

氏 名	嶋田 勝斗
博士の専攻分野の名称	博士（工学）
学位記号番号	博理工甲第 685 号
学位授与年月日	平成 20 年 3 月 24 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	ヒト動脈系の圧伝搬特性の数理解析および計測法に関する研究
論文審査委員	委員長 教授 高橋 幸郎 委員 教授 小林 信一 委員 准教授 内田 秀和 委員 准教授 伊藤 和人 委員 教授 杵淵 嘉夫（東海大学）

論文の内容の要旨

論文の構成

本研究は血圧波形のモニタリング、特に術中の血圧管理に着目し、血行動態の解析および血圧モニタリングの向上を目的とする。本論文は以下の 5 章から構成される。

- 第 1 章 序論
- 第 2 章 ヒト動脈系の圧伝搬特性の数理解析
- 第 3 章 直接動脈圧測定における圧伝搬特性の評価および改善
- 第 4 章 直接動脈圧測定用小型血圧センサの開発
- 第 5 章 結論

第 1 章 序論

第 1 章では研究の背景、本論文の目的および構成について記述する。

第 2 章 ヒト動脈系の圧伝搬特性の数理解析

ヒトの血管内圧は一様ではない。ピーキング現象・スティーブニング現象、体外循環後に発現する圧較差現象により様々に変化するため、血圧波形から正確な循環系の血行動態を読み取ることが困難となる。カテーテル先端型圧力トランスデューサを用いて導出された体外循環前後の大動脈-橈骨動脈間の血圧情報より、圧較差現象に血管壁の弾性率分布が深く関与していることが明らかとなった。また血圧波形の変形が弾性率分布と動脈壁の非線形的な弾性特性との間に密接な関係があることが示唆された。第 2 章では弾性率分布を持つ血管モデルおよび電気回路シミュレーションにより脈派の伝搬について検討を行った。その結果、弾性率の増減および圧波形振幅の昇降を招くことが実証された。また、非線形血管モデルおよび非線形回路により非線形性と脈波の立ち上がりとの関連性が明らかになった。また、血管内で発生する反射波の存在とその発生機序が確認され、血圧波形の変形に影響することを明らかにした。血管の長軸方

向への弾性率分布と非線形的な弾性特性、および管内における反射波の動態が相乗、抑制し合うことにより各現象が発現すると結論する。

第3章 直接動脈圧測定における圧伝搬特性の評価および改善

第2章では血圧波形が変形するメカニズムを血管モデルによる実験的検討と電気回路シミュレーションにより実証した。しかし、経時的に変化する血圧波形が正しく計測されているかは临床上重要な課題である。直接動脈圧測定は、橈骨動脈の穿刺の代償をはらう代わりに圧波形からさまざまな循環動態を知ることができる。連続的に記録をとっていけば前の状態からの変化も知ることができる。術中のモニタリングでは最も有効な手段である。しかし、実際のモニタリングした血圧波形は、激しく振動したり、鈍って平坦化したりすることがある。第3章ではこれらの現象の原因を解明して真の血管内圧を得るための改善法を開発することを目的とする。カテーテルの圧導出系、質量(L)は血液移動による慣性、抵抗(R)は血管抵抗、弾性(C)は血管コンプライアンスからなるLCR直列回路とみなすことができ、固有周波数(f_n)と制動係数(ζ)を2次系のパラメータで一般化することができる。2次系の運動方程式より、血圧波形の波形歪みの程度を示すことができる評価法を確立し、その周波数特性との関係を明らかにした。また、波形歪みの改善策として共振現象を抑制する目的で抵抗と容量からなるメカニカルな素子(制動素子)を並列に接続することで共振現象を抑制する手法について検討した。この制動素子を用いた導出系を評価し、適正な制動を得るための制動素子のパラメータを最適化した。その結果、圧導出系の変化および内液の温度変化によって適正な制動を得るためのパラメータが変化した。このことはカテーテル毎に個別の制動素子が不可欠なこと、温度変化に対する補償の必要性が示唆された。次いで、2次系の逆問題を解くことによって、導出した血圧波形から真の血圧波形を推定する推定精度について評価した。その結果、動脈圧波形の周期や歪みの程度にかかわらず、数パーセント以内で出力波形から正確な入力原波形を合成・推定することができた。本研究によって臨床現場におけるモニタリング上の問題点の改善策を示した。

第4章 直接動脈圧測定用小型血圧センサの開発

第4章では第3章で述べた直接動脈圧測定の高精度化を目的としてカテーテル先端に挿入可能な光ファイバー式の小型血圧センサを開発した。光ファイバー式の血圧センサの特徴は小型化が可能、感電の危険性がない、他の機器への干渉がないなどのメリットがあるため医学的応用が期待されている。また、従来の血圧センサは光ファイバーとセンサの接着が難しく光ファイバーのコアとのアライメントが困難であることが問題視されていた。提案する光ファイバー式の血圧センサはスリーブ構造を有することによって光ファイバーとセンサの接着を容易にした。光ファイバー式の血圧センサの基本原理として光ファイバー側に成膜したハーフミラーとセンサ側の全反射ミラーによってファブリーペロー干渉計を構成する。入射してきた光がハーフミラーで一部反射し、透過した光が全反射で反射して二つの光に干渉が生じる。また、内圧が加わりダイヤフラムがたわむことによって反射した光に光路差が生じる。したがって、圧力に対する干渉光の変化を用いて圧力を測定する。結果として内圧に対する干渉光の変化が確認された。また、人動脈圧を計測するセンサとして十分な分解能が得られた。

