P が毛細血管を含まない真皮部にあるときの受光強度 I_R は、毛細血管中に血液が存在するとき Lambert-beer 則より、

$$I_{R,B} = KR_T R_R S_c \exp(-\mu_1 l_1) \exp(-\mu_2 l_b) \exp(-c\mu_b l_b) \exp(-\mu_2 l_2) (1/l_{1,0}) (1/l_{2,0}) \quad (3-1)$$

また毛細血管の血液が加圧により流出したときには、

$$I_{R,B} = KR_T R_R S_c \exp(-\mu_1 l_1) \exp(-\mu_2 l_b) \exp(-\mu_2 l_2) (1/l_{1,0}) (1/l_{2,0}) \quad (3-2)$$

ここで、

l_1 : 表皮層の往復での光路長 (往路を $l_{1,1}$ 、復路を $l_{2,1}$ とすれば、 $l_1 = l_{1,1} + l_{2,1}$)

l_b : 毛細血管を含む真皮層の往復での光路長 (往路を $l_{1,b}$ 、復路を $l_{2,b}$ とすれば、

$$l_b = l_{1,b} + l_{2,b})$$

l_2 : 毛細血管を含まない真皮層の往復での光路長 (往路を $l_{1,2}$ 、復路を $l_{2,2}$ とすれば、

$$l_2 = l_{1,2} + l_{2,2})$$

また $l_{1,0}$ は点 P までの往路の光路長、 $l_{2,0}$ は点 P からの復路の光路長であり、

$$l_{1,0} = \sqrt{(d_s + z)^2 + \left(\frac{w_s}{2} + x\right)^2} \quad (3-3)$$

$$l_{2,0} = \sqrt{(d_s + z)^2 + \left(\frac{w_s}{2} - x\right)^2} \quad (3-4)$$

さらに次のような式が導出できる。

$$l_{1,1} = \frac{d_1}{z + d_s} l_{1,0} \quad (3-5)$$

$$l_{1,b} = \frac{d_b}{z + d_s} l_{1,0} \quad (3-6)$$

$$l_{1,2} = \frac{(z - (d_1 + d_b))}{z + d_s} l_{1,0} \quad (3-7)$$

$$\ell_{2,1} = \frac{d_1}{z + d_s} \ell_{2,0} \quad (3-8)$$

$$\ell_{2,b} = \frac{d_b}{z + d_s} \ell_{2,0} \quad (3-9)$$

$$\ell_{2,2} = \frac{(z - (d_1 + d_b))}{z + d_s} \ell_{2,0} \quad (3-10)$$

R_T 、 R_R は LED と受光素子の指向性であり、指向性が余弦関数であらわされる場合、

$$R_T = \cos \theta_1 = \frac{d_s + z}{\ell_{1,0}} \quad (3-11)$$

$$R_R = \cos \theta_2 = \frac{d_s + z}{\ell_{2,0}} \quad (3-12)$$

で与えられる。

また(1)、(2)式中の K は受光素子の感度、 S_c は生体組織の散乱係数（ただし、表皮組織は 0 と仮定）である。

3-3. 組織の吸光係数に依存しないヘモグロビン濃度の計測系

光の伝播モデルが (3-1)、(3-2) 式のように表される場合、組織の吸光係数に依存しないようにヘモグロビン濃度を計測するにはどのようにすればよいかを検討する。その条件として、

- 条件 1.** 光の散乱が毛細血管を含まない真皮層で起こる。
条件 2. 毛細血管を含む真皮層を光はほぼ垂直に透過する。

である。このとき、光はヘモグロビンを含む真皮層を往路、復路の計 2 回通過するので、光路長は、ヘモグロビンを含む真皮層の厚みを d_b とするとき、ほぼ $2d_b$ と近似できる。

この様子を Fig.3-3 に示す。

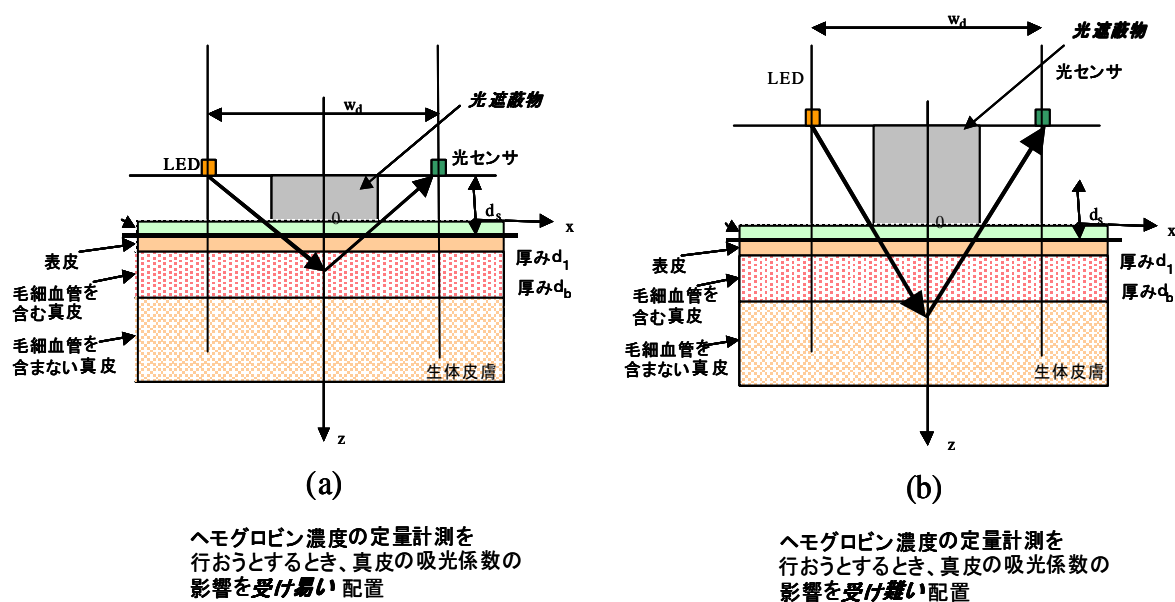


Fig.3-3 組織の吸光係数の影響を受け易い系 (a)
 組織の吸光係数の影響を受け難い系 (b)

Fig.3-3 (b) のように光遮蔽物の大きさを最適化して、光の散乱が最深部の毛細血管を含まない層で主に生ずるような系の構成にすると、毛細血管を含む層を光は往路、復路の 2 回、ほぼ垂直に透過するようになり、組織の吸光係数の影響を受けにくく、光路長は変化せず、ヘモグロビン濃度の定量計測ができるようになる。

第4章 計測装置

本章では、計測装置の試作機概要と仕様について述べる。

4-1. 計測装置概要

本計測装置は、LED と光センサの間に光遮蔽物を設けたセンサ系を用いている。また、加圧機構は加圧の押し込み深さによらず、一定圧になる電気式加圧アクチュエータを用いている。検査部位は指とした。

Fig.4-1-1、Fig.4-1-2、Fig.4-1-3 に計測装置の写真を添付する。

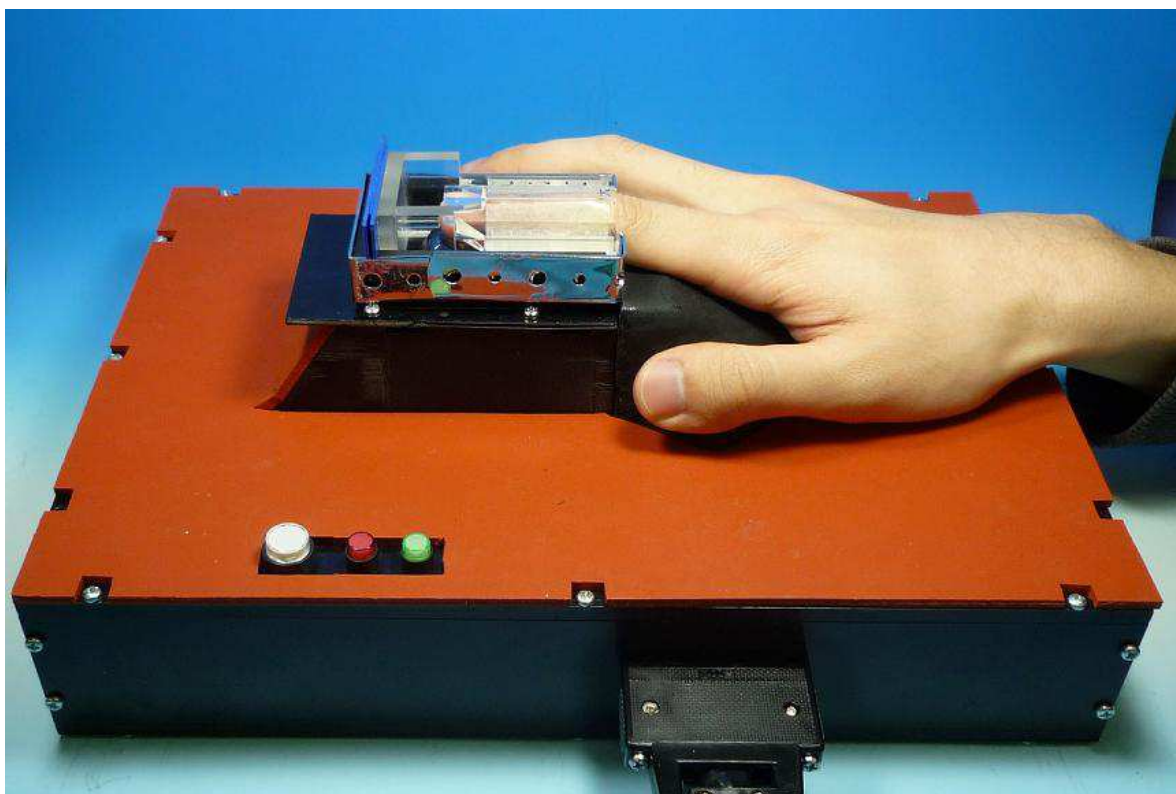


Fig.4-1-1 測定装置の全体写真



Fig.4-1-2 検査部位固定ホルダー

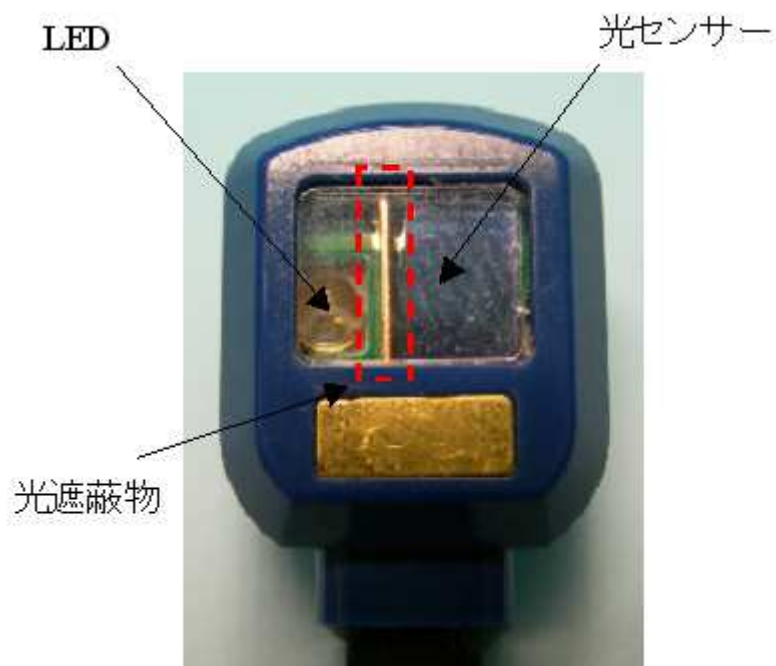


Fig.4-1-3 センサ系

(1)計測装置の特徴

(i)手置き台

パソコンのマウスを握るように手に自然な状態で計測が行えるような、手置き台となっている。(Fig4-1-4)

装置の表面はシリコンシートで覆われ、手が汗ばんでも滑りにくいようになっている。また、シリコングリップは着脱式になっており、手の大きさに合わせて3種類の中から選択することができる。



Fig4-1-4 新装置の全体写真

(ii)位置合わせ機構の設置

光学センサと指との位置補正を行なえるような、指位置調整機構となっている。模式図を Fig.4-1-5 に示す。

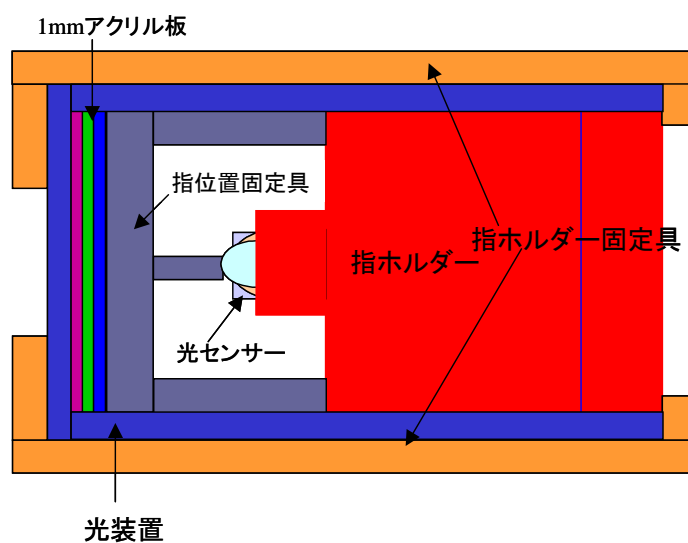


Fig.4-1-5 指位置調整機構の模式図

Fig.4-1-5 の 1mm アクリル板の枚数を調整することにより、センサと指との位置関係を調整することができる。

(ii)位置合わせ機構の設置

Fig.4-1-6 はアクリル板の位置を変えたときの状態を示したものである。この機構により、最大 4[mm]まで指の位置を動かすことができる。

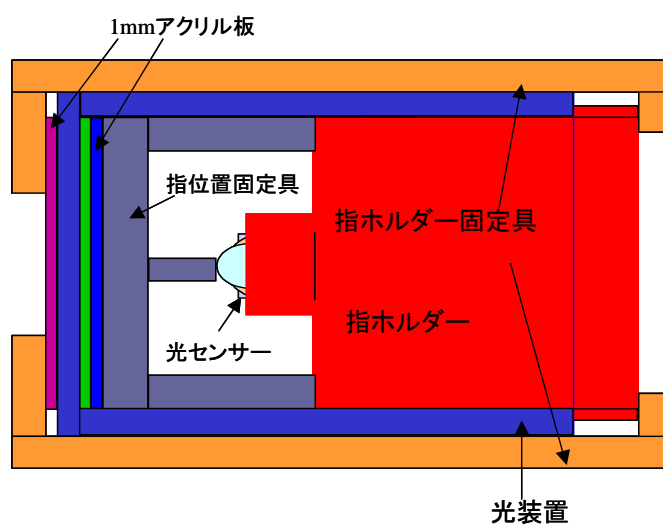


Fig.4-1-6 指位置調整機構の模式図

また、測定中の指の移動を防ぐための機構として、「指位置固定具」というものが設けられている。この器具には小さいポールが付いており、測定中はそのポールの先端に指先を当てておくように被測定者が意識することで、位置の変動を防ぐものである。さらに、指の表面を覆うホルダーにシリコン製の薄い膜を貼り付け、そして、そのホルダーが動かないようにするために固定具を両端から取り付けてある。この結果、アクチュエータの加圧による指全体の変動を抑えることができる。

4-2. 計測装置仕様

計測装置のブロック図を Fig. 5-2-1 に示す。

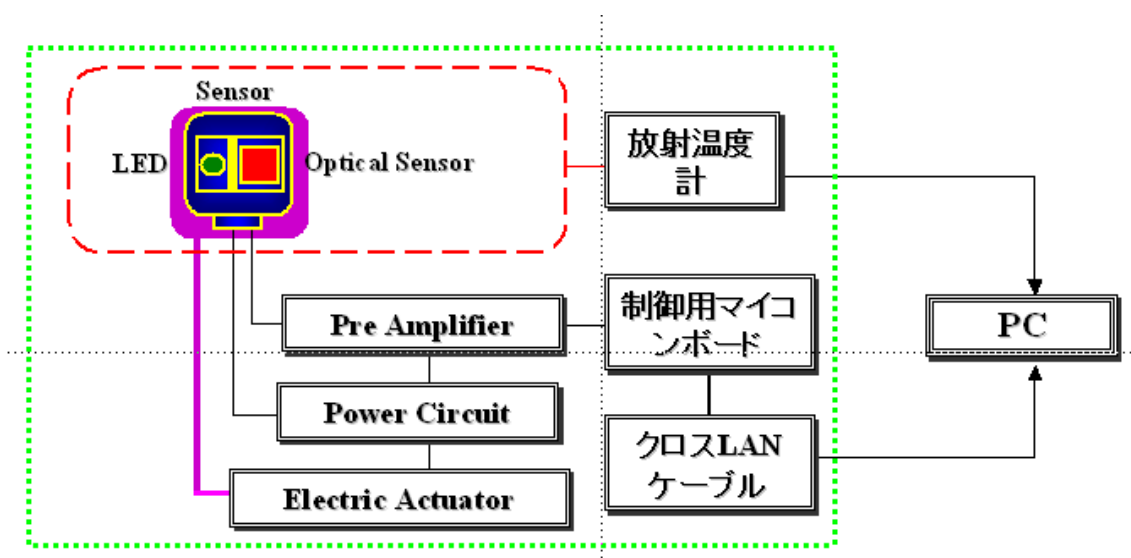


Fig.4-2-1 計測装置のブロック図

この計測装置での測定の流れを説明する。

加圧アクチュエータにより、指に圧力を印加すると同時に、LED から光を生体（毛細血管）へ向け照射し、生体から伝播されてきた光を光検出器で検出し、感知した光を電圧に変換する。その信号をプリアンプにて増幅、高周波信号の除去を行い、マイコンボードへ取り込む。マイコンボードで AD 変換を行ない、LAN ケーブル を介してデータを PC に取り込む。PC にて得られたデータを用いて血液パラメータを算出する。

