

# マイクロドップラーセンサを用いた生体試料計測と その信号に基づく生体状態解析に関する研究

秋山, 輝和

<https://hdl.handle.net/2324/2236047>

---

出版情報 : Kyushu University, 2018, 博士 (工学), 課程博士  
バージョン :  
権利関係 :



平成30年度 博士論文

# マイクロドップラーセンサを用いた 生体試料計測とその信号に基づく生 体状態解析に関する研究

指導教員 澤田廉士教授

野上大史助教

九州大学大学院 システム生命科学専攻

学籍番号 3SL10015T

秋山輝和



# 目次

<b>第1章</b>	序章 .....	1
1.1	はじめに .....	1
1.2	研究目的 .....	5
1.3	論文概要 .....	6
1.4	マイクロドップラーセンサ .....	6
1.4.1	MEMS 血流量センサ .....	9
1.4.2	マイクロレーザードップラー速度計 .....	18
1章参考文献 .....		24
<b>第2章</b>	MEMS 血流量センサを用いた心拍変動解析 .....	25
2.1	研究背景 .....	25
2.2	実験方法 .....	27
2.2.1	被験者 .....	27
2.2.2	実験方法 .....	27
2.3	血流量脈波間隔変動解析アルゴリズム .....	29
2.3.1	時間ドメインの指標 .....	29
2.3.2	周波数ドメインの指標 .....	30
2.3.3	血流量脈波間隔変動解析アルゴリズム .....	31
2.4	実験結果 .....	34
2.5	考察 .....	39
2.6	まとめ .....	41
2章参考文献 .....		42
<b>第3章</b>	MEMS 血流量センサを用いたリアルタイムのオンライン血液粘度計測 .....	45
3.1	研究背景 .....	45
3.2	血液粘度測定原理 .....	46
3.3	実験方法 .....	47
3.3.1	皮膚ファントムの作成 .....	47
3.3.2	血液粘度の制御 .....	48
3.3.3	キャリブレーション .....	49
3.3.4	血液粘度の計測 .....	49
3.4	実験結果 .....	50
3.5	考察 .....	53
3.6	まとめ .....	56
3章参考文献 .....		57
<b>第4章</b>	レーザードップラー速度計を用いた関節液の非接触流速計測 .....	59

4.1	研究背景.....	59
4.2	関節液.....	60
4.3	レーザードップラー流速計.....	60
4.4	実験方法.....	61
4.5	実験結果.....	62
4.6	考察.....	66
4.7	まとめ.....	69
	4章参考文献.....	70
<b>第5章</b>	<b>結言</b> .....	<b>71</b>
	謝辞.....	73

## 第1章 序章

### 1.1 はじめに

近年、IoT がバズワードとしてよく取り上げられている。IoT とは「Internet of Things」の略で、モノのインターネットと呼ばれ、身の回りのあらゆるモノがインターネットにつながる仕組みである。これは、センサデバイス、ネットワークとクラウドから構成され、モノがインターネットにつながることによって様々な目的を実現する概念である(図 1-1. [1-1])。このようなコンセプトは 1980 年代にはすでに議論されていた。同じような概念に「ユビキタス・コンピューティング」があるが、Weiser の 1991 年の論文では、コンピュータがすべてのものにつながり、いつでもどこでもアクセスできることによって、コンピュータが環境に溶け込んで消えてしまうというあり方を示す用語として使われており、現代の IoT のビジョンを示していた[1-2]。その後、1999 年に Ashton によって「Internet of Things」という言葉が初めて使われ、このようなコンセプトを表現する概念として使用されるようになった[1-3]。