第5章 結論

第5章では第2章~第4章までの結論を記述する。

論文の審査結果の要旨

学位審査論文審査委員会は、当該論文の発表会を平成 20 年度 2 月 12 日に公開で開催し、詳細な質疑を行った。その発表を含む学位論文審査の結果を以下に記す。

血管内圧（血圧）は手術中や家庭内においてバイタルサインとして用いられるパラメータの一つである。血管内圧は心臓（心室）の収縮と血管の緊張（弾性）によって生じる圧力である。血管内圧には収縮期圧と拡張期圧に分けられる。特に手術中では収縮期血圧、拡張期血圧の評価だけでなく血圧波形として連続的にモニタリングすることにより患者の状態を確認できる。血圧の計測装置は非観血的血圧測定と観血的血圧測定の二つに分類される。前者は生体外から計測する手法として主に上腕にカフを巻くことによる最高血圧と最低血圧の診断や近年では手首に取り付けるだけで連続的な血圧の測定ができるものもある。後者は生体内に挿入することによって計測する手法であり、スワンガンツカテーテル（Swan-Ganz Catheter）など体内に挿入することによって体外からでは計測できない部位の血圧波形をリアルタイムに計測することができる。血圧波形のモニタリングは患者の原因疾患に関わらず、生命維持の手段として、成分が一定の血液を一定の流量で循環させる目的で行われる治療が適切に行われているかどうかを医療従事者にフィードバックし、さらに患者の急変に際し適切にアラームを発生することが目的で行われる。いかに治療法が進歩しても治療の効果を確かめずして医療を行うことはできない。患者の訴えによって治療の効果を判定できない状況下においては血圧波形のモニタは非常に重要である。しかし、対象がヒトであるがゆえに血圧が大きく変化する場合、特に術中の血圧波形の変形においては解析しきれたとはいえない。また、血圧の計測技術は進歩しはじめたとはいえ、家庭用においては動脈硬化の指標や心臓血管年齢などの血圧診断の装置は開発されているが、臨床現場における血圧管理は過去 30 年の歴史の中で変化したとはいえない。本研究は外形的には医療への応用を目的とした人の血行動態の数理解析および血圧計測法の実用性を高める基礎的研究である。

本論文の詳細は以下の通りである。

第 1 章では研究の背景、本論文の目的および構成について記述する。

第 2 章はヒト動脈系の圧伝搬特性の数理解析について記述する。健常人の場合中枢から末梢にかけて脈圧が増加するピーキング現象、脈波の立ち上がりが急峻化するスティーピング現象が知られている。また、体外循環後はこれらの現象は逆転し、中枢から末梢にかけて脈圧が低下する圧較差現象が生じる。したがって、血圧波形から正確な循環系の血行動態を読み取ることが困難となる。カテーテル先端型圧力トランスデューサを用いて導出された体外循環前後の大動脈 - 橈骨動脈間の血圧情報より、体外循環前後では血管弾性率の漸減が確認されたことから血管壁の弾性率分布が深く関与していることが示唆された。また、動脈壁の非線形的な弾性特性との間に密接な関係があることが示唆された。一方で血管内には分岐および末梢には細動脈などがあるためインピーダンスの異なる境界面が無数に存在することになる。したがって、反射波の影響を無視することはできないことが示唆されている。これらを実証するために血管モデルを用いた実験的検討および電気回路シミュレーションにより脈派の伝搬について検討を行った。まず、弾性率分布モデルを用いて体外循環前後を模擬した。その結果、体外循環前後で中枢から末梢にかけて 19mmHg から 23mmHg に増加、55mmHg から 12mmHg へ低下が確認された。また、体外循環前において末梢にニードルバルブを接続することにより反射波を付加したことにより、20mmHg から 28mmHg に増加した結果が得られた。次

に非線形血管モデルおよび非線形回路により非線形性と脈波の立ち上がりとの関連性について検討した。その結果、体外循環後において中枢から末梢にかけて 61mmHg から 78mmHg 増加するにともない脈波の立ち上がりが 901mmHg/s から 1221mmHg/s に増加した。一方で体外循環後では脈圧は 69mmHg から 38mmHg に低下、立ち上がりは 1189mmHg/s から 634mmHg/s に低下した結果が得られた。これらの検討より各現象は以下のように説明することができる。ピーキング現象は長軸方向の弾性率分布に加えて、末梢よりの反射波が重畳することにより生じ、スティーピング現象は血管半径方向の非線形効果が強くなるため脈圧の増加に伴い立ち上がりが急峻化するのではないかと考えられる。一方、圧較差現象は長軸方向の弾性率分布が逆転するに加えて、拡張期圧（最低血圧）が低下し、動作点の低下によって半径方向の非線形効果が弱まり、さらに、末梢よりの反射波が抑制することによって脈圧が低下するのではないかと考えられる。

