

## 対数線形化血管粘弾性インデックスの提案と頸動脈超音波検査への応用

堀内 徹也\*・Abdugheni KUTLUK\*\*・平野 陽豊\*・栗田 雄一\*\*\*  
辻 敏夫\*\*\*・鶴川 貞二\*\*\*\*・中村 隆治\*\*\*\*\*・佐伯 昇\*\*\*\*\*  
東 幸仁\*\*\*\*\*・河本 昌志\*\*\*\*\*・吉栖 正生\*\*\*\*\*

### A Log-linearized Arterial Viscoelastic Index and Its Application to Carotid Ultrasonography

Tetsuya HORIUCHI\*, Abdugheni KUTLUK\*\*, Harutoyo HIRANO\*, Yuichi KURITA\*\*\*,  
Toshio TSUJI\*\*\*, Teiji UKAWA\*\*\*\*, Ryuji NAKAMURA\*\*\*\*\*, Noboru SAEKI\*\*\*\*\*,  
Yukihito HIGASHI\*\*\*\*\*, Masashi KAWAMOTO\*\*\*\*\* and Masao YOSHIZUMI\*\*\*\*\*

This paper proposes a method for qualitatively estimating the mechanical properties of arterial walls on a beat-to-beat basis through noninvasive measurement of continuous arterial pressure and arterial diameter. First, in order to describe the nonlinear relationships between arterial pressure waveforms and arterial diameter waveforms as well as the viscoelastic characteristics of arteries, we developed a second-order nonlinear model (called the log-linearized arterial viscoelastic model) to estimate the viscoelasticity of arterial walls. Next, to verify the validity of the proposed method, carotid viscoelastic indices were estimated based on arterial pressure waveforms measured using an ultrasonic device, and on arterial diameter waveforms measured using a noninvasive sphygmomanometer. The results showed that the proposed model could be used to accurately approximate the mechanical properties of arterial walls, and it was confirmed that the viscoelastic indices of arterial walls were proportional to age (stiffness:  $r=0.870$ ; viscosity:  $r=0.668$ ; and modified viscosity:  $r=-0.720$ ). It was therefore concluded that the proposed model can be used to qualitatively evaluate arterial viscoelastic properties based on noninvasive measurement of arterial pressure and arterial diameter.

**Key Words:** arterial wall, impedance model, ultrasonography

### 1. はじめに

近年、心疾患や脳血管疾患などの血管の疾患による死因別死亡率割合が増加しており<sup>1)</sup>、その主な原因に動脈硬化が挙げられている。この動脈硬化の進行度を非侵襲的に判定する方法は従来から多くの研究が行なわれており、脈波伝播速度 (Pulse wave velocity: PWV)<sup>2)</sup>や脈波増大係数 (Augmentation index: AI)<sup>3)</sup>などの指標が提案されている。これらの指標は血管老化や動脈硬化の評価に有用であるため、多くの診療科で用いられているが、計測時の動脈血圧値 (血管内圧) や心拍数および被験者の身長などに強く依存することが知られている<sup>4), 5)</sup>。また血管の詳細な力学特性を評価するためには、血管に加わる力と運動の関係、すなわち血圧と血管径変化の関係を考慮する必要があるが、血圧脈波のみを用いた方法では不十分な場合がある。

血管力学特性に関しては、従来から、ヒトの血管径と血管内圧の関係が非線形性を示すことが知られている。Hayashiら<sup>6)</sup>は、生理溶液中にヒト動脈を浸し、血管内圧を60~160 mmHgの生理的圧力範囲で変化させた際の血管径を計測する実験を行なうことで、ヒト血管径と血管内圧の関係が生理的環境にお

\* 広島大学大学院工学研究科 東広島市鏡山 1-4-1  
\*\* 新疆医科大学医学工程技術学院  
中華人民共和国新疆ウイグル自治区ウルムチ市黄河路 393 号  
\*\*\* 広島大学大学院工学研究院 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  
\*\*\*\*\* 広島大学原爆放射線医学研究所 広島市南区霞 1-2-3  
\* Graduate School of Engineering, Hiroshima Univ., 1-4-1 Kagamiyama, Higashihiroshima  
\*\* College of Medical Engineering Technology, Xinjiang Medical Univ., 393 Xinyi Road, Xinshi, Urumqi, Xinjiang, 830054 China  
\*\*\* Faculty of Engineering, Hiroshima Univ., 1-4-1 Kagamiyama, Higashihiroshima  
\*\*\*\* Nihon Kohden Corp., 1-31-4 Nishi-Ochiai, Shinjuku-ku, Tokyo  
\*\*\*\*\* Institute of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima Univ., 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima  
\*\*\*\*\* Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima Univ., 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima

(Received November 21, 2011)  
(Revised May 21, 2012)

いて非線形関係であることを示し、血管内圧の影響を受けにくい血管弾性率評価指標として、Stiffness parameter  $\beta$  を提案した<sup>6)</sup>。しかしながら、血管は単純な弾性体でなく粘弾性体であることが広く知られており、心拍1拍分の血圧と血管径の軌跡が心収縮期と心拡張期で異なり、リサージュ波形を描くことが数多くの研究グループにより報告されている<sup>7),8)</sup>。このリサージュ波形の描く面積の大きさが血管の粘性を表わしていると考えられているが、この特性はStiffness parameter  $\beta$  のような弾性パラメータだけでは評価することはできない。そこで、Simonらは計測した血圧波形から血管径速度、加速度に依存した成分を除去してからStiffness parameter  $\beta$  を求める方法<sup>9),10)</sup>を提案しているが、血管の粘性と動脈硬化度の関係は議論していない。また、粘性、慣性を推定してからStiffness parameter  $\beta$  を求めるという2段階のパラメータ推定法を用いているため、必ずしも最適なStiffness parameter  $\beta$  が求まるとは限らず、オンラインでのパラメータ推定も困難で臨床応用には至っていない。近年では局所的な血管力学特性を計測する方法として超音波診断装置を利用し、血管壁弾性率を計測する研究が数多く行なわれている<sup>11)~15)</sup>が、血管壁弾性率算出式に用いている血管壁の厚み測定は高度な計測技術を要することが課題となっている。

