

2. 神経疾患における生体信号解析

—血管力学特性に基づく交感神経活動モニタリング—

2.1 はじめに

神経疾患の早期発見・早期治療の実現には、神経活動の計測・解析技術の発展が重要な鍵を握る。本稿では、生体信号解析技術を活用した神経活動の新しいモニタリング手法を紹介する。

神経活動の計測では、神経細胞の電気的活動を直接計測する方法が最も一般的である。この計測法は、さらに侵襲的な方法、非侵襲的な方法に大別することができる。侵襲的な手法では、針電極等を用いることにより神経細胞の活動電位を直接観察することができるが、得られる情報は局所的で、電極位置による変動も大きい。一方、皮膚表面電極を用いた非侵襲的な方法では、大域的な神経活動を計測可能であるが、個々の神経細胞の活動を同定することは困難で、計測した信号の品質も低い。最近の脳磁場計測 (MEG) や機能的磁気共鳴イメージング (fMRI) も神経細胞の活動を非侵襲的に計測することができるが、計測環境が限定されてしまい、空間分解能や時間分解能にもまだ問題がある。

このような直接的な計測法に対して、ここでは間接的に神経活動状態をモニタリングすることを考えよう。すなわち、神経の活動電位そのものを直接計測するのではなく、神経が作用する対象の活動を計測することにより、間接的に神経活動を評価するのである。例えば、末梢の遠心性神経は効果器である筋に作用する。したがって、筋活動を計測し、その特徴を適切に解析することができれば、間接的ではあるが神経活動状態を推定できる。

このような間接的な神経活動推定の試みの1つに、末梢の血管力学特性をオンラインで計測し、間接的に交感神経の活動状態をモニタリングするという新しい手法がある。この方法では血管の緊張度をリアルタイムで観察することができ、自律神経疾患の発見や治療効果の確認に利用できる可能性がある。以下、この手法の詳細について説明する。

2.2 血管力学特性のモデル化

2.2.1 血管壁のモデル化

一般に、血管の収縮は、血管壁を構成する平滑筋によりコントロールされている。従来から筋の力学特性をモデル化する際には機械インピーダンスがよく用い

られており、血管の力学特性を機械インピーダンスにより定量化しようという試みもいくつか報告されている。機械インピーダンスとは、バネの働きをする剛性、ダンパーの働きをする粘性、そして組織の質量が有する慣性の総称で、動的な力学特性を表現することができる。骨格筋のインピーダンス推定を行った従来研究としては、Mussa-Ivaldiらが姿勢維持中の手先剛性を初めて推定した¹⁾。また、筆者らは剛性だけでなく、粘性、慣性をも含めた手先インピーダンスの推定に成功し、筋収縮レベル、姿勢、作業方向に依存した各インピーダンス値の変化を詳細に報告している^{2,3)}。

ここでは、血管の緊張度をモニタリングするため、機械インピーダンスを用いて血管壁の力学特性をモデル化し、血管状態を beat-to-beat で推定することを考えよう。これにより、時々刻々と変化する血管状態を定量的に解析することができ、交感神経の働きを間接的にモニタリングすることが可能となる。

図 12.2.1 に、血管壁のインピーダンスモデルを示す。簡略化するため、血管径方向の特性のみを考えることにすると、この方向に加わる力と血管壁の変位からインピーダンス特性は以下のように表現することができる⁴⁾。

$$\text{式① } F(t) = M\ddot{r}(t) + B\dot{r}(t) + k(r(t) - r_e)$$

ここで、 $F(t)$ は血液が血管壁を内部から押す力で、 M 、 B 、 K はそれぞれ血管壁の慣性、粘性、剛性、 $r(t)$ 、 $\dot{r}(t)$ 、 $\ddot{r}(t)$ は血管半径とその速度、加速度、 r_e は動脈血圧が加わっていない状態での血管半径を示している。変位開始時刻を t_0 とすると、時刻 t における血管の動特性は式①より

$$\text{式② } dF(t) = M d\ddot{r}(t) + B d\dot{r}(t) + K dr(t)$$

と記述できる。ただし、 $d\ddot{r}(t) = \ddot{r}(t) - \ddot{r}(t_0)$ 、 $d\dot{r}(t) = \dot{r}(t) - \dot{r}(t_0)$ 、 $dr(t) = r(t) - r(t_0)$ 、 $dF(t) = F(t) - F(t_0)$ である。