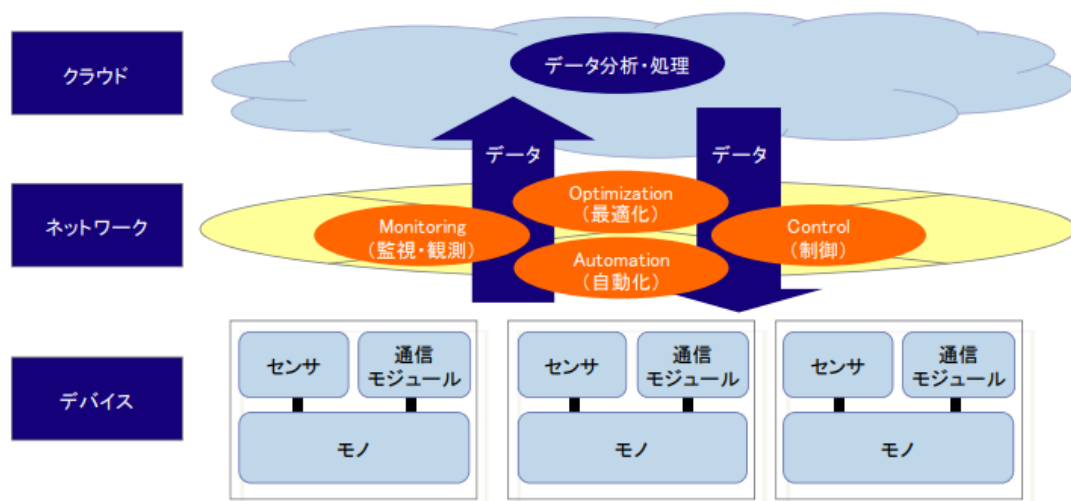


図 1-1. IoT の概要[1-1]

IoT の概念は古くから知られていたが、技術的や導入のコストの課題によって従来では導入は一部に限られていた。従来では IoT を導入するには多くのコストが発生し、デバイスには、通信機器やセンサ等のハードウェアに関わるコスト、ネットワークには、通信回路の利用コスト、クラウドには、データの蓄積と分析にかかるコスト、そして、

システムやアプリケーションの開発コストやシステムの運用・保守のコストなど多岐にわたる。そのため、従来では限定的に IoT が導入されていた。

近年になり、IoT が注目を浴びるようになったのは、こうしたコストの低減化につながる技術革新が進展することによって IoT 導入への現実味を帯びるようになったからである（図 1-2. [1-1], [1-4]）。センサデバイス、ネットワークとクラウドのそれぞれが技術革新を進展させた結果、合理的な経済負荷のもとで経済価値を生み出せるようになり、ビジネスモデルが成立するようになった。

項目	概要
センサにおけるイノベーション	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ センサの小型化</li> <li>✓ センサの省電力化</li> <li>✓ センサの低価格化</li> </ul>
ネットワークにおけるイノベーション	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 通信速度の向上 (ISDN→FTTH、3G→LTE等)</li> <li>✓ 通信コストの低減</li> <li>✓ 通信エリアの拡大</li> <li>✓ 割り当て可能なIPアドレス数の飛躍的拡大 (IPv4: <math>2^{32} \approx 43</math>億個→IPv6: <math>2^{128} \approx 約3.4 \times 10^{38}</math>個)</li> </ul>
コンピューティングにおけるイノベーション	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ データ処理技術の向上 (ビッグデータ分析) <ul style="list-style-type: none"> <li>- CPUの高速化・メニーコア化</li> <li>- 分散処理</li> <li>- インメモリコンピューティング 等</li> </ul> </li> <li>✓ クラウドコンピューティングの進展</li> </ul>

図 1-2. 現代の IoT を実現する技術革新[1-1]

### <トリリオンセンサ>

現在、IoT は爆発的に普及しているが、今後もさらに加速すると予測されている。特に、センサデバイスに注目すると、現在世界で使われるセンサは年間約 100 億個であるが、これが 2023 年にはその 100 倍にあたる年間 1 兆個に増加すると予測されている(図 1-3. [1-5])。年間 1 兆個とは世界人口の一人当たりにおおよそ約 150 個という膨大な数であるが、これらが社会に膨大なセンサネットワークを形成し、「飢えの解消」、「医療・ヘルスケアの享受」、「汚染の除去」、「クリーンエネルギー」などの地球規模の課題が解決され、2040 年頃には潤沢な世界が実現する「Trillion Sensors Universe」構想を Bryzek は提唱している[1-5]。図 1-3. [1-5]に示す通り、各社センサデバイスメーカーも同様の予測をしており、大量なセンサが使用される時代の到来は間違いないかもしれない。

