

対数線形化末梢血管粘弾性インデックスの提案と交感神経遮断術への応用

平野 博大*・堀内 徹也*・平野 陽豊*・栗田 雄一*

鵜川 貞二**・中村 隆治***・佐伯 昇***

吉栖 正生***・河本 昌志***・辻 敏夫*

A Log-linearized Peripheral Arterial Viscoelastic Index and Its Application to Endoscopic Thoracic Sympathectomy

Hiroki HIRANO*, Tetsuya HORIUCHI*, Harutoyo HIRANO*, Yuichi KURITA*,

Teiji UKAWA**, Ryuji NAKAMURA***, Noboru SAEKI***,

Masao YOSHIZUMI***, Masashi KAWAMOTO*** and Toshio TSUJI*

This paper proposes a novel technique to monitor peripheral vascular conditions by using biological signals, such as electrocardiogram, arterial pressure, and pulse oximetric plethysmogram. A second-order log-linearized model (called the log-linearized peripheral arterial viscoelastic model) is used to describe the nonlinear viscoelastic relationship between the blood pressure waveform and the transillumination plethysmographic waveform. The proposed index is able to estimate the changes of stiffness of peripheral arterial wall induced by sympathetic nervous activity, and the validity of the proposed method is then discussed by monitoring peripheral vascular conditions during arm position tests and during endoscopic thoracic sympathectomies (ETSs). As results of the arm position tests, the stiffness was arm position-independent (Up: 4.0 [%], Down: 5.5 [%]). Then, as results of the ETSs, the variation of the stiffness was significantly changed between before and during the ETS procedure ($p < 0.01$), and between during and after the ETS procedure ($p < 0.01$). The above experimental results clearly show that the proposed method can assess changes in the sympathetic nervous activity during ETSs.

Key Words: arterial wall, plethysmogram, mechanical impedance, endoscopic thoracic sympathectomy

1. はじめに

多汗症は、交感神経亢進による体温上昇とは関係なく汗が過剰に放出される疾患であり、発汗は手、脚、腋の下など汗腺が比較的集中している箇所に見られる。なかでも手掌や足底の汗腺から多量に発汗する手掌多汗症、足蹠多汗症は生活上、苦痛に感じることが多く、日常生活に支障をきたす重度な患者は国内で約 80 万人にのぼるとされている¹⁾。

多汗症治療はまず塩化アルミニウムの外用や皮膚表面への通電など皮膚科的治療が行なわれるが、効果が見られない重症者に対し胸腔鏡下交感神経遮断術が適用されることがある²⁾。

胸腔鏡下交感神経遮断術とは、過剰発汗の原因となる交感神経を遮断するために胸部の背骨の横に存在する交感神経幹と呼ばれる神経線維束を遮断する手術のことである³⁾。手術成績は術後数週間後の発汗症状をみることで評価されるが、不十分な交感神経遮断で追加手術をしなくてはならないケースもあるため、遮断部より遠心側に存在する末梢部の交感神経活動変化を手術中に定量評価できれば交感神経遮断の成否判定に有用であると考えられる。

胸腔鏡下交感神経遮断術における交感神経状態の評価法として、心拍変動解析法⁴⁾や血管壁インピーダンスモデル推定法⁵⁾があげられる。たとえば、白浜らは手術 2, 3 日前と 2 日後の 24 時間心電図記録から心拍変動解析⁴⁾を行ない、LF 成分 (低周波: 0.04~0.15 Hz) と HF 成分 (高周波: 0.15~0.40 Hz) を用いて、LF/HF を交感神経機能の指標として、HF 成分および総心拍数を副交感神経機能の指標として胸腔鏡下交感神経遮断術を評価した⁶⁾。しかしながら、この方法は手術の数日前後の比較を行なっているため、手術中に手術成績を評価することは困難である。また、LF 成分は急激な交感神経活動変化を捉えられず、手術中にリアルタイムで神経遮断を確認することは原理的に不可能である。

* 広島大学大学院工学研究科 東広島市鏡山 1-4-1

** 日本光電工業(株) 東京都新宿区西落合 1-31-4

*** 広島大学大学院医歯薬保健学研究院 広島市南区霞 1-2-3

* Graduate School of Engineering, Hiroshima Univ., 1-4-1 Kagamiyama, Higashihiroshima

** Nihon Kohden Corporation, 1-31-4 Nishiochiai, Shinjuku-ku, Tokyo

*** Institute of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima Univ., 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima

(Received January 31, 2012)

(Revised June 18, 2012)

一方で、細動脈を含めた末梢血管は主に交感神経により調節され、外部からの刺激などに応じて収縮、弛緩などの急性的な反応を顕著に表わすことが知られている⁷⁾。そこで、坂根らは末梢血管壁の力学特性を機械インピーダンスの剛性、粘性、慣性を用いて表現するモデルを提案し、胸腔鏡下交感神経遮断術に対する末梢血管の機械インピーダンスモニタリングを行なった⁵⁾。しかし、血管内圧と血管径の関係は非線形特性を示すことが実験的に確認されており^{8),9)}、血管内圧と血管径の関係を線形と仮定している坂根らのモデルでは、推定したインピーダンスパラメータが血管内圧変動に依存して変化するため、胸腔鏡下交感神経遮断術の交感神経活動変化のみを評価することが困難であるという問題点が残されていた。

そこで、本研究では胸腔鏡下交感神経遮断術を対象とし、末梢血管系の血管内圧と血管径の非線形特性を考慮した血管力学近似モデルを導出することにより、対数線形化末梢血管粘弾性インデックスを提案する。本論文では、提案するインデックスについて説明するとともに、提案インデックスの妥当性検証実験とその結果について報告する。

2. 対数線形化末梢血管粘弾性インデックス

2.1 末梢血管系の力学特性

Fig. 1 (a) に坂根ら⁵⁾が対象とした末梢血管系の力学特性の模式図を示す。坂根らは胸腔鏡下交感神経遮断術中の交感神経活動の変化をモニタリングするため、手首から指尖間に存在する動脈や細動脈が多数集積した血管系のインピーダンス特性を手首の橈骨動脈血圧と指尖の光電脈波を用いて次式のようにモデル化した。

$$dP_b(t) = \tilde{M}d\dot{P}_l(t) + \tilde{B}d\dot{P}_l(t) + \tilde{K}dP_l(t) \quad (1)$$