式②に基づいてインピーダンスパラメータを推定するためには、 $F(t)$ 、 $r(t)$ を計測する必要がある。本稿では、 $F(t)$ は動脈血圧の計測値を用いて表現することとし、動脈血圧と力は近似的に比例すると仮定する⁴⁾。

$$\text{式③ } F(t) = k_f P_b(t)$$

k_f は比例定数、 $P_b(t)$ は動脈血圧値である。

一方、 $r(t)$ は直接測定することが困難であるため、計測部位に存在するすべての血管半径の総和に相当する $r_v(t)$ をプレチスモグラム(指尖容積脈波)から推定する。次に、プレチスモグラムについて簡単に説明する。

2.2.2 プレチスモグラム

いま、光電式の脈波計を考えよう。直径 D の血管への入射光強度を I_0 、その時の透過光強度を I_D とすると、Lambert-Beerの法則により、

$$\text{式④} \quad A_D \equiv \log(I_0/I_D) = ECD$$

が成立する。 A_D は直径 D の血管に対する減光度で、吸光物質の濃度 C と血管直径 D に比例する。 E は物質固有の吸光定数である。ここで、血管直径が D から $D + \Delta D(t)$ に変化し、透過光が $I_D - \Delta I(t)$ になったとすると、減光度の変動分 $\Delta A(t)$ は、

$$\text{式⑤} \quad \begin{aligned} \Delta A(t) &= A(t) - A_D \\ &= \log(I_D/(I_D - \Delta I(t))) = EC\Delta D(t) \end{aligned}$$

となる⁵⁾。この減光度の変動分 $\Delta A(t)$ を計測したものがプレチスモグラム $P_l(t)$ である。

このプレチスモグラムを用いると、血管半径 $r_v(t)$ は近似的に、

$$\text{式⑥} \quad r_v(t) = \frac{P_l(t) + A_D}{k_p}$$

と表現することができる⁴⁾。ここで、 $P_l(t)$ はプレチ

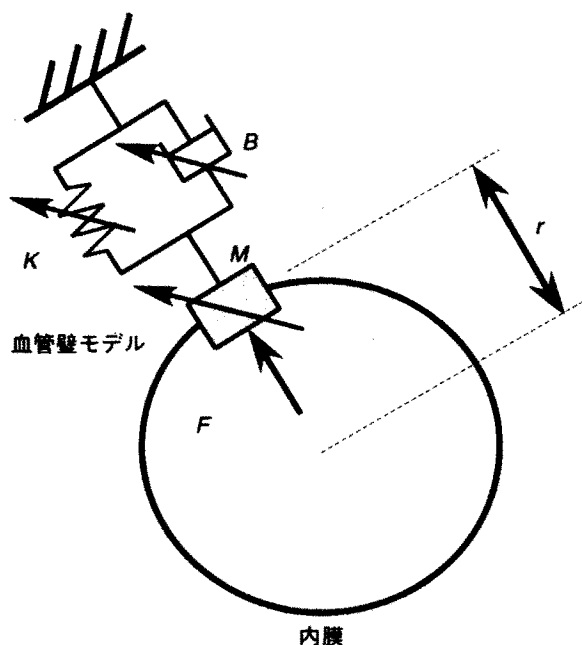


図 12.2.1 血管壁のインピーダンスモデル

スモグラム、 k_p は比例定数、 A_D は減光度である。

2.2.3 血管壁インピーダンスモデル

血管壁に作用する力を動脈血圧 $P_b(t)$ 、血管半径をプレチスモグラム $P_l(t)$ で代用すると、式③、⑥を式②に代入することにより、血管壁インピーダンスは

$$\text{式⑦} \quad dP_b(t) = \bar{M}d\dot{P}_l(t) + \bar{B}dP_l(t) + \bar{K}dP_l(t)$$