一方、著者らの研究グループでは、粘性、慣性特性を含めた血管インピーダンスモデルを提案し、光電センサやストレーンゲージなどのプレチスモグラフィで計測した血管容積脈波と動脈血圧から、剛性だけでなく粘性、慣性も考慮した血管力学特性を推定し、手術中や運動前後の血管状態の評価や動脈硬化度の評価を行ってきた<sup>16)~19)</sup>。しかしながら、このモデルは血管径と血管内圧の間に存在する非線形性を考慮しておらず、また複数の血管の力学特性をまとめて近似的に表現していたため、頸動脈などの単一の動脈を評価することは不可能であった。

そこで本論文では、血管内圧の影響を低減した対数線形化血管粘弾性インデックスを新たに提案する。提案法では血管の円周方向ひずみと自然対数化した動脈血圧を用いることで、血管径と血管内圧の間に存在する非線形性を考慮でき、また線形最小二乗法を用いて一拍ごとの粘弾性インデックスを beat to beat で計測することができるという特長を有している。本論文では、提案法の詳細について説明するとともに、動脈硬化診断に用いられる頸動脈超音波検査への応用実験の結果について報告する。

## 2. 対数線形化血管粘弾性インデックス

### 2.1 モデル

血管壁は伸縮特性や収縮機能を有しており、血管壁に存在する弾性繊維および平滑筋繊維が力学特性を決定していると考えられる<sup>20)</sup>。本論文では、血管径と血管内圧の非線形性と血管の粘弾性特性を考慮するため、Fig. 1 に示す血管力学モデルを提案する。従来より、血管径と血管内圧の関係は指数関数を示すことが実験的に確認されており、血管壁の剛性に

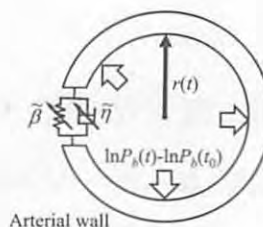


Fig. 1 Schematic model of arterial dynamics

相当する曲線の傾きは自然対数を用いて線形近似できる<sup>6)</sup>。そこで、提案モデルは、血管内圧依存度が低いといわれているStiffness parameter  $\beta$  をもとに、血圧の影響を低減した血管壁の粘弾性特性の定量化を図る。

Stiffness parameter  $\beta$  は以下の式で表わされる<sup>6)</sup>。

$$\beta = \frac{\ln P_{bs} - \ln P_{bd}}{(r_s - r_d)/r_d} \quad (1)$$

ここで、 $P_{bs}$ ,  $P_{bd}$ ,  $r_s$ ,  $r_d$  はそれぞれ収縮期血圧、拡張期血圧、収縮期血管半径、拡張期血管半径である。Stiffness parameter  $\beta$  は、以上の4点のデータのみで算出されるため、体動や雑音などの外乱の影響を受けやすい。このような外乱の影響を低減し、より正確に血管の力学特性を評価するためには、連続計測により得られた全波形点を用いてパラメータ推定を行なう必要がある。

いま、真のStiffness parameter  $\bar{\beta}$  は時不変で、任意の時刻  $t$  において(1)式の関係が成立すると仮定する。このとき、心周期の任意の時相  $t_0$  (たとえば、R波タイミング)を基準とし、任意時刻  $t$  における血圧値と血管径の変化量を用いることでStiffness parameter  $\bar{\beta}$  を以下のように表現する。

$$\bar{\beta} = \frac{\ln P_b(t) - \ln P_b(t_0)}{\{r(t) - r(t_0)\}/r(t_0)} \quad (2)$$

ただし、 $P_b(t)$  および  $r(t)$  は任意時刻  $t$  における血圧値および血管半径であり、 $\bar{\beta}$  は血管壁の剛性である。ここで、任意時刻  $t$  における血管半径を  $r(t)$  とする場合、円周方向のひずみ  $\varepsilon(t)$  は(3)式で表わすことができる。

$$\varepsilon(t) = \frac{2\pi\{r(t) - r(t_0)\}}{2\pi r(t_0)} \quad (3)$$

以上の関係から(2)式は以下のように表現できる。

$$\ln P_b(t) - \ln P_b(t_0) = \bar{\beta}\varepsilon(t) \quad (4)$$

しかしながら、血管は粘弾性体であるため、Fig. 1 に示したように(4)式に粘性項を追加する。

$$\begin{aligned} \ln P_b(t) - \ln P_b(t_0) \\ = \ln \left( \frac{P_b(t)}{P_b(t_0)} \right) = \bar{\beta}\varepsilon(t) + \bar{\eta}\dot{\varepsilon}(t) \end{aligned} \quad (5)$$

ここで、 $\bar{\beta}$ ,  $\bar{\eta}$  はそれぞれ血管壁の剛性、粘性である。 $P_b(t)$  は任意時刻  $t$  における血圧値であり、 $\varepsilon(t)$ ,  $\dot{\varepsilon}(t)$  はそれぞれ任意時刻  $t$  における円周方向ひずみ、円周方向ひずみ速度である。血管壁の慣性  $\bar{M}$  は十分小さいと考えられるため本論

Table 1 Basic parameters of Subjects

	Youth (n=8)	Middle-aged (n=11)	<i>p</i> *
Age	22.0 ± 1.4	53.8 ± 5.5	<0.01
Height [cm]	171.6 ± 6.5	168.9 ± 5.2	N.S.
Weight [kg]	62.1 ± 9.6	64.9 ± 7.7	N.S.
Body mass index [kg/m <sup>2</sup> ]	21.1 ± 2.8	22.7 ± 2.4	N.S.
Number of hypertension patients	0	3	
Number of diabetes mellitus patients	0	2	

Values are means ± S.D.