ただし、 $dP_b(t) = P_b(t) - P_b(t_0)$ 、 $dP_l(t) = P_l(t) - P_l(t_0)$ 、 $d\dot{P}_l(t) = \dot{P}_l(t) - \dot{P}_l(t_0)$ 、 $d\ddot{P}_l(t) = \ddot{P}_l(t) - \ddot{P}_l(t_0)$ で、 $P_b(t)$ 、 $P_l(t)$ 、 $\dot{P}_l(t)$ 、 $\ddot{P}_l(t)$ はそれぞれ時刻 t における動脈血圧、光電脈波、光電脈波速度、光電脈波加速度を、 t_0 は心周期の任意の時相（たとえば R 波タイミング）を基準とした時刻を表わす。また、 \tilde{M} 、 \tilde{B} 、 \tilde{K} はそれぞれ慣性、粘性、剛性である。坂根らはこの剛性 \tilde{K} の変化が交感神経遮断術中の交感神経活動の変化をよく反映していることを明らかにし、術中の交感神経活動のモニタリングにこの剛性 \tilde{K} をインデックスとして用いることを提案した。しかしながら、拍出量増加に伴う血圧上昇など、交感神経活動に関与しないイベントが原因で血圧変動が生じた場合においても剛性 \tilde{K} が変化することがあり、血圧変動に影響されないインデックスが必要とされていた。

一方、大動脈においては血圧と血管径の関係が非線形特性を示すことが実験的に確認されている^{8),9)}。たとえば、摘出されたイヌの大動脈で確認されている応力-ひずみ関係は非線形であり (Fig. 1 (b))、剛性に相当する応力-ひずみ曲線の傾きは応力に依存して変化する⁹⁾。Fig. 1 (a) の末梢血管系にも動脈や細動脈が含まれているため、末梢血管系特有の

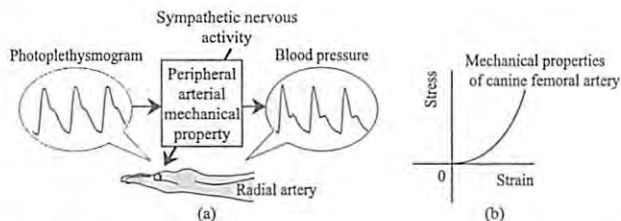


Fig. 1 Peripheral arterial mechanical properties. (a) Arterial wall impedance model. (b) Schematic diagram of a stress-strain curve of canine femoral artery

力学特性に加えて、このような動脈血管が有する非線形性を考慮する必要があると考えられる。

以上より、交感神経遮断術中の血管力学特性を定量的に評価するためには、(i) 血管壁が有する力学特性を剛性、粘性、慣性というインピーダンスパラメータで定量的に評価可能であることに加えて、(ii) 血管径と血管内圧間の非線形性など交感神経由来以外の影響を考慮した剛性値の推定が可能であること、(iii) 静脈の影響や細動脈の集積といった末梢特有の特性を表現可能であること、という3つの条件を満足するモデルが必要である。本論文ではこれらの3つの条件を満足する新たな末梢血管力学モデルを考案し、交感神経遮断術中の交感神経活動のモニタリングを行なうためのインデックスを提案する。

2.2 末梢血管系のモデル化

本論文では、末梢部の交感神経（以後、交感神経と表記）の活動を評価することを目的とし、血管内圧依存を考慮した末梢血管壁の力学特性を機械インピーダンスを用いてモデル化する。Fig. 2 に提案する末梢血管壁のインピーダンスモデルを示す。ここでは血管壁の任意の径方向における特性のみを考え、血管壁の径方向に加わる力と血管壁の変化から血管壁の力学特性を以下のように表現する。

$$F(t) = F_\mu(t) + F_\eta(t) + F_\beta(t) \\ \approx \tilde{\mu}\ddot{r}(t) + \tilde{\eta}\dot{r}(t) + \tilde{F}_\beta(r(t)) \quad (2)$$

ただし、 $F(t)$ 、 $F_\mu(t)$ 、 $F_\eta(t)$ および $F_\beta(t)$ はそれぞれ任意時刻 t における血管壁の法線方向に作用する力、慣性に起因する力、粘性に起因する力および剛性に起因する力で、 $\tilde{\mu}$ 、 $\tilde{\eta}$ は血管壁の慣性、粘性を表わす。 $r(t)$ 、 $\dot{r}(t)$ および $\ddot{r}(t)$ はそれぞれ任意時刻 t における血管径、径速度および径加速度である。血管壁の剛性に起因する力は、血管径に関する非線形性を考慮するため、 $\tilde{F}_\beta(r(t))$ と表現する。

従来から、血圧と血管径の関係は実験的によく調べられており、長澤らは *in vitro* でイヌの大動脈を用いて、血管内圧と血管外径の関係を計測した。摘出したイヌの大動脈では、内圧-外径曲線は 60~180 mmHg の生理的圧範囲では伸展性が認められ、血管内圧の基準内圧に対する比の対数値と、基準内圧時の血管径に対する各内圧時の血管径の比の関係が線形的であることを示した。しかしながら、ノルエピネフリンを用いて血管平滑筋を活性化すると内圧がある圧力を下回る

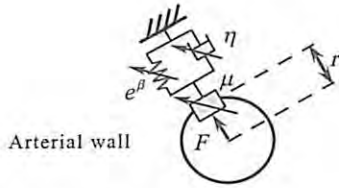


Fig. 2 Mechanical impedance model of peripheral arterial wall

ときに内圧増加に伴う外径変化が非常に小さく、著しく stiff な様相を呈することも確認された⁹⁾。そこで本論文では、対象部位は異なるが血圧と血管径の動脈壁力学特性の非線形性を参考に、末梢部における多数の細動脈を対象としている点を考慮して自然対数化した血管壁の剛性に起因する力を次式で表現する。

$$\ln\{\tilde{F}_{\beta}(r(t))\} = \tilde{\beta}(r(t) - r_0) + F_{\beta_0} + F_{\beta_{nl}}(r(t)) \quad (3)$$

ただし、 $\tilde{\beta}$ は自然対数化した力に関する血管壁の剛性で、 $r(t) - r_0 = dr(t)$ は血管径変化、 r_0 は平衡点、 F_{β_0} は定数である。また、 $F_{\beta_{nl}}(r(t))$ は血管内圧がある圧力より低下したときに発生する自然対数化しても線形とまらない剛性に起因する力成分を表わす。(3) 式の両辺に指数をとり、(2) 式に代入すると血管壁のインピーダンス特性は以下のように表現できる。

$$F(t) \approx \tilde{\mu}\ddot{r}(t) + \tilde{\eta}\dot{r}(t) + \exp\{\tilde{\beta}dr(t) + F_{\beta_0} + F_{\beta_{nl}}(r(t))\} \quad (4)$$

(4) 式に含まれる血管壁のインピーダンスパラメータを推定するためには、まず、血管の法線方向に作用する力 $F(t)$ 、血管径変化 $dr(t)$ を計測する必要がある。ここで、簡単のため単位面積当たりに議論を限定すると、動脈内部の法線方向に作用する力 $F(t)$ は動脈血圧 $P_b(t)$ と等しいと考えることができる。

$$P_b(t) = F(t) \quad (5)$$

一方、血管径変化 $dr(t)$ は、生体内で直接計測することは困難であることからパルスオキシメータより得られる光電脈波を用いて近似する。光電脈波とは、指などの比較的薄い部位に光を当てて、透過した光の強さを記録し、得られる波形のことである¹⁰⁾。パルスオキシメータから得られる波形は、光を当てた面を透過した光の変化を計測していることから光電容積脈波とも呼ばれているが、光が当たっている面は常に一定なので、光電脈波は光が透過する方向の血管径変化を捉えていると考えることができ¹¹⁾、次式のように近似できる(付録参照)。

$$P_l(t) = k_p dr(t) + P_{l0} \quad (6)$$

ただし、 $P_l(t)$ は光電脈波、 k_p は比例定数、 P_{l0} はオフセットを表わす定数である。(5)、(6) 式より、(4) 式を整理すると

$$P_b(t) = \mu\ddot{P}_l(t) + \eta\dot{P}_l(t) + \exp\{\beta P_l(t) + P_{b\beta_0} + P_{b\beta_{nl}}(P_l(t))\} \quad (7)$$