となる。ただし、

$$\text{式⑧} \quad \bar{M} = \frac{M}{k_p k_f}, \quad \bar{B} = \frac{B}{k_p k_f}, \quad \bar{K} = \frac{K}{k_p k_f}$$

で、 $dP_b(t) = P_b(t) - P_b(t_0)$ 、 $dP_l(t) = P_l(t) - P_l(t_0)$ である。また、 t_0 は心電図のR波のピークに対応する時刻を表す。したがって、一周期分の $P_b(t)$ と $P_l(t)$ を計測すれば、最小自乗法を用いてbeat-to-beatでの血管壁インピーダンスパラメータ \bar{M} 、 \bar{B} 、 \bar{K} の推定が可能となる。ここで、 \bar{M} は計測部位に存在する血管壁の質量、 \bar{B} 、 \bar{K} は粘弾性特性をそれぞれ反映している。詳細な式の導出については文献⁴⁾を参照されたい。

2.3 血管壁インピーダンス推定実験

2.3.1 実験方法

図 12.2.2 に実験装置を示す。実験では心電図、動脈血圧、プレチスモグラムを同時に計測した。計測装置は日本光電株式会社のベッドサイドモニタ(BSS-9800)で、各データはサンプリング周波数125 Hzでパソコンに保存される。動脈血圧は、左橈骨動脈にカテーテルを挿入し計測した。プレチスモグラムは、動脈血圧の計測部位と同側の第1指の指尖から測定した。パラメータ推定は、心電図($ECG(t)$)、動脈血圧

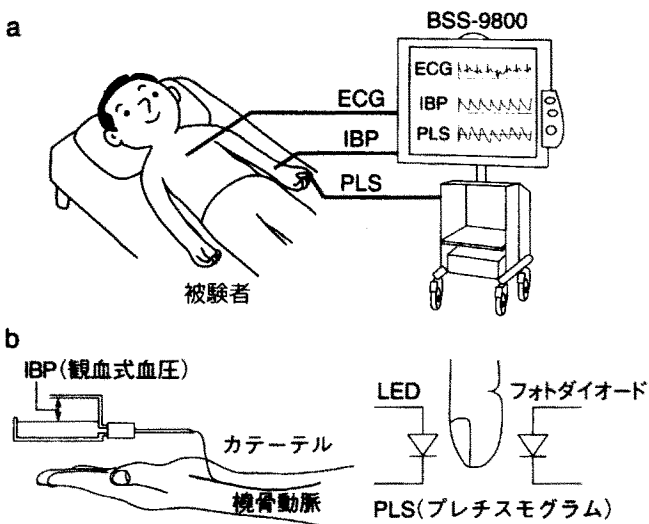


図 12.2.2 実験装置

($P_b(t)$)、プレチスモグラム ($P_l(t)$) を同時に計測し、前処理を施した後、最小自乗法を用いて行った。以下、各処理の詳細を説明する。

図 12.2.3 は被験者から計測した信号の一例である。上から、心電図、動脈血圧、プレチスモグラムの時間波形で、各信号には被験者の手に加わった機械刺激や電氣的な雑音など、外乱によるノイズが含まれている。そこで、推定に利用する動脈血圧、プレチスモグラムから、デジタルフィルタによりノイズを除去した。使用したフィルタ特性は、動脈血圧が IIR 型 2 次ローパスフィルタ (遮断周波数 6 Hz)、IIR 型 1 ハイパスフィルタ (遮断周波数 0.3 Hz)、プレチスモグラムが FIR 型 8 次ローパスフィルタ (遮断周波数 15 Hz)、IIR 型 1 次ハイパスフィルタ (遮断周波数 0.3 Hz) である。次に、心電図の R 波のピーク時刻 t_0 に合わせて、1 拍分の動脈血圧とプレチスモグラムのデータを切り出す。そして、式⑦の $dP_b(t)$ 、 $d\dot{P}_l(t)$ 、 $d\dot{P}_l(t)$ 、 $dP_l(t)$ を計算した。