Youth: 20s-30s, Middle-aged: 40s-60s

文では(5)式を対象として議論を進めるが、(5)式の右辺に $\bar{M}\dot{\varepsilon}(t)$ を追加すれば慣性特性まで考慮することも可能である。

## 2.2 パラメータ推定

パラメータ推定は、心電図 $ECG(t)$ 、血管半径 $r(t)$ 、連続血圧値 $P_b(t)$ を同時に計測し、前処理を施した後、線形最小二乗法を用いて行なう。各測定データには患者の体動によるノイズなど、外乱によるノイズが含まれている。そこで、推定に利用する血管半径、連続血圧の周波数特性をデジタルフィルタにより調節する。つぎに、心電図のR波のタイミングごとに、心拍一拍分の血管半径と連続血圧のデータを切り出す。そして、各心周期ごとに心電図のR波があらわれる時刻を $t_0$ と定義し、(5)式の $\ln(P_b(t)/P_b(t_0))$ 、 $\varepsilon(t)$ 、 $\dot{\varepsilon}(t)$ を求める。このように(5)式の左辺に含まれる自然対数をあらかじめ計算しておくことにより、血管半径 $r(t)$ 、連続血圧値 $P_b(t)$ 、波形の切り出しに使用する心電図を計測することができれば、線形最小二乗法を用いて心拍一拍ごとに剛性 $\bar{\beta}$ と粘性 $\bar{\eta}$ を推定できる。この剛性 $\bar{\beta}$ 、粘性 $\bar{\eta}$ および $\bar{\eta}$ を $\bar{\beta}$ で除した時定数に相当する補正粘性 $\bar{\tau}=\bar{\eta}/\bar{\beta}$ が提案する対数線形化血管粘弾性インデックスである。

提案モデルでは、連続計測により得られた全波形点を用いるため、収縮期/拡張期血圧、収縮期/拡張期血管径の4点のデータのみで算出されるStiffness parameter  $\beta$ より外乱に強く、より正確に弾性率を推定できる。加えて、血管径と血管内圧の粘性特性を $\bar{\eta}$ で吸収でき、弾性率パラメータである剛性 $\bar{\beta}$ に加え、粘性 $\bar{\eta}$ や補正粘性 $\bar{\tau}$ を用いて血管力学特性を評価できる。

以上より、提案する対数線形化血管粘弾性モデルを用いて血管力学特性を推定することで、従来法よりも正確かつ詳細に血管の状態を推定できる可能性がある。本論文では、提案する対数線形化血管粘弾性モデルを用いて頸動脈超音波検査への応用を試みた。

## 3. 実験

前章で述べた提案モデルの妥当性を検討するため、対数線形化血管粘弾性インデックス推定実験を行なった。従来から、動脈硬化度と年齢の間には高い相関があることが報告されており、年齢の上昇に伴い単調に増加または減少していくような指標が優れた評価指標であると考えられている<sup>21)</sup>。そこで、

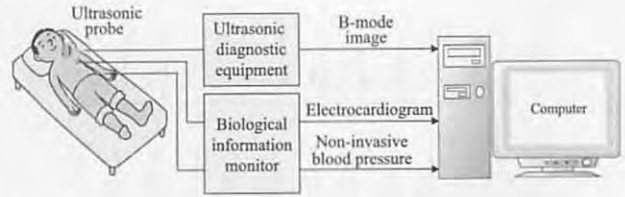


Fig. 2 Experimental instruments of measuring ultrasonographic image and biological signals

さまざまな年齢の被験者に対して対数線形化血管粘弾性インデックスを推定することで提案法の妥当性の検証を行なった。

### 3.1 実験方法

被験者は、性別の影響を排除するため男性19名とした。各被験者の属性をTable 1に示す。本論文では、被験者を若年群(平均年齢22.0 ± 1.4歳)、中高年群(平均年齢53.8 ± 5.5歳)の2群に分類した。

Fig. 2に実験装置の構成を示す。実験では被験者は仰臥位とした。本来、特定部位での血管力学特性を推定するためには血圧と血管径を同じ部位で計測すべきであるが、センサやプローブの形状やサイズなどの問題のため、同部位同時計測はきわめて困難である。そのため本論文では超音波計測部位は左総頸動脈、動脈血圧測定部位は左撓骨動脈とし、これらと心電図を心拍10拍分同時計測した。その後、撓骨動脈から計測された血圧波形および頸動脈から計測された血管径変化を提案モデルに代入して、頸動脈から撓骨動脈の間の動脈に関する血管粘弾性推定を行なった。

ここで(5)式の粘弾性モデルの左辺と円周方向ひずみの周波数成分をそれぞれ $P(f)$ 、 $S(f)$ としたとき、(5)式の複素弾性率は $\beta + j2\pi f\eta$ となる。一方、頸動脈血管径測定点から撓骨動脈圧測定点までの血管経路長によって生じる時間差を $\tau$ とすると、周波数伝達関数は $\exp(-j2\pi f\tau)$ であるため $P(f)$ と $S(f)$ の関係式は

$$P(f) = (\beta + j2\pi f\eta)\exp(-j2\pi f\tau)S(f) \quad (6)$$

となり、時間領域では

$$\ln\left(\frac{P_b(t)}{P_b(t_0)}\right) = \beta\varepsilon(t - \tau) + \eta\dot{\varepsilon}(t - \tau) \quad (7)$$

と表現される。本論文では上式に含まれる時間差 $\tau$ を補正するため、2.2節で説明した線形最小二乗法を適用する際に推定結果の決定係数が最大となるように $\tau$ を調整し、そのときの $\beta$ 、 $\eta$ を推定値として採用した。