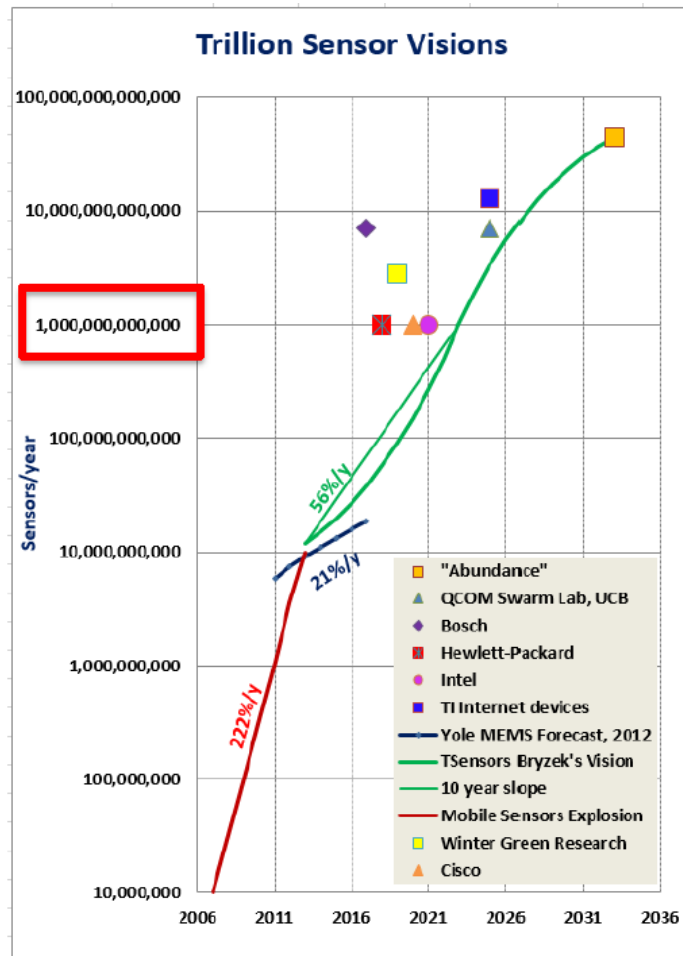


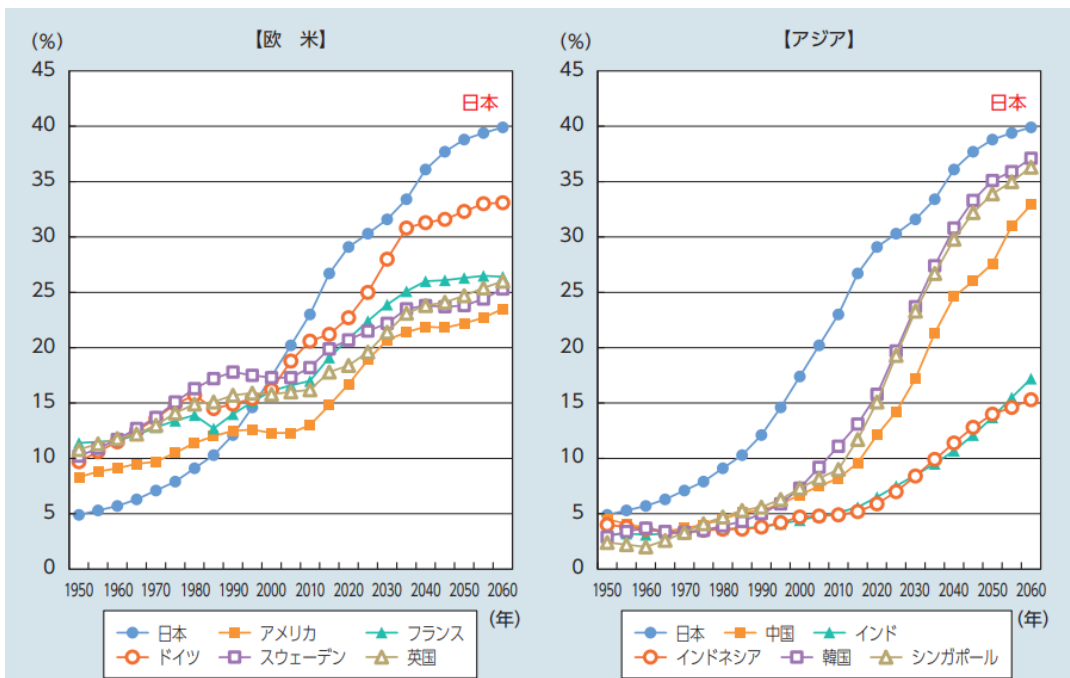
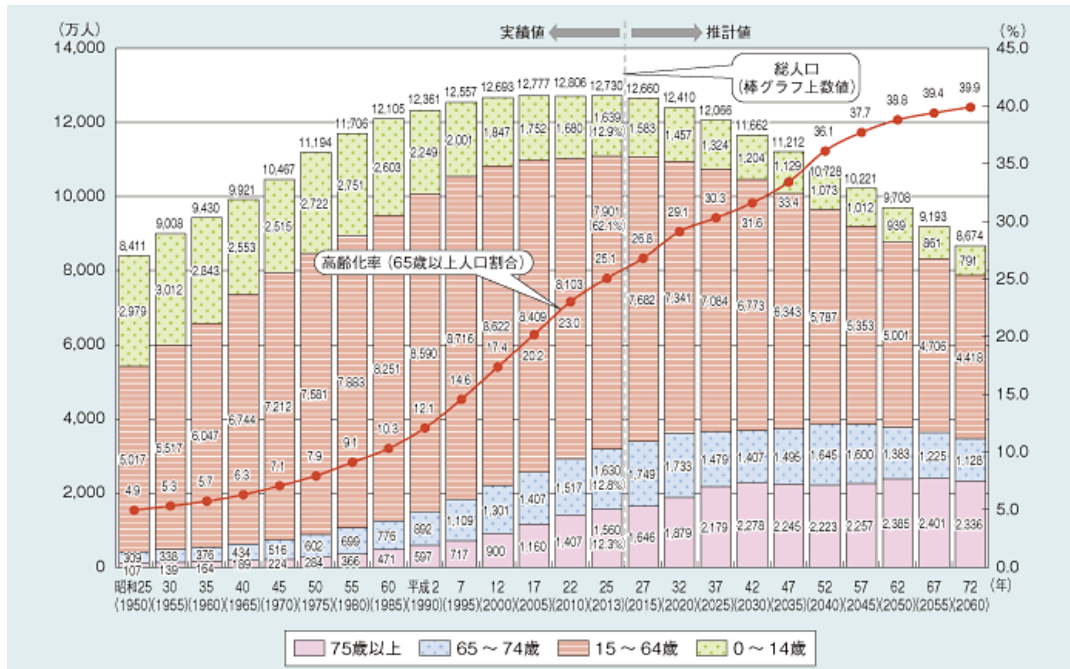
図 1-3. トリリオンセンサのビジョン[1-5]

