

## 脈波信号を用いた血液粘性推定に関する研究

### A Study on Blood Viscosity Estimation Using Pulse Wave Signal

○吉田智契\*, 杉田典大\*, 阿部誠†, 吉澤誠\*\*, 三浦英和\*\*\*, 白石泰之\*\*\*, 山家智之\*\*\*

○Tomohisa Yoshida\*, Norihiro Sugita\*, Makoto Abe†,  
Makoto Yoshizawa\*\*, Hidekazu Miura\*\*\*, Tomoyuki Yamambe\*\*\*

\*東北大学大学院 工学研究科, †信州大学, \*\*東北大学 サイバーサイエンスセンター, \*\*\*  
東北大学 加齢医学研究所

\*Graduate School of Engineering Tohoku University, †Shinshu University, \*\*Cyberscience  
Center Tohoku University, \*\*\*Institute of Development, Aging and Cancer Tohoku  
University

キーワード：脈波 (pulse wave) 血液粘性 (blood viscosity), 粘弾性モデル (viscoelastic model), 非侵襲  
計測 (non-invasive measurement),

連絡先：〒980-8579 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-6-05 電子情報システム・応物系 1 号館 5 階  
東北大学サイバーサイエンスセンター 先端情報技術研究部 吉澤研究室

吉田智契, Tel.: (022)795-7130, Fax.: (022)795-7139, E-mail:

t-yoshida@yoshizawa.ecei.tohoku.ac.jp

## 1. はじめに

近年の日本においてガンを含めた生活習慣病は、死因別死亡率全体の 56 % と半数以上を占めている。また世界的に見れば、その割合及び罹患数は増加傾向にある<sup>1)</sup>。生活習慣病を未然に防ぐためには日常生活において継続的な健康管理が必要であるが、家庭で取得できる生体情報は、血圧、体重、体脂肪率などに限られている。一方、血液の粘性は生活習慣病のリスクと密接に関係しているとされている。例えば、血液粘性の増加は血栓生成のリスク上昇につながり、心疾患といった循環系疾患を引き起こす<sup>2)</sup>。また、糖質、脂質、コレステロールの増加による血漿の成分の変化が血液粘性の増加につながることが知られている<sup>2)</sup>。

血液粘性は主に血液の凝固能、血漿成分、ヘマトクリットなどから決定される<sup>3)</sup>。血液粘性を測定する手法はさまざま提案されているが、その多くが採血を必要とし<sup>4)</sup>、臨床現場での測定にしか適していないという問題がある。一方、非観血的な測定としては、超音波で血流速度を測定し粘性を推定する手法<sup>5)</sup>がある。この手法の精度は比較的高いが、超音波を利用するために大掛かりな装置を用いる必要があり、測定者についてもある程度の技術が必要であるという問題がある。また、光電容積脈波から血液粘性を推定する手法<sup>6)</sup>もある。これは血管を圧迫した時の血流変化を容積脈波で測定することで血液粘性を推定する手法であるが、コンピュータシミュレーションでの検討のみで実験による検

証は行われていない。したがって、従来の血液粘性測定は家庭での利用には適していない。本研究では、日常的な健康管理の指標として血液粘性を扱うために、測定が容易で非観血的な血液粘性の推定方法を確立することを目標とする。この目標に対し、本研究では手軽に測定が可能な脈波に着目した。脈波は連続血圧計で得られる圧脈波や、光電容積脈波計で得られる容積脈波などがある。脈波は非侵襲に測定が可能であり、とりわけ容積脈波は非常に安価で拘束感の少ない測定が可能である。Weiら<sup>7)</sup>は、動脈壁の粘弾性モデルを用い、モデルの弾性定数を算出することで動脈壁の弾性評価を行っている。本研究ではこの粘弾性モデルを応用して、脈波信号から血液粘性を反映する指標の算出を行うことを考えた。