2.3.2 実験結果

心臓位置からの指尖部の上下動を用いた指尖動脈の経壁圧 - 血管平滑筋応答の誘起法⁶⁾を用いて、位置負荷に伴う動脈血圧とプレチスモグラムの変化を解析した。

位置負荷に伴う末梢性血管調節機構である筋原性応答に関して Bayliss は、血管平滑筋に内在する筋原性血管調節機構は、血管内外の圧力差 (経壁圧) の上昇とともに血管平滑筋が緊張 (血管収縮) し、経壁圧の

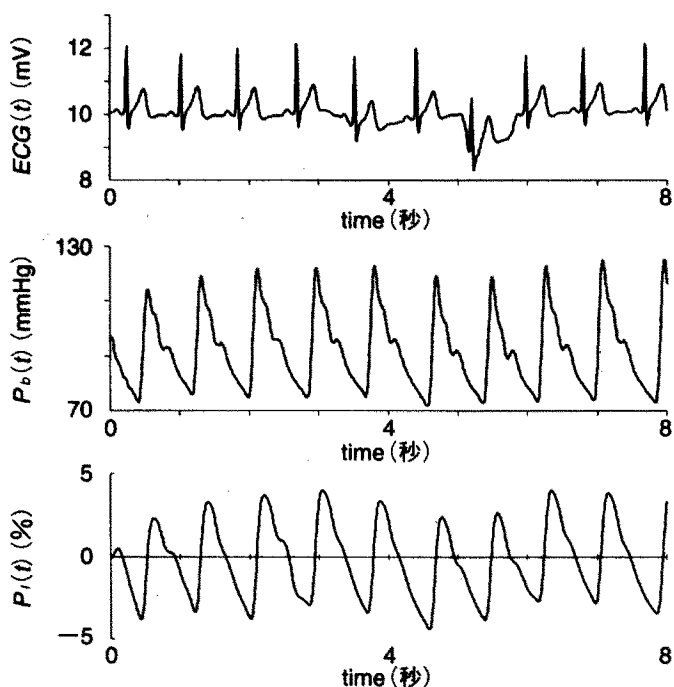


図 12.2.3 計測した生体信号の一例

減少とともに血管平滑筋が弛緩 (血管拡張) すると報告している⁷⁾。つまり、動脈血圧が上がると剛性が上昇 (コンプライアンスは低下) し、動脈血圧が下がると剛性が低下 (コンプライアンスは上昇) することが確かめられている。ここでは、動脈血圧が短時間で変動する一例として腕の上下運動を取り上げ、本手法を用いて血管壁インピーダンスパラメータを推定した。

血管壁インピーダンスの推定結果を図 12.2.4 に示す。陰影を付けた領域は腕を上げている状態、付けていない領域は腕を下げている状態に対応している。なお推定結果は、計測した動脈血圧とモデル式から計算した動脈血圧の予測値との R^2 値が 0.9 以上の場合のみ表示した。結果より、腕を下げている時は剛性が高く、腕を上げている時は剛性が低くなっており、筋原性血管調節機構が働いていることがわかる。また、 R^2 値は、腕の状態の切り換え時において計測データにノイズが含まれるためにやや低下するものの、全体的に高い値を示しており、安定した推定が実現できていることがわかる。

2.4 インピーダンスモニタリングと手術支援

2.4.1 胸部交感神経遮断術への応用

血管の力学特性情報が有益である例として、多汗症患者に対して行われる胸部交感神経遮断術がある。患者は、交感神経の機能亢進により、手の平や脇の下での発汗が通常より多く、また同時に血管が収縮した状態にある。この手術は、交感神経をクリッピングにより