<医療分野における IoT/トリリオンセンサ>

日本が少子高齢化社会と言われて久しい（図 1-4. [1-6]）。人類社会はある程度成熟してくると高齢化が顕在化してくる。そのため、日本だけではなく、高齢化社会は世界の問題である（図 1-5. [1-7]）。少子高齢化社会は医療費の高騰、医師不足や医療の地域格差など数々の課題を伴うため大きな問題となっている。

近年、高齢化社会による数々の課題を解決する方法として、IoT を活用する試みが進められている。予防医療、在宅医療やモバイルヘルスは代表的な例である（図 1-6. [1-8]）。これらは生体情報をセンサデバイスを用いてリアルタイムに常時計測することによって、遠隔での患者の状態把握、急激な容態変化の早期発見や診察の効率化を可能にするとともに、同時にコストの削減を目指している。

今後、世界で高齢化社会の問題が大きくなっていく中で、IoT 活用が医療問題に対するブレークスルーとなることが期待されている。





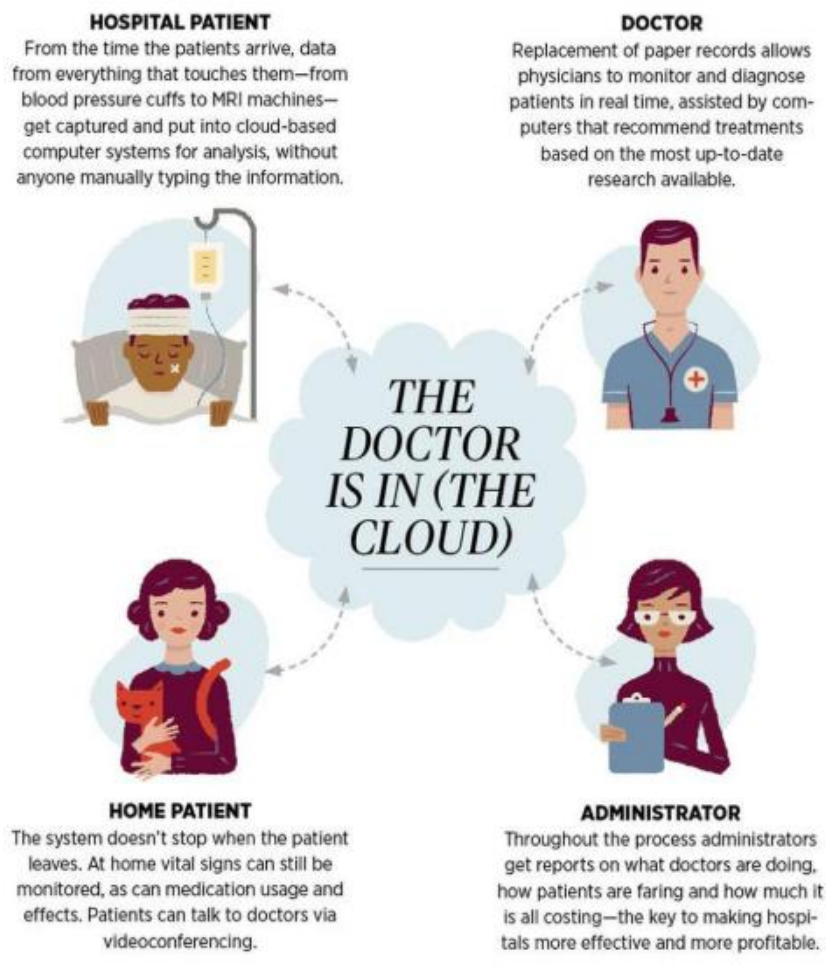


図 1-6. IoT を活用した医療[1-8]

## 1.2 研究目的

我々の研究室では超小型、軽量、低消費電力なセンサデバイスの研究開発を行っている。医療分野における課題を、IoT を活用して解決しようとする試みの中で、我々は生体の血流に注目し、これらを計測可能なセンサデバイスを開発してきた。これらは、IoT に用いられるセンサデバイスとして要求される、超小型、軽量で低消費電力という特徴を満たしながら、血流を計測可能な世界で唯一のセンサデバイスである。そのため、医療分野の IoT に用いられるセンサデバイスとして将来の重要なポジションを築くことが期待される。

本研究では、我々の開発したセンサデバイスを応用し、医療分野における種々の課題を解決するための実現可能性を検証した。検証した内容は医療分野における 3つの課題で、これは、MEMS 血流量センサを用いた心拍変動解析、MEMS 血流量センサを用い

たリアルタイムのオンライン血液粘度計測、レーザードップラー速度計を用いた関節液の非接触流速計測である。

### 1.3 論文概要

本論文は全5章で構成されている。まず、本章では我々が開発したセンサデバイスを説明する。そして、第2章から第4章は、本研究で検証した3つの医療分野における課題解決の実現性を検証した内容を述べる。それぞれの章は、各課題における、研究背景、実験方法、実験結果、考察を記載したのち最後のまとめを述べる。第5章は結言として、各章をまとめ、本研究の総括とこれからの課題について述べる。