Table.4-2-1 に計測装置の仕様を記す。

光源	TLXE1005（緑色光：572nm）
光検出器	BCS5030G1（可視光センサ）
加圧機構	電気式加圧アクチュエータ
印加圧力	46～252mmHg
サンプリング周波数	76Hz

Table.4-2-1 計測装置の仕様

第五章 電気回路による血管系のモデル化及び血液パラメータ推定

5-1. 血管系の電気回路モデル化 —Windkessel モデル—

血管系を電気回路で表現するモデルとして、Windkessel モデルがある。これは、大動脈及び大動脈に対し末梢側にある動脈対象とし、血液循環を RC 回路で巨視的に単純化したモデルである。

電気回路を理解の助けとし、血管抵抗（血管内で起こる、血液の流れに対する抵抗、血液の流れにくさ）やコンプライアンス（血管の伸展性、弾性、容量）を評価するモデルとなっている。

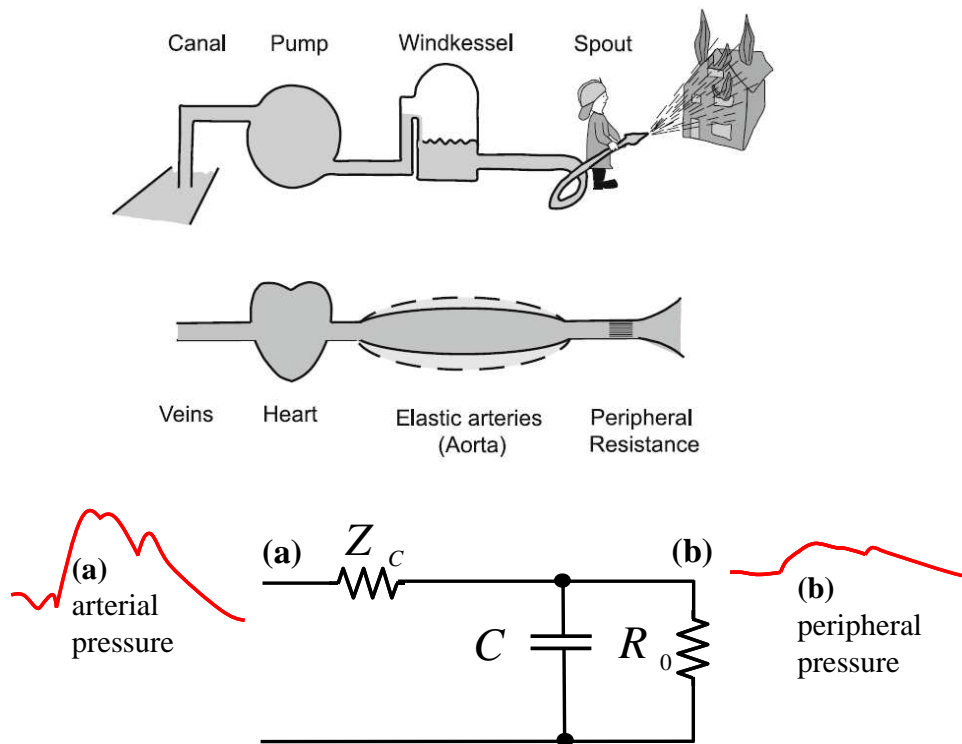


Fig.5-1-1 Windkessel モデル 概念図

血管系と電気回路との対応は以下ようになる。

血圧（血管内の圧力）	⇔	電圧に相当
血管抵抗（血液の流れにくさ）	⇔	電気抵抗に相当
コンプライアンス（伸展性・弾性・容量）	⇔	電気容量に相当
血液量	⇔	容量に蓄えられる電荷に相当

また、電気回路パラメータの意味を以下に記す。

- Z_c : 大動脈部の血管抵抗
- R_0 : 末梢側の血管抵抗

C : 大動脈のコンプライアンス

ここで、血管抵抗 R、容量 C を求めるために以下のようなパラメータを設定する。

MAP : 動脈圧の平均, mean arterial pressure ⇔ 電圧に相当

MVP : 静脈圧の平均, mean vein pressure ⇔ 電圧に相当

CO : 心拍出量, cardiac output, 単位時間あたりの流量 ⇔ 電流に相当

上記より、大動脈における血管抵抗は、

$$R_0 = \frac{MAP - MVP}{CO} \approx \frac{MAP}{CO} \quad (5-1-1)$$

となる (静脈圧は大動脈圧に対し十分小さい)。

また、

ΔV : 容積変化 (血液量変化と同等) ⇔ 電荷に相当

ΔP : 圧力変化 ⇔ 電圧に相当

大動脈部について、上記のようにパラメータを表すと、コンプライアンスは、

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad (5-1-2)$$

となる。

Windkessel モデルにおける血管抵抗・コンプライアンスを測定する従来の手法として、心臓カテーテル検査がある。カテーテルを左心室→大動脈に挿入し、カテーテルを圧力トランスデューサと流速計に接続することで、血圧及び心拍出量を測定でき、血管抵抗・コンプライアンスの測定を可能とする。

5-2. 微小循環系の電気回路モデル化

上記の Windkessel モデルは、記述したとおり大動脈という比較的太い血管を対象としている。

ここで、脈波 (血液の流入によって生じる容積変化を波形として捉えたもの) は、大動脈のような太い血管 (弾性型動脈) から、微小血管系の細動脈 (筋型動脈) へ向かうに伴い、平滑化される。これは、Windkessel モデルの RC ラダー回路によって、巨視的に説明できると考えられる (RC ラダー回路において、上段から下段に向かうに連れ、信号が平滑化されることより)。

上記を踏まえ、本研究の測定対象である微小循環 (微小血管系 (毛細血管と、その輸入・輸血管である細動脈・細静脈を一括した呼称) における血液循環) における電気回路モデル化を行う。

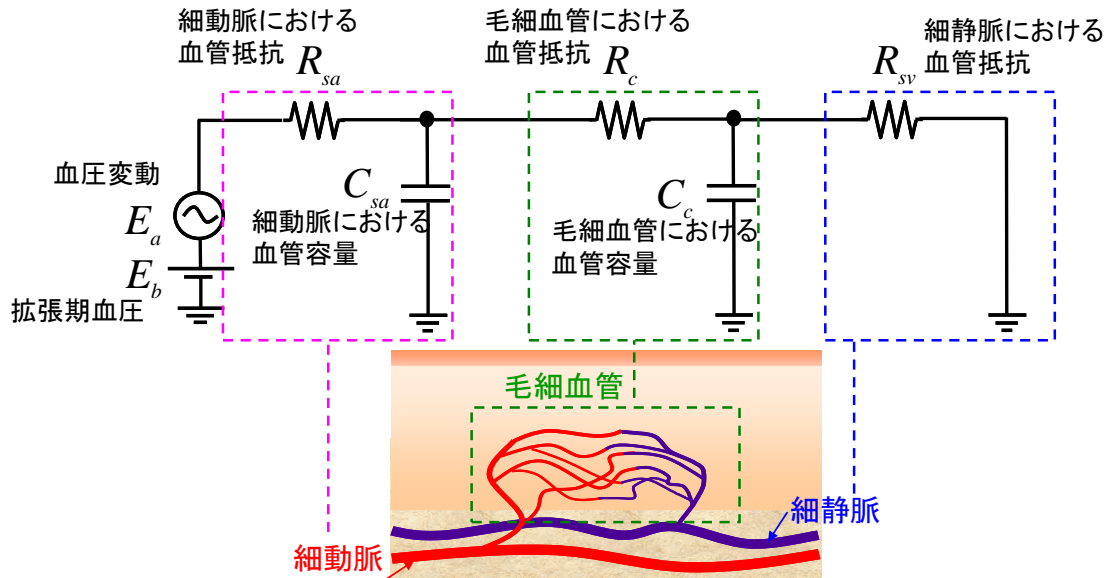


Fig.5-2-2 微小循環における電気回路モデル

以上のモデルを基に、実際の測定を想定し、ある条件下でのモデルを構築していく。

5-3. 電気回路モデル—血液流出モデル—

血液への仮定として、“ニュートン流体である”こと、血管への仮定として、“円筒状血管であり、内部流体の体積により従属的に径が変化する”ものとし、電気回路パラメータの定式化を行う。

血管抵抗：

$$R_0 = \frac{8\mu}{\pi R^4} \quad \left[\frac{Pas}{m^4} \right] \quad (5-3-1)$$

血管系のコンプライアンス（容量）：

$$C = \frac{2\pi R^3(1-\sigma^2)}{Eh} \quad (5-3-2)$$

ここで、

R : 血管の内径 μ : 血液の粘性率 E : 血管壁のヤング率
 σ : 血管壁のポアソン比

とすると、血流抵抗 (5-3-1) 式は、血管の半径が大きいほど抵抗が小さく、血液の粘性が大きいほど抵抗が大きくなることを表している。

・印加圧時の血液動態：

皮膚直下に動脈の収縮期血圧よりも高い圧力（強加圧）を与えた場合を考える。このとき、動脈に関しては動脈の低い血液抵抗を通じて（動脈の半径は、毛細血管系に比べて十分に大きい）内部の血液は急速に放出される。これは動脈まで届く赤外光を用いた実験結果と矛盾しない。同様な現象は、静脈系

に対しても起こり圧の印加と共に静脈系の低い血流抵抗を通じて内部の血液は流れ出す。しかし毛細血管に蓄えられた血液は、外部から加えられた圧力と等しい圧力を受け、静脈系に流れ出そうとするが、毛細血管系の高い血流抵抗により、この流出は非常にゆっくりしたものになり、主に毛細血管における血液流出を評価できることになる。

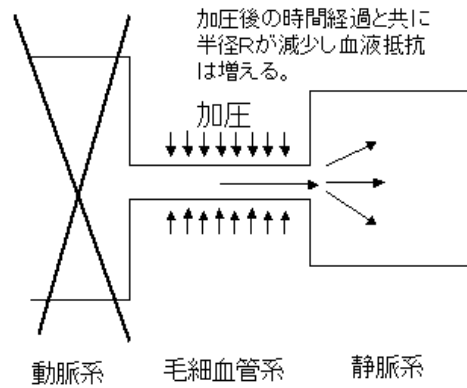


Fig.5-3-1 強加圧印加時の血液動態

したがって、前述の微小循環における電気回路モデルについて、以下の仮定が成り立つ。

- ・収縮期以上の印加圧力より、微小循環にかかる血圧 E_a, E_b を無視する。
- ・細動脈・細静脈の R_{sa}, C_{sa}, R_{sv} におけるインピーダンスは毛細血管の R_c, C_c によるインピーダンスと比べ十分大きいいため、細動脈・細静脈系のパラメータを無視する。

以上を踏まえ、収縮期血圧よりも高い圧力を与えた場合の、毛細血管における血液流出をモデル化する。

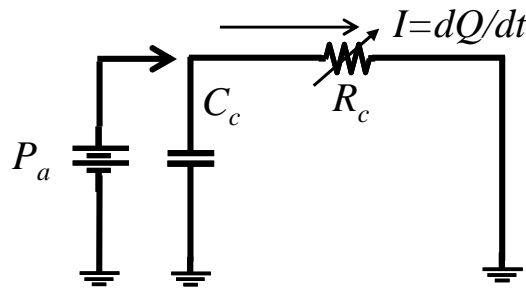


Fig.5-3-2 血液流出モデル

ここで、

C : 毛細血管の容量 (ここに蓄えられている電荷 Q が血液量に相当)

R_c : 毛細血管の血管抵抗

P_a : 外部から加えた圧力 (単位は P_a / m)

である。

血管抵抗 R_c は、

$$R_c = \frac{8\mu}{\pi R^4} \quad \left[\frac{Pa \cdot s}{m^4} \right] \quad (5-3-3)$$

である。

ここで、毛細血管に蓄えられている血液量 Q は、血管半径 R を用いて

$$Q = n\pi l_m R^2 \quad [m^3] \quad (5-3-4)$$

と近似できる。ここで、 n は対象としている毛細血管の本数であり、 l_m は毛細血管の平均長さである。

(5-3-4) 式を (5-3-3) 式に代入すると、

$$R_c = \frac{8\pi n^2 l_m^2 \mu}{Q^2} \quad (5-3-5)$$

ここで、血流抵抗は血液粘性 μ に比例すること、また血流抵抗自体は血管中に蓄えられている総血液量に依存して変化していくことに注意する必要がある。つまり、血管に一定の外圧を加え、内部の血液が静脈系に流出していく場合を考えると、時間と共に減少する総血液量 Q の大きさに応じて、血流抵抗 R が増加し、これが流出血液量を抑える働きをすることになる。

この毛細血管系から外部に流れ出す血流量（電流） I は、

$$I = \frac{P_a}{R_c} = \frac{P_a}{8\pi n^2 l_m^2 \mu} Q^2 \quad [m^3 / s] \quad (5-3-6)$$

ここで、 $I = \frac{dQ}{dt}$ を考慮すると、毛細血管系に蓄えられている血液量 Q が満たす微分方程式として

(5-3-7) 式を得る。

毛細血管中の血流量 Q が圧印加後に満たすべき微分方程式

$$\frac{dQ}{dt} = -\alpha Q^2 \quad (5-3-7)$$

ただし、

$$\alpha = \frac{P_a}{8\pi n^2 l_m^2 \mu} \quad \left[\frac{Pa / m}{m^2 Pa s} = \frac{1}{m^3 s} \right] \quad (5-3-8)$$

(5-3-7) 式の物理的な意味を図示すると Fig.5-3-3 のようになる。

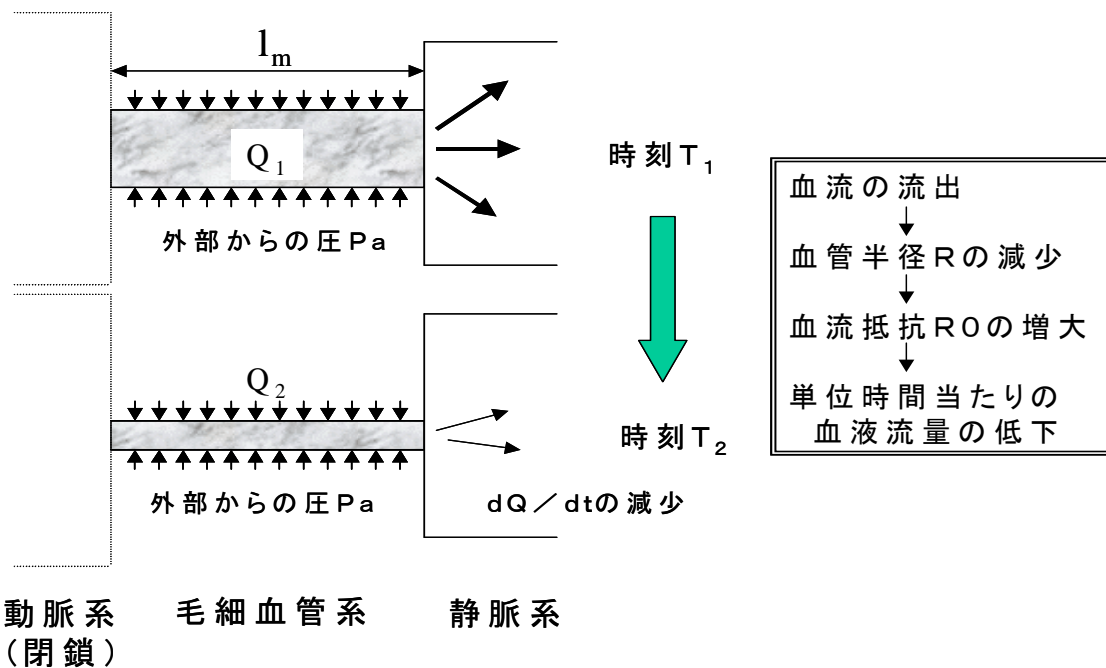


Fig.5-3-3 外部からの圧印加時における血管動態

前述である毛細血管中の血液量 Q が満たす微分方程式 (5-3-7) は以下のように解析的に解くことができる。

まず両辺を Q^2 で除算し、 Q の微分を Q' とすると、

$$\frac{Q'}{Q^2} = -\alpha \quad (5-3-9)$$

この式は、

$$\left(\frac{1}{Q}\right)' = \alpha \quad (5-3-10)$$

より、

毛細血管中の血液量 Q の方程式

$$Q = \frac{1}{\alpha + \beta} \quad (5-3-11)$$

ただし、

$$\alpha = \frac{P_a}{8\pi n^2 l_m^2 \mu} \quad \left[\frac{Pa/m}{m^2 Pa s} = \frac{1}{m^3 s} \right]$$