## 2. 血液粘性推定法の原理

### 2.1 圧脈波伝搬時における動脈壁の運動方程式

本章で提案する血液粘性の推定法はWangらの先行研究<sup>8, 9)</sup>に基づいている。この先行研究ではFig. 1に示すような微小動脈壁片に関する運動方程式を立て、これを質点の粘弾性のモデルに見立てる手法を取る。時刻 $t$ での動脈の任意の位置 $Z$ における血圧脈波 $P(Z, t)$ を使って、運動方程式は式(1)で示される。

$$m \frac{d^2 P(Z, t)}{dt^2} + r \frac{dP(Z, t)}{dt} + e \cdot P(Z, t) = -V_\infty^2 \frac{d^2 P(Z, t)}{dZ^2} \quad (1)$$

ここで、 $m$ は動脈壁の質量、 $r$ は粘性定数、 $e$ は弾性定数、 $V_\infty^2$ は血管のずり速度に係る係数である。最左項から順に動脈壁の慣性、血圧脈波由来で発生する動脈壁の抵抗力、復元力、ずり応力で構成されている。動脈の走行方向に対して任意のある点に関して考える。式(1)の右辺はまとめて $F(t)$ とおけば、式(1)は下記のように表せる。

に表せる。

$$m \frac{d^2 P(t)}{dt^2} + r \frac{dP(t)}{dt} + e \cdot P(t) = F(t) \quad (2)$$

式(2)は $P(t)$ を血管運動の変位 $x(t)$ として考えることで、Fig. 2で示すような質量 $m$ のばねとダンパの粘弾性モデルとみなすことができ、 $m$ で規格化すれば下記の式が得られる。

$$\frac{d^2 x(t)}{dt^2} + r_m \frac{dx(t)}{dt} + e_m \cdot x(t) = F(t) \quad (3)$$

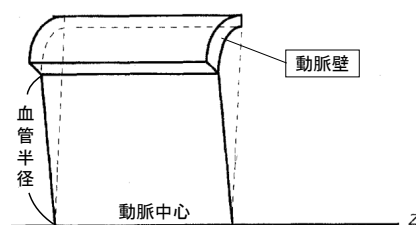


Fig. 1 微小動脈壁

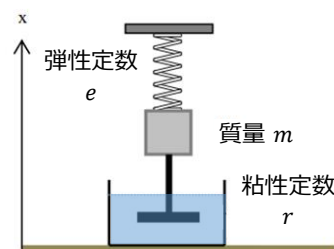


Fig. 2 ばねとダンパを用いた血管壁の運動モデル

### 2.2 粘性定数と血液粘性の関係

2.1節で述べた粘弾性モデルの粘性定数 $r_m$ は式(4)で定義される。

$$r_m = \frac{R}{\rho_w \cdot h + \rho_f \cdot h_f} \quad (4)$$

ここで、 $\rho_w$  と  $\rho_f$  はそれぞれ動脈壁および動脈壁に付着する血液の密度、 $h$  と  $h_f$  はそれぞれ動脈壁の厚さおよび付着血液の厚さである。そして、 $R$  は動脈壁と付着血液の合成粘性であり、血液の粘性情報が含まれていることから、本手法では粘性定数  $r_m$  を血液の粘性推定に利用する。式 (4) からわかるように、粘性定数は単純な血液粘性の成分ではなく、動脈壁の粘性および動脈壁と血液の厚さ、密度に依存するが、同一の被験体においては動脈壁の粘性の変化は小さく、厚みや密度もほとんど変化しないと考えられるため、 $r_m$  は少なくとも同一の被験者に対しては相対的な血液粘性変化を反映する指標として利用できる可能性がある。

### 2.3 弾性定数と粘性定数の算出

脈波 1 拍における変位  $x(t)$  の変化を Fig. 3 に示す。提案手法では測定した圧脈波の測定値を  $x(t)$  に代入していくが、ここではばねとダンパのモデルであるという考え方から、圧脈波の収縮期における勾配最大点をばねの自然長すなわち変位  $x(t)$  の原点と定める。脈波のピークに注目すると、血管の走行方向にある動脈壁同士のずれ応力は打ち消し合うことから  $F(t)$  はほぼ 0 と近似できる<sup>7)</sup>。さらに、2 式左辺第 2 項の  $\frac{dx(t)}{dt}$  はピークにおいて常に 0 である。したがってピークの時刻  $t_p$  を用いて、弾性定数  $e_m$  は以下の式で表される。