を得る。ただし、

$$\mu = \frac{\tilde{\mu}}{k_p}, \quad \eta = \frac{\tilde{\eta}}{k_p}, \quad \beta = \frac{\tilde{\beta}}{k_p}, \quad P_{b\beta_0} = F_{\beta_0} - \frac{\tilde{\beta}P_{l0}}{k_p}$$

で、

$$P_{b\beta_{nl}}(P_l(t)) = F_{\beta_{nl}}(r(t))$$

は血管内圧が低下したときに発生する自然対数化しても線形化できない血圧成分を表わす。ここで、 μ 、 η 、 β はそれぞれ血管壁の慣性、粘性、剛性を表現している。(7) 式が本論文で考案した対数線形化末梢血管粘弾性モデルであり、インピーダンスパラメータ慣性 μ 、粘性 η 、剛性 β を用いて末梢血管壁力学特性を近似的に表現することができる。

2.3 対数線形化末梢血管粘弾性インデックス推定法

2.2 節で提案したインピーダンスパラメータ慣性 μ 、粘性 η 、剛性 β を推定する。(7) 式は血管剛性に起因する血圧成分(以下、剛性血圧成分)において、自然対数化しても線形とまらない成分 $P_{b\beta_{nl}}(P_l(t))$ が存在するため、3つのインピーダンスパラメータ μ 、 η 、 β を同時に推定することは困難である。そこで、各パラメータを2段階の推定法により推定を行なう。以下に、提案するインピーダンス推定アルゴリズムについて説明する。

2.3.1 慣性 μ 、粘性 η の推定

(7) 式の剛性血圧成分に関して $P_l(t) = 0$ まわりでマクローリン展開を行ない二次以上の高次項を十分に小さいと仮定して無視すると、

$$\exp\{\beta P_l(t) + P_{b\beta_0} + P_{b\beta_{nl}}(P_l(t))\} \approx \exp\{P_{b\beta_0} + P_{b\beta_{nl}}(0)\} + \beta_A P_l(t) \quad (8)$$

と近似できる。ただし、

$$\beta_A = C_1 \exp\{P_{b\beta_0} + P_{b\beta_{nl}}(0)\} \\ C_1 = \beta + \left. \frac{dP_{b\beta_{nl}}(P_l(t))}{dP_l(t)} \right|_{P_l(t)=0}$$

である。このとき、(7) 式は以下のように近似できる。

$$P_b(t) \approx \mu\ddot{P}_l(t) + \eta\dot{P}_l(t) + \exp\{P_{b\beta_0} + P_{b\beta_{nl}}(0)\} + \beta_A P_l(t) \quad (9)$$

心周期の任意の時相(たとえば R 波タイミング)を基準とした時刻を t_0 とすると、任意時刻 t における血管の動特性は(9) 式より

$$dP_b(t) = \mu d\ddot{P}_l(t) + \eta d\dot{P}_l(t) + \beta_A dP_l(t) \quad (10)$$

と記述できる。ただし、 $dP_b(t) = P_b(t) - P_b(t_0)$ 、 $d\ddot{P}_l(t) = \ddot{P}_l(t) - \ddot{P}_l(t_0)$ 、 $d\dot{P}_l(t) = \dot{P}_l(t) - \dot{P}_l(t_0)$ 、 $dP_l(t) = P_l(t) - P_l(t_0)$ である。(10) 式を用いて、心拍一拍ごとに最小二乗法

によるフィッティングを行なうことで μ , η , β_A が推定できる。ここで, β_A は剛性特性の近似値を表す。

2.3.2 剛性 β の推定

(10) 式から推定された慣性 μ , 粘性 η を (7) 式に代入し, 剛性血圧成分とそれ以外の成分で整理すると,

$$\exp \{ \beta P_I(t) + P_{b\beta_0} + P_{b\beta_{nl}}(P_I(t)) \} = P_b(t) - \mu \ddot{P}_I(t) - \eta \dot{P}_I(t) \quad (11)$$

となる。ここで, (11) 式に対して両辺に自然対数をとると

$$\beta P_I(t) + P_{b\beta_0} + P_{b\beta_{nl}}(P_I(t)) = \ln \{ P_b(t) - \mu \ddot{P}_I(t) - \eta \dot{P}_I(t) \} \quad (12)$$

となる。(10) 式と同様に心周期の任意の時相 t_0 を基準として変位を求めると, 任意時刻 t における自然対数化した剛性血圧成分の動特性はつぎようになる。

$$\beta dP_I(t) + P_{b\beta_{nl}}(P_I(t)) - P_{b\beta_{nl}}(P_I(t_0)) = \ln \left\{ \frac{P_b(t) - \mu \ddot{P}_I(t) - \eta \dot{P}_I(t)}{P_b(t_0) - \mu \ddot{P}_I(t_0) - \eta \dot{P}_I(t_0)} \right\} \quad (13)$$

ただし, t_0 は 2.3.1 で推定を行なう際に用いた変位開始時刻と同じ時刻とする。

剛性 β の推定は (13) 式に基づき, 自然対数化した剛性血圧成分と血管径の関係が線形特性となる範囲 ($P_{b\beta_{nl}}(P_I(t)) = P_{b\beta_{nl}}(P_I(t_0))$ が成立する範囲) で行なう。血管内圧 $P_b(t)$ がある圧力 TH を下回り血管が著しく stiff になるとこの条件が満たされなくなるため, 本論文では $P_b(t) > TH$ の範囲で剛性 β の推定を行なう。このとき, (13) 式は $P_{b\beta_{nl}}(P_I(t)) - P_{b\beta_{nl}}(P_I(t_0))$ が 0 となるため,

$$\beta dP_I(t) \Big|_{P_b(t) > TH} = \ln \left\{ \frac{P_b(t) - \mu \ddot{P}_I(t) - \eta \dot{P}_I(t)}{P_b(t_0) - \mu \ddot{P}_I(t_0) - \eta \dot{P}_I(t_0)} \right\} \Big|_{P_b(t) > TH} \quad (14)$$

と近似できる。(14) 式に対し, 2.3.1 と同様に心拍一拍ごとに最小二乗法を利用することによって, β を推定する。

上記の 2.3.1, 2.3.2 の処理を行なうことで, インピーダンスパラメータ μ , η , β を推定する。本論文では剛性 β を提案する対数線形化末梢血管粘弾性インデックスとして定義する。