### 1.4 マイクロドップラーセンサ

我々の研究室では、これまでに保有する光 MEMS 技術を既存のセンサに適用してこれまでになかったような特徴を持ったセンサを開発してきた。MEMS とは Micro Electro Mechanical Systems の頭文字をとったもので、半導体集積回路の製造プロセス技術を用いて超微小な機械構造物や電子回路を一つの基板上に一体化・集積化する事が出来る技術である。MEMS 技術は高精度・高品質な部品を製造できることに加えて、一括加工により一度に多くの部品を製造する事が出来るため大量生産による低コスト化を実現できる。

IoT に用いられるセンサデバイスに要求される要件は、超小型、軽量、高精度、低消費電力でありそして低コストであることである。これらは MEMS 技術を用いることで達成できる。まず、超小型、軽量、高精度で低消費電力なセンサデバイスは、半導体集積回路の製造プロセスによる超高精度な微細加工により達成できる。さらに、コストに関しては、MEMS の一括加工によって大量生産が可能であり、量産効果により低コスト化を達成する事が出来る。これらのことから、MEMS 技術は IoT 活用のセンサデバイスにおける重要な技術として位置づけられている。

マイクロドップラーセンサの測定原理はドップラーの原理に基づく。ドップラー効果は音についての現象としてよく知られているが、光についても現れる。マイクロドップラーセンサは光のドップラー効果を利用して測定対象の物理量を計測する。

### <光のドップラーシフト>

光が物体に照射されると、吸収、透過、反射や散乱といった現象が現れる。このうち、物体が移動している場合、反射光や散乱光はドップラー効果の影響を受ける。光のドップラー効果の原理図を図 1-7. に示す。ドップラー効果により受ける周波数変化量は以下で表される。

$$\Delta f = (k_s - k_i) \cdot \frac{V}{2\pi} = -\left(\frac{V}{\lambda}\right) \sin \theta \quad (1-1)$$

ここで、 $k_i$ は入射波動ベクトル、 $k_s$ は反射または散乱波動ベクトル、 $V$ は移動散乱体の移動速度、 $\theta$ は $k_i$ と $k_s$ のなす角、 $\lambda$ は入射光の波長である。