$$e_m = -\frac{\frac{d^2x(t_p)}{dt^2}}{x(t_p)} \quad (5)$$

先行研究で Wei らは、この粘弾性モデルにおける弾性定数  $e_m$  が血管弾性を表すという仮説を立て、検証をおこなった<sup>7)</sup>。本研究ではこの手法を発展させ、粘性定数  $r_m$  に注目した。弾性定数の算出と同様にピークの時刻  $t_p$  を用いて、粘性定数  $r_m$  は以下で表される。

$$r_m = \frac{-e_m x(t_p) - \frac{d^2x(t_p)}{dt^2}}{\frac{dx(t_p)}{dt}} \quad (6)$$

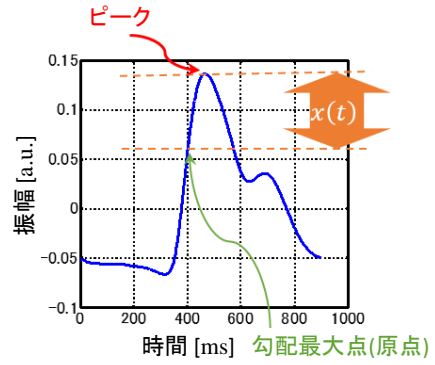


Fig. 3 脈波 1 拍における変位  $x(t)$  の変化

上式は、時刻  $t_p$  において分子及び分母が 0 となる不定形である。したがってロピタルの定理より、式 (6) の分子及び分母をそれぞれ微分し、 $\frac{dx(t_p)}{dt} = 0$  を考慮すると粘性定数  $r_m$  は以下の式で求まる。

$$r_m \approx \frac{-\frac{d^3x(t_p)}{dt^3}}{\frac{d^2x(t_p)}{dt^2}} \quad (7)$$

粘性定数  $r_m$  は、脈波 1 拍ごとに算出を行った。

## 3. ヤギを用いた血液粘性低下実験

### 3.1 実験方法

第 2 章で示した粘性定数をヤギの血圧脈波から算出し、ヘマトクリットとの相関を検証する動物実験を行った。その実験プロトコルを以下に述べる。

Fig. 4 で示すようにラクテックという電解質溶液をヤギの血中に少しずつ加え、血液の粘性を強制的に減少させた時の血圧脈波を測定した。このときラクテックを一定量注入する毎に、採血した血液を遠心分離器にかけヘマトクリットを計測した。ヤギに対して麻酔導入および開頸を行い、圧力カテーテルを頸動脈に取り付け測定を行った。ヤギは体重 25.7 kg、雌の仔ヤギであり、血圧脈波はマルチシステムデータレコー

ダ (TEAC 社製, LX-10) でサンプリング周波数 1 kHz で記録した。

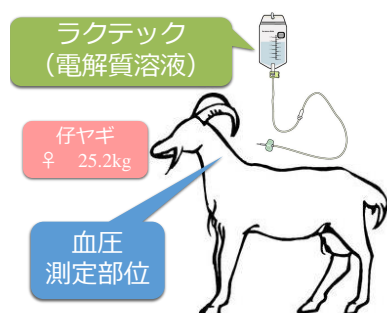


Fig. 4 実験で使用したヤギの計測位置の概略

### 3.2 結果と考察

測定したヤギの血圧脈波から算出した粘性定数  $r_m$  をヘマトクリット毎に5点ずつプロットしたものを Fig. 5 に示す。ヘマトクリットと粘性定数  $r_m$  の相関係数を算出したところ、 $r = 0.66$  の正の相関を持つことがわかった。