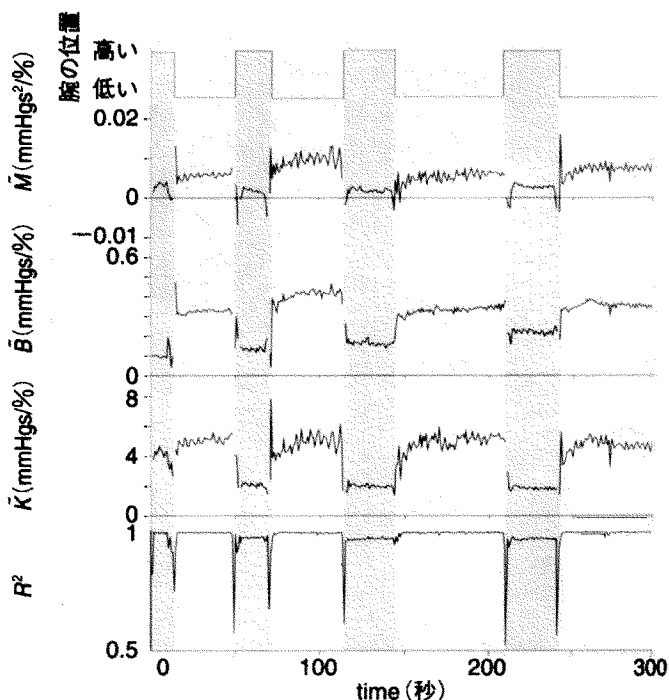


図 12.2.4 インピーダンス推定結果

遮断し、発汗を止めるために行われるもので⁸⁾、交感神経を遮断することにより血管が弛緩することが確認されている⁹⁾。しかしながら、術中に交感神経が適切に遮断されたかどうかを判断することは難しく、術後の患者の発汗の有無から判断するのが一般的である。そのため、遮断が適切に行われていない場合は再手術を行う必要があり、患者に大きな負担がかかる場合がある⁹⁾。術中に、血管壁インピーダンスをリアルタイムでモニタリングすることができれば、交感神経が適切に遮断できたかどうかをほぼ時間遅れなく確認できる可能性がある。

そこで、まず術中の患者の血管壁インピーダンスのモニタリングを試みた。結果の一例を図12.2.5に示す。推定結果は、 R^2 値が0.9以上の場合のみ表示した。陰影をつけた領域において、クリッピングによる交感神経の遮断が行われている。遮断直前は医師が患者に刺激を加えるため、血管が徐々に硬くなり、遮断後は血管が拡張し、軟らかくなっている。また、後半には麻酔が切れ始め、血管が徐々に硬くなっていく様子がわかる。本稿で紹介した血管壁インピーダンス推定法を用いることにより、時々刻々と変化する血管の状態を定量的に捉えることができること、また計測した血管壁インピーダンスと術中の手技がよく対応していることがわかる。