ここで β は積分定数であり、 $t = 0$ のときの初期血流量を Q_0 とすれば、 $\beta = 1/Q_0$ の関係がある。

ここで α が関数形を決めるパラメータになるが、この α は式(5-3-11)より血液粘性の逆数に比例し、このことから α を実験データから推定することにより血液粘性の評価ができる。 α を変化させた血液量 Q をFig.5-3-4に示す。

血液量 Q の時間変化

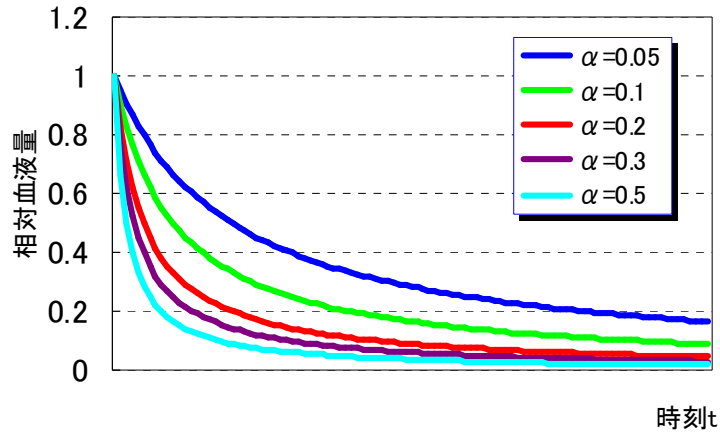


Fig.5-3-4 血液量 Q の時間変化による推移

ここで α の物理的意味を議論する。

圧を加えたときの血液量の変化を表す運動方程式(5-3-11)式のパラメータ α は、

$$\alpha = \frac{P_a}{8\pi n^2 l_m^2 \mu}$$

で与えられる。このパラメータは、式(5-3-7)の微分方程式でも明らかなように、血液量 Q の(圧印加による)減少の速さを表しているが、このパラメータを決める要因について列記してみる。

① 血液の粘性 μ

粘性 μ が大きく血液の流動性が失われると α は小さくなる。

一方、粘性が小さいほど(つまり血液の流動性が高いほど) α は大きくなる。

② n および l_m

いま毛細血管の圧印加前の総容量(総血液量)を Q_0 とすれば、

$$Q_0 = \pi R_1^2 n l_m \tag{5-3-12}$$

の関係があるので、(ただし R_1 は圧印加前の血管の半径)

$$n l_m = \frac{Q_0}{\pi R_1^2} \tag{5-3-13}$$

n 、 l_m は、毛細血管内の血管の総延長に相当するパラメータであり、毛細血管系の総血液量には依存しない。(式(5-3-13)で、内径の項で除算していることからわかる通り)。つまり圧を加える面積に依存したパラメータである。

③ 印加圧力 P_a

印加圧力が大きくなると α が大きくなる。P a の影響を除くには、常に一定圧力を加えるか、 α の代わりに P a で正規化した値、

$$\alpha_N = \alpha / P_a \quad (5-3-14)$$

を使えばよい。

5-4. 電気回路モデル—血液流入モデル—

皮膚直下に動脈の収縮期血圧よりも低い圧力（弱加圧）を与えた場合を考える。このとき、動脈からの拍動より血管への血液の流入が生じる。よって、弱加圧下では、微小血管系において主に細動脈の評価を評価できる（ \because 毛細血管は筋組織を持たず、拍動を生じない。細静脈も筋組織が極めて乏しく拍動を生じない）。

ここで、収縮期血圧よりも高い圧力（強加圧）時の血液流出時に対し、弱加圧下に生じる拍動は、血管内部流体の体積による径の変化が極小である。よって、弱加圧下での血液流入モデルにおける血管への仮定として、”内部流体の体積による径の変化を無視”することで、本来の電気回路で取り扱う指数関数での議論を行う。

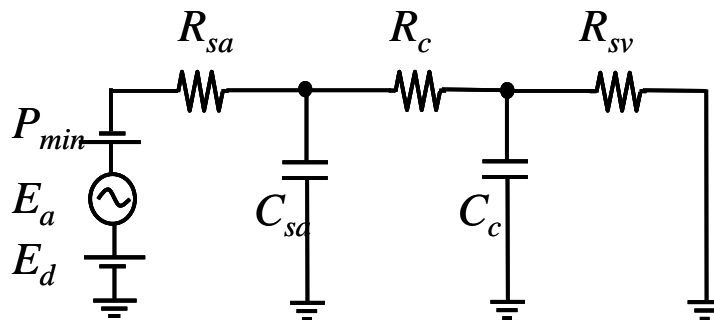


Fig.5-4-1 血液流入モデル

パラメータの意味は以下の通りである。

E_b : 拡張期血圧 , E_a : 心臓による血圧変動 , P_{min} : 外部加圧

R_{sa} : 細動脈の血管抵抗 , C_{sa} : 細動脈の血管容量 , Q_{sa} : 細動脈における血液量

R_c : 毛細血管の血管抵抗 , C_c : 毛細血管の血管容量 , Q_{cap} : 毛細血管における血液量

R_{sv} : 細静脈における血管抵抗

上記の血液流入モデルにおいて、観測される血液量 Q の周波数特性を調べる。

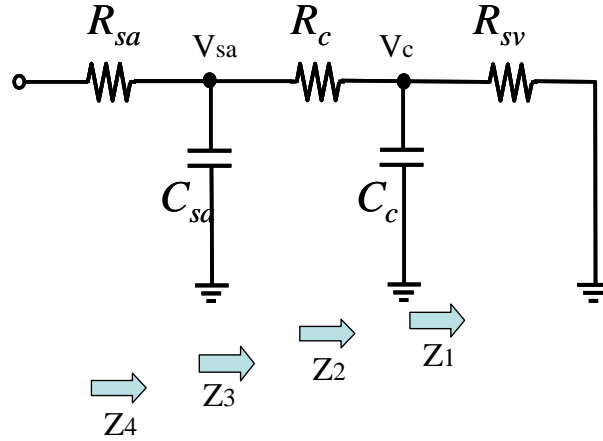


Fig.5-4-2 血液流入モデル インピーダンス

Cc から下段側を見たインピーダンスを Z1、Rc から見たインピーダンスを Z2、Csa から見たインピーダンスを Z3、Rsa から見たインピーダンスを Z4 とし、それぞれ順に求めていく。

$$Z_1 = \frac{1}{j\omega C_c + \frac{1}{R_{sv}}} = \frac{R_{sv}}{1 + j\omega R_{sv} C_c} \quad (5-4-1)$$

$$Z_2 = R_c + Z_1 = R_c + \frac{R_{sv}}{1 + j\omega R_{sv} C_c} = \frac{R_c + R_{sv} + j\omega R_c R_{sv} C_c}{1 + j\omega R_{sv} C_c} \quad (5-4-2)$$

$$Z_3 = \frac{1}{\frac{1}{Z_3} + j\omega C_{sa}} = \frac{1}{j\omega C_{sa} + \frac{1 + j\omega R_{sv} C_c}{R_c + R_{sv} + j\omega R_c R_{sv} C_c}}$$

$$= R_{sa} + \frac{1}{j\omega C_{sa} + \frac{1}{R_c + \frac{1}{j\omega C_c + \frac{1}{R_3}}}}$$

$$= \frac{1}{j\omega C_{sa}} // \left\{ R_c + \left(\frac{1}{j\omega C_c} // R_{sv} \right) \right\}$$

$$= \frac{R_c + R_{sv} + j\omega R_c R_{sv} C_c}{j\omega C_{sa} (R_{sa} + R_{sv}) - \omega^2 R_c R_{sv} C_{sa} C_c + 1 + j\omega R_c C_c}$$

$$= \frac{R_c + R_{sv} + j\omega R_c R_{sv} C_c}{1 - \omega^2 R_c R_{sv} C_{sa} C_c + j\omega \{C_{sa} (R_{sa} + R_{sv}) + R_c C_c\}} \quad (5-4-3)$$

$$Z_4 = R_{sa} + Z_3 = R_{sa} + \frac{R_c + R_{sv} + j\omega R_c R_{sv} C_c}{1 - \omega^2 R_c R_{sv} C_{sa} C_c + j\omega \{C_{sa} (R_{sa} + R_{sv}) + R_c C_c\}}$$

$$= \frac{R_{sa} - \omega^2 R_{sa} R_c R_{sv} C_{sa} C_c + j\omega R_{sa} \{C_{sa} (R_{sa} + R_{sv}) + R_c C_c\} + R_c + R_{sv} + j\omega R_c R_{sv} C_c}{1 - \omega^2 R_c R_{sv} C_{sa} C_c + j\omega \{C_{sa} (R_{sa} + R_{sv}) + R_c C_c\}}$$

$$= \frac{R_{sa} + R_c + R_{sv} - \omega^2 R_{sa} R_c R_{sv} C_{sa} C_c + j\omega \{R_c R_{sv} C_c + R_{sa} C_{sa} (R_{sa} + R_{sv}) + R_{sa} R_c C_c\}}{1 - \omega^2 R_c R_{sv} C_{sa} C_c + j\omega \{C_{sa} (R_{sa} + R_{sv}) + R_c C_c\}} \quad (5-4-4)$$

ここで、 E_b :拡張期血圧， E_a :心臓による血圧変動， P_{min} :外部加圧を用いると、入力圧力 E_{in} は、

$$E_{in} = (E_a + E_b) + P_{min} \quad (5-4-5)$$

と表せる。

ここで、周波数特性を調べるにあたり、(i) $\omega=0$ 、(ii) 周波数が非常に低い時 (iii) 周波数が非常に高い時 について場合分けして考える。

(i) $\omega=0$ の時

容量によるインピーダンスを開放とみなす。

$$\frac{1}{j\omega C_{sa}} \rightarrow \infty, \quad \frac{1}{j\omega C_c} \rightarrow \infty$$

その時の血液流入モデルは以下のようなになる。

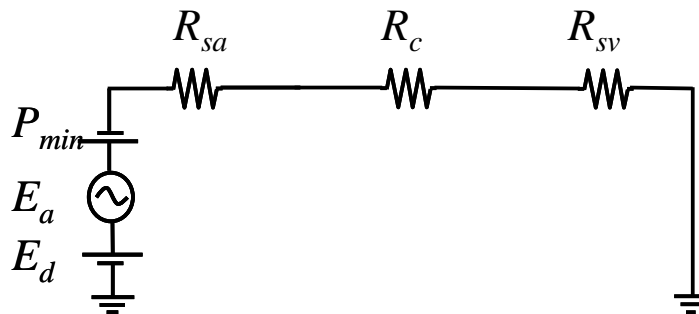


Fig.5-4-2 血液流入モデル $\omega=0$

細動脈にかかる圧力を V_{sa} 、毛細血管にかかる圧力を V_c とすると、

$$V_{sa} = \frac{R_c + R_{sv}}{R_{sa} + R_c + R_{sv}} E_{in} \quad (5-4-6)$$

$$V_c = \frac{R_{sv}}{R_{sa} + R_c + R_{sv}} E_{in} \quad (5-4-7)$$

細動脈の血管容量 C_{sa} に蓄積される血液量を Q_{sa} 、毛細血管の血管容量 C_c に蓄積される血液量を Q_c とすると、

$$Q_{sa} = C_{sa} V_{sa} = \frac{C_{sa} (R_c + R_{sv})}{R_{sa} + R_c + R_{sv}} E_{in} \quad (5-4-8)$$

$$Q_c = C_c V_c = \frac{C_c R_{sv}}{R_{sa} + R_c + R_{sv}} E_{in} \quad (5-4-9)$$

(ii) 周波数が非常に低い場合

前段側（細動脈）の容量によるインピーダンスを開放とみなす。

$$\frac{1}{j\omega C_{sa}} \rightarrow \infty$$

その時の血液流入モデルは以下のようなになる。

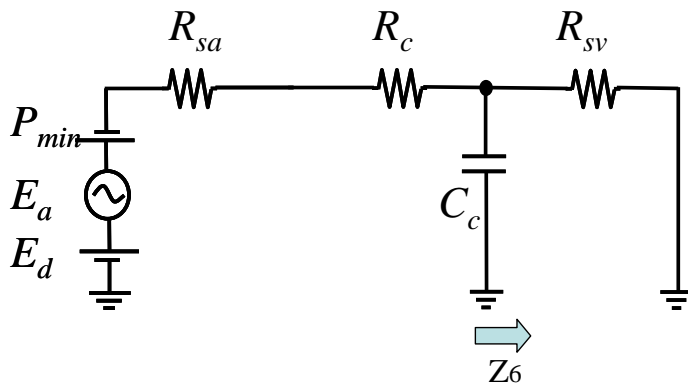


Fig.5-4-3 血液流入モデル 周波数：低

毛細血管の血管容量 C_c から見たインピーダンスを Z_6 とすると、毛細血管にかかる圧力 V_c は、

$$V_c = \frac{Z_6}{R_{sa} + R_c + Z_6} E_{in} = \frac{\frac{R_{sv}}{1 + j\omega R_{sv} C_c}}{R_{sa} + R_c + \frac{R_{sv}}{1 + j\omega R_{sv} C_c}} E_{in}$$

$$= \frac{R_{sv}}{R_{sa} + R_c + R_{sv} + j\omega C_c R_{sv} (R_{sa} + R_c)} E_{in} \quad (5-4-10)$$

よって、周波数が非常に低い時、遮断周波数 f_{c_c} は、

$$f_{c_c} = \frac{R_{sa} + R_c + R_{sv}}{2\pi C_c R_{sv} (R_{sa} + R_c)} \quad (5-4-11)$$

(iii) 周波数が非常に高い場合

後段側（細動脈）の容量によるインピーダンスを短絡とみなす。

$$\frac{1}{j\omega C_c} \rightarrow 0$$

その時の血液流入モデルは以下のようになる。

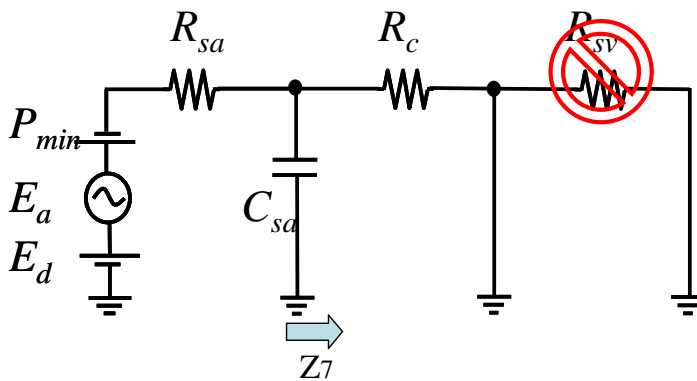


Fig.5-4-4 血液流入モデル 周波数：高

細動脈の血管容量 C_{sa} から見たインピーダンスを Z_7 とすると、細動脈にかかる圧力 V_c は、

$$V_c = \frac{Z_7}{R_{sa} + Z_7} E_{in} = \frac{R_c}{R_{sa} + \frac{R_c}{1 + j\omega R_c C_{sa}}} E_{in} = \frac{R_c}{R_{sa} + R_c + j\omega C_{sa} R_{sa} R_c} E_{in} \quad (5-4-12)$$

よって、周波数が非常に高い場合、遮断周波数 f_{c_sa} は、

$$f_{c_sa} = \frac{R_{sa} + R_c}{2\pi C_{sa} R_{sa} R_c} \quad (5-4-13)$$

ここで、毛細血管の血管抵抗 R_c は細動脈の血管抵抗 R_{sa} に対し十分大きいことを考慮すると、以下のように近似できる。

$$f_{c_sa} = \frac{\frac{R_{sa} + R_c}{R_c}}{2\pi C_{sa} \frac{R_{sa} R_c}{R_c}} = \frac{\frac{R_{sa} + R_c}{R_c}}{2\pi C_{sa} R_{sa}} \approx \frac{\frac{R_c}{R_c}}{2\pi C_{sa} R_{sa}}$$

$$= \frac{1}{2\pi C_{sa} R_{sa}}$$

(5-4-14)

実際に上記モデルに回路パラメータを当てはめた時の周波数特性を以下に記す。

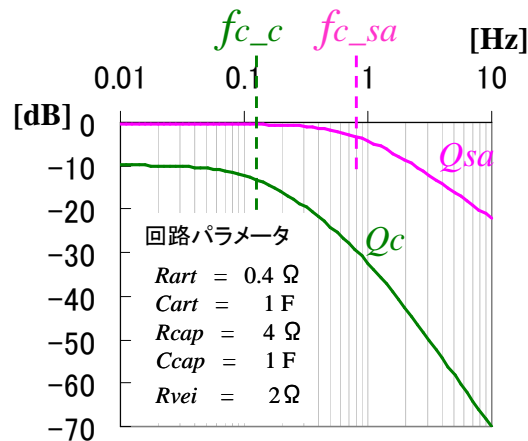


Fig.5-4-5 血液流入モデル 周波数特性

ここで、 Q_{sa} は細動脈における血管容量 C_{sa} に蓄えられる血液量、 Q_c は毛細血管における血管容量 C_c に蓄えられる血液量である。細動脈（前段側）は高い周波数の応答（早い時定数）、毛細血管（後段側）は低い周波数（遅い時定数）の応答を示し、各血管系で周波数特性が異なる。