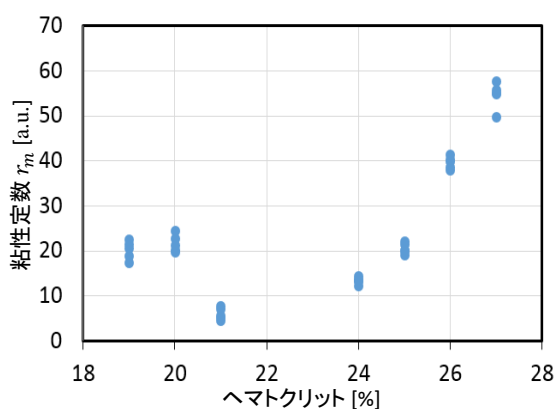


Fig. 5 ヤギの血圧脈波から算出した粘性定数  $r_m$  とヘマトクリットの関係

既知の血液の粘性とヘマトクリットの関係と比較すると、プロットの概形は動物にかかわらず同様であるから、ヘマトクリットと粘性定数  $r_m$  が正の相関かつ高次関数的関係を持つ。従っ

て頸動脈血圧から算出した粘性指標  $r_m$  は、ある程度粘性を反映していると考えられる。

以上の結果から頸動脈の血圧脈波から算出した粘性定数  $r_m$  が血液の粘性を表す可能性が示唆された。しかし、定数が1例であることから、今後データを増やすがある。また、今回の実験ではヒトではなくヤギを対象としていること、動物実験は血圧・心拍数・体温などの粘性以外の統制が難しいことなどの課題がある。

## 4. 模擬実験装置を用いた実験

第3章の動物実験での問題点である個体差による再現性の低さや、体温や心拍数といった血液粘性以外の要素の統制の難しさを踏まえ模擬実験装置による実験を行った。これは血管に見立てて構築された模擬的な水路を用いることによって、推定精度の評価を行う方法である。模擬実験装置を用いることで、様々な状態を高い再現性によって作り出すことができ、血液粘性などの生理学的状態も容易にコントロールできる。したがって、本研究では廣橋<sup>11)</sup>の先行研究を参考に、任意の圧脈波を再現できる模擬実験装置を構築し、血液粘性を変化させた圧脈波を発生させることで提案手法の精度を評価する実験を行った。

### 4.1 模擬実験装置におけるシステム構成

動脈壁の運動方程式に基づく血液粘性推定法の精度評価に用いた模擬実験装置の測定構成の概略を Fig. 6 に、構成した模擬実験装置の外観を Fig. 7 に示す。圧力生成ユニットにより模擬血管内部に圧力を伝播させる。模擬血管は全長 700 mm で、終端をクランプして流れのない実験系としている。今回模擬血管として、外径 5 mm、内径 4 mm、ヤング率約 2.5 MPa のシリコンゴムチューブを使用した。

リザーバ側から 700 mm の模擬血管の位置に管内圧計測点を取り、管内圧測定点で設置する

測定装置は血圧トランスジューサー（NEC 社製，ポリグラフ 360）とした。

20%，35%，50%，65%の濃度のグリセリン水溶液を用いてモック内の液体の粘性を変化させる。測定は16-bit A/Dコンバーター（BIOPAC社製，MP150）を用いて，サンプリング周波数1 kHzで1分間記録を行った。

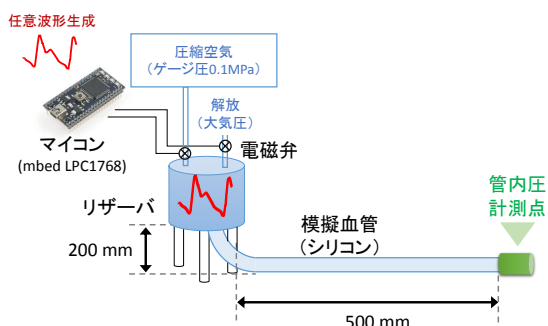


Fig. 6 模擬実験装置の計測構成の概略

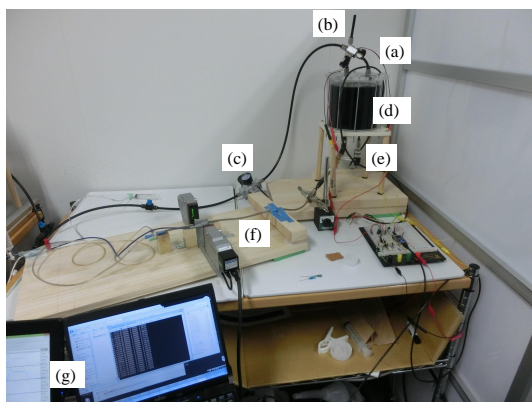


Fig. 7 模擬実験装置の外観。(a) 陽圧側電磁弁，(b) 大気側電磁弁，(c) 陽圧レギュレータ，(d) リザーバ，(e) 圧力センサ，(f) シリコンゴムチューブ，(g) モニタリング用 PC