動脈血圧および心電図は生体情報モニタ(BP-608, OMRON COLIN)を用いてサンプリング周波数200 Hzで計測した。また、超音波画像は超音波画像計測装置(SONOS 5500, Hewlett Packard)で計測し、画像サイズ640×480 pixel、フレームレート30 fpsの動画をパソコンに保存した。血管径変位波形は内壁-内壁間の距離を動画像から算出し、血圧データと同期させるため一次ホールドにより200 Hzにリサンプリングした。詳細なアルゴリズムについては、付録を参照され



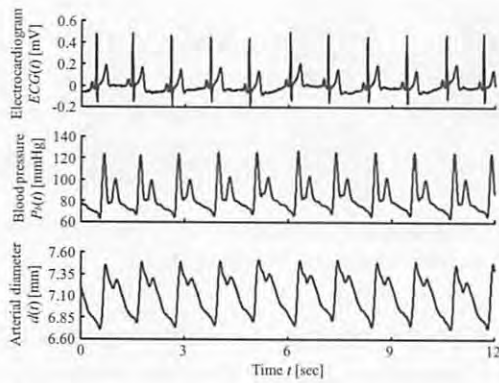


Fig. 3 Example of measured biological signals

たい。提案したインデックスの推定は、同時に計測した心電図、動脈血圧、血管径に対しフィルタを施した後、1心周期ごとに最小二乗法を用いて行なった。ここで、心電図は2.2節の $ECG(t)$ のR波タイミングを抽出するため通過帯域14~28 Hzのバンドパスフィルタを用いた。動脈血圧・血管径については、信号に含まれる主要な周波数成分を考慮し、推定された血管粘弾性および5を用いて算出された推定血圧波形と実測血圧波形の決定係数が0.95を超えるローパスフィルタ(遮断周波数: 10 Hz)を用いた。また、平均0 mmHg、標準偏差 $\sigma$  [mmHg]の正規乱数を計測した血圧波形に加え、雑音混入に対するインデックスのロバスト性を検証した。

さらに、提案法と従来までに提案されている動脈硬化に関する指標を比較するため、血管の弾性率を評価するStiffness parameter  $\beta$ 、動脈を構成する要素である内膜、中膜、外膜のうち内膜-中膜の厚さを評価するIMT (Intima-media thickness)、上腕から足首までの脈波伝播速度を評価するbaPWV (Brachial-ankle pulse wave velocity)を計測した。Stiffness parameter  $\beta$  (1式)とIMTは対数線形化血管粘弾性インデックス推定実験時に計測した頸動脈超音波画像および撓骨動脈血圧値から算出した。また、baPWVは実験後に血圧脈波検査装置(form PWV/ABI BP-203, OMRON COLIN)を用いて計測した。

各被験者のインデックスの推定結果は、10心周期分の平均値 $\pm$ 標準偏差を示す。健常群と有疾患群との2群間の比較には、各被験者のインデックスの平均値を用い、Welchの方法による $t$ 検定で危険率5%未満を有意とした。また、評価手法間の比較には、Studentの $t$ 検定で危険率5%未満を有意とした。

なお、本実験はヘルシンキ宣言に則り、被験者のインフォームド・コンセントを得た上で実施した。

### 3.2 実験結果

Fig. 3は計測した生体信号の一例であり、上から心電図(Electrocardiogram:  $ECG(t)$ )、動脈血圧(Blood pressure:  $P_b(t)$ )、血管径(Arterial diameter:  $d(t)$ )の時間波形である。Fig. 4に、心電図のR波の時刻を基準として心拍一拍分を切り出した血管径変位波形および動脈血圧波形((a)若年群

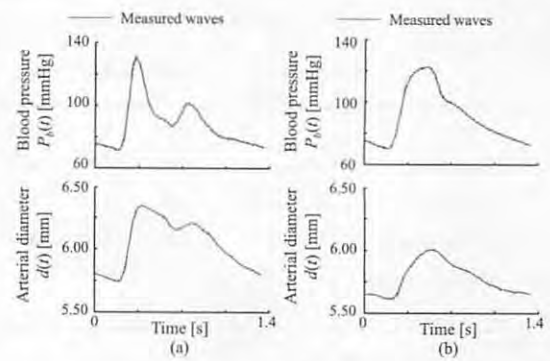


Fig. 4 Measurement results of blood pressure and arterial diameter waveforms ((a) subject of youth group, (b) subject of middle-aged group)

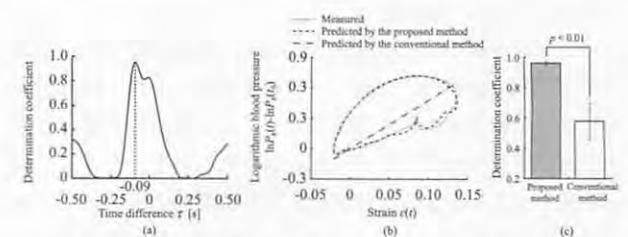


Fig. 5 Estimation results: (a) determination coefficient of blood pressures against time difference, (b) relationships between the measured and the predicted blood pressures, (c) comparison of determination coefficients between the proposed method and the conventional method

被験者、(b)中高年群被験者)を示す。破線が計測波形、実線が3.1節のフィルタ処理後の波形である。Fig. 4より、(a)、(b)ともに血圧変動量に大きな差はないものの、(b)は(a)に比べて血管径変位量が小さくなっていることがわかる。

Fig. 5(a)に血管径測定点から血圧測定点までの血管経路長によって生じる(7)式の時間差 $\tau$ に対する決定係数の変化の一例を示す。Fig. 5(a)より $\tau = -0.09$ sのとき、最大決定係数0.985が得られたことがわかる。このときの(b)に円周方向ひずみ $\epsilon(t)$ に対する実測血圧、提案法および従来指標のStiffness parameter  $\beta$ による推定血圧の関係を重ね描いた一例をFig. 5(b)に示す。Fig. 5(b)より、提案法による推定波形は実測波形の描くりサーージュ波形によく似ていることが確認できる。一方、Stiffness parameter  $\beta$ による推定血圧とひずみは線形関係であり、実測波形とひずみのリサーージュ波形を表現できていない(決定係数0.531)。Fig. 5(c)に全被験者の実測血圧に対する提案法による推定血圧とStiffness parameter  $\beta$ による推定血圧の決定係数の平均値および標準偏差を示す。提案法による決定係数は $0.960 \pm 0.013$ 、Stiffness parameter  $\beta$ による決定係数は $0.578 \pm 0.122$ であり、Stiffness parameter  $\beta$ に比べ提案法の決定係数が有意に向上していることが確認できた。