第3章では直接動脈圧測定の圧伝搬特性の評価および改善について記述する。前章では血圧波形が変形するメカニズムを血管モデルによる実験的検討と電気回路シミュレーションにより実証した。しかし、経時的に変化する血圧波形が正しく計測されているかは臨床上重要な課題である。直接動脈圧測定は、橈骨動脈の穿刺の代償をはらう代わりに圧波形からさまざまな循環動態を知ることができる。連続的に記録をとっていれば前の状態からの変化も知ることができる。術中のモニタリングでは最も有効な手段である。しかし、実際のモニタリングした血圧波形は、激しく振動したり、鈍って平坦化したりすることがある。本章ではこれらの現象の原因を解明して真の血管内圧を得るための改善法を開発することを目的とする。カテーテルの圧導出系、質量 (L) は血液移動による慣性、抵抗 (R) は血管抵抗、弾性 (C) は血管コンプライアンスからなる LCR 直列回路とみなすことができ、固有周波数 (fn) と制動係数 (ζ) を 2 次系のパラメータで一般化することができる。2 次系の運動方程式より、血圧波形の波形歪みの程度を示すことができる評価法を確立し、その周波数特性との関係を明らかにした。また、波形歪みの改善策として共振現象を抑制する目的で抵抗と容量からなるメカニカルな素子（制動素子）を並列に接続することで共振現象を抑制する手法について検討した。この制動素子を用いた導出系を評価し、適正な制動を得るための制動素子のパラメータを最適化した。また、最適化したパラメータを評価するために容量・抵抗を可変可能な素子を作製した。その結果、制動素子を用いることにより最大 2 倍程度周波数帯域が増加したが、一次遅れ要素を付加していることから 2 倍~3 倍程度の時間遅れが生じた。考察として制動素子は圧導出系の変化および内液の温度変化によって適正な制動を得るためのパラメータが変化した。このことはカテーテル毎に個別の制動素子が不可欠なこと、温度変化に対する補償の必要性が示唆された。次いで、2 次系の逆問題を解くことによって、導出した血圧波形から真の血圧波形を推定する推定精度について評価した。その結果、動脈圧波形の周期や歪みの程度にかかわらず、数パーセント以内で出力波形から正確な入力原波形を合成・推定することができた。本研究によって臨床現場におけるモニタリング上の問題点の改善策を示した。

第4章では第3章で記述した直接動脈圧測定の高精度化を目的としてカテーテル先端に挿入可能な光ファイバー式の小型血圧センサを開発した。光ファイバー式の血圧センサの特徴は小型化が可能、感電の危険性がない、他の機器への干渉がないなどのメリットがあるため医学的応用が期待されている。光ファイバー式の血圧センサの基本原則として光ファイバー側に成膜したハーフミラーとセンサ側の全反射ミラーによってファブリーペロー干渉計を構成する。入射してきた光がハーフミラーで一部反射し、透過した光が全反射で反射して二つの光に干渉が生じる。また、圧力が加わりダイヤフラムがたわむことによって反射した光に光路差が生じる。したがって、圧力に対する干渉光の変化を用いて圧力を測定する。従来の血圧センサは光ファイバーとセンサの接着が難しく光ファイバーのコアとのアライメントが困難であることが問題視されていた。本研究で開発した光ファイバー式の血圧センサはスリーブ構造を有することによって光ファイバーと

センサの接着を容易な構造とした。また、ダイヤフラムの変位を均一にするためにダイヤフラム中心に剛体を付加した。本研究で用いた光ファイバーはマルチモード光ファイバー、ファイバー径 $125\ \mu\text{m}$ 、コア径 $50\ \mu\text{m}$ である。また、センサの外径は $180\ \mu\text{m}$ 、全反射ミラーとなるダイヤフラムの直径は $90\ \mu\text{m}$ 、ダイヤフラムの変位を均一にするための剛体の直径は $30\ \mu\text{m}$ として設計した。このセンサ部は 3 次元微細加工技術を用いて作製し、 200mmHg の圧力変化に対して変調率 76% の干渉光の変化が確認された。

第 5 章では第 2 章～第 4 章までの結論である。

以上本論文は、ヒト動脈系の血圧測定における諸現象に関し、これらが血管壁の弾性率分布およびその非線形的な弾性特性に関連していることを、血管弾性モデルおよび電子回路モデルにより説明できることを定性および定量的に明らかにした。さらに、カテーテルによる血圧測定における周波数補償法や、光ファイバー式カテーテル用極細圧力センサを開発し、臨床における血圧計測への貢献が大である。よって本委員会は、本論文が博士（工学）の学位論文に値するものと判断し、合格と認めた。