回路モデルにおいて細動脈における血液量 Q_{sa} 、毛細血管における血液量 Q_c が存在するが、実際に測定される波形は、毛細血管における血液量と、細動脈における血液量の一部が観測されているはずである。よって、観測される波形は、回路モデルにおける Q_{sa} と Q_c の和で表せると考えられる。

ここで、実際に弱加圧を行った際の波形を示す（強加圧より血液をある程度流出させた後、圧を弱めた（弱加圧）時の波形。再還流波形と呼ぶ）。

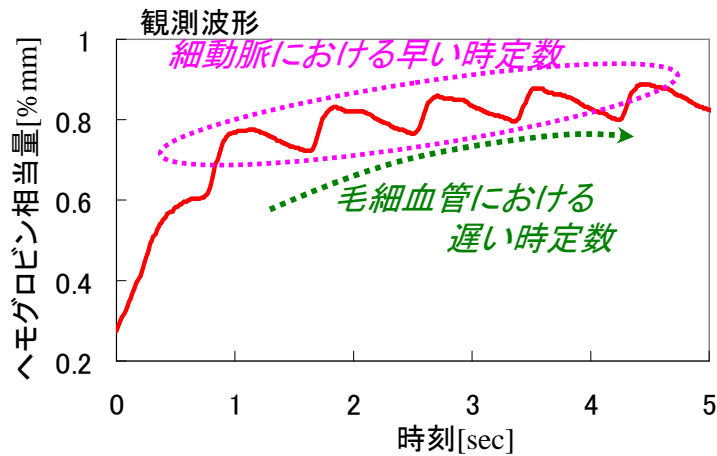


Fig.5-4-5 血液再還流 観測波形

観測波形において、細動脈由来の早い時定数と思われる拍動成分と、毛細血管由来の遅い時定数と思われるゆっくりとした立ち上がりが観測される。

5-5. 電気回路より推定される血液パラメータ

上記モデルより、皮膚直下血管に印加する加圧力を変化させることにより、各血管系を分離・選択した測定が期待できる。すなわち、収縮期血圧以上の圧（強加圧）を印加した場合は主に毛細血管を対象とした血液流出特性、収縮期血圧以下の圧（弱加圧）を印加した場合は主に細動脈を対象とした血液流入特性を評価できると考えられる。

ここで、以下のように、収縮期以上の圧力（強加圧）を加え皮膚直下血管の血液を出させた後、加圧力を低下させ（弱加圧）血液を再還流させる場合を考える。この加圧シーケンスによるヘモグロビン相当量の測定を血液流出—再還流測定と呼ぶことにする。

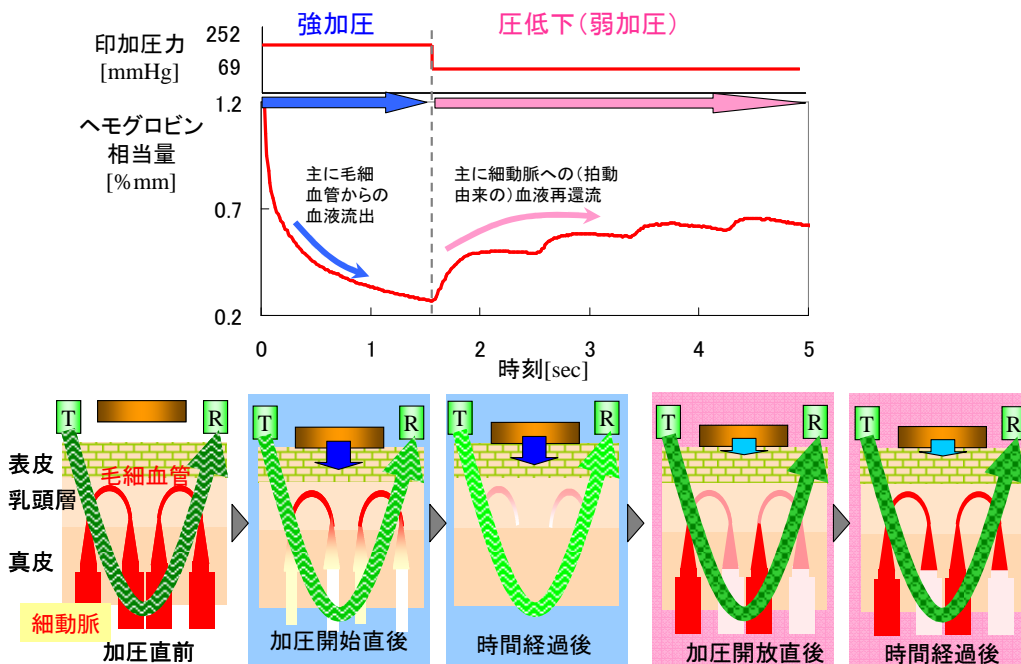


Fig.5-5-1 血液流出—再還流測定 測定波形例及び血液動態の概念図

血液流出—再還流測定を行った場合に推定できる血液パラメータを以下に記していく。

(i) Q_r : 残留ヘモグロビン相当量

強加圧（血液流出）終了時において残留しているヘモグロビン相当量を Q_r と定義する。

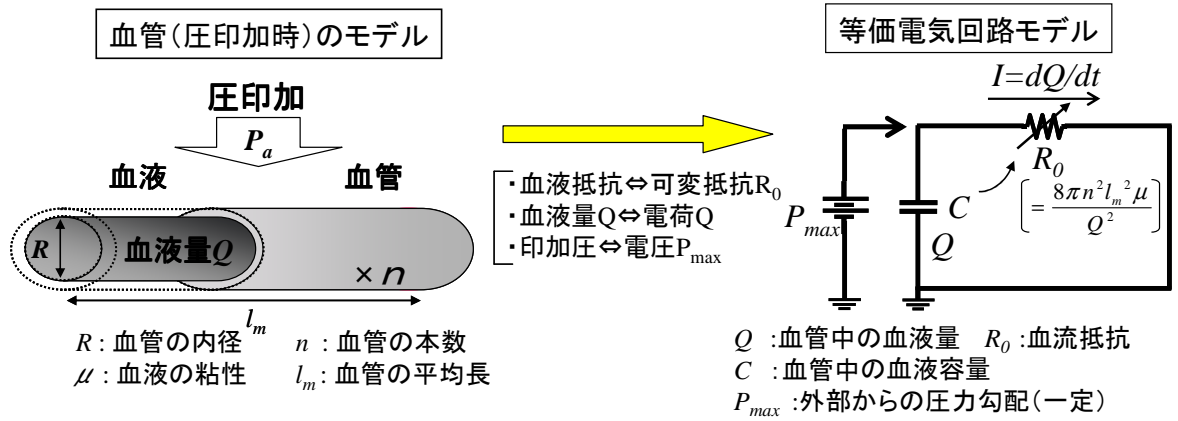


Fig.5-5-2 血液流出モデル

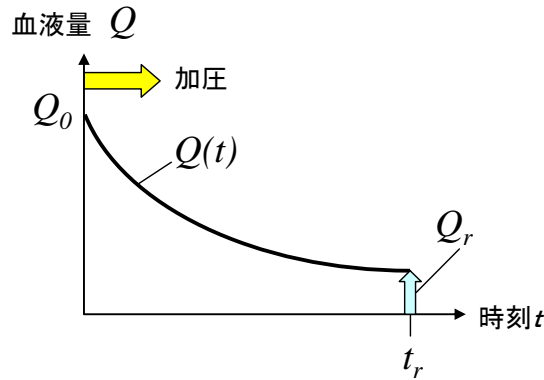


Fig.5-5-3 残留ヘモグロビン相当量 Q_r

・電気回路モデルによる数式化

血液流出モデルより、血液流出時のモデル方程式は、

$$Q(t) = \frac{1}{\alpha t + \beta} \tag{5-5-1}$$

ただし、

$$\alpha = \frac{P_a}{8\pi n^2 l_m^2 \mu} \quad \beta = \frac{1}{Q_0} \tag{5-5-2}$$

Q_0 は、加圧を行う直前の初期血液量である。実際の測定において、 Q_0 は Lambert-beer 則より以下の式で求められる。

$$C_0 = \frac{1}{\varepsilon \ell} \ln\left(\frac{I_0}{I_1}\right) \tag{5-5-3}$$

ここで、 ε : 吸光係数 (1/mm)

l : 光路長 (mm)

I_0 : 無限時間後の受光強度 I_1 : 加圧直前における受光強度

この Q_0 の物理的意味は、生体内の伝播経路長を一定と仮定したときの組織体積に対するヘモグロビン相当量の体積量である。

t_r を強加圧 (血液流出) 終了時刻とすると、その時の血液量 Q_r は、

$$Q_r = Q(t_r) = \frac{1}{\alpha t_r + \beta} \quad (5-5-4)$$

Q_r は加圧によっても流出しないで停滞する血液量に相当することから、毛細血管のうっ血・充血の評価が期待できる。

(ii) Q_s : 再還流後における定常時の直流値

強加圧後の圧低下 (弱加圧) を行い、十分時間が経過しヘモグロビン相当量が定常状態に移行した時の直流値を Q_s と定義する。

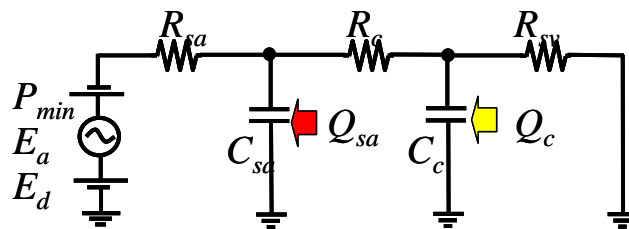


Fig.5-5-4 血液流入モデル

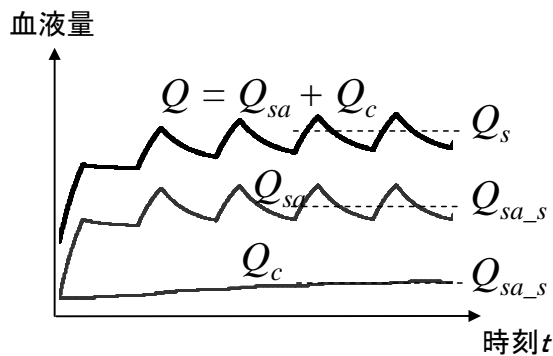


Fig.5-5-5 血液量波形および定常状態における血液量

・電気回路モデルによる数式化

拡張期血圧 E_d 、血圧変動 E_a を用いて、入力信号は、

$$E_{in} = (E_d + E_a) - P_{min} \quad (5-5-5)$$

弱加圧 (血液再還流) 開始後、十分時間が経過した場合を考える。

細動脈における血液量 Q_{sa_s} は、

$$Q_{sa_s} = C_{sa} E_{in} \frac{R_c + R_{sv}}{R_{sa} + R_c + R_{sv}} \quad (5-5-6)$$

毛細血管における血液量 Q_{c_s} は、

$$Q_{c_s} = C_c E_{in} \frac{R_{sv}}{R_{sa} + R_c + R_{sv}} \quad (5-5-7)$$

定常状態における血液量 Q_s を、細動脈における血液量 Q_{sa_s} と毛細血管における血液量 Q_{c_s} の和で表すと、

$$Q_s = Q_{sa_s} + Q_{c_s} = E_{in} \frac{C_{sa}(R_c + R_{sv}) + C_c R_{sv}}{R_{sa} + R_c + R_{sv}} \quad (5-5-8)$$

(iii) ΔQ_p : 脈波の振幅

強加圧後の圧低下(弱加圧)を行った時に観測される脈波(拍動信号)の振幅を ΔQ_p と定義する。

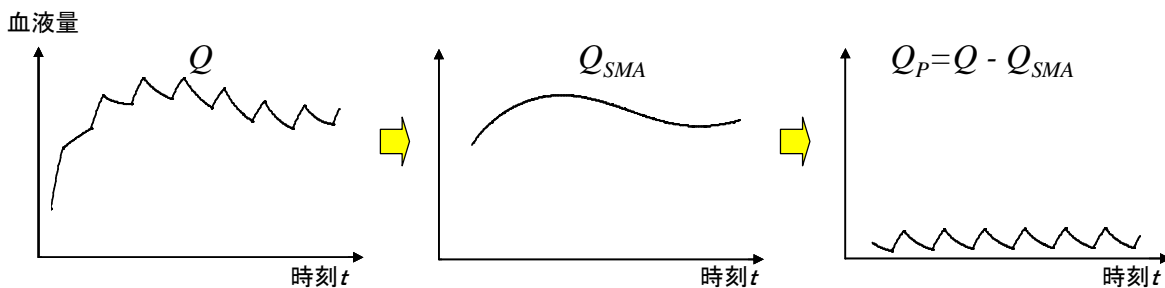


Fig.5-5-6 移動平均処理による拍動信号 Q_p の抽出

・電気回路モデルによる数式化

観測波形 Q に、移動平均処理を行った信号 Q_{SMA} は、

$$Q_{SMAi} = \frac{Q_i + Q_{i-1} + \dots + Q_{i-(n-1)}}{n} \quad (5-5-9)$$

Q_{SMA} について、タップ長 n に脈拍周期を用いることで、拍動成分が除去される。

元波形 Q と、移動平均処理を行った波形 Q_{SMA} との差をとった波形 Q_p は

$$Q_p = Q - Q_{SMA} \quad (5-5-10)$$

であり、拍動成分のみが抽出された信号となる。

すなわち、血圧変動 E_a の細動脈における応答のみを抽出できることになる（毛細血管からは拍動信号が得られないと仮定）。

以上を踏まえ、拍動信号 Q_p の電気回路モデルは以下のようなになる。

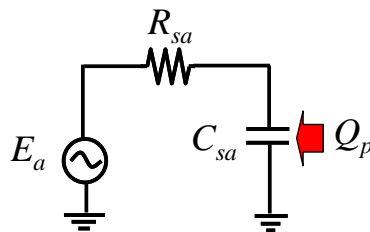


Fig.5-5-7 拍動成分 Q_p の電気回路モデル

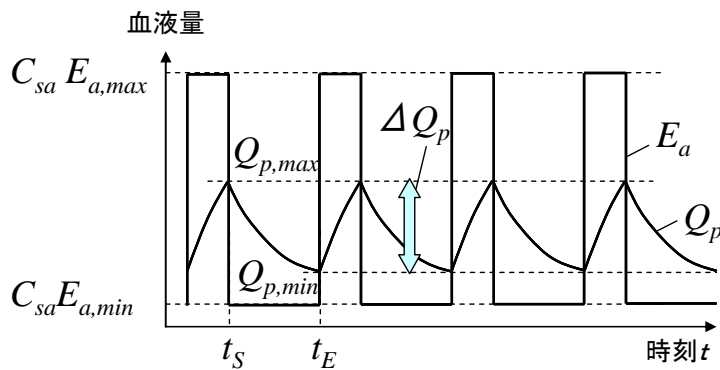


Fig.5-5-8 脈波の振幅 ΔQ_p

拍動成分 Q_p の電気回路モデルより、回路方程式は、

$$R_{sa} i + v_c = E_a \quad (5-5-11)$$

なお、 i は回路に流れる電流、 v_c は容量 C_c の両端電圧である。

$$i = C_{sa} \frac{dv_c}{dt} \quad (5-5-12)$$

$$R_{sa} C_{sa} \frac{dv_c}{dt} + v_c = E_a \quad (5-5-13)$$

定常解： v_{cs}

$$v_{cs} = E_a \quad (5-5-14)$$

過渡解： v_{ct}

$$R_{sa} C_{sa} \frac{dv_c}{dt} + v_c = 0 \quad (5-5-15)$$

$$v_{ct} = -E_a \exp(-t / R_{sa} C_{sa}) \quad (5-5-16)$$

一般解： v_c

$$v_c = v_{ct} + v_{cs} = E_a \{1 - \exp(-t / R_{sa} C_{sa})\} \quad (5-5-17)$$

$$v_c = Q_P / C_{sa} \quad (5-5-18)$$

$$Q_P = C_{sa} E_a \{1 - \exp(-t / R_{sa} C_{sa})\} \quad (5-5-19)$$

血圧変動すなわち入力信号 E_a の最大値を $E_{a,\max}$ 、最小値を $E_{a,\min}$ とする。また、 t_S は $E_{a,\max}$ に対応する時刻、 t_E は $E_{a,\min}$ に対応する時刻とする。

Q_P の最大値 $Q_{P,\max}$ 、および最小値 $Q_{P,\min}$ は、

$$Q_{P,\max} = C_{sa} E_{a,\max} \{1 - \exp(-t_S / R_{sa} C_{sa})\} \quad (5-5-20)$$

$$Q_{P,\min} = C_{sa} E_{a,\min} \{1 - \exp(-t_E / R_{sa} C_{sa})\} \quad (5-5-21)$$

Q_P の振幅 ΔQ_P は、

$$\begin{aligned} \Delta Q_P &= Q_{P,\max} - Q_{P,\min} \\ &= C_{sa} \left[E_{a,\max} \{1 - \exp(-t_S / R_{sa} C_{sa})\} - E_{a,\min} \{1 - \exp(-t_E / R_{sa} C_{sa})\} \right] \end{aligned} \quad (5-5-22)$$