Fig. 6に全被験者から推定した対数線形化血管粘弾性インデックス( $\bar{\beta}$ ,  $\bar{\eta}$ ,  $\bar{\tau}$ )、Stiffness parameter  $\beta$ 、baPWVおよび

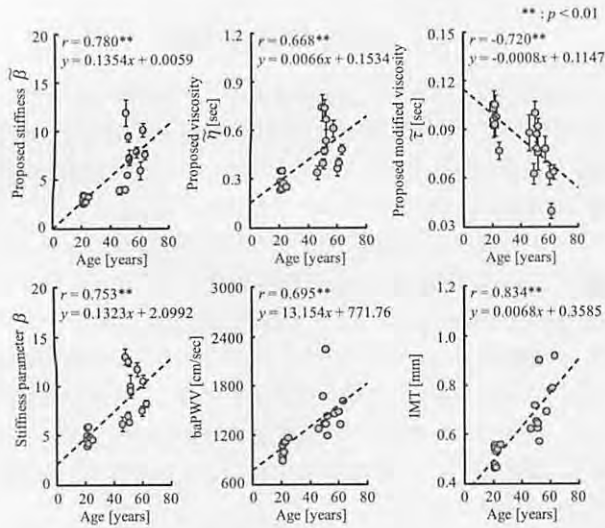


Fig. 6 Relationships between the age and the estimated indices

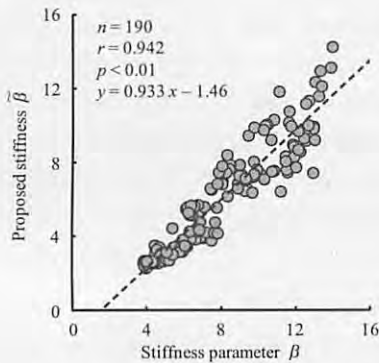


Fig. 7 Relationship between the proposed stiffness and the conventional stiffness parameter in the carotid artery

び IMT の年齢による変化を示す。Fig. 6 より、剛性  $\tilde{\beta}$  と粘性  $\tilde{\eta}$  とともに年齢の高い被験者ほど高い値を示す傾向がみられ、補正粘性  $\tilde{\tau}$  は年齢の高い被験者ほど低い値を示す傾向がみられた。年齢と  $\tilde{\beta}$ ,  $\tilde{\eta}$ ,  $\tilde{\tau}$  の相関係数はそれぞれ、0.780, 0.668,  $-0.720$  であった。また、従来から動脈硬化の検査に用いられている指標 (Stiffness parameter  $\beta$ , baPWV, IMT) と年齢の間にも、従来から示唆されている正の相関関係<sup>21)</sup>を確認した。

Fig. 7 に被験者 19 名  $\times$  10 心周期分の波形から得られた提案法の剛性  $\tilde{\beta}$  に対する Stiffness parameter  $\beta$  の相関関係を示す。Fig. 7 より、相関係数は 0.942 であり、強い正の相関がみられた。また、回帰直線の傾きがほぼ 1 であることから、剛性  $\tilde{\beta}$  は Stiffness parameter  $\beta$  とほぼ同様な値として血管の弾性率を推定できていることがわかる。

Fig. 8 に、標準偏差  $\sigma$  [mmHg] を加えた場合の推定値の二乗誤差の平均値および標準偏差を示す。Fig. 8 より、従来法の推定誤差よりも提案法の推定誤差が小さいことが確認でき、雑音混入に対する提案法のロバスト性が高いことが確認できた。

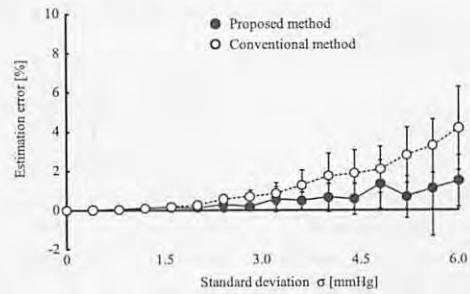


Fig. 8 Comparison of the estimation error between the proposed method and the conventional method

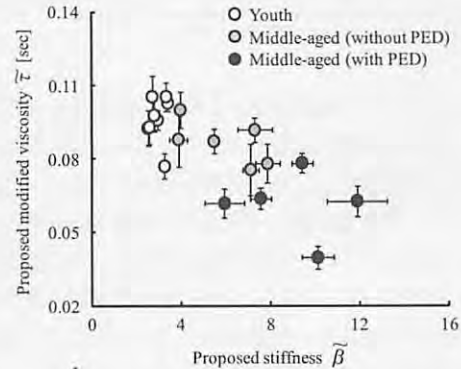


Fig. 9 Two-dimensional plots of all subjects using the estimated stiffness and modified viscosity

Fig. 9 に提案法の剛性  $\tilde{\beta}$  に対する補正粘性  $\tilde{\tau}$  を示す。プロットは各被験者の 10 心周期分の平均値を示している。Fig. 9 から、年齢の高い被験者のほうが剛性  $\tilde{\beta}$  が高いことがわかる。さらに基礎疾患 (Pre-existing disease: PED) のある中高年群では同程度の剛性  $\tilde{\beta}$  である健康な中高年群に対して補正粘性  $\tilde{\tau}$  が低くなる傾向が確認できる。

