

博士学位論文審査要旨

2012年2月22日

論文題目：

Non-invasive Assessment of Arterial Stiffness by Pulse Wave Analysis

--In Vivo Measurements and One-dimensional Theoretical Model--

(脈波解析による動脈壁硬化の非侵襲評価 -- 生体内計測と1次元理論モデル --)

学位申請者：齋藤雅史

審査委員：

主査：生命医科学研究科 教授 渡辺好章

副査：生命医科学研究科 教授 松川真美

副査：Pierre and Marie Curie University, CNRS Research Director

Pierre-Yves Lagrée

要旨：

わが国における動脈硬化による死亡者数はガンに次いで多く、その患者数は約1300万人にのぼるともいわれている。また、動脈硬化症は別名サイレントキラーとも呼ばれ自覚症状に乏しく、その結果として診断機会が少なくなることから早期発見は難しいとされている。本論文で著者は、日常生活下で動脈硬化の診断を可能とする次世代の診断手法を提案している。現在臨床で用いられている脈波を用いた動脈硬化診断手法は、心臓から末梢部位に伝わる脈波の伝搬速度から血管の硬さを評価しているため、本来脈波が包含している血管の硬度に関する高度情報を活用しているとは言い難い。そこで著者は心臓からの送出波(入射波)に加えて血管床からの反射波に着目し、これらの重畳が実際に観測される脈波波形であるとの視点から、新しい脈波情報解析手法を提案している。

まず、著者は頸動脈を測定対象とし、心臓からの入射波を血流速度波形とVoigtモデルから推定している。そして観測脈波とこの入射波の差分から反射波を推定することに成功している。本手法で求められた反射波の振幅は、臨床検査で用いられているCAVI値による動脈硬化指標とも年齢との対応も含めて極めて良い相関を示すことも実証している。このように、著者は提案手法により、頸動脈の脈波観測で血管の硬度情報を簡便に得ることができることを証明している。

さらに著者は、これらを裏付ける数理モデルとして、粘弾性管内の圧力波の伝搬特性を高精度でシミュレートできる1次元数値計算モデルの定式化にも成功している。また、実際に粘弾性管で血管モデルを試作して実験的検討を行い、測定結果と計算モデルの結果が良い一致を示すことを確認している。さらに、提案モデルを用いると、管のヤング率、減衰定数、非線形性などの波動伝搬特性を数値的に推定可能であることを示している。

本研究で得られた成果は、日常生活下における動脈硬化診断の簡便な手法を与えるものである。予防医学を目的とする次世代診断装置の開発に大きく貢献すると期待でき、学術的価値も高い。よって、本論文は博士(工学)(同志社大学)の学位論文として十分に価値あるものと認める。

総合試験結果の要旨

2012年2月22日

論文題目：

Non-invasive Assessment of Arterial Stiffness by Pulse Wave Analysis
--*In Vivo* Measurements and One-dimensional Theoretical Model --
(脈波解析による動脈壁硬化の非侵襲評価 -- 生体内計測と1次元理論モデル --)

学位申請者：齋藤雅史

審査委員：

主査：生命医科学研究科 教授 渡辺好章

副査：生命医科学研究科 教授 松川真美

副査： Pierre and Marie Curie University, CNRS Research Director
Pierre-Yves Lagrée

要旨：

本論文提出者は、2009年4月に本学大学院生命医科学研究科生命医科学専攻に入学し、それぞれの各年度において優れた研究成果を挙げている。また、本研究科修了に必要な所定の単位を修得するとともに、英語の語学試験にも合格しその能力についても十分な能力があると認定されている。

本論文の主要部分は、Journal of Biomedical Engineering 誌等に掲載され、既に十分な評価を受けている。2012年1月7日午前10時から約1時間15分にわたり提出論文に関する学術講演会（博士論文公聴会）が開かれ、種々の質疑応答が行われたが、提出者の説明によりいずれも十分な理解が得られた。