## 4.2 圧力生成ユニット

圧力生成ユニットの構造を Fig. 8 に示す。図のように，圧力生成ユニットには内部の圧力を

計測するための圧力センサ（コパル社製，PA-750-102R-R1）が搭載されている。任意の圧脈波を再現するためにコントローラに与える数値を再現目標圧  $r(t)$  と定義する。コントローラは与えられた再現目標圧  $r(t)$  と圧力センサ値  $y(t)$  が一致するように，コンプレッサおよび大気に接続された電磁弁の開度を調整する。圧力生成ユニットを構成する電磁弁として比例制御電磁弁（SMC 社製，PVQ33-5G-23-01F）を使用し，コンプレッサ側の圧力はフィルタレギュレータ（MonotaRO 社製，FR-02）によってゲージ圧 0.1 MPa で一定になるように調整を行った。圧力生成ユニットの機械部品の設計は，コンピュータ支援設計ソフトウェアである Autodesk 社の AutoCAD を用いて行った。機械部品は，設計した数値データに基づき，ABS 樹脂材およびアクリル樹脂材を NC フライス盤を用いて加工し，製作した。また，圧力生成ユニットの密閉性を高めるため，シリコンを整形してシール材を製作することで，圧力生成ユニット内部と外部のシーリングを行った。

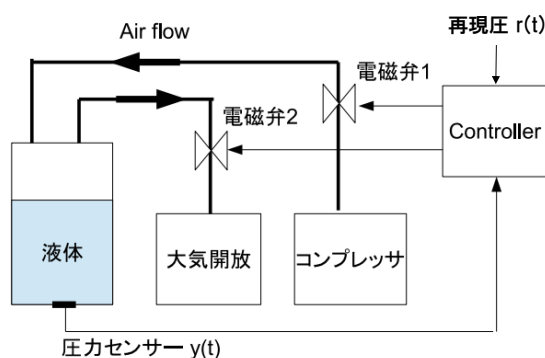


Fig. 8 圧力生成ユニットの構成図

## 4.3 コントローラ

本研究では，模擬実験装置の圧力生成ユニットの出力圧を制御するため，自作のコントローラを開発した。本コントローラには，CPU とし

て ARM の Cortex-M3 を搭載したマイクロコントローラ (NXP-Semiconductors, LPC1768) を使用した。各電磁弁の開度は、スイッチング素子である FET(International Rectier 社製, IRFZ24NPBF) によって、パルス幅変調を用いることによって調整される。リファレンス圧力は、本マイクロコントローラに内蔵されているフラッシュメモリ上のファイルシステムに csv ファイルとして格納することで設定できる。本研究では、リファレンスとなる圧力波形として、ヒトの指尖で測定された血圧データや適宜作成した時系列信号を用いた。また、このコントローラのソフトウェアは、C++言語を用いて開発を行い、開発環境としては LPCXpresso を用いた。

#### 4.4 模擬実験で発生させる圧波形

体動などの少ない理想的な環境で測定される圧脈波を模擬実験装置で実現させるため、実現目標圧として、Fig. 9 に示すような健常な男性 (22 歳) の安静時の血圧脈波 18 秒 18 拍の信号を用いた。用いた信号は連続血圧計 (Finapres Medical Systems 社製, Portapres) を用いて左手中指の血圧をサンプリング周波数 1 kHz で記録されたものを利用した。制御周波数は 100 Hz, マイコンのメモリの限界値である 18 秒間分の信号をループさせ、1 分間のデータを取得した。