3. 実験

まず, 2 章のモデルとインデックス推定法 (以下, まとめて提案法と呼ぶ) の妥当性および血圧変動の影響などインデックスが交感神経由来以外から受ける影響を低減できているか確認するため, 全身麻酔下での位置負荷試験¹²⁾を行なった。本来, 前章で導出した (7) 式の血管力学特性モデルの妥当性を検証するためには, 切出血管を用いてモデルの近似精度を厳密に評価することが理想である。しかしながら本論文では生きたヒトの血管特性を評価するため低侵襲的な実験方法を

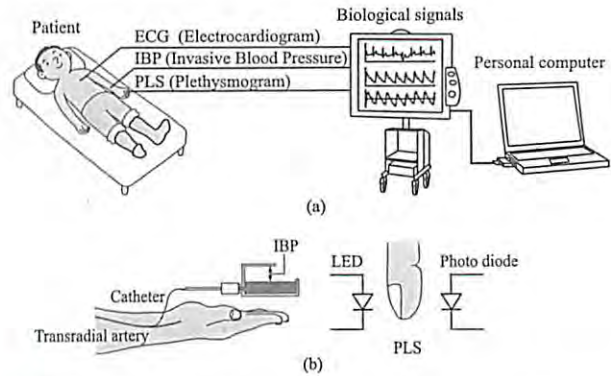


Fig. 3 Experimental apparatus. (a) Experimental instruments. (b) IBP was measured with a catheter from the radius artery at the wrist, and PLS was measured with a pulse oximeter from the thumb

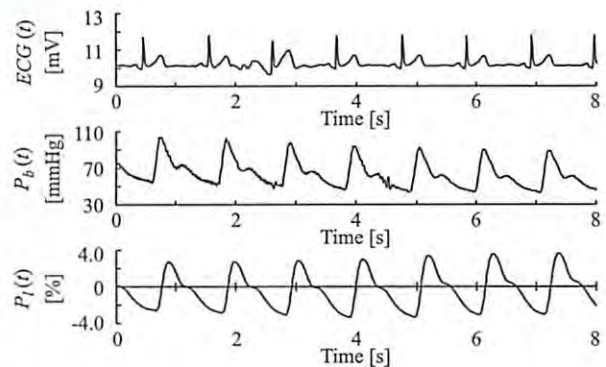


Fig. 4 Example of measured biosignals

採用し, 全身麻酔下での位置負荷試験を用いて末梢血管内圧を強制的に変動させこのときのインデックスの変化を評価することにより, 提案したモデルのインデックス推定法の有用性を検証することとした。さらに, 提案法を用いて交感神経活動評価を行なうため, 胸腔鏡下交感神経遮断術³⁾中の生体信号を計測し, 対数線形化末梢血管粘弾性インデックスを推定した。

Fig. 3 に両実験で用いた実験装置を示す。心電図 ($ECG(t)$), 桡骨動脈血圧 ($P_b(t)$), 光電脈波 ($P_I(t)$) の計測には生体信号モニタ (BSS-9800, 日本光電工業) を用いた。各計測データは AD 変換を行なった後, サンプル周波数 125 Hz でパソコンに保存される。Fig. 4 は計測した心電図, 桡骨動脈血圧, および光電脈波を表わしている。この計測された生体信号より対数線形化末梢血管粘弾性インデックスの推定および評価を行なう。計測した生体信号にデジタルフィルタ処理を施した後, 一拍ごとにフィルタ後の血圧と推定血圧の決定係数を求め, 決定係数 $R^2 \geq 0.95$ のデータを近似精度が十分に高いと判断し評価に用いた。なお, 患者の手に加わった振動や計測時の光のノイズなどの原因による外れ値は事前に評価対象から除外した。本論文で用いたフィルタ特性は, 心電図が IIR 型 2 次 Band pass filter : 14~28 Hz, 動脈血圧と光電脈波が IIR 型 2 次 Band pass filter : 0.3~10 Hz

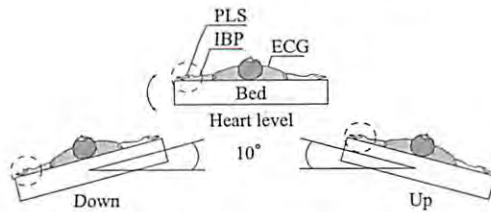


Fig. 5 Arm position test

である。ここで、(14) 式の閾値 TH は各拍の平均血圧とし、一拍ごとに更新することとした。

本実験および生体信号の計測は、広島大学倫理委員会の承認を得ており、実験前には目的、方法、安全性について患者に十分説明して、インフォームド・コンセントを得て行なった。

3.1 位置負荷試験

本実験は、心臓の位置から指尖部の上下動を用いた位置負荷法¹²⁾に従い、血管内圧変化に伴う動脈血圧および光電脈波の変化を解析した。対象とした6名の患者 (Patient A, B, C, D, E, F) の動脈血圧は左橈骨動脈に挿入したカテーテルより左手首に固定した圧トランスデューサを用いて、光電脈波は動脈血圧の計測部位と同側の第1指より計測した。全身麻酔下の患者をベッド上で仰臥位にし、ベッドを左側に10 deg. 傾けた状態を Down、右側に傾けた状態を Up とした位置負荷を交互に与えた (Fig. 5)。全身麻酔¹³⁾を施された手術前の患者を対象に行なった理由は、精神的な緊張による血管収縮の影響を最小限に抑えるためである。この実験より以下に示す2つの検討を行なった。

3.1.1 提案法の妥当性

提案法の妥当性検討では試験前の安静時データを利用して、(i) 提案モデルにより末梢血管の力学特性を剛性、粘性、慣性を用いて表現可能であること、(ii) 剛性血圧成分に自然対数をとった成分と血管径が線形領域となる領域で剛性推定が可能であることの2点について検証する。

(i) では、(a) 実測血圧、(b) 実測血圧から血管粘性に起因する血圧成分 (以下、粘性血圧成分) を除去した成分、(c) 実測血圧から粘性血圧成分および慣性に起因する血圧成分 (以下、慣性血圧成分) を除去した成分 (すなわち剛性血圧成分) と光電脈波とのリサージュ曲線の面積を用いて、(a) が描くリサージュ曲線の面積を基準としたときの (a) と (b) の間および (b) と (c) の間のリサージュ曲線の面積の減少率を比較した。結果は、平均値 \pm 標準偏差で示す。統計処理は、全体の有意水準を5%とするため、Bonferroni 補正後の有意水準2.5%のもとで対応のある t 検定を両側検定で行なった。

(ii) では、光電脈波に対する自然対数化した剛性血圧成分のリサージュ曲線が閾値 TH 以上の範囲においてはほぼ直線となるかどうか検証した。

3.1.2 提案法の有効性

提案法から推定される剛性が交感神経由来でない変動の影響を低減できているのかについて議論するため、(1) 式に示した坂根らによって提案された従来法⁵⁾と比較した。血管内圧依