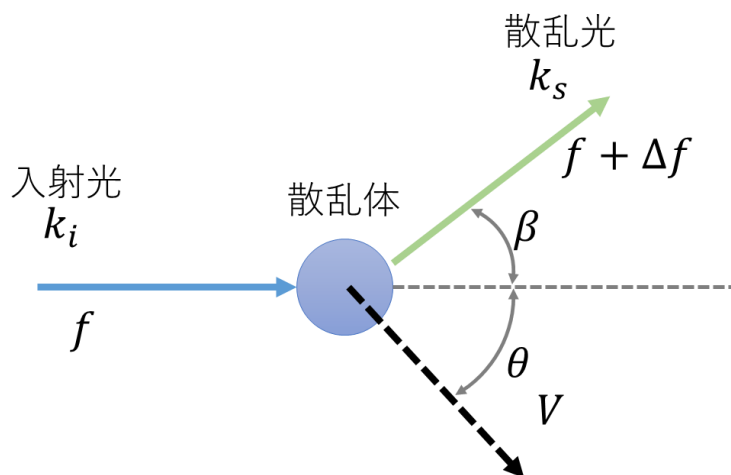


図 1-7. 移動散乱体とドップラーシフト

### <ヘテロダイン検波>

ドップラーシフト量を測定することによって測定対象物の速度を算出することができる。しかし、光の周波数は例えば可視光では数百 THz であり、この周波数帯域を測定可能な受光素子は存在せず、たとえ測定できたとしても信号の解析が追い付かない。また、分光技術による測定は、一般的な測定速度範囲においては、光の周波数に対してドップラーシフト量が小さく、この差を分解するのは難しい。そのため、このドップラーシフトを計測するために、ヘテロダイン検波を用いて達成する。ヘテロダイン検波のために、スペクトル領域のスペクトルを図 1-8. に示す。ヘテロダイン検波は、周波数 $f$ と $f + \Delta f$ の波を足し合わせると $\Delta f$ の波が現れる。これは、異なる周波数の2つの波が合わさる

ことで、その周波数差のうなりが発生する。これが光の場合は、周波数 $f$ と $f + \Delta f$ は数百 THz オーダーのために測定することができないが $\Delta f$ は測定可能なオーダーに入ってくる。このうなりを受光素子で測定することによって測定対象物の速度を算出可能することができる。

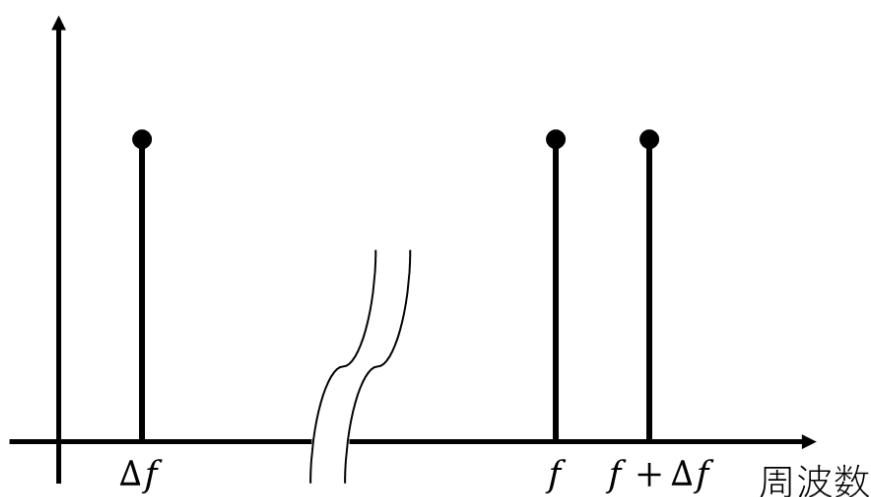


図 1-8. ヘテロダイン検波

我々の開発したマイクロドップラーセンサは計測方法により 2 種類あり、MEMS 血流量センサとマイクロレーザードップラー速度計である (図 1-9.)。どちらのセンサも MEMS 技術を用いて超小型化を達成しており、MEMS 血流量センサは皮膚表面の組織血流量を計測し、マイクロレーザードップラー速度計は散乱体の速度を計測することができる。センサの概要、計測原理とセンサ構造について、それぞれ詳しく説明する。