2.4.2 血管状態の自動識別

もし、術中の血管状態を自動識別し、その情報を医師に分かりやすい形で提示することができれば、効果

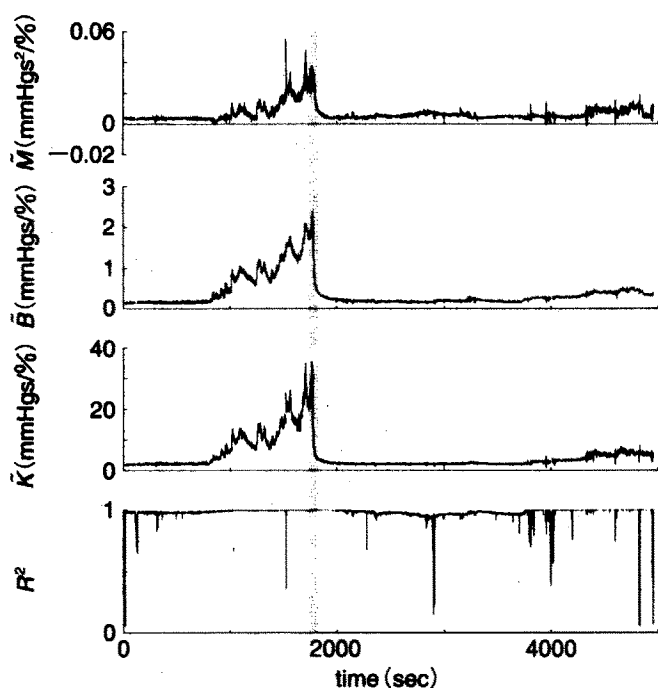


図12.2.5 胸部交感神経遮断術中のインピーダンスモニタリング結果

的なオンライン手術支援システムが構築できる可能性がある。

従来から、生体生理信号のパターン識別問題に対して、ニューラルネットを用いた研究が数多く報告されている。例えば、筆者らはフィードフォワード型ニューラルネットの一種である Log-Linearized Gaussian Mixture Network (以下、LLGMN と略記) を提案した¹⁰⁾。このネットワークは、混合正規分布モデルをネットワーク構造に展開しており、統計的特性を学習により獲得することができる。また、EMG や EEG のパターン識別に関して、他のニューラルネットと比較し高い識別能力を示すことが明らかにされている。

そこで、このニューラルネットを用いて血管状態の識別を試みた。識別を行うにあたって、まず、ニューラルネットへの入力信号であるインピーダンス、および生体信号に前処理を施すことにより、個人差の影響を軽減する必要がある。そこで、インピーダンスパラメータ \tilde{M} 、 \tilde{B} 、 \tilde{K} に対しては、安静時のインピーダンスパラメータ \tilde{M}_{rest} 、 \tilde{B}_{rest} 、 \tilde{K}_{rest} を基準値とし、インピーダンス比 \tilde{M}_{ratio} 、 \tilde{B}_{ratio} 、 \tilde{K}_{ratio} を次式により計算する。

$$\text{式⑨} \quad \tilde{M}_{ratio} = \frac{\tilde{M}}{\tilde{M}_{rest}}, \quad \tilde{B}_{ratio} = \frac{\tilde{B}}{\tilde{B}_{rest}}, \quad \tilde{K}_{ratio} = \frac{\tilde{K}}{\tilde{K}_{rest}}$$

同様に、動脈血圧とプレチスモグラムについても、安静時の値との比を求める。

$$\text{式⑩} \quad IBP_{ratio} = \frac{IBP_{max} - IBP_{min}}{IBP_{rest}}$$

$$PLS_{ratio} = \frac{PLS_{max} - PLS_{min}}{PLS_{rest}}$$

ただし、 IBP_{max} 、 IBP_{min} 、 PLS_{max} 、 PLS_{min} はそれぞれ、1周期ごとの動脈血圧、プレチスモグラムの最大値、最小値である。また、 IBP_{rest} 、 PLS_{rest} は、安静時の動脈血圧、プレチスモグラムの最大値と最小値の差を表す。

識別対象である血管状態は、以下の4状態とした。

1) 血管拡張状態

血圧は低いが血管自体は激しく拍動している。血管壁は非常に軟らかい。

2) 安定状態

安定した血液循環が行われている。

3) 血管収縮状態

血圧が高いにもかかわらず、あまり血管は拍動していない。血管壁は非常に硬い。

4) ショック状態

血圧は低く、血管の拍動も弱い。患者は危険な状態

にある。

本手法の有効性を検証するために識別実験を試みた。被験者は胸部交感神経遮断術を受けている患者で、実験の様子を図 12.2.6 (a) に、オンライン診断システムの表示画面の一例を図 12.2.6 (b) に示す。表示画面には計測した各信号の波形、血管壁インピーダンスの推定値、 R^2 値、ニューラルネットによる識別結果などがグラフィック表示されている。このオンライン診断システムは National Instruments 社の LabVIEW を用いて開発した。