存による剛性の変動の比較は、提案法、従来法の剛性値ともに、位置負荷試験開始直前の30秒間の平均値で正規化し、それぞれの Down 時と Up 時における連続した20秒間のデータを抽出し比較した。統計処理は、有意水準5%のもとで Welch の t 検定を両側検定で行なった。

3.2 胸腔鏡下交感神経遮断術

胸腔鏡下交感神経遮断術は、多汗症患者に対し行なわれる全身麻酔を要する手術である³⁾。胸部の背骨の横に交感神経幹と呼ばれる細い紐のような白い神経線維が連なっており、この交感神経からの刺激で血管が収縮して手のひらや脇の下での発汗が促される¹⁴⁾。この手術は交感神経幹をクリップで遮断して発汗を止めるために行なわれる³⁾。

本論文では、クリップを用いた第3胸椎レベルの交感神経遮断術を右胸部、左胸部の順に受けた患者15名 (Patient G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, 男性5名、女性10名、平均年齢 23.7 ± 9.0 歳) を対象に解析を行なった。患者の動脈血圧は右橈骨動脈に挿入したカテーテルより、光電脈波は動脈血圧の計測部位と同側の第1指より計測した。

計測部の交感神経の状態は手術のイベントに伴い時々刻々と変化する。手術ではまず右胸部交感神経に対しクリップによる遮断を行なう。このとき交感神経探索に伴う神経刺激により計測部 (右手指部) 付近の剛性 β は上昇し、神経クリッピングと同時に刺激が遮断されるため剛性 β も減衰すると考えられる。つぎに左胸部交感神経に対しクリップによる遮断を行なうが、すでに右胸部交感神経はクリップ遮断されている。右胸部交感神経のクリップ遮断が完全遮断であるならば、右手指部まで刺激が伝わらず、計測部の剛性 β は変化しないと予想される。このような手術中のイベントに伴う剛性 β の変動を確認するため、安静時 (右胸部交感神経幹探索開始1000~400 sec 前) で正規化し、右胸部交感神経幹刺激前 (rt-con: 右胸部交感神経幹探索開始400 sec 前)、右胸部交感神経幹刺激 (rt-stim: 右胸部交感神経幹クリッピング200 sec 前)、右胸部交感神経幹クリッピング後 (rt-post: 右胸部交感神経幹クリッピング200 sec 後) の20秒間のデータを抽出し、rt-con と rt-stim の間、rt-stim と rt-post の間で多重比較を行なった。統計処理は全体の有意水準を5%とするため、Bonferroni 補正後の有意水準2.5%のもとで Welch の t 検定を行なった。また、各イベント (i)~(iii) における、従来モデルの剛性 \bar{K} の変動との比較も行なった。統計処理は有意水準5%のもとで Welch の t 検定を両側検定で行なった。

4. 結 果

4.1 位置負荷実験

Fig. 6 に Patient A のリサージュ曲線の結果の一例を示す。リサージュ曲線の横軸は光電脈波 $P_1(t)$ である。縦軸は (a), (b), (c) の順に、動脈血圧、動脈血圧から粘性血圧成分を除いた成分、剛性血圧成分である。Fig. 7 に、各被験者安静時20拍分のリサージュ曲線を対象として求めた正規化した面積の全被験者平均を示す。Fig. 7 の (a), (b), (c) はそれぞれ

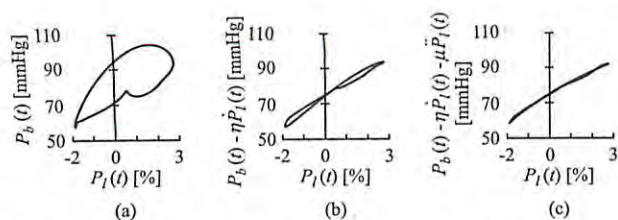


Fig. 6 Example of Lissajous curves between the blood pressures and the measured $P_I(t)$: (a) $P_I(t)$ vs $P_b(t)$, (b) $P_I(t)$ vs $P_b(t) - \eta\dot{P}_I(t)$, (c) $P_I(t)$ vs $P_b(t) - \eta\dot{P}_I(t) - \mu\ddot{P}_I(t)$

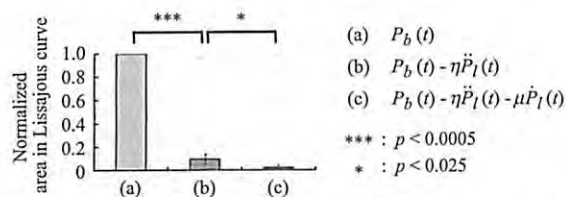


Fig. 7 Comparison of the normalized areas in Lissajous curves

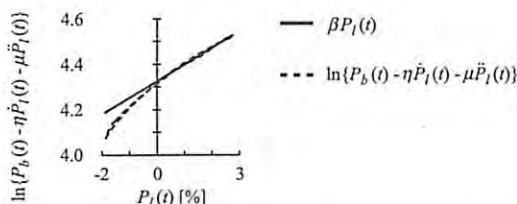


Fig. 8 Relationships between the stiffness-related blood pressure and the measured $P_I(t)$

Fig. 6 の (a), (b), (c) に対応している。Fig. 7 (b), (c) のリサーチ曲線面積は Fig. 7 (a) の面積を 1 としたとき、それぞれ 0.097 ± 0.044 , 0.024 ± 0.021 であった。また、動脈血圧から粘性血圧成分、慣性血圧成分を順に除去することで、リサーチ曲線の描く面積が有意に減少していることを確認した ((a) vs (b): $p = 5.913 \times 10^{-8}$, (b) vs (c): $p = 1.601 \times 10^{-2}$)。

Fig. 8 に Patient A の光電脈波 $P_I(t)$ と計測値から求めた自然対数化した剛性血圧成分が描くリサーチ曲線 (破線) および提案法を用いて推定した剛性血圧成分が描くリサーチ曲線 (実線) を示す。Fig. 8 より閾値 TH 以上の領域では曲線がほぼ直線となり、実線と破線がほぼ一致している。一方、閾値 TH 以下の領域では破線がカーブを描き、実線と破線の間に大きな差異が生じていることがわかる。この実線と破線の差がモデル中の非線形特性 $P_{b\beta_{nt}}(P_I(t))$ ((7) 式) に相当する。そこで、この実線と破線の間の平均二乗誤差を Fig. 7 と同じ拍を対象として計算した。結果を Fig. 9 に示す。Fig. 9 は 1 拍ごとに平均二乗誤差を閾値 TH 未満と閾値以上の領域でそれぞれ求め、全被験者の平均を示した結果である。平均二乗誤差は閾値以下では $6.07 \times 10^{-2} \pm 2.91 \times 10^{-2}$ であり、閾値以上では $1.13 \times 10^{-2} \pm 0.69 \times 10^{-2}$ であった。また、2 つの領域で有意な差を確認した ($p = 7.88 \times 10^{-3}$)。