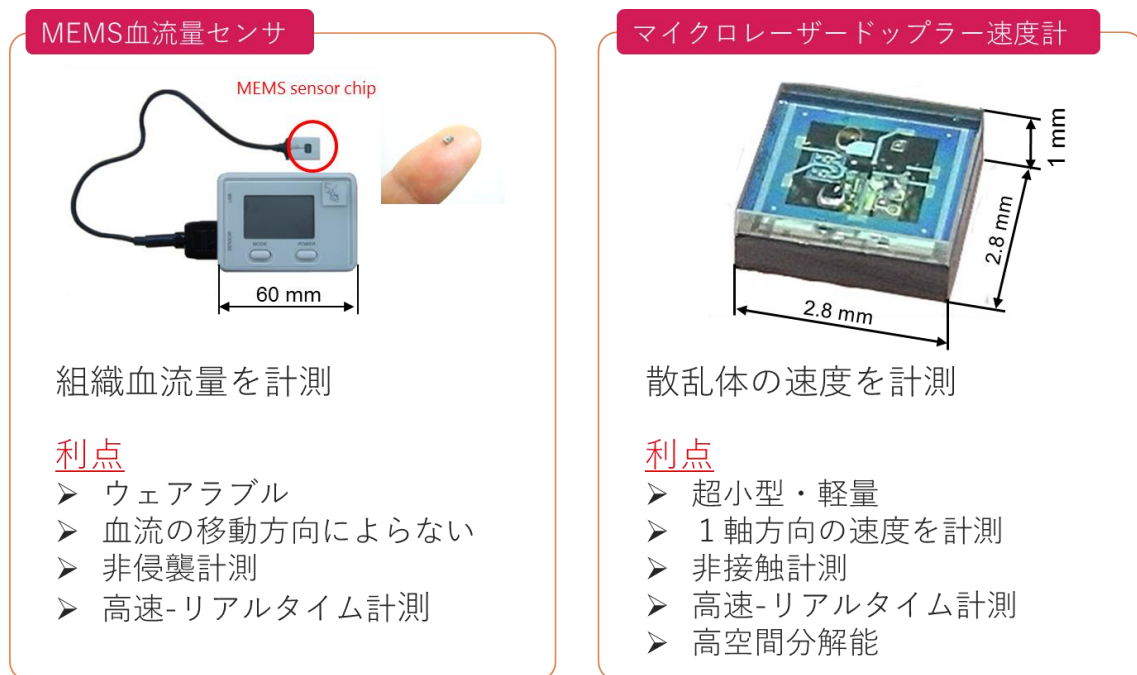


図 1-9. マイクロドップラーセンサの概要

#### 1.4.1 MEMS 血流量センサ

我々の開発した MEMS 血流量センサに関して、その概要、計測原理とセンサ構造について説明する。

##### 1.4.1.1 MEMS 血流量センサ概要

MEMS 血流量センサは既存のレーザードップラー血流量計に、我々の研究室が保有する光 MEMS 技術を適用することでこれまでになかった特徴を持ったセンサである。レーザードップラー血流量計は非侵襲で生体血流量を測定することのできるセンサである。その進化の過程を表 1-1.に示す。レーザードップラー血流量計は大きく分けて 3 種類あり、それぞれ光ファイバータイプ、プローブタイプと MEMS チップタイプである。


光ファイバータイプは、据え置き型の本体にレーザー光源や受光部などの光学系や計算部が内蔵されており、この本体から光ファイバーを用いて測定部分まで光を導いて計測している。このタイプの血流量計は光学カップリングの損失が大きくレーザー光源の電力が必要なため消費電力が大きく、また光ファイバーの振動が信号にノイズとして影響し、ファイバーが折れやすく信頼性が低いなどのデメリットがある。さらに、バル

クの光学系は光軸合わせなどが必要であり大量生産に向いていない。

プローブタイプは、光ファイバータイプと同様に据え置き型であるが、全ての光学系をプローブ内に内蔵している点で異なる。光ファイバーを用いないため、ファイバーの振動によるノイズの影響がなく、信頼性も高い。さらに低消費電力化も可能になるが、それでも AC100V 電源が必要な電力である。

MEMS チップタイプは我々が開発した血流量計であり、光学系を MEMS チップで実現して、さらに周辺回路を高密度の集積化をすることで、従来の血流量計を超小型化、軽量化、低消費電力化を実現した。その結果、手のひらサイズでバッテリー駆動が可能となり、さらに計算部と Bluetooth による通信の機能を搭載することで世界初のウェアラブルな血流量センサを実現した (図 1-10.)。既存の光ファイバータイプとプローブは両者とも据え置き型であるため、皮膚科での診断や臨床研究での使用に用途が限られていたが、これをウェアラブルのセンサとすることで常時装着による連続でのモニタリングが可能となり大幅に使用の用途が広がる。さらに、MEMS 技術による低コスト化により一部の限られた人のみが使用して利益を得られるのではなく、全ての人を得られるようになる可能性を秘めている。

表 1-1. レーザードップラー血流量計の進化



The diagram illustrates the evolution of laser Doppler flowmeters through three stages: 1. Optical fiber type (ALF21D, ADVANCE Co., Ltd.), a large benchtop device. 2. Probe type (サイバーメド CDF-2000, グッドマン), a smaller benchtop device. 3. MEMS chip type (九州大学 ナノ・マイクロ医工学研究室), a small handheld device with a MEMS sensor chip attached to a finger.