#### 4.5 結果と考察

模擬実験装置を使用し、グリセリン濃度 65 % でヒトの安静時血圧脈波を再現した時に観測された模擬血管内圧を Fig. 10 に示す。模擬血管内圧は Fig. 9 の再現させようとしている圧信号と比べて振動的であり、オーバーシュートが発生していることが分かる。

各グリセリン濃度毎に 18 拍の脈波それぞれについて粘性定数  $r_m$  を計算した結果した結果を Fig. 11 に示す。グリセリン濃度と粘性定数とが

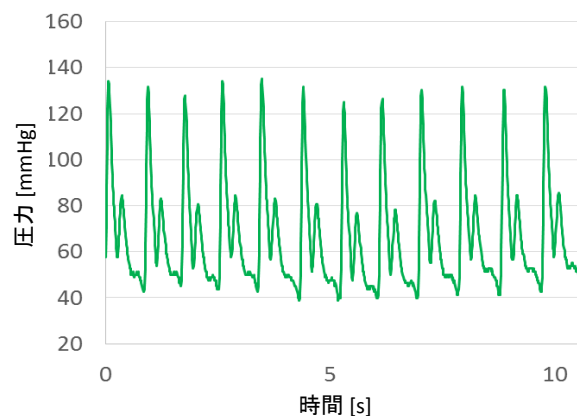


Fig. 9 模擬実験装置で用いた健常男性 (22 歳) の安静時血圧脈波

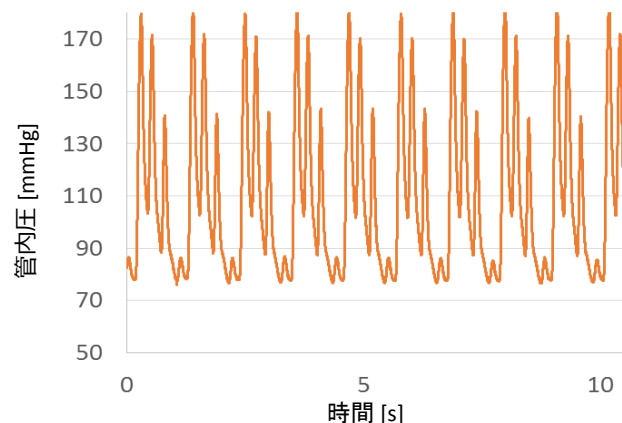


Fig. 10 グリセリン濃度 65 % におけるヒト安静時血圧脈波再現時の模擬血管内圧

比例関係にあるという結果にはならなかったが、グリセリン濃度と粘性の真値の関係<sup>12)</sup>と比較すると、30 % 以上の比較的高いグリセリン濃度においてはグリセリン濃度と粘性は指数関数的な関係にあることが分かっており、今回の結果はこれに類似しているといえる。一方、算出した粘性定数がすべて負値をとった。この原因として、局所的な値しか使っていないために、脈波の僅かな波形の歪みが影響した可能性が示唆された。次に、グリセリン濃度毎に 18 拍の脈波それぞれについて弾性定数  $e_m$  をプロットした結果を Fig. 12 に示す。Fig. 11 の粘性定数  $r_m$

と同様に粘性の変化によって弾性定数  $e_m$  の変化が見られた。弾性定数は血管弾性を表すと考えられるため、今回の実験では理論的に一定値を取ることが予想された。弾性定数が変動した要因としては、圧脈波のバイアス成分の違いや伝搬速度など粘性以外のものが影響している可能性も考えられる。今後は弾性定数を一定に制御した実験系の検討や波形全体の特徴を用いた粘性推定の手法の検討が必要だと思われる。