LLGMN を用いた識別結果を図 12.2.7 に示す。上から順に、動脈血圧変動比、プレチスモグラム変動比、慣性比、粘性比、剛性比、 R^2 値、血管状態識別結果、ショック指標の時間変化である。図の陰影を付けた部分において交感神経が遮断されている。時刻 300 ~ 400、700 ~ 1000 秒付近で医師が遮断する交感神経を探している。そのため、交感神経が刺激され、各インピーダンスパラメータ値が増加し、NN は血管状態を「血管収縮状態」と識別している。400 秒付近では急激に動脈血圧が減少しており、血管状態は「ショック状態」と識別されている。また、交感神経が時刻約

1000 秒で遮断されたため、1100 秒以降では血管が軟らかくなり、「安定状態」と識別されている。これにより、遮断が適切に行われたことがわかる。

識別結果の妥当性を検討するため、ニューラルネットの識別結果とショック指数を比較した。ショック指数とは、ショック状態を判断する方法として従来から利用されている¹¹⁾。この値は収縮期血圧と心拍数の比で求められ、安定状態では約 0.6、ショック状態では 1.0 以上の値を示す。図より、ニューラルネットが「ショック状態」と識別した時、ショック指数も 1.0 以上の値を示していることがわかる。

以上、オンライン診断システムの有用性がある程度示すことができた。これにより、医師は手術中に交感神経が適切に遮断できたかどうかを容易に確認することが可能となる。

2.5 おわりに

本稿では、生体信号から血管の力学特性を同定する方法を紹介した。この方法は、動脈血圧、プレチスモグラム、心電図を計測するだけで血管壁インピーダンスパラメータを beat-to-beat で求めることができ、非侵襲的な方法への拡張も比較的容易に行うことができる。また、交感神経モニタリングの一例として、胸部交感神経遮断術を取り上げ、交感神経遮断に伴う血管特性の変化を血管壁インピーダンスによりモニタリン

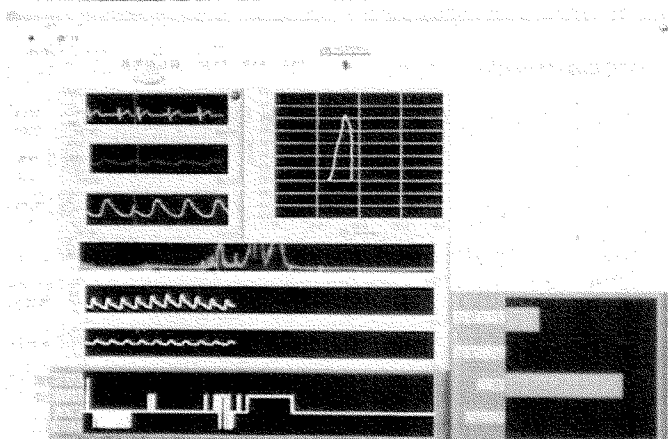
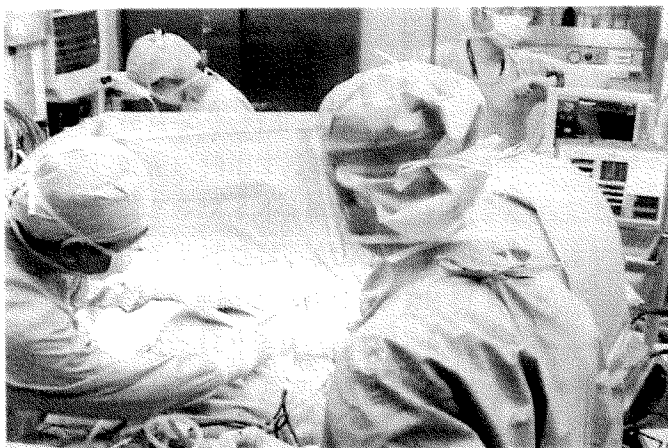


図 12.2.6 オンライン識別実験 (口絵 37 参照)