Fig. 10 に Patient A の位置負荷試験における計測・推定

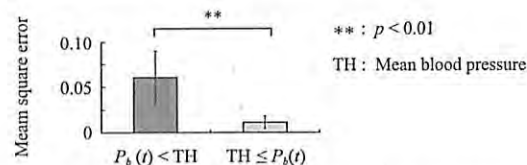


Fig. 9 Mean square error between the predicted blood pressure by the stiffness $\beta P_I(t)$ and the logarithm of the residual blood pressure in $P_b(t) - \eta\dot{P}_I(t) - \mu\ddot{P}_I(t)$

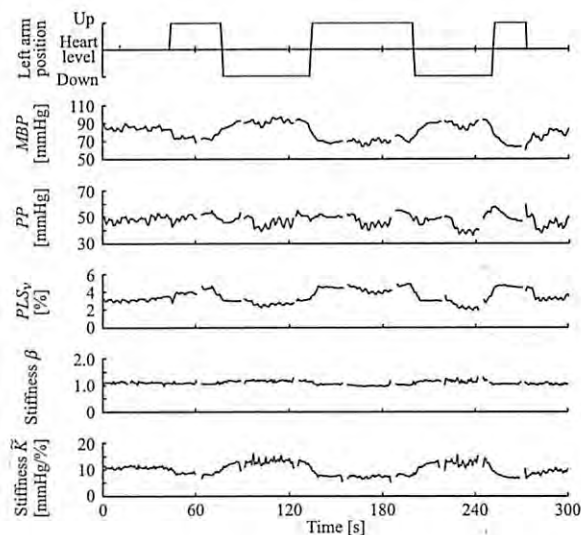


Fig. 10 Measured biosignals and estimated results of the stiffness parameters of the peripheral arterial wall during the arm position test (Patient A)

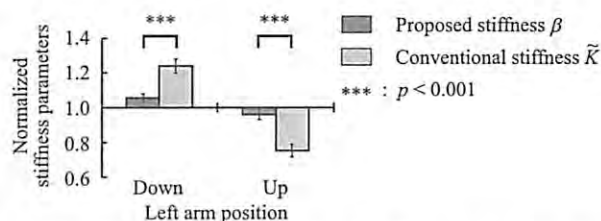


Fig. 11 Comparison of normalized stiffness parameters during the arm position tests

結果を示す。各グラフは、ベッドの傾斜に伴う計測部位である腕の位置、血管内圧の変動量である平均血圧 MBP、収縮期血圧と拡張期血圧の差である脈圧 PP、光電脈波 $P_I(t)$ の最高値と最低値の差である光電脈波変動量 PLS_v、提案法より推定した剛性 β および従来法より推定した剛性 \tilde{K} の推移を表わしている。Fig. 10 より、位置負荷に伴い MBP および PLS_v は顕著に反応していることが確認できる。一方、PP は MBP の変動に比べてほぼ一定であることが確認できる。また、剛性 β は多少の変動は見られるがほぼ一定であり、剛性 \tilde{K} は位置負荷により大きく変動していることが確認できる。Fig. 11 に Down 時と Up 時における安静時で正規化した剛性 β と剛性 \tilde{K} の全被験者の平均を示す。Down 時における剛性 β と剛性 \tilde{K} はそれぞれ 1.055 ± 0.023 , 1.240 ± 0.041 , Up 時における剛性 β と剛性 \tilde{K} はそれぞれ 0.960 ± 0.030 ,

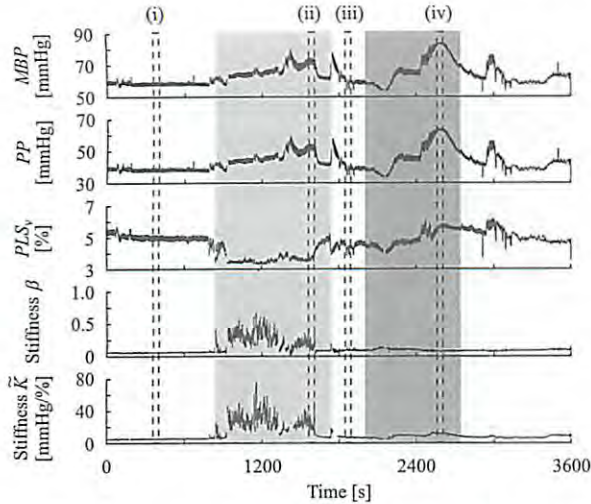


Fig. 12 Measured biosignals and estimated results of the stiffness parameters of the peripheral arterial wall during the endoscopic thoracic sympathectomy (Patient G): (i) rt-con, (ii) rt-stim, (iii) rt-post and lt-con, and (iv) lt-stim

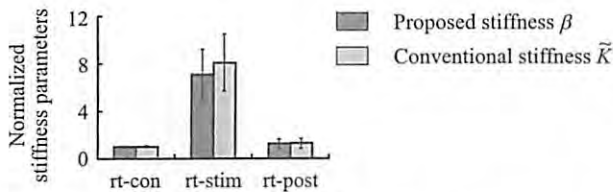


Fig. 13 Comparison of normalized stiffness parameters during the endoscopic thoracic sympathectomies

0.753 ± 0.035 であり、ともに有意な差が確認された (Down 時: $p = 1.187 \times 10^{-5}$, Up 時: $p = 8.975 \times 10^{-7}$).

4.2 胸腔鏡下交感神経遮断術

Fig. 12 に Patient G の胸腔鏡下交感神経遮断術における計測・推定結果を示す。各グラフは上から平均血圧 MBP、脈圧 PP、光電脈波 $P_L(t)$ の変動量 PLS_v 、提案法により推定した剛性 β および従来法より推定した剛性 \tilde{K} の推移を表わしている。陰影をつけた領域において交感神経の探索が行なわれ、交感神経は刺激される。淡い陰影は右胸部の、濃い陰影は左胸部の探索区間を表わしている。

Fig. 13 に rt-con, rt-stim, rt-post における剛性 β と剛性 \tilde{K} の平均を示す。推定した剛性 β は rt-con, rt-stim, rt-post の順に 1.019 ± 0.034 , 7.053 ± 2.100 , 1.257 ± 0.416 であり、推定した剛性 \tilde{K} は rt-con, rt-stim, rt-post の順に 1.017 ± 0.068 , 8.045 ± 2.405 , 1.303 ± 0.424 であった。また、Table 1 より剛性 β および剛性 \tilde{K} の rt-con と rt-stim の間、rt-stim と rt-post の間で有意な差が確認できた。

ここで、左胸部交感神経刺激中に血圧が上昇しているにもかかわらず光電容積脈波変動量が不変、あるいは増加した患者は右胸部交感神経が完全遮断されたと考えることができる。そこで、右胸部交感神経が完全遮断されたと推定される患者 5 名を対象として、lt-con と lt-stim における剛性 β と剛性

Table 1 T-test of normalized stiffness parameters during the endoscopic thoracic sympathectomies