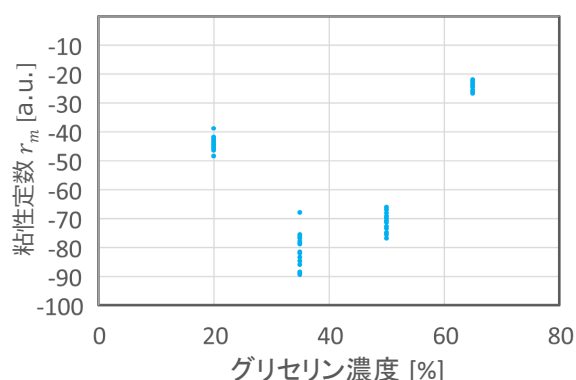


Fig. 11 グリセリン濃度毎の粘性定数  $r_m$

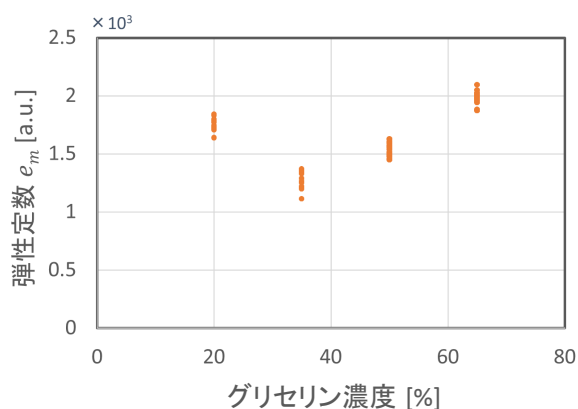


Fig. 12 グリセリン濃度毎の弾性定数  $e_m$

## 5. おわりに

本研究では、血液粘性を日常的な健康管理の指標として利用することを目標に掲げ、圧脈波が動脈壁に作用して起こる動脈壁の動態を記述した運動方程式から、脈波を用いて血液の粘性を推定する手法を提案し、提案手法の有効性を評価する実験を行った。動物実験及び模擬実験の結果から、比較的粘性の高い領域では提案する粘性定数との相関が確認された。一方、模擬実験装置による実験からは粘性定数が負値となった。この結果から、波形の僅かな歪みが推定に影響してしまっている可能性が示唆された。本研究で得られた結果に基づき、今後は、粘性係数が負にならないように模擬実験装置の改良を行う必要がある。また、今回は管内液体の流れのない条件での実験であったため、実際の循環系に近づけるため流れのある装置で実験を行うことが課題となる。

## 参考文献

- 1) 厚生労働省, 2012 年人口統計
- 2) Jeong SK: Cardiovascular risks of anemia correction with erythrocyte stimulating agents: should blood viscosity be monitored for risk assessment, *Cardiovascular Drugs and Therapy*, **24**-2, 151/160 (2010)
- 3) Baskurt OK, Hardeman M, Rampling MW, Meiselman HJ: *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*, IOS Press (2007)
- 4) 菅原 基晃, 前田 信治: 血液のレオロジーと血流, コロナ社 (2003)
- 5) Flaud P: Blood viscosity measurement: an integral method using Doppler ultrasonic profiles, *EDP Sciences*, **32**-3, 213/221 (2005)
- 6) 高橋 直弘: 加圧光センサによる上腕部駆血解除前後の微小循環評価, 群馬大学修士学位論文 (2012)
- 7) Wei CC: Developing an Effective Arterial Stiffness Monitoring System Using the Spring Constant Method and Photoplethysmography. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, **60**-1, 151/154 (2013)

- 8) Wang YY, Chang CC, Chen JC, Hsiu H, Wang WK: Pressure wave propagation in arteries, A model with radial dilation for simulating the behavior of a real artery, IEEE Eng. Med. Biol. Mag., **16**,51/56 (1997)
- 9) Wang YY, Lia WC, Hsiu H, Jan MY, Wang WK: Effect of Length on the Fundamental Resonance Frequency of Arterial Models having Radial Dilatation, IEEE Transactions on Biomedical Engineering, **47-3**, 313/318 (2000)
- 10) 谷下 一夫, 山口 隆美: 生物流体力学, 朝倉書店 (2012)
- 11) 廣橋義寛: 補助人工心臓の自己心拍推定と制御に関する研究, 東北大学修士学位論文 (2015)
- 12) N.E. Dorsey: Viscosity of water taken from Properties of Ordinary Water-Substance, New York, 184 (1940)