脈波の振幅の物理的意味として、細動脈の拡張具合の評価が期待できる。

(iv) τ : 脈波の時定数

強加圧後の圧低下（弱加圧）を行った時に観測される脈波（拍動信号）の拡張期における減衰波形から推定される時定数を τ と定義する。

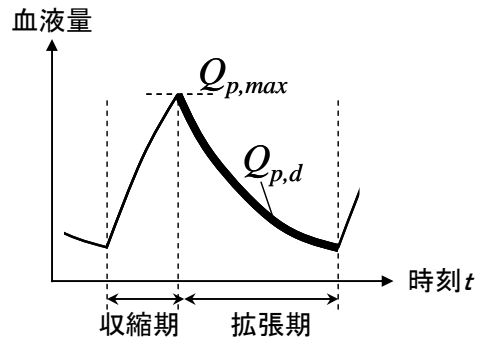


Fig.5-5-9 ヘモグロビン相当量の減衰信号

・電気回路モデルによる数式化

拡張期におけるヘモグロビン相当量の減衰信号 $Q_{p,d}$ は、

$$Q_{p,d} = Q_{p,max} \exp(-t/R_{sa} C_{sa}) \quad (5-5-23)$$

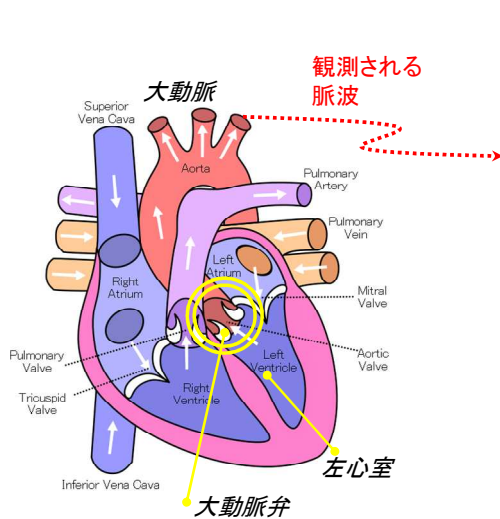
時定数 τ は、

$$\tau = R_{sa} C_{sa} \quad (5-5-24)$$

τ は血圧に依存せず、細動脈の血管抵抗・容量のみの評価が期待できる。

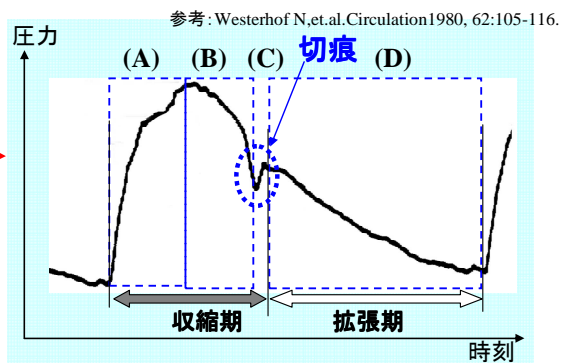
ここで、拡張期における減衰波形より時定数 τ を求める方法について、理由をのべる。

実際に観測される脈波の動態を以下に示す。



心臓の構造

参考: Wapcaplet and Yaddah
Diagram of human heart(cropped).syg



- (A)左心室の収縮、大動脈弁の開放
動脈内圧力の急峻な圧力上昇
- (B)左心室の収縮の緩和
ある程度血液を送り込み、圧力が低下
- (C)大動脈弁の閉鎖(血液の逆流の阻止)
一時的な圧力上昇、切痕の形成
- (D)左心室の拡張
指数関数的な圧力の低下

Fig.5-5-10 脈波の動態

以上より、収縮期における波形は、波形の急峻な立ち上がりや切痕と呼ばれる変曲点を含み時定数の推定が困難であるが、拡張期における波形は指数関数的な減衰をし、収縮期に比べ安定した時定数 τ の推定が可能であると思われる。

第六章 in vivo 計測

6-1. 電気回路モデルの妥当性の検証

本章では、前章で述べた微小循環における電気回路モデルが実測波形にどこまで追従するのかを検討する。

6-1-1. 血液流入パラメータの実験的検討

ここでは前章で述べた、脈波の振幅 ΔQ_p と時定数 τ について検討する。

以下に示すのは、右手指尖部に弱加圧（収縮期以下の印加圧力）を 25sec 加えた際に観測されるヘモグロビン相当量波形である。

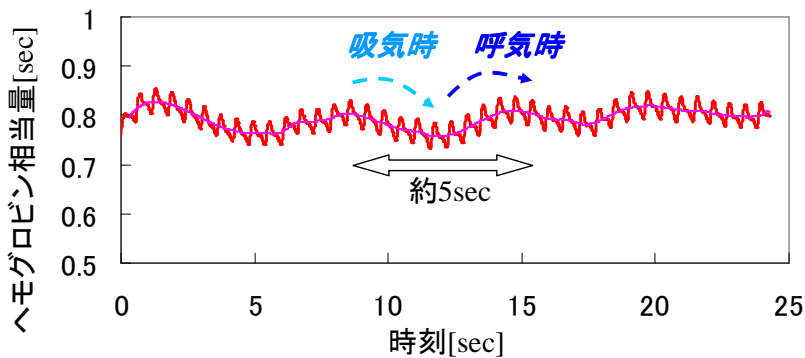


Fig.6-1-1 呼吸による再還流波形の変動

以上のように、再還流波形より約 5 秒周期の呼吸による波形の揺らぎが観測された。

また、弱加圧を加えた際に観測された、時間経過に伴う心拍数の変動を以下に示す。

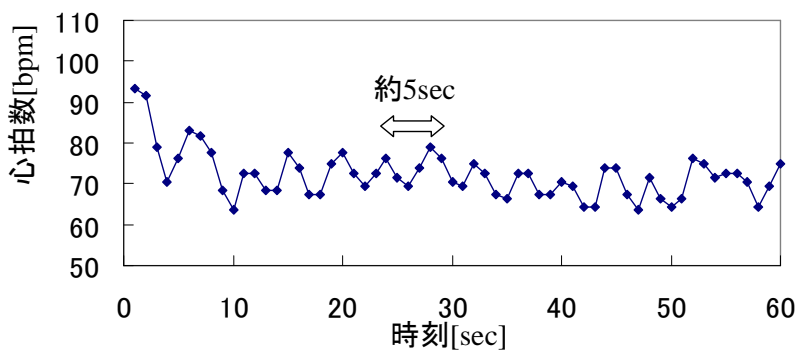


Fig.6-1-2 呼吸による心拍数の変動

以上のように、呼吸由来と思われる約 5 秒周期の心拍数の変動が観測された。一般的に、呼気時には HR は低下し、吸気時には HR は低下するとされる。

ここで、HRの変動が与える血液流入パラメータへの影響を、電気回路（血液流入）モデルで考える。
前章で述べたとおり、電気回路によると、

- ・脈波の振幅は時定数 $RsaCsa$ と血圧変動 Ea の周期（心拍数に相当）に依存する。
- ・時定数 τ は $RsaCsa$ で表し、血圧変動 Ea の周期に依存しない。

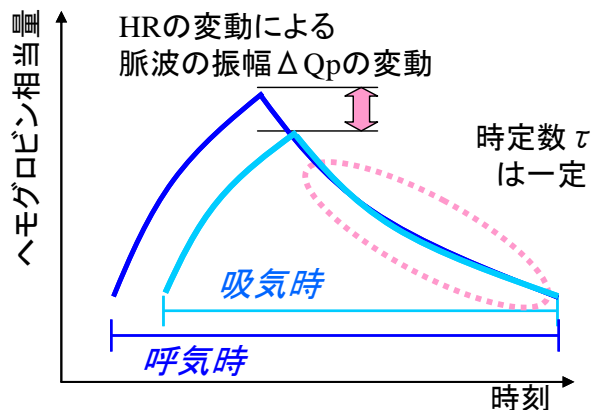


Fig.6-1-3 HRの変動が与える血液流入パラメータへの影響

すなわち、呼吸由来の心拍数の変動によらないパラメータである時定数 τ は、脈波の振幅 ΔQp に対し安定するはずである。

上記のことが実波形でも言えるのか実験的に検討する。

◎ 血液流入パラメータに対する呼吸由来による HR 変動の影響

<実験方法>

・測定プロトコル：

血液流出-再還流測定を以下の加圧シーケンスで行う。

- ・2拍間（HR2周期分）の強加圧（252mmHg）を印加した後、8sec 弱の弱加圧（69mmHg）

・パラメータ推定方法：

弱加圧時の再還流波形より、

- ・吸気による HR 低下時の脈波 1 拍分
- ・呼気による HR 増加時の脈波 1 拍分

をそれぞれ抽出し、それぞれの脈波における振幅 ΔQp と時定数 τ を求め、互いの変動具合を評価する。

<実験結果>

Fig.6-1-4 ~5 に、被験者 2 人分の測定結果を示す。

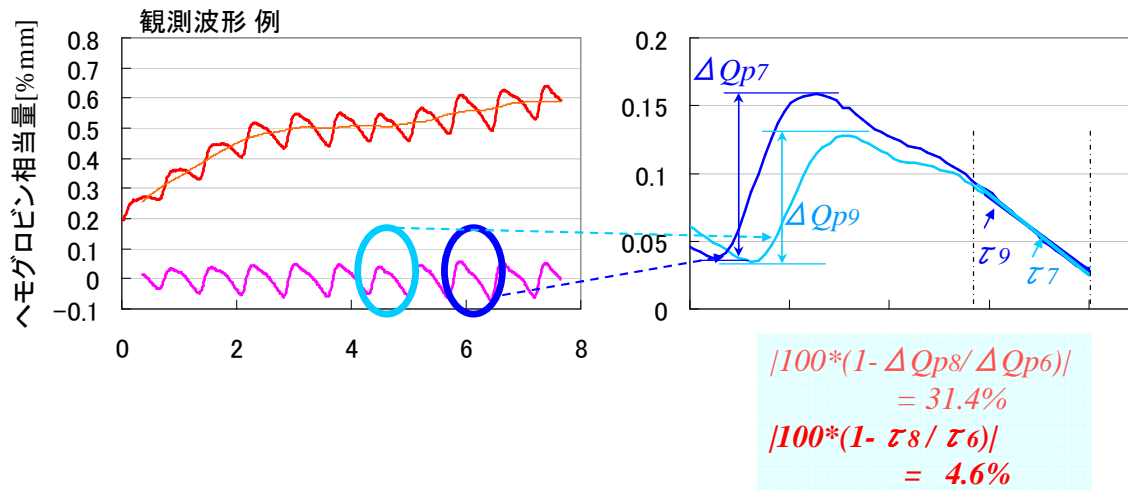


Fig.6-1-3 HR 変動下での血液流入パラメータ推定 被験者 Y.T. : 20 代女性

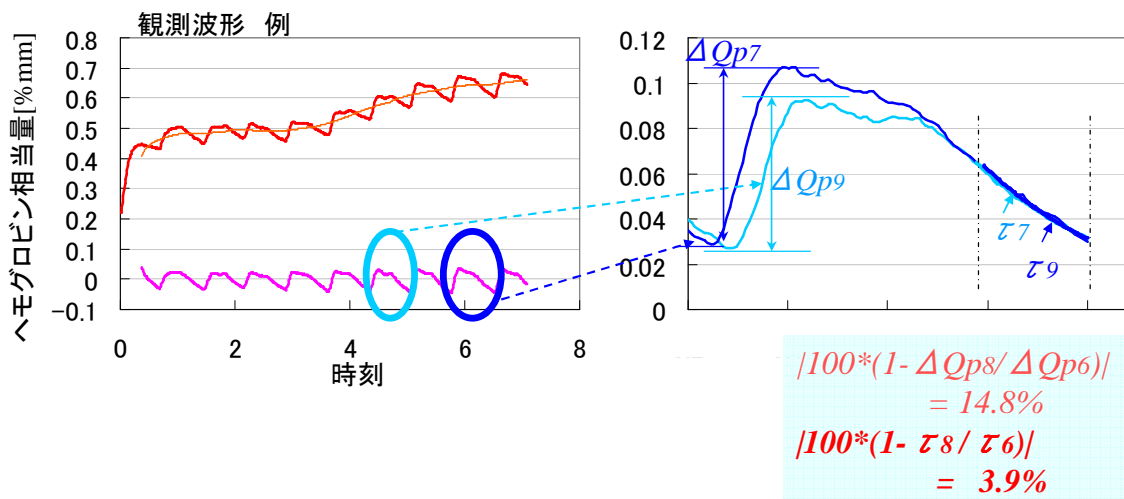


Fig.6-1-4 HR 変動下での血液流入パラメータ推定 被験者 R.O. : 20 代女性

ここで、各パラメータの添字は、再還流後、何拍目の脈波をパラメータ推定に用いたかを示している。

Fig.6-1-3~4 より、HR の変動に応じて、脈波の振幅 ΔQ_p は大きな変動を示した一方、時定数 τ の変動は、脈波の振幅 ΔQ_p に対し極小さい結果となった。

次に、血液流出—再還流測定を複数回行った時、血液流入パラメータ（脈波の振幅 ΔQ_p 、時定数 τ ）が各被験者でどの程度の安定性を示すか実験的に検討を行う。

◎血液流出—再還流測定における血液流入パラメータの安定性

<実験方法>

・測定プロトコル：

血液流出—再還流測定を以下の加圧シーケンスで行う。

2 拍間 (HR2 周期分) の強加圧 (252mmHg) を印加した後、9 拍分の弱加圧 (69mmHg) 上記の測定を 10 回行う。

・解析方法：

弱加圧時の再還流波形より、

- ・ 1 回の血液流出—再還流測定につき、血液流入パラメータ (脈波の振幅 ΔQ_p 、時定数 τ) を 8 データ抽出 (1 拍目以降のデータを抽出) する。
- ・ 10 回測定分の血液流入パラメータ (脈波の振幅 ΔQ_p 、時定数 τ) の変動係数 (標準偏差を平均値で除算) を各被験者で求める。

<実験結果>

Fig.6-1-6 に、被験者 6 人分の測定結果を示す。

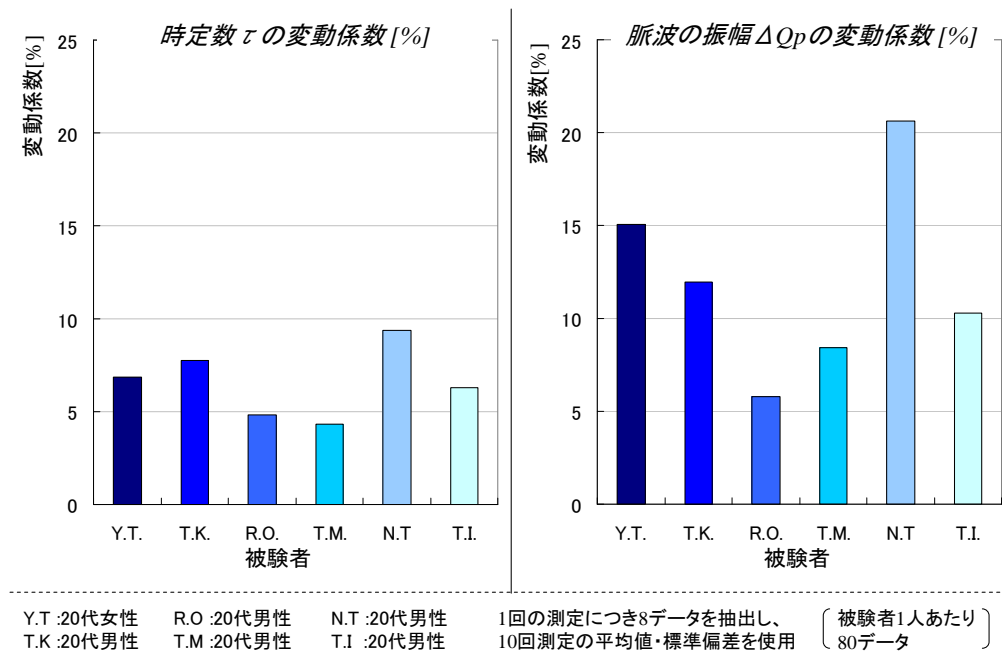


Fig.6-1-6 血液流出—再還流測定における血液流入パラメータの安定性

個人差はあるものの、どの被験者においても、脈波の振幅 ΔQ_p に対し、時定数 τ はより安定していた (変動係数 10%以下に抑えられた) ことが分かる。

以上より、電気回路モデルにおける以下の議論が妥当であることを、実験的に示した。

“脈波の振幅は血圧変動 E_a の周期 (HR に相当) に依存する。”

“時定数 τ は血圧変動 E_a の周期に依存しない (影響を受けにくい)”