さらに公聴会終了後、論文に関係した諸問題について、審査委員による口頭試験を実施した結果、提出者の十分な学力を確認することができた。

よって、総合試験の結果は合格であると判定した。

博士學位論文要旨

論文題目：

Non-invasive Assessment of Arterial Stiffness by Pulse Wave Analysis

-*In Vivo* Measurements and One-dimensional Theoretical Model-

脈波解析による動脈壁硬化の非侵襲評価 —生体内計測と1次元理論モデル—

氏名： 齋藤 雅史

要旨：

本研究の最終目的は、健常者が循環器疾患を発症することを未然に防ぐために、その原因となる動脈硬化を日常生活下で非侵襲的に評価する新たな診断装置の開発である。特に本論文では、動脈硬化の初期症状が反映されやすい脈波の波形情報に着目し、脈波を高精度に計測可能なセンシング機構の設計や脈波の新規解析手法の確立を目的として検討を行った。さらに、動脈硬化の進行が脈波波形に与える影響を詳細に検討するために、動脈内の波動伝搬を再現する1次元数値計算モデルの構築を試みた。

近年、生活習慣の欧米化や急速な高齢化社会の進行により、心筋梗塞や脳梗塞などの循環器疾患の増加が著しい。循環器疾患を発症すると突然死を免れても重い後遺症に苦しむため、その原因となる動脈硬化の早期発見が重要となっている。現在の動脈硬化患者数はわが国だけでも推定1300万人に上るとも言われ、非侵襲かつ有効な診断システムの確立が重要な課題となっている。しかし、現在臨床の現場で最も幅広く用いられている脈波を用いた診断手法は心臓から末梢部位に伝わる脈波の伝搬速度のみで血管硬度を評価しており、脈波そのものが内包している莫大な情報を活用しきれていない。また、循環器疾患は致命的な症状が現れるまで自覚症状がないため検査を受ける者が少なく、医療機関での診断だけでは動脈硬化の早期発見に十分な成果を挙げることは難しいことも問題視されている。そこで、本論文では、日常生活下で動脈硬化の診断を可能とする次世代の診断装置の開発に向けて、脈波の波形情報を活用した評価手法を検討した。また、動脈硬化と脈波の詳細な理解を目的に粘弾性管内の波動伝搬をシミュレーションする1次元数値計算モデルの構築および実用性の検討を行った。

本論文は6章で構成されている。以下に、本論文の内容の概略を説明する。

第1章では、本研究を進めるにあたり現在の社会背景や、超音波および脈波の伝搬速度を用いた動脈硬化診断手法の現状について概説した。また、本研究の目的について述べるとともに、本論文の各章の概略について述べた。

第2章では、脈波の発生原因である動脈内を伝搬する波動について概要を述べた。また、動脈硬化の病理や現在臨床の場で診断手法として使用されている脈波伝搬速度法と Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) 法の現状について臨床的そして技術的側面から概要を述べた。

第3章では、脈波の成因を簡潔に述べた。脈波は入射波と反射波から成る。入射波は心臓から送り出される血液の流れにより発生する。反射波は、血管内を伝わった入射波が末梢部分で反射し、観測点に達したものである。この反射波は伝搬中に血管の粘弾性特性に応じた減衰の影響を受けるため血管の情報を含む。そこで、脈波に含まれる反射波の成分分離手法を提案した。本手法では、第一に連続の式、弾性管モデル、Voigt モデルを使い血流速度から入射波を推定した。次に、脈波と入射波の差分を取ることで反射波を推定した。実験では脈波は圧電センサ、血流速度は超音波診断装置のパルスドップラ機能を用いて測定した。20代から60代までの健康な男性32名の被験者による *in vivo* 計測結果から加齢に伴い反射波の振幅値が明確に上昇することを確認した。また、先行研究から、加齢に伴い血管が硬化することが確かめられている。したがって、

血管の硬化とともに反射波の振幅値が増大すると考えられるため、反射波成分から血管の硬度評価が可能になることを明らかにした。この反射波を正確に推定するためには、入射波の推定精度を高めることが必須となる。提案した分離手法では血流波形から入射波を推定する際に血管を弾性管と仮定したモデルを用いるが、その推定手法の妥当性や確度について詳細な検討が必要である。そこで、大動脈と動脈の動的粘弾性特性を有する粘弾性モデルを提案し、それを分離手法に組み込み反射波を抽出して弾性管モデルにおける結果と比較した。その結果、両モデルから推定された反射波の最大振幅値は最大で5%の差異があるが、簡便な弾性管モデルでも高い精度で反射波の推定が可能であることが分かった。