	Comparison group	p-value		Comparison group	p-value
β	rt-con vs rt-stim	$p < 0.001$	rt-con	β vs \tilde{K}	N. S.
	rt-stim vs rt-post	$p < 0.001$	rt-stim	β vs \tilde{K}	N. S.
\tilde{K}	rt-con vs rt-stim	$p < 0.001$	rt-post	β vs \tilde{K}	N. S.
	rt-stim vs rt-post	$p < 0.001$			

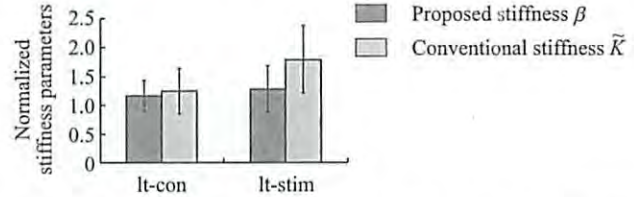


Fig. 14 Comparison of normalized stiffness parameters between before and during the left side endoscopic thoracic sympathectomies

Table 2 T-test of normalized stiffness parameters between before and during the left side endoscopic thoracic sympathectomies

	Comparison group	p-value		Comparison group	p-value
β	lt-con vs lt-stim	N. S.	lt-con	β vs \tilde{K}	N. S.
\tilde{K}	lt-con vs lt-stim	$p < 0.05$	lt-stim	β vs \tilde{K}	$p < 0.05$

\tilde{K} を比較した。結果を Fig. 14 に示す。なお、手術中の患者は全身麻酔下にあるがこの麻酔効果には個人差が生じるため左胸部交感神経遮断術中に血圧変動を伴わない患者も存在することに注意されたい。剛性 β は lt-con, lt-stim の順に 1.168 ± 0.271 , 1.280 ± 0.404 、剛性 \tilde{K} は lt-con, lt-stim の順に 1.248 ± 0.400 , 1.791 ± 0.586 であり、Table 2 より lt-con と lt-stim の間の剛性 \tilde{K} 、lt-stim の剛性 β と剛性 \tilde{K} の間に有意な差が確認された。

5. 考 察

Fig. 6, Fig. 7 より、実測血圧から粘性血圧成分、慣性血圧成分を除くことでリサージュの面積が有意に減少することを確認した。このことから、光電脈波と実測血圧が描くりサージュ曲線がヒステリシスを示すのは、粘性血圧成分、慣性血圧成分が存在しているためであることが明らかになった。ゆえに、末梢血管の力学特性は、剛性、粘性だけでなく慣性も含めて表現することでより詳細に表現できると考えられる。

Fig. 8 および Fig. 9 より自然対数化した剛性血圧成分は線形性、非線形性と異なる 2 つの特性を示す領域により成り立っていることが確認できる。また、実線と破線の差より非線形領域では線形領域に比べ、圧力が小さいということが確認できる。このことから、血管径が小さいとき (拡張期血圧時) の血管に加わる力は血管径が大きいとき (収縮期血圧時) の血管に加わった力の惰性的なもので、拡張期血圧時は血管を拡張するための役割がうまく働いていない可能性がある。そ

のため、血管の剛性をより正確に評価するためには本論文で提案したように、線形性を示す領域のみで推定すべきであることがわかる。以上より、光電脈波と血圧成分が描くリサージュ曲線の面積と概形から、提案法の妥当性が検証できた。

Fig. 10 および Fig. 11 より、位置負荷試験を行なうことで、従来法の正規化した剛性 \bar{K} の変化率に比べ提案法の正規化した剛性 β の変化率が有意に減少していることが明らかになった。位置負荷試験では被験者に全身麻酔を施しているため、精神的な緊張で生じる交感神経活動による血管の収縮はほぼ働いていないと考えてよい^{13), 15)}。したがって、従来法と比較して提案法は血圧変動に伴う剛性の変動を低減できたと考えられる。交感神経由来でない剛性変動の要因としては、ほかに myogenic response¹⁶⁾ のような血管が有する調節機序が考えられ、今後はこれらの要因についてより詳細に検討を行なう必要がある。

Fig. 12 より、rt-con と rt-stim の間において剛性 β が交感神経幹探索に伴う刺激に対し大きく急激に反応したことがわかる。これは神経刺激が加わり、その結果、末梢の血管収縮が生じて¹⁷⁾、剛性が増加したことによると考えられる。また、rt-stim と rt-post の間において、交感神経幹クリッピング後に剛性 β の変化が抑えられていることから、末梢血管は緊張状態から急激に弛緩したと考えられる。特筆すべきことは、lt-stim である $t = 2550$ sec 頃 (Fig. 12 (iv))、平均血圧 MBP が上昇しているにもかかわらず、剛性 β に顕著な上昇が見られない点である。このとき、脈圧 PP、光電脈波変動量 PLS_v はともに増加しており、右胸部交感神経が完全遮断であると見なすことができる。Fig. 12 から、従来の血圧依存性を考慮していない剛性 \bar{K} は変動したが、血圧依存性を考慮した提案法の剛性 β は変動していないことがわかる。このことは、本論文で提案した β を用いることにより血管内圧依存性の血管剛性変化に影響されことなく、交感神経系の活動のみを評価可能であることを強く示唆している。

以上より、提案法によって血管内圧変動に伴う剛性パラメータの変化が抑制され、交感神経遮断に伴う交感神経活動の変化を詳細に評価できることが示された。

6. まとめと今後の課題

本論文では、機械インピーダンスを用いて血管壁の血管内圧依存性を考慮し、交感神経活動を捉えることができる対数線形化末梢血管粘弾性インデックスを提案し、2つの実験によりインデックスの妥当性、有効性の検討を行なった。胸部交感神経遮断術では、インデックスが手術の処置に対応した変動を示しており、急性的な交感神経活動を適切に捉えていることが確認できた。

今後は、切出血管などを利用したより詳細な血管力学特性のモデル化を検討するとともに、手術環境下ではなく一般環境下でも交感神経活動の評価が可能かどうかについて疼痛試験、起立試験など行なうことで本手法の有用性を検証する予定である。また、性差および年齢による指標の変化や剛性 β