6-1-2. 血液流入パラメータの加圧力依存性

ここでは、前章で述べた、再還流後における定常時の直流値 Q_s について検討する。

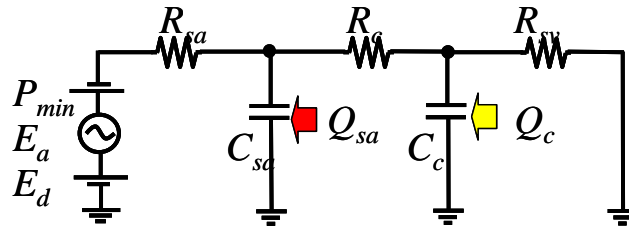


Fig.6-1-7 血液流入モデル

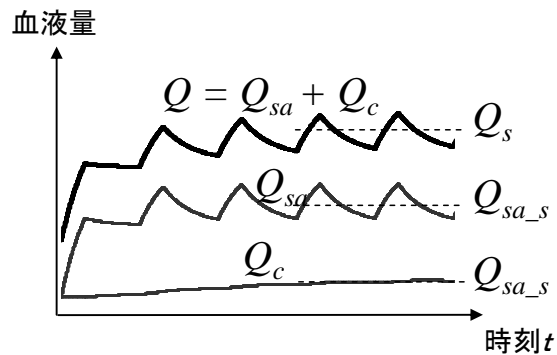


Fig.6-1-8 血液量波形および定常状態における血液量

前章より、電気回路モデルによれば、再還流後における定常時の直流値 Q_s は、以下の式で表される。

$$Q_s = Q_{sa_s} + Q_{c_s} = E_{in} \frac{C_{sa}(R_c + R_{sv}) + C_c R_{sv}}{R_{sa} + R_c + R_{sv}} \quad (6-1-1)$$

ただし、

$$E_{in} = (E_d + E_a) - P_{min} \quad (6-1-2)$$

以上の 2 式より、再還流後における定常時の直流値 Q_s と弱加圧力 P_{min} は以下のような比例関係にある。

$$P_{min} \propto -Q_s$$

弱加圧力 P_{min} の増加による、再還流後における定常時の直流値 Q_s の減少をシミュレーションすると、以下のようなになる。

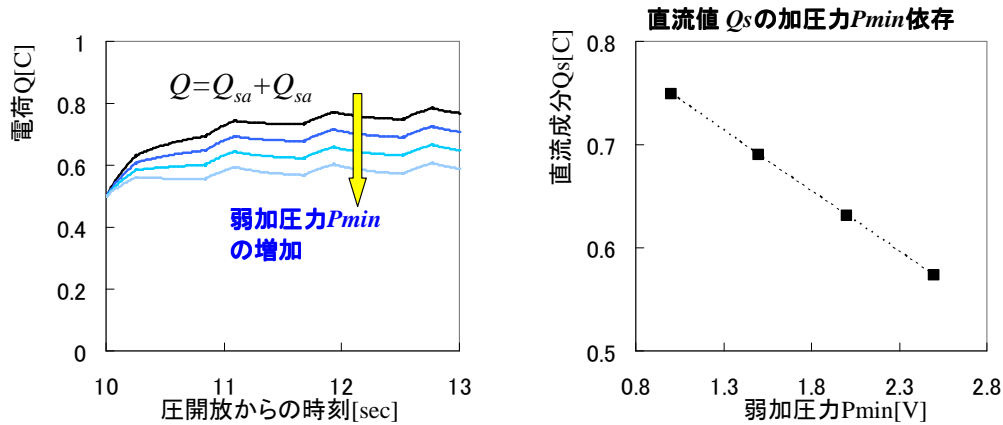


Fig.6-1-9 弱加圧力 P_{min} の増加による再還流後における定常時の直流値 Q_s の減少

ちなみにシミュレーションにおける回路パラメータは以下である。

$$R_{sa}=0.4\Omega \quad C_{sa}=1F \quad R_c=4\Omega \quad C_c=1F \quad R_{sv}=2\Omega$$

$$E_d=700mV \quad E_a=80mV \quad (\text{矩形波、周期：}0.84\text{sec、デューティ比：}0.3)$$

$$Q \text{ の初期値：}0.5C$$

上記のような再還流後における定常時の直流値 Q_s の加圧力 P_{min} 依存性を実験的に検討する。

◎再還流後における定常時の直流値 Q_s の加圧力 P_{min} 依存性

<実験方法>

・測定プロトコル：

血液流出—再還流測定を以下の加圧シーケンスで行う。

2 拍間 (HR2 周期分) の強加圧 (252mmg) を印加した後、3sec の弱加圧

上記の測定について 1 回おきに弱加圧力を変動させていく。

・解析方法：

弱加圧時の再還流波形より、

各 P_{min} 値と、定常時の直流値 Q_s (ここでは 3sec 時点の直流分とした) を散布図にプロットし、相関係数を求めた (3 回測定し、平均値と標準偏差を示した)。

<実験結果>

Fig.6-1-10 に、被験者 1 人分の測定結果を示す。

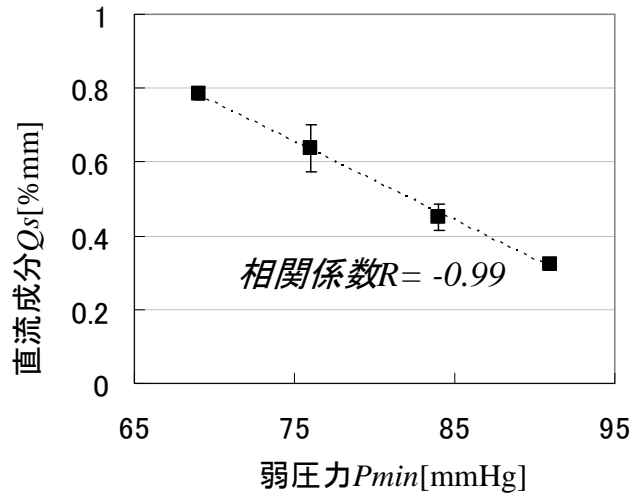
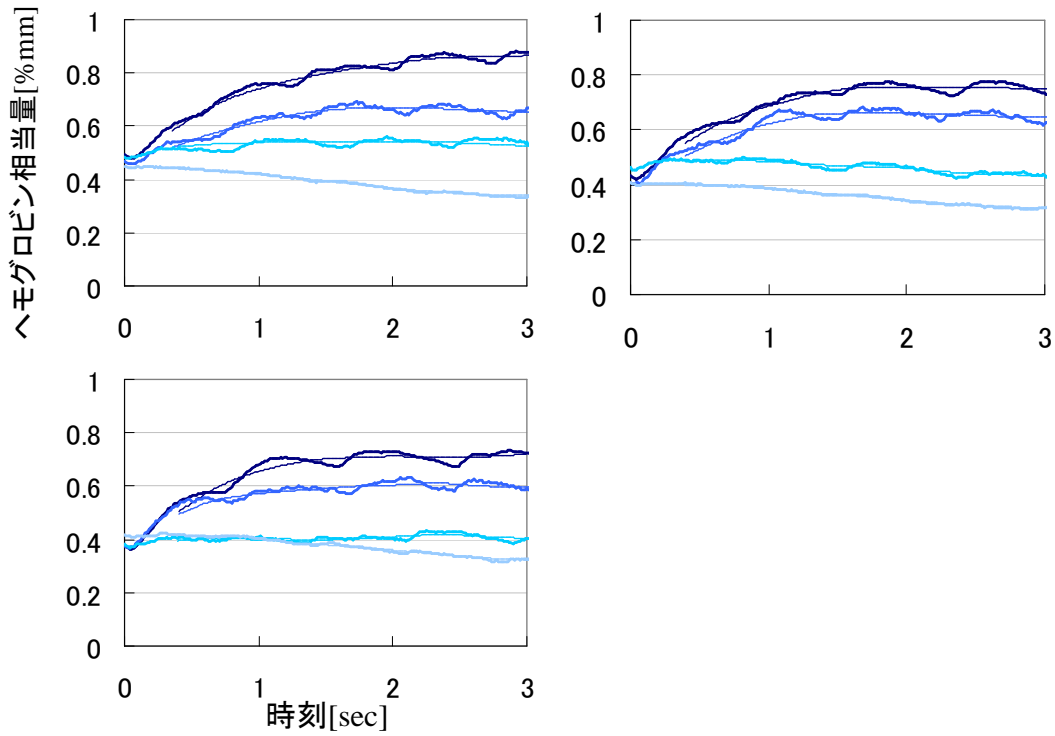


Fig.6-1-10 再還流後における定常時の直流値 Q_s の加圧力 P_{min} 依存性

弱加圧力と再還流後における定常時の直流値 Q_s は高い再現性を示したと共に、非常に高い負の相関関係を示した。

ちなみに、パラメータ推定に使用した実測波形は以下である。



次に、上記の関係が複数被験者においても言えるのか実験的に検討する。

◎再還流後における定常時の直流値 Q_s の加圧力 P_{min} 依存性 個人差の測定

<実験方法>

・測定プロトコル：

血液流出—再還流測定を以下の加圧シーケンスで行う。

2 拍間 (HR2 周期分) の強加圧 (252mmg) を印加した後、3sec の弱加圧

上記の測定について 1 回おきに弱加圧力を変動させていく。

・解析方法：

弱加圧時の再還流波形より、

各 P_{min} 値と、定常時の直流値 Q_s (ここでは 3sec 時点の直流分とした) を散布図にプロットし、相関係数を求めた。

<実験結果>

Fig.6-1-11 に、被験者 4 人分の測定結果を示す。

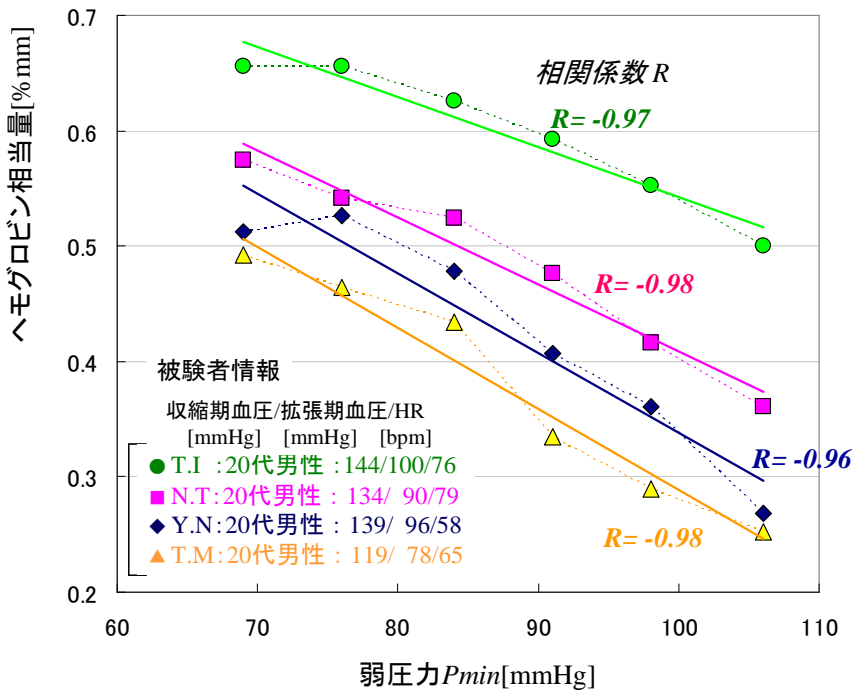


Fig.6-1-10 再還流後における定常時の直流値 Q_s の加圧力 P_{min} 依存性 個人差

どの被験者においても弱加圧力と再還流後における定常時の直流値 Q_s は非常に高い負の相関関係を示した。

以上より、電気回路モデルにおける以下の議論が妥当であることを、実験的に示した。

“再還流後における定常時の直流値 Q_s と弱加圧力 P_{min} は以下のような比例関係にある。”

$$P_{min} \propto -Q_s \quad (6-1-3)$$

6-2. 上腕部駆血試験

ここでは、マンシエットにより腕部を一定時間駆血し、その後マンシエット圧を開放した後の血液パラメータの応答について評価する。

その前に、従来知られている FMD 検査の概要及び臨床意義について記す。

<FMD(Flow Mediated Dilation) 血流依存性血管拡張反応評価>

FMD 検査の臨床意義：

FMD 検査とは、マンシエットによるカフで腕部を駆血し、駆血を解放した後、血管拡張作用を持つ一酸化窒素（NO）が血管内皮細胞より産生され、血管拡張反応が生じる。この時の血管の拡張具合を見る検査である。（※全血管の最内壁に血管内皮細胞が存在する。）

血管内皮機能が低下しているとNOの産生が少なくなり、血管拡張反応が小さくなる。

ここで、FMD の既存手法と本研究における加圧光センサ法との比較を示す。

測定手法	駆血部位	測定部位	測定原理	課題
超音波血管内皮機能検査	前腕部	上腕動脈の径の変化	超音波画像計測	測定に手技を要する高価である
プレチスモグラフィ	上腕部	指尖部、前腕部等の容積変化	カフの容積変化	カフが消耗品であり高価
加圧光センサ法 (提案手法)	上腕部	指尖部の 血液量相当値 変化	加圧前後の 反射光変化	血液量の絶対的な 計測が困難

Table.6-2-1 FMD(Flow Mediated Dilation) 血流依存性血管拡張反応評価

本研究の提案手法である加圧光センサ法は、Table.6-2-1 で上げたように、課題として血液量の絶対的な計測が困難である（非観血的手法である以上はこれが課題となる）。しかし、FMD 検査は、駆血前と駆血後での相対的な計測であるため、上記の課題の影響は軽減される。

さらに、加圧による血液流出及び血液再還流によって、微小循環（細動脈・毛細血管）を分離した複数パラメータでの評価を行うことが、加圧光センサ法の最大の特徴である。



Fig.6-2-1 測定写真

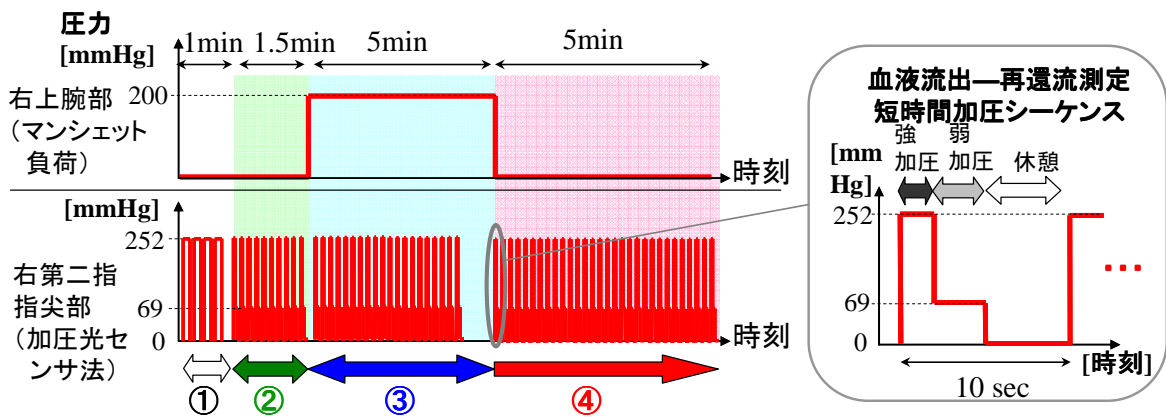


Fig.6-2-2 測定プロトコル

<測定プロトコル>

- ① 比較的長い（10sec）強加圧により生体組織のみの光吸収量を推定する。
- ② 座位安静状態で血液流出—再還流測定を繰り返し行う（Control 実験）。
- ③ マンシエツトにより右上腕部駆血を 5 分間行う。
- ④ 上腕部駆血解除後、短時間加圧シーケンスによる血液流出—再還流測定を繰り返し行う

ここで、血液パラメータの解析の前に、上記プロトコルで得られる・駆血前・駆血中・駆血後 のヘモグロビン相当量波形の変化の例を示す。

②座位安静状態で血液流出—再還流測定を繰り返す行う (Control実験)