そこで、中高年群の被験者を基礎疾患の有無で分類し比較した結果を Table 2 に示す。Table 2 より、血管径のひずみ、ひずみ速度および従来指標では、基礎疾患の有無によって有意な差がみられないが、提案法の剛性  $\tilde{\beta}$  と補正粘性  $\tilde{\tau}$  では有意差が確認できた。

#### 4. 考 察

Fig. 5 に示した血圧に対するひずみのリサージュ波形より、提案法が実測のリサージュ波形をよく再現しており、推定した血圧波形と実測波形の決定係数も従来の Stiffness parameter  $\beta$  より提案法のほうが有意に高いことがわかる。粘性項を含めて血管の力学特性を推定したことで、血管の力学特性をより詳細に表現できるのである。最大ひずみや最大ひずみ速度など血管の運動に関する情報のみを用いた場合、血管径と血管内圧の非線形性を表現することができず血管内圧依存性が高くなってしまふ。血管径と血管内圧の非線形性および血管の粘弾性特性を考慮した提案モデルを使用することによって、血管の器質的な状態を詳細かつ正確に捉えることができると考えられる。

**Table 2** Comparison between the groups without and with pre-existing diseases

	Without PED (n=6)	With PED (n=5)	p*
Mean blood pressure [mmHg]	93.5 ± 15.3	79.6 ± 30.1	N.S.
Strain (maximum)	0.061 ± 0.017	0.063 ± 0.026	N.S.
Strain rate (maximum) [1/sec]	0.780 ± 0.220	0.756 ± 0.321	N.S.
Log-linearized arterial viscoelastic index $\bar{\beta}$	5.934 ± 1.749	8.987 ± 2.295	< 0.05
Log-linearized arterial viscoelastic index $\bar{\eta}$ [sec]	0.504 ± 0.125	0.544 ± 0.182	N.S.
Log-linearized arterial viscoelastic index $\bar{\tau}$ [sec]	0.087 ± 0.009	0.061 ± 0.014	< 0.05
Stiffness parameter $\beta$	8.461 ± 2.294	10.339 ± 2.443	N.S.
baPWV [cm/sec]	1340 ± 99	1669 ± 348	N.S.
IMT [mm]	0.678 ± 0.116	0.771 ± 0.101	N.S.

\* Significance level for two-tailed Welch's *t*-test of Without PED and with PED group  
Values are means ± S.D. N.S.: not significant (*p* > 0.05)

Fig. 6において、年齢と剛性 $\bar{\beta}$ が正の相関となった理由は、加齢とともに動脈壁は線維化などにより平滑筋が減少したことで伸展性が失われたためであると考えられる。一方、年齢と粘性 $\bar{\eta}$ も正の相関であった理由は、粘性増加の原因となる脂質などを含んだプラークが年齢の増加とともに血管内膜へ蓄積されるためと考えられる。従来までに頸動脈IMTと頸動脈壁の粘性には中程度の相関があることが知られており<sup>22)</sup>、本論文の結果はそれを支持するものとなっている。

Fig. 7より、提案法の剛性 $\bar{\beta}$ はStiffness parameter  $\beta$ と非常に強い正の相関を示したが、回帰直線の傾きがほぼ1であるにもかかわらず、回帰直線上に乗らない試行も複数存在する。これは、従来指標のStiffness parameter  $\beta$ が(収縮期血圧, 収縮期血管半径), (拡張期血圧, 拡張期血管半径)というわずか2点間の傾きとして定義されているため、波形全体の情報から最小二乗法を利用してパラメータの推定を行なう提案法に比べて被験者の体動や雑音などの外乱が影響しているためだと考えられる。Fig. 8より、人為的に血圧波形に雑音を混入した場合において、Stiffness parameter  $\beta$ の推定誤差よりも提案法の推定誤差が小さいことが確認できる。そのため、提案法では雑音混入に対してロバストであり、外乱の影響を受けにくい血管力学特性の推定が可能であると考えられる。

さらに、剛性 $\bar{\beta}$ と粘性 $\bar{\eta}$ の比である補正粘性 $\bar{\tau}$ では、年齢の上昇に伴い有意に低下傾向を示していることが確認できる。これは、年齢の上昇に伴って血管壁の柔軟性が失われること、および加齢による血管内膜肥厚が生じることで剛性 $\bar{\beta}$ 、粘性 $\bar{\eta}$ が年齢に比例して増加するが、剛性変化率が粘性変化率を上回るため、結果として血管壁の時定数(補正粘性 $\bar{\tau}$ )が年齢増加に対して減少方向に変化したためと考えられる。

また、Table 2より、基礎疾患の有無によって、提案法の剛性 $\bar{\beta}$ と補正粘性 $\bar{\tau}$ のみで有意な差があることを確認できる。そのため、対数線形化血管粘弾性インデックスでは、血管の粘弾性特性をより詳細に推定することができ、従来指標では得ることが難しい血管状態の変化を正確に捉えられる可能性が示唆された。

## 5. まとめと今後の課題

本論文では、血管内圧の影響を考慮して血管壁の粘弾性特性をモデル化し、より正確に血管力学特性を評価できる対数線形化血管粘弾性インデックスを提案し、超音波画像から計測した血管の円周方向ひずみと非観血連続血圧を用いたインデックスの推定法を提案した。そして、提案法を動脈硬化診断で行なわれる頸動脈超音波検査へ応用し、提案法が従来のStiffness parameter  $\beta$ に比べて高い推定精度を示し、計測信号への雑音混入に対してよりロバストであることを明らかにした。さらに、推定した補正粘性 $\bar{\tau}$ が年齢と強い負の相関を示し、中高年者の被験者を基礎疾患の有無で判別できることから、提案法を用いて血管の力学特性をより詳細に定量評価できる可能性を示した。