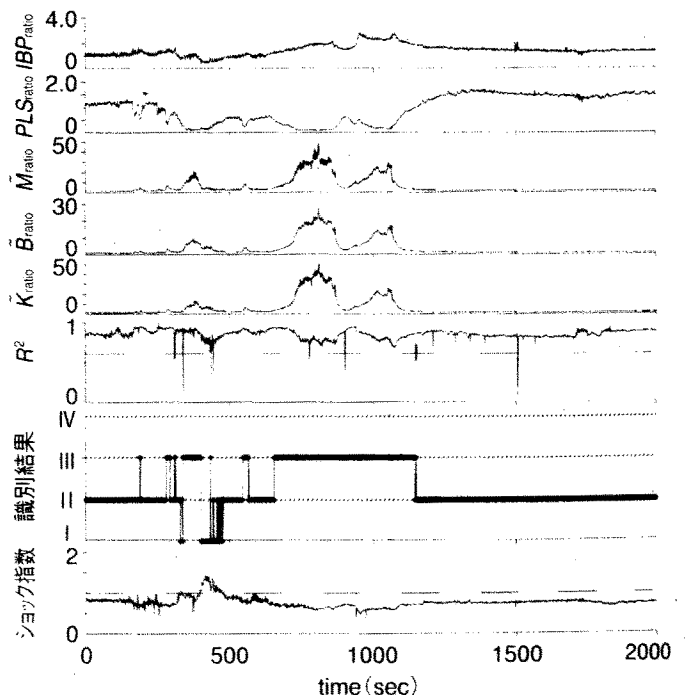


図 12.2.7 オンライン識別結果
識別状態… I : ショック状態、II : 安定状態、III : 血管収縮状態、IV : 血管拡張状態

ができること、これにより効果的な手術支援システムを構築できる可能性があることを示した。

この神経活動モニタリング技術が、今後、神経疾患の早期発見や診断、投薬効果の確認などに利用できる可能性は高い。自律神経障害をきたす種々の神経疾患での本手法の応用が期待される。

文献

- 1) Mussa-Ivaldi F.A, Hogan N, Bizzi E: Neural, mechanical, and geometric factors subserving arm posture in humans. *Journal of Neuroscience* **5**: 2732-2743, 1985
- 2) Tsuji T, Morasso PG, Goto K, et al: Human hand impedance characteristics during maintained posture. *Biological Cybernetics* **72**: 475-485, 1995
- 3) 辻 敏夫、森谷正三、金子 真ほか: 等尺性筋収縮における人間の手先インピーダンスの解析。計測自動制御学会論文集 **32**: 271-280, 1996
- 4) Sakane A, Tsuji T, Saeki N, et al: Discrimination of Vascular Conditions Using a Probabilistic Neural Network. *Journal of Robotics and Mechatronics* **16**: 138-145, 2004
- 5) 青柳卓雄、瀧川貞二: パルスオキシメータの原理と構造。 *Clinical Engineering* **7**: 102-110, 1996
- 6) 加賀谷淳子、中村好男 編著: 運動と循環—研究の現状と課題、ナッブ、東京、p304, 2001
- 7) Bayliss WM: On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol* **28**: 220-231, 1902
- 8) Drott C, Gothberg G, Claes G: Endoscopic transthoracic sympathectomy: an efficient and safe method for the treatment of hyperhidrosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* **33**: 78-81, 1995
- 9) Saeki N, Kawamoto M, Yuge O: Quantitative view of peripheral circulation. *Critical Care Medicine* **28**(suppl): A62, 2000
- 10) Tsuji T, Fukuda O, Ichinobe H, et al: A Log-Linearized Gaussian Mixture Network and Its Application to EEG Pattern Classification. *IEEE Trans. Syst., Man, Cybern-Part C, Appl. and Rev* **29**: 60-72, 1999
- 11) Rady MY, Nightingale P, Little RA, et al: Shock index: a re-evaluation in acute circulatory failure *Resuscitation* **23**: 227-234, 1992

(辻 敏夫、坂根 彰)