③マンシェットにより右上腕部 駆血を5分間行う

④上腕部駆血解除後、血液流出—再還流測定を繰り返す行う

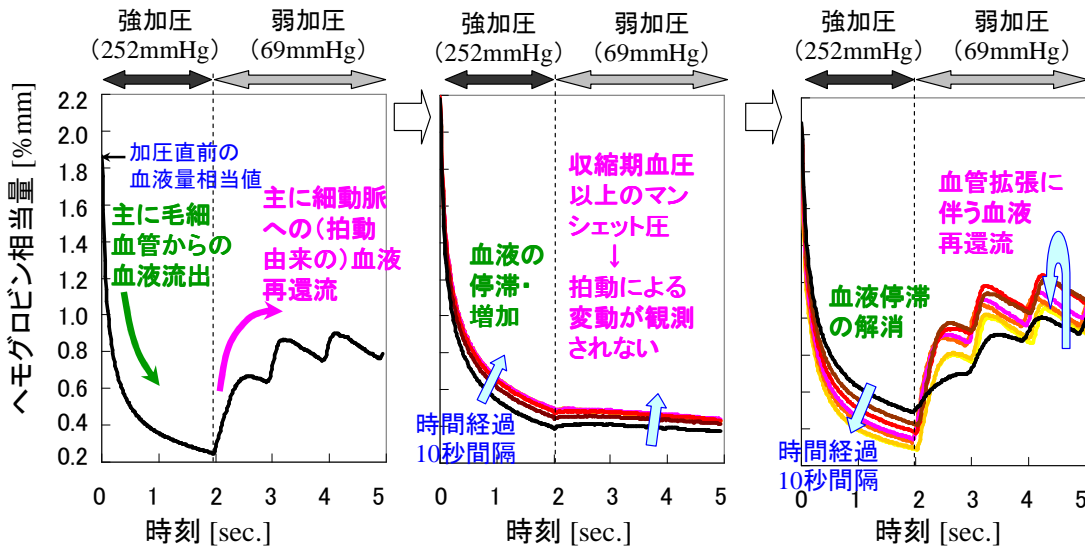


Fig.6-2-3 上腕部駆血による観測波形の変化

<解析方法>

解析には、前章で述べた、以下の4パラメータを用いる。

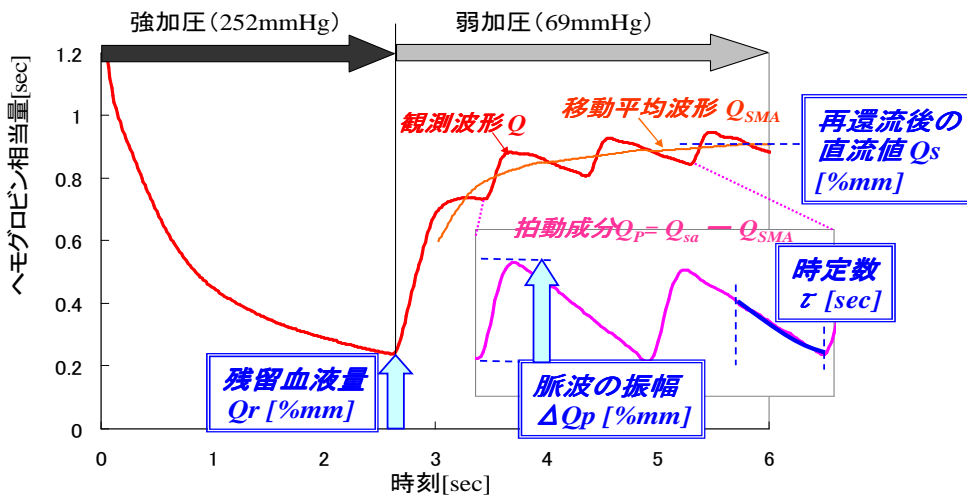
血液流出パラメータ (強加圧時)

- ・ 残留血液量 Q_r [%mm] (毛細血管のうっ血・充血に相当)

血液流入パラメータ (弱加圧時)

- ・ 脈波の振幅 ΔQ_p [%mm] (細動脈の拡張具合に相当)
- ・ 時定数 τ [sec] (血压に依存しない、細動脈の血管抵抗・容量の評価)
- ・ 再還流後における定常時の直流値 Q_s [%mm] (弱加圧下で流入できる血液量に相当)

短時間加圧シーケンスにおけるパラメータの解析方法を Fig.6-2-4 に示す。



1回の測定時間: 10sec (5secの休憩→2拍間の強加圧→残り時間を弱加圧→...)

- ・ Q_r : 強加圧終了時のヘモグロビン相当量
- ・ τ : 1拍目以降に抽出できる時定数の平均値
- ・ Q_s : 弱加圧終了時のヘモグロビン相当量
- ・ ΔQ_p : 1拍目以降に推定できる脈波の振幅の平均値

Fig.6-2-4 短時間加圧シーケンスにおけるパラメータの解析方法

<実験結果>

1人の被験者につき3回測定したデータ（それぞれ別日に測定）を示していく。

- ・ 駆血によるパラメータ応答 脈波の振幅 ΔQ_p , 時定数 τ を Fig.6-2-5 に示す。

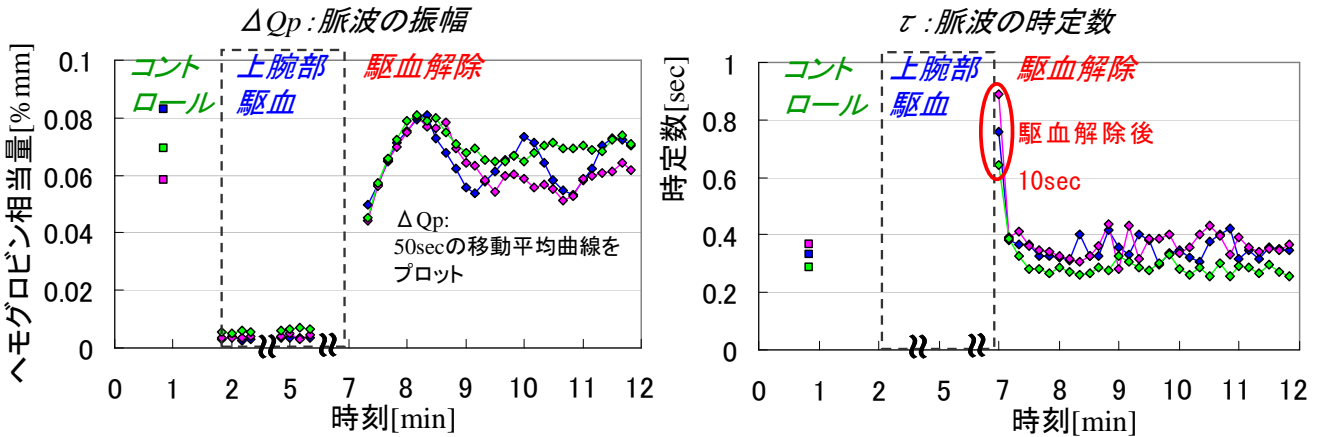


Fig.6-2-5 駆血によるパラメータ応答 脈波の振幅 ΔQ_p , 時定数 τ

被験者 T.M. 20 代男性

収縮期血圧[mmHg] / 拡張期血圧[mmHg] / 心拍数[bpm]

・ 青 117/74/64 ・ ピンク 105/66/61 ・ 黄緑 117/66/81

いずれも時定数 τ は 40sec 程度でコントロール値付近に収束した。一方、脈波の振幅 ΔQ_p は、時定数 τ の収束後も増加し続け、80sec 程度でピーク値に到達した。

時定数 τ と脈波の振幅 ΔQ_p の応答の違いについて考察すべく、駆血解除後 10~80sec の脈波を抽出し（いずれも 2 拍目の脈波を 1 周期分）、波形を重ねた。

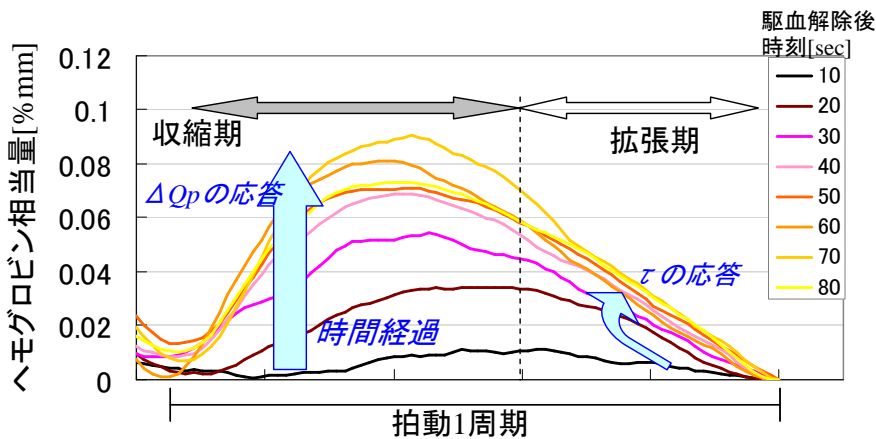


Fig.6-2-5 駆血による脈波の応答

被験者 T.M. 20 代男性

拡張期側の波形の早い回復（収束）が時定数 τ の応答に現れ、収縮期側の波形の遅い回復（収束）が ΔQ_p の応答に現れていることが確認された。

別の被験者に関しても、時定数 τ に対し脈波の振幅 ΔQ_p の時間応答の方が遅い、先の被験者と同様の結果が得られた。以下に示す。

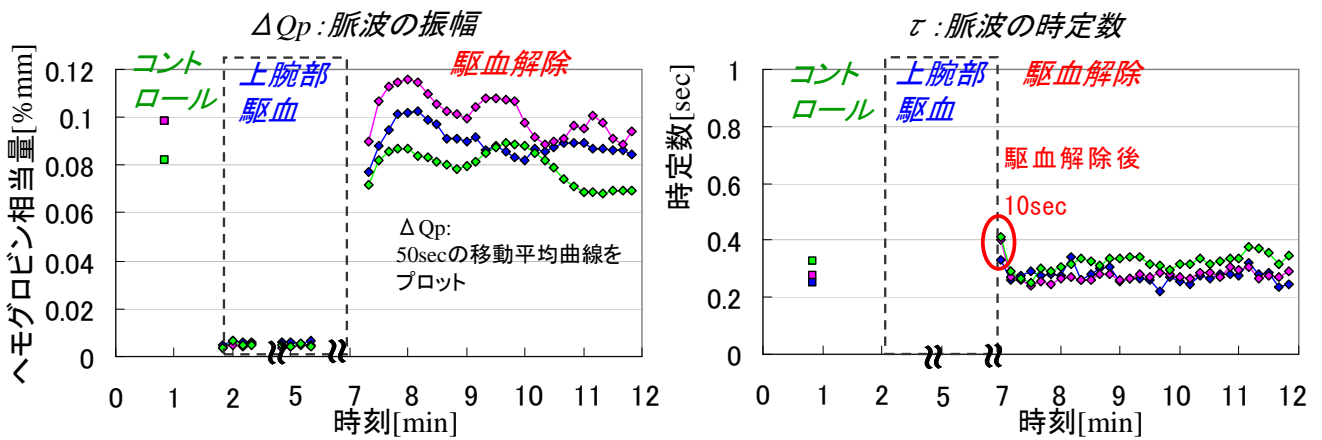


Fig.6-2-6 駆血によるパラメータ応答 脈波の振幅 ΔQ_p , 時定数 τ

被験者 N.T. 20 代男性

収縮期血圧[mmHg] / 拡張期血圧[mmHg] / 心拍数[bpm]

・青 132/88/91 ・ピンク 133/85/75 ・黄緑 148/90/74

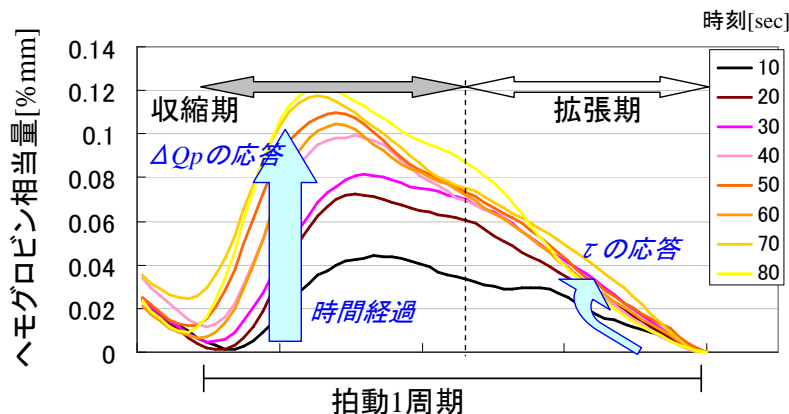


Fig.6-2-7 駆血による脈波の応答

被験者 N.T. 20 代男性

以上の、“時定数 τ に対し脈波の振幅 ΔQ_p の時間応答の方が遅い” 結果から、以下のようなことが考えられる。

従来、FMD 検査において、駆血解除後、血管内皮細胞より NO（一酸化窒素）が産生されることにより血管抵抗が減少し、それに伴い血管拡張が生じるとされていた。

今回の測定結果から、駆血解除後、血管内皮細胞より NO（一酸化窒素）が産生され、血管抵抗の減少（時定数 τ の減少より）が生じた後、収縮期血圧の増加が徐々に働き（収縮期側の脈波振幅の増幅より）、それらに伴い血管拡張が生じるのではないかと考えられる。

つまり、従来の FMD 検査で測定されている血管の拡張（脈波の振幅 ΔQ_p に相当）は血圧に依存する可能性がある。

駆血解除後の収縮期血圧の増加によって血管拡張が生じることも臨床的意義があるのかもしれない。しかし、今回測定された血圧に依存しない時定数 τ の方が、本来測定されるべき血管内皮機能の評価に適している可能性がある。

また、時定数 τ について、被験者 T.M (Fig.6-2-5) と、被験者 N.T (Fig.6-2-6) とで、駆血直後(10sec 時点)の時定数 τ の応答の差異が認められ、時定数 τ の応答はどうやら個人差があるらしいことが確認できた。

時定数 τ の個人差が血圧に依存したことを以下に示す。

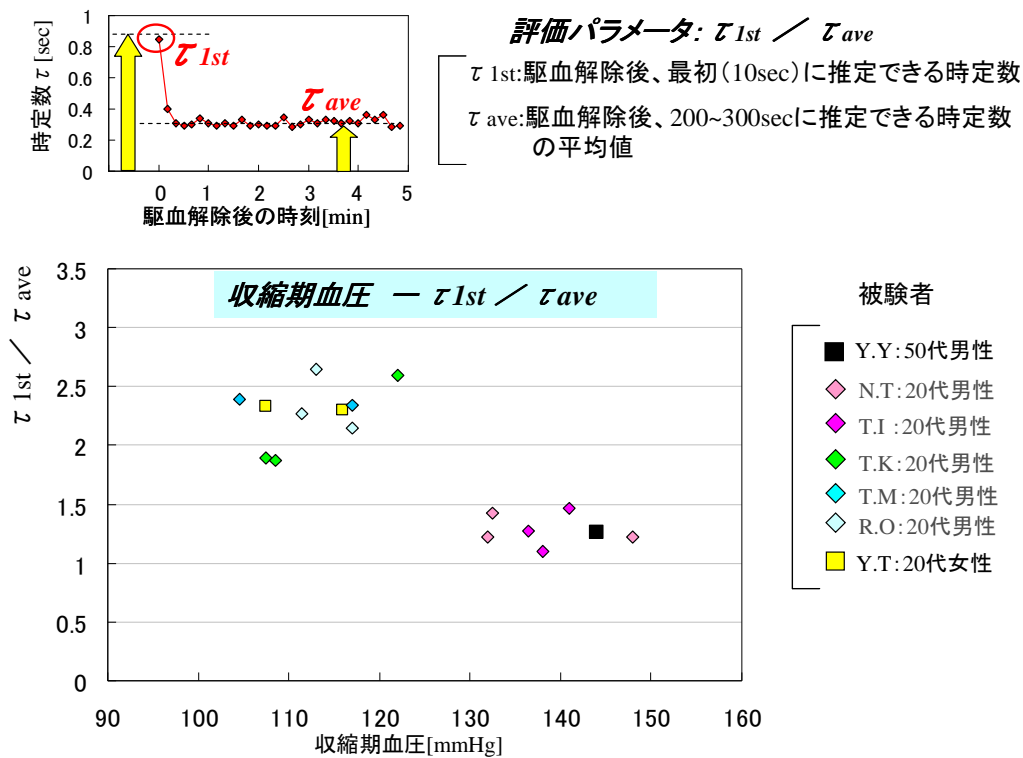


Fig.6-2-8 駆血による脈波の応答

ただ、個人差の評価に用いた被験者数は6人と少ないので、今後、ボランティア実験によるサンプル数の増加が必要である。

・次に、駆血によるパラメータ応答 脈波の振幅 ΔQ_p , 時定数 τ を Fig.6-2-9 に示す。

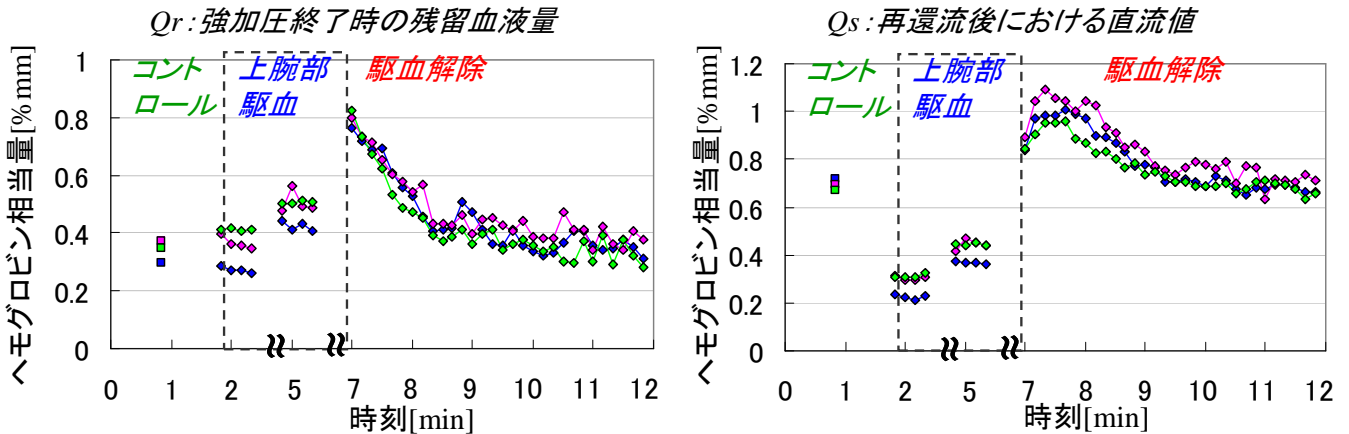


Fig.6-2-9 駆血によるパラメータ応答 残留血液量 Q_r , 再還流後における直流値 Q_s
被験者 T.M. 20 代男性

収縮期血圧[mmHg] / 拡張期血圧[mmHg] / 心拍数[bpm]