本論文では血管の剛性特性と粘性特性に関して動脈硬化との関係を解析したが、慣性特性については議論しなかった。今後は、より高いサンプリング周波数で血管径、血圧波形を計測し、慣性特性も含めてさらに詳細な検討を行なう予定である。また、頸動脈から血圧波形と血管径変化波形を同時計測する方法を開発し頸動脈の局所血管粘弾性推定を実現するとともに、動脈硬化患者や高齢の被験者を増加し提案法による動脈硬化のスクリーニング(健康群と疾患群の判別や早期発見)の可能性を検討し、提案法のさらなる有用性を検証する予定である。

## 参考文献

- 厚生労働省:平成19年人口動態統計月報年計(概数)の概況, 厚生労働省(2008) [Online] <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai07/kekka3.html>
- J.C. Bramwell and A.V. Hill: Velocity of Transmission of the Pulse Wave, *Lancet*, **199**, 891/892 (1922)
- W.W. Nichols: Clinical Measurement of Arterial Stiffness Obtained from Noninvasive Pressure Waveforms, *Am. J. Hypertensions*, **18-S1**, 3S/10S (2005)
- J.I. Davies and A.D. Struthers: Pulse Wave Analysis and Pulse Wave Velocity: A critical review of their strengths and weaknesses, *Journal of Hypertension*, **21-3**, 463/472 (2003)
- I.B. Wilkinson, H. MacCallum, L. Flint, J.R. Cockcroft, D.E. Newby and D.J. Webb: The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans, *Journal of Physiology*, **525-1**, 263/270 (2000)
- K. Hayashi, H. Handa, S. Nagasawa, A. Okumura and K. Moritaka: Stiffness and Elastic Behavior of Human Intracranial and Extracranial Arteries, *Journal of Biomechanics*, **13-2**, 175/184 (1980)
- Y. Tardy, J.J. Meister, F. Perret, H.R. Brunner and M. Arditi: Non-Invasive Estimate of the Mechanical Properties of Peripheral Arteries from Ultrasonic and Photoplethysmographic Measurements, *Clin. Phys. Physiol. Meas.*, **12-1**, 39/54 (1991)
- T. Imura, K. Yamamoto, T. Satoh, K. Kanamori, T. Mikami and H. Yasuda: In Vivo Viscoelastic Behavior in the Human Aorta, *Circulation Research*, **66-5**, 1413/1419 (1990)
- R.L. Armentano, J.G. Barra, J. Levenson, A. Simon and R.H. Pichel: Arterial wall mechanics in conscious dogs:



- Assessment of viscous, inertial, and elastic moduli to characterize aortic wall behavior, *Circ. Res.*, **76**-3, 468/478 (1995)
- 10) J.G. Barra, J. Levenson, R.L. Armentano, E.I.C. Fischer, R.H. Pichel and A. Simon: In vivo angiotensin II receptor blockade and converting enzyme inhibition on canine aortic viscoelasticity, *Am. J. Physiol.*, **272**-2, H859/H868 (1997)
- 11) L.H. Peterson, R.E. Jensen and J. Parnell: Mechanical Properties of Arteries in Vivo, *Circulation Research*, **8**-3, 622/639 (1960)
- 12) D.H. Bergel: The Static Elastic Properties of the Arterial Wall, *Journal of Physiology*, **156**-3, 445/457 (1961)
- 13) E.D. Rehmann, K.D. Hopkins and R.G. Gosling: Aortic Compliance Measurements Using Doppler Ultrasound: in Vivo Biochemical Correlates, *Ultrasound in Medicine and Biology*, **19**-9, 683/710 (1993)
- 14) J. Blacher, B. Pannier, A.P. Guerin, S.J. Marchais, M.E. Safar and G.M. London: Carotid Arterial Stiffness as a Predictor of Cardiovascular and All-Cause Mortality in End-Stage Renal Disease, *Hypertension*, **32**-3, 570/574 (1998)
- 15) K. Ikeshita, H. Hasegawa and H. Kanai: Ultrasonic Measurement of Transient Change in Stress-Strain Property of Radial Arterial Wall Caused by Endothelium-Dependent Vasodilation, *Japanese Journal of Applied Physics*, **47**-5, 4165/4169 (2008)
- 16) A. Sakane, T. Tsuji, Y. Tanaka, N. Saeki and M. Kawamoto: Estimating Arterial Wall Impedance Using a Plethysmogram, *Proceedings of the 29th Annual Conference of the IEEE Industrial Electronics Society, USA*, 580/585 (2003)
- 17) A. Sakane, K. Shiba, T. Tsuji, N. Saeki and M. Kawamoto: Non-invasive monitoring of arterial wall impedance, *Proc. 1st International Conference on Complex Medical Engineering*, 984/989 (2005)
- 18) A. Kutluk, T. Tsuji, T. Ukawa, R. Nakamura, N. Saeki, M. Yoshizumi and M. Kawamoto: A novel online method to monitor autonomic nervous activity based on arterial wall impedance and heart rate variability, *Medical and Biological Engineering and Computing*, **48**-4, 351/359 (2010)
- 19) A. Kutluk, T. Minari, K. Shiba, T. Tsuji, R. Nakamura, N. Saeki, M. Kawamoto, H. Miyahara, Y. Higashi and M. Yoshizumi: A New Approach to Evaluation of Reactive Hyperemia Based on Strain-gauge Plethysmography Measurements and Viscoelastic Indices, *IFMBE Proceedings*, **23**, 2059/2063 (2008)
- 20) 松田幸次郎: 生理学大系 III—循環の生理学—, 医学書院 (1969)
- 21) Y. Matsushima, H. Kawano, Y. Koide, T. Baba, G. Toda, S. Seto and K. Yano: Relationship of carotid intima-media thickness, pulse wave velocity, and ankle brachial index to the severity of coronary artery atherosclerosis, *Clin. Cardiol.*, **27**-11, 629/639 (2004)
- 22) R.L. Armentano, S. Graf, J.G. Barra, G. Velikovskiy, H. Baglivo, R. Sanchez, A. Simon, R.H. Pichel and J. Levenson: Carotid wall viscosity increase is related to intima-media thickening in hypertensive patients, *Hypertension*, **31**-1, 534/539 (1998)
- 23) K.K. Shung and G.A. Thieme: *Ultrasonic Scattering in Biological Tissues*, 2/9, CRC Press (1993)
- 24) M. Ito, M. Tsubai and A. Nomura: Morphological Operations by Locally Variable Structuring Elements and Their Applications to Region Extraction in Ultrasound Images, *Systems and Computers in Japan*, **34**-3, 33/43 (2003)
- 25) A. Rosenfeld and A.C. Kak: *Digital Picture Processing*,