次に本手法の有用性を検討するために動脈硬化の診断指標として一般的に用いられている CAVI 値と反射波の振幅値の関係を検討した。得られた結果は共に加齢に伴って明確な増加傾向となり、反射波の有用性を示した。しかし、分離手法の欠点は、反射波を推定する際に超音波診断装置を使った血流速度の測定が必要となるため、本手法を日常生活下で血管硬度の評価に適用することは困難である。そこで、脈波を測定するだけで反射波を推定する手法を検討した。各年齢の被験者より測定された血流速度波形から各年齢層の平均的な血流波形のデータベースを作成し、この平均波形を用いて反射波を推定する手法を提案した。そして、実測された血流速度波形と被験者の年齢層の平均血流速度波形を用いて脈波に含まれる反射波成分を推定し比較した。その結果、若年者の反射波の最大振幅値には顕著な差異は確認できなかった。一方で高齢者の反射波の最大振幅値は最大で5%の差異があるが、波形の特徴的な傾向は類似した。これより、反射波の推定には年齢層ごとの平均的血流速度波形が使用できる可能性を示した。

動脈硬化が脈波、特に反射波に与える影響を検討するためには、血管内の波動伝搬の様子を適確に、かつ緻密に理解する必要がある。しかしながら、複雑で数多くの分岐を有するヒト動脈樹内の波動伝搬を解析的に解くことは極めて困難である。そこで、第4章では、粘弾性管内の波動伝搬特性を高い精度でシミュレーションできる1次元数値計算モデルの定式化を行った。まず、剛体管内に振動流が流れる際の流速波形について検討を行った。これより、Womersley 数の増加に応じて管内の流速波形が Hagen-Poiseuille 型から平面型に変化することを確認した。次に粘弾性管内の波動伝搬シミュレーションの構築に向けて支配方程式を連続の式と Navier-Stokes の方程式から導出した。圧力則は、実際に血管内を圧力波が伝搬する際に観測される減衰・非線形現象を再現するため、単一の減衰・非線形項を含む独自モデルを用いた。このモデルでは管のヤング率、減衰定数、非線形性を変化させることで任意に波動伝搬をシミュレーションできる。そして、支配方程式中で使用するパラメータ（ヤング率、減衰定数、非線形性）が波動伝搬に与える影響を詳細に考察するために、推定結果と解析解を比較して検討を行った。

第5章では、構築した1次元波動伝搬モデルの妥当性を評価するために、実測とシミュレーションの両結果について比較検討を行った。本検討のために4つの粘弾性管モデル（ヤング率の異なる2つの直管モデル、単一の分岐を有するモデル、4分岐を有する簡易的なヒト動脈モデル）を作製した。実測では管内に入力する流速波形が心臓の拍動を模擬した単一のパルス波となるように設定して、粘弾性管内を伝わる波動、特に圧力波を観測した。さらに、実測と同一の条件下において行ったシミュレーションについて、その手法と比較結果を述べた。これら全てにおいて、実測波形とシミュレーション間に良い一致が見られた。以上から、1次元モデルを用いることで、動脈などの複雑な管内部を伝搬する波動現象を適確に再現できることが明らかとなった。

第6章では、本論文で得られた結果を総括した。脈波の波形情報、特に反射波成分に着目した手法は動脈硬化診断に向けた血管硬度の評価に有用であることを示した。さらに、1次元シミュレーションモデルを応用することで、実際の動脈樹のような複雑なネットワーク内を伝搬する波動の様子を正確に再現できるようになるため、動脈硬化度に応じた脈波波形の変化や反射波成分の差異を知る上での強力なツールに成り得る。したがって、本論文の成果は日常生活下で動脈硬化の簡易診断を目的とする次世代の装置の開発に大いに貢献するものと考えられる。