・青 117/74/64 ・ピンク 105/66/61 ・黄緑 117/66/81

残留血液量 Q_r , 再還流後における直流値 Q_s とともに分オーダーでコントロール値付近に減少する応答が見られた (Q_s に関しては駆血解除直後から 40sec 程度でピーク値に到達する現象が見られたが、これは脈波の振幅 ΔQ_p に起因するものと思われる)。

また、双方のパラメータを散布図で示し、相関係数を求めた。使用したデータは、駆血解除後 40sec 以降のデータである。

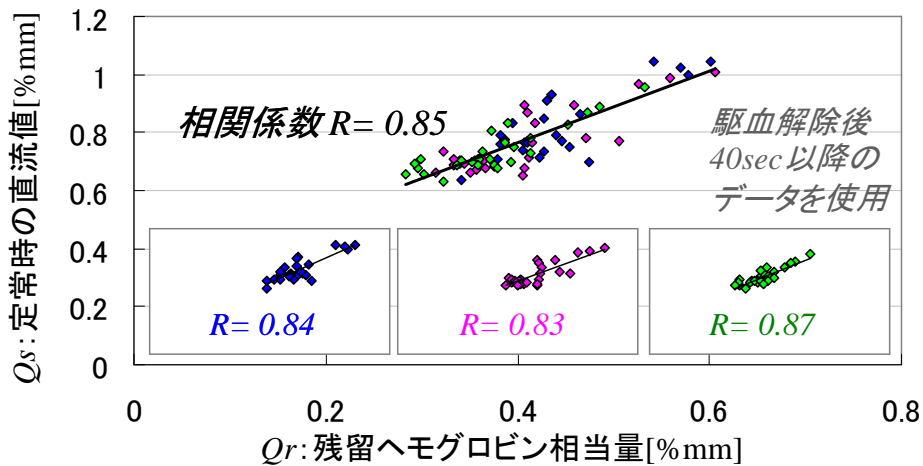


Fig.6-2-10 残留血液量 Q_r , 再還流後における直流値 Q_s 相関図
被験者 T.M. 20 代男性

残留血液量 Q_r と再還流後における直流値 Q_s との間に非常に高い相関関係が確認された。

別の被験者についても、残留血液量 Q_r と再還流後における直流値 Q_s との間に非常に高い相関関係が確認された。以下に示す。

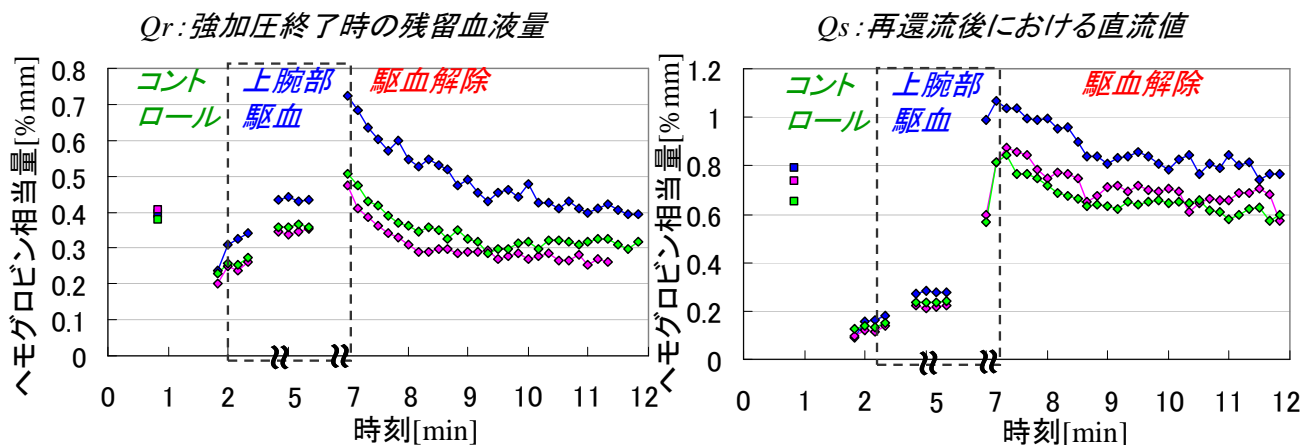


Fig.6-2-11 駆血によるパラメータ応答 残留血液量 Q_r , 再還流後における直流値 Q_s
 被験者 N.T. 20 代男性

収縮期血圧[mmHg] / 拡張期血圧[mmHg] / 心拍数[bpm]
 ・青 132/88/91 ・ピンク 133/85/75 ・黄緑 148/90/74

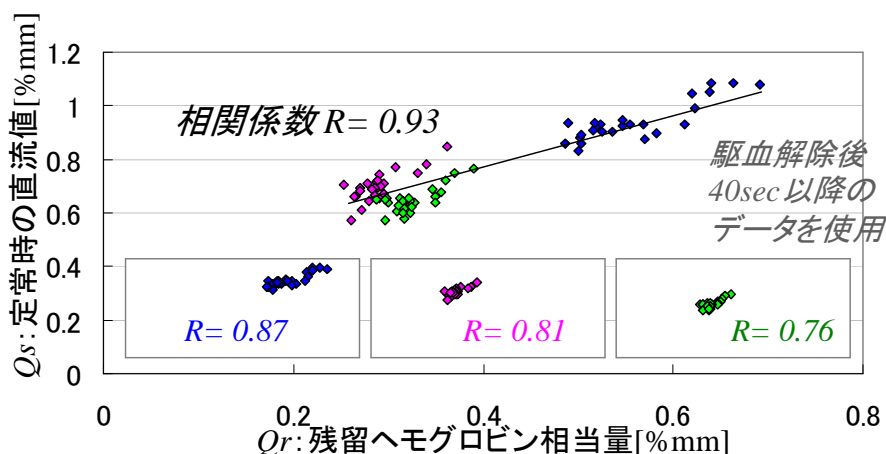


Fig.6-2-12 残留血液量 Q_r , 再還流後における直流値 Q_s 相関図
 被験者 N.T. 20 代男性

(ちなみに、 Q_r 、 Q_s ともに青色で示したデータだけ直線的なバイアスがかかったように見える。これは、他の測定データに比べ、心拍数が高いことが要因かと思われる。

今回の血液流出—再還流測定の短時間加圧シーケンスにおいては、今日加圧を 2 拍分行うという、加圧時間が拍動制御となっている。心拍数が早い分、強加圧される時間も短く、血液流出量が少なかった結果かと思われる。)

以上の、“残留血液量 Q_r と再還流後における直流値 Q_s との間に非常に高い相関関係がある” ことより、再還流後における直流値 Q_s 、すなわち弱加圧下で流入できる血液量は、毛細血管に残留する（充血、もしくはうっ血）血液量に依存するものと思われる。電気回路モデルにおいても、再還流後における直流値 Q_s は、毛細血管に蓄積される血液量に依存することから、辻褄が合う。

毛細血管におけるパラメータの駆血解除後の時間応答が、なぜ上流側（細動脈）の応答に比べ非常に遅いのか、メカニズムを考察する必要があるが、従来の FMD 検査で見られる数秒オーダーの動脈の応答とは異なる応答が見られたことは、臨床的に新しい知見が期待できるかもしれない。

・次に、駆血解除後のパラメータ応答について、従来では見られない新パラメータともいえる時定数 τ が果たして他パラメータと独立関係にあるのか、3人の被験者で相関関係を調べた。以下に示す。

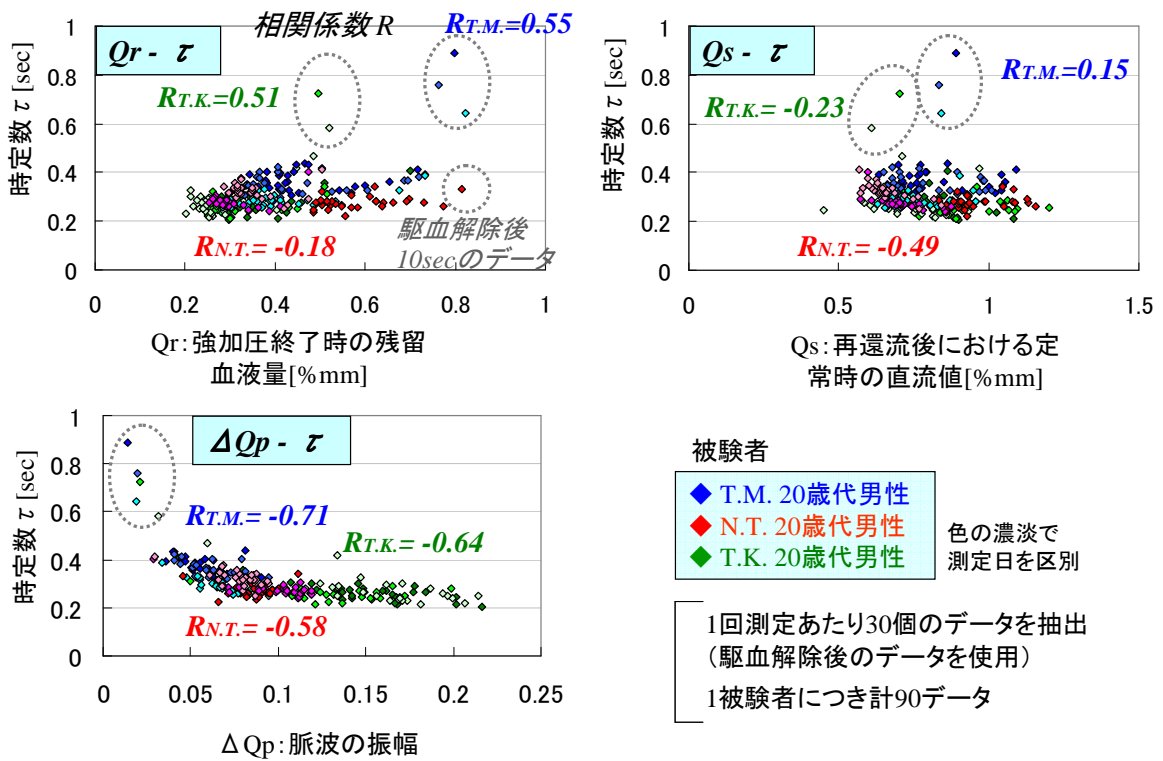


Fig.6-2-13 時定数 τ の独立性 I 他パラメータとの相関関係

所々、比較的高い相関関係がみられるが、時定数 τ の、駆血解除後の急峻な応答を示す、10sec 時点の特異なデータの影響によるものと思われる。

よって、以下に、駆血解除後 40sec 以降のデータによる相関図を示す。

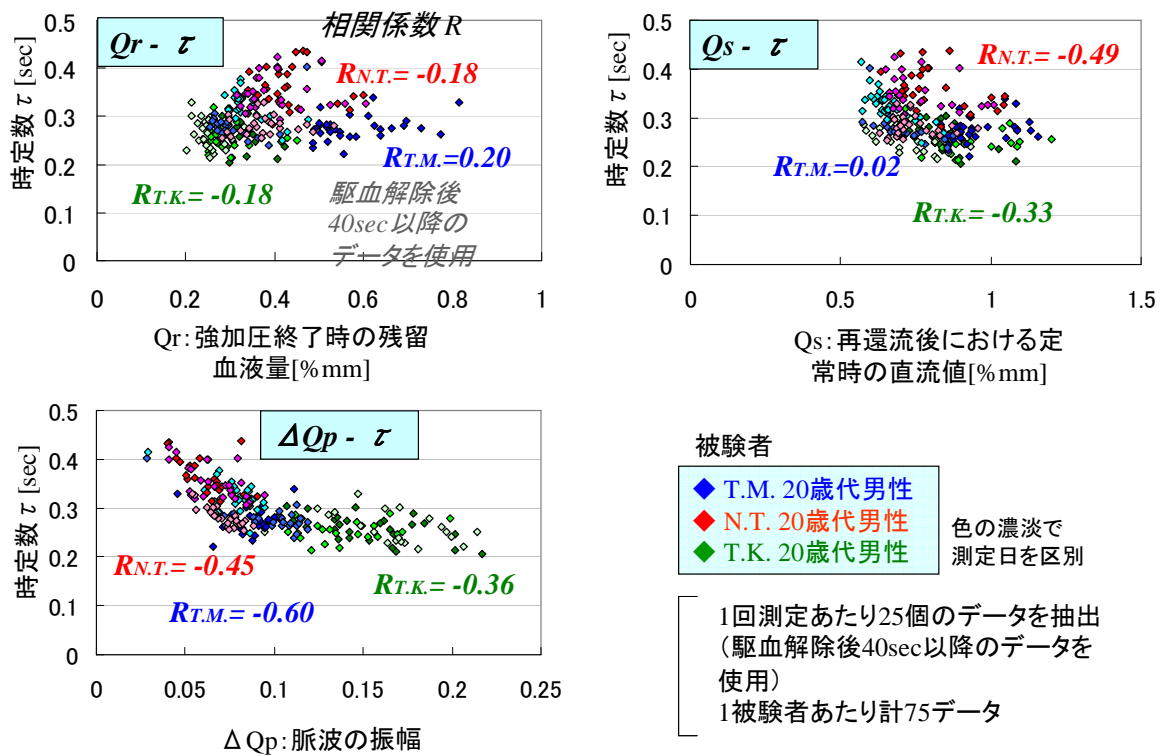


Fig.6-2-14 時定数 τ の独立性Ⅱ 他パラメータとの相関関係

時定数 τ に対し、残留血液量 Q_r 、再還流後における直流値 Q_s との相関性は低い結果となった。脈波の振幅 ΔQ_p に対しては、被験者によっては比較的高い相関関係をもつことがわかるが、回路モデルによれば、脈波の振幅 ΔQ_p は時定数（血管抵抗と容量の積）にも依存するため、辻褃が合う。

いずれにしても、駆血解除後の急峻な応答は他パラメータには見られず、時定数 τ が独立したパラメータであることが分かる。

第7章 結論

7-1. 結論

本論文では、

- ・微小循環における電気回路モデルを提案し、そこから得られる血液パラメータの妥当性・安定性を示した。

- ・マンシェットによる上腕部駆血解除後の加圧光センサ法による観測により、時間応答の異なる複数パラメータが得られた。

- ・駆血解除後に生じる、微小循環における物理的現象・血液動態を、電気回路モデルを用いて考察した。

7-2. 今後の課題

今回提案した結果・考察の妥当性を別の視点から証明する必要がある。期待できる新しい手法として、

- ・センサ遮蔽板厚みの制御による深さ方向の測定（毛細血管・細動脈を分離した測定）
- ・光センサの多波長化による酸素飽和度の測定（酸化・還元ヘモグロビンを分離した測定）が挙げられる。

また、既存の対応する検査が無いため、この検査法の正当性が証明しにくいという問題がある。よって今後、大規模で長期的な臨床研究を行っていくことが重要である。

参考文献

1. 日本エム・イー学会編、“血液のレオロジーと血流”、コロナ社 (2003)
2. L.Goldman R.J.Rockwell, “Lasers in Medicine”, Gordon & Breach, N.Y. (1971)
3. 嶋谷亮一他編、“循環器系の力学と計測”、ME選書12 第三章 コロナ社 (1971)
4. I.V.Meglinskii,"Monte Carlo simulation of reflection spectra of random multiplayer media strongly scattering and absorbing light", Quantum Electronics 31(12),p1101-1107(2001)
5. 佐藤信紘編、“生体の光学特性”、医用電子と生体工学、24, 4、pp.22-27 (1986)
6. I.V.Meglinsk,S.J.Matcher,"Computer simulation of the skin reflectance spectra", Computer Methods and Programs in Biomedicine, 70,pp.179-186 (2003)
7. <http://www.mdcosme.co.jp/skinstory/skinstory1.html>
8. www-linac.kek.jp/seminar/2004/shimadaOHP2.pdf
9. <http://www.naoru.com/kensa1.htm>
10. <http://www.geocities.co.jp/HeartLand-Suzuran/9389/kekkan/index.html>
11. <http://bme.pe.u-tokyo.ac.jp/research/vessel/vessel.html>
12. Westerhof N,et.al.Med Biol Eng Comput 2009;47:131-41.
13. Westerhof N,et.al.Circulation1980, 62:105-116

謝辞

本研究を進めるにあたって、ご多忙の中、懇切丁寧なご指導・ご協力を賜りました群馬大学工学部電気電子工学科 山越芳樹教授に深く感謝申し上げます。研究に関する貴重なご意見をくださり、サポートなどをしてくださった遠坂俊昭教授、保谷和男教授、三輪空司准教授、荻野毅技官、研究を共に行い、実験やデータ解析にご協力いただきました修士 2 年生 高橋直弘氏、修士 1 年生 中路祥彰氏、学部 4 年生 稲村昂彦氏、大島龍介氏、貴重な時間を割いて実験に協力してくださった多くの被験者の皆様に御礼申し上げます。