173/200, Academic Press (1976)

## 《付 録》

## A. 血管径計測

頸動脈超音波画像からの血管径計測は以下の手順で行なった。皮膚を介して動脈を超音波で計測する場合、音響インピーダンスの差の大きくなる組織-血管壁および血管壁-内腔の境界部で超音波が反射され、得られる超音波画像中では血管壁の部分が高輝度となる<sup>23)</sup>。本手法ではこの輝度値を用いて血管壁-内腔境界を追跡することで血管径を計測する。

## Step 1:

1 フレームの超音波画像に対して膨張・縮小処理<sup>24)</sup>を用いて超音波画像特有のスペckル雑音を低減した後、線形濃度変換<sup>25)</sup>を行ない、超音波画像の濃度分布を [0, 255] に変換する (Fig. A.1 参照)。Fig. A.1 では画素番号が小さいほど表皮に近い部分を示している。

## Step 2:

Fig. A.2 は、横軸が深さ方向の画素番号、縦軸が Fig. A.1 の点線で示した 1 列の輝度値を表わした図である。血管内腔の代表点、血管壁を抽出するための閾値を設定する。

## Step 3:

指定した血管内腔の代表点から  $\pm 1$  pixel ずつ両方向に走査し、閾値を超える輝度の画素を探索する。初めて閾値を超えた画素位置を血管壁-内腔境界とし、表皮に近い側 (血管内腔の代表点より画素番号の小さい点) を血管前壁、表皮から遠い側 (画素番号の大きい点) を血管後壁とする。同様の処理を画像全列について行ない、各列の血管前壁点および血管後壁点を取得する。

## Step 4:

各列の血管前壁点および血管後壁点から近似直線をそれぞれ

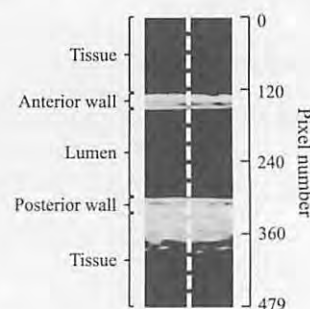


Fig. A.1 Examples of noise reduced ultrasound image

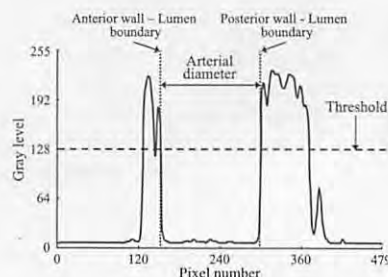


Fig. A.2 Measurement of arterial diameter

れ求め、近似直線間の画素距離を計測する。その際、近似直線の傾きは前壁側と後壁側で異なるため、画像全列の相加平均をそのフレーム画像における血管径と定義する。以上の手順を計測した画像1フレームごとに適用し、血管径 $r(t)$ の時系列データを求める。

### [著者紹介]

#### 堀内 徹也



1987年生。2010年広島大学工学部第二類(電気・電子・システム・情報系)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。

#### Abdugelni KUTLUK



1977年生。2005年東京電機大学大学院理工学研究科博士前期課程電子情報工学専攻修了。2011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。2011年より広島大学外国人特別研究員。2011年より新疆医科大学医学工程技術学院講師。現在に至る。博士(工学)。血管の力学特性の解析、自律神経活動や循環状態の評価および診断支援システムの開発などに関する研究に従事。

#### 平野 陽 豊



1985年生。2008年広島大学工学部第二類(電気・電子・システム・情報系)卒業。2010年同大学大学院工学研究科複雑システム工学専攻博士課程前期修了。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後期に在学中。医用生体工学の研究に従事。電気学会学生会員。

#### 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)。広島大学大学院工学研究科特任教員、奈良先端科学技術大学院大学情報科学研究科助教を経て2011年より広島大学大学院工学研究院准教授。同年より科学技術振興機構さきがけ研究員を兼任。ヒューマンモデリング、医療・福祉デバイスなどの研究に従事。IEEE、日本ロボット学会、VR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、マン・マシンシステムなどの研究に従事。IEEE、日本人間工学会、バイオメカニズム学会、日本機械学会などの会員。

#### 鶴川 貞二



1956年生。80年早稲田大学理工学部応用物理学卒業。同年日本光電工業(株)入社。現在、広島大学大学院工学研究科複雑システム工学専攻博士課程後期に在学中。

#### 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、日本麻酔科学会などの会員。

#### 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。2002年同大学病院手術部助教。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、活性酸素と血管内皮細胞の相互作用、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(JSA)会員。日本麻酔・集中治療テクノロジー学会評議員。

#### 東 幸仁



1961年生。88年広島大学医学部医学科卒業。広島大学大学院医歯薬学総合研究科心臓血管生理医学助手。講師。准教授を経て2011年より広島大学原爆放射線医学研究所教授。現在に至る。再生医療部部長兼任。博士(医学)。専門分野：循環器内科一般、高血圧、循環器生理学、再生医学。研究テーマ：循環器疾患における血管内皮機能の役割および血管・心筋再生の臨床的、実験的研究を行なっている。

#### 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学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、米国家麻酔科学会などの会員。

#### 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、日本老年医学会、日本内科学会などの会員。