が myogenic response などの調節機序から受ける影響についても検証する必要があると考えている。

参考文献

- 1) 難病情報センター：原発性局所多汗症（平成 23 年度），<http://www.nanbyou.or.jp/entry/2430>
- 2) 田中，横関，片山，金田，田村，菅野，吉岡，玉田，四宮：原発性局所多汗症診療ガイドライン，日本皮膚科学会雑誌，120-8，1607/1625 (2010)
- 3) C. Drott, G. Göthberg and G. Claes: Endoscopic transthoracic sympathectomy: An efficient and safe method for the treatment of hyperhidrosis, J. Am. Acad. Dermatol., 33-1, 78/81 (1995)
- 4) S. Akselrod, D. Gordon, A. Ubel, D. Shannon, C. Barger and R. Cohen: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control, Science, 213-4504, 220/222 (1981)
- 5) 坂根，辻，田中，佐伯，河本：プレチスモグラムを利用した血管状態モニタリング，計測自動制御学会論文集，40-12，1236/1242 (2004)
- 6) 白浜，田中，松尾，永沢，植田：胸腔鏡下両側交感神経節切除術 (ETS) 施行患者における心拍変動解析の検討，医学検査，48-12，1673/1677 (1999)
- 7) 加賀谷，中村：運動と循環—研究の現状と課題，NAP (2001)
- 8) K. Hayashi, H. Handa, S. Nagasawa, A. Okumura and K. Moritake: Stiffness and elastic behavior of human intracranial and extracranial arteries, J. Biomech., 13-2, 175/184 (1980)
- 9) 長澤，鳴尾，奥村，森竹，林，半田：イヌ大腿動脈平滑筋の力学特性，脈管学，20-4，221/226 (1980)
- 10) 鶴川貞二：パルスオキシメータ，検査と技術，22-1，11/16 (1994)
- 11) 青柳，鶴川：パルスオキシメータの原理と構造，Clinical Engineering, 7-2, 102/110 (1996)
- 12) T. Takemiya, J. Maeda, J. Suzuki, Y. Nishihira and M. Shimoda: Differential digital photoplethysmographic observations of finger vascular exponential response to the arm position changes in humans, Adv. Exerc. Sports Physiol., 2-2, 83/90 (1996)
- 13) 吉村，熊澤，弓削，古家：標準麻酔科学第 4 版，医学書院 (2005)
- 14) 松田幸次郎：生理学大系 III—循環の生理学—，医学書院 (1969)
- 15) 大地隆男：生理学テキスト第 4 版，文光堂 (2003)
- 16) W.M. Bayliss: On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure, J. Physiol., 28-3, 220/231 (1902)
- 17) 横浜市立大学医学部麻酔学教室：麻酔ハンドブック改訂 2 版，中外医学社 (2001)
- 18) R.A. Day and A.L. Underwood: Quantitative Analysis, 4th Edition, Prentice-Hall (1980)

《付 録》

A. 光電脈波と血管径変化

心拍動が血流に与える変動は動脈径を末梢に向かって伝搬し、これを脈波として計測することができる。脈波には圧変動を記録した圧脈波と容積変化を記録した容積脈波があり、光電脈波は後者にあたる。

いま、厚み D の指への LED の入射光強度を I_i 、そのときの透過光強度を I_o とすると、Lambert-Beer の法則¹⁸⁾により、

$$A_D \equiv \log(I_i/I_o) = ECD \quad (\text{A.1})$$

が成立する。ただし、 A_D は厚み D に対する減光度で、吸光物質の濃度 C と厚み D の積に比例する。 E は物質固有の吸光係数と呼ばれる^{10), 11)}。ここで、時刻 t における血管径 $r(t)$ 、そのときの指の厚みを $D(r)$ 、透過光強度を $I_o(r)$ 、減光度を $A_D(r)$ とすると、減光度の変動分 ΔA_D および透過光強度の変動分 ΔI_o は

$$\begin{aligned}\Delta A_D &= A_D(r) - A_D \\ &= \log(I_o/I_o(r)) = EC(D(r) - D) \quad (\text{A.2})\end{aligned}$$

$$\Delta I_o = I_o - I_o(r) \quad (\text{A.3})$$

となる^{10), 11)}。この減光度の変動分 ΔA_D を計測したものが光電脈波 $P_I(t)$ である。ただし、市販されている装置では、通常、減光度の変動分に以下のような近似式が用いられる^{10), 11)}。

$$\begin{aligned}\Delta A_D &= \log(I_o/(I_o - \Delta I_o)) \\ &\simeq \Delta I_o/I_o \quad (\text{A.4})\end{aligned}$$

ここで、(A.2) 式の $D(r) - D$ は血管径変化 $dr(t)$ にはかならない。そこで、(A.2) 式の EC を比例定数 k_p とおき、(A.4) 式の近似によって生じる光電脈波のオフセットを P_{I0} とおくと、(A.2) 式より次式を得る。

$$P_I(t) = k_p dr(t) + P_{I0} \quad (\text{A.5})$$

[著者紹介]

平野 博大



1987年生。2011年広島大学工学部第二類卒業。現在、同大学大学院工学研究科システムサイバネティクス専攻博士課程前期に在学中。医用生体工学の研究に従事。

堀内 徹也



1987年生。2010年広島大学工学部第二類卒業。2012年同大学大学院工学研究科システムサイバネティクス専攻博士課程前期修了。医用生体工学の研究に従事。

平野 陽豊



1985年生。2008年広島大学工学部第二類卒業。2010年同大学大学院工学研究科博士課程前期複雑システム工学専攻修了。現在、同大学大学院工学研究科博士課程後期システムサイバネティクス専攻に在学中。医用生体工学の研究に従事。電気学会学生員。

栗田 雄一 (正会員)



1977年生。2004年奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科博士後期課程修了。博士(工学)。奈良先端科学技術大学院大学助教を経て、2011年より広島大学大学院工学研究科准教授。同年より科学技術振興機構さきがけ研究員を兼任。IEEE、日本ロボット学会などの会員。

鶴川 貞二



1956年生。80年早稲田大学理工学部応用物理学科卒業。同年日本光電工業(株)入社。2012年広島大学大学院工学研究科博士課程後期複雑システム工学専攻修了。博士(工学)。

中村 隆治



1973年生。99年広島大学医学部医学科卒業。2010年同大学医学系研究科博士課程後期修了。同年同大学大学院医歯薬学総合研究科助教、現在に至る。博士(医学)。自律神経系機能のモニタリングなどに関する研究に従事。日本集中治療医学会、日本心臓血管麻酔学会などの会員。

佐伯 昇



1965年生。90年広島大学医学部医学科卒業。2000年同大学医学系研究科博士課程後期修了。同年同大学大学院医歯薬学総合研究科助教、2011年同大学病院手術部講師、現在に至る。博士(医学)。血管内皮細胞・血管透過性、循環器モニタリングなどに関する研究に従事。日本麻酔科学会会員。日本麻酔・集中治療テクノロジー学会評議員。

吉栖 正生



1956年生。81年東京大学医学部医学科卒業。96年同大学医学部老年病科助手・医局長を経て、2002年より広島大学大学院医歯薬学総合研究科心臓血管生理医学教授、現在に至る。博士(医学)。血管生物学・動脈硬化、循環器学、老年医学などの研究に従事。日本循環器学会、日本動脈硬化学会、日本高血圧学会などの会員。

河本 昌志



1953年生。79年山口大学医学部医学科卒業。同年広島大学医学部助手。92年同大学大学院医歯薬総合研究科助教を経て、2007年同教授、現在に至る。医学博士。麻酔と自律神経機能に関する研究に従事。日本蘇生学会、日本麻酔科学会、米国麻酔科学会などの会員。

辻 敏夫 (正会員)



1959年生。85年広島大学大学院工学研究科博士課程前期修了。同年広島大学工学部助手。94年同助教授を経て、2002年同大学大学院工学研究科教授、現在に至る。工学博士。人間とロボットの運動制御、ニューラルネットなどの研究に従事。IEEE、日本機械学会などの会員。