Specifications	Optical fiber type	Probe type	MEMS chip type
Size (mm <sup>3</sup> )	290W × 250D × 100H	170W × 220D × 80H	60W × 40D × 20H
Weight	3500g	1800g	67g
Power Consumption	30W	10W	0.56W
Features	Having noise & assembling matters	Inconvenient	Wireless, Portable

Red arrows and a red circle highlight the significant reduction in size, weight, and power consumption, and the increase in portability for the MEMS chip type.

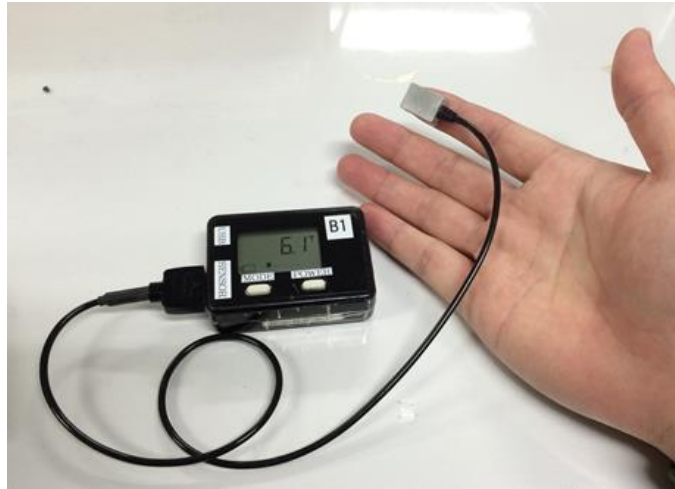


図 1-10. ウェアラブルな MEMS 血流量センサ

#### 1.4.1.2 計測原理

MEMS 血流量センサの計測原理はレーザードップラー血流量測定法に基づく。図 1-11 に測定原理を示す。センサはレーザーダイオードとフォトダイオードから構成される。レーザーダイオードは皮膚に向かってレーザーを照射する。皮膚及び血管などの静止組織からの散乱光、および赤血球などの移動する組織からのドップラーシフトした散乱光は干渉してフォトダイオードで光強度が計測される。この干渉はスペックルパターンとして現れ、フォトダイオードはこのパターンを測定する (図 1-12.)。フォトダイオードで得られた信号は、赤血球などの移動組織による光のドップラーシフトにより、移動組織の移動速度に比例した周波数シフトを生じる。

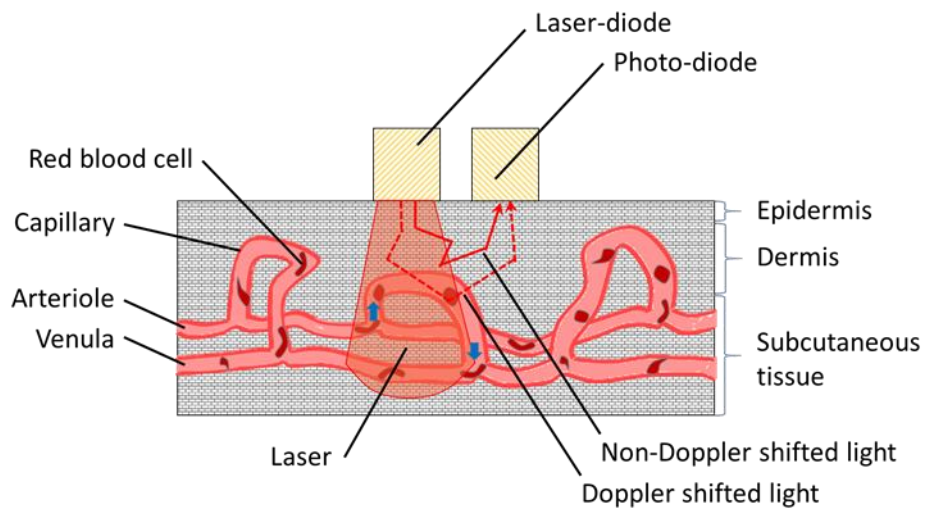


図 1-11. レーザードップラー血流量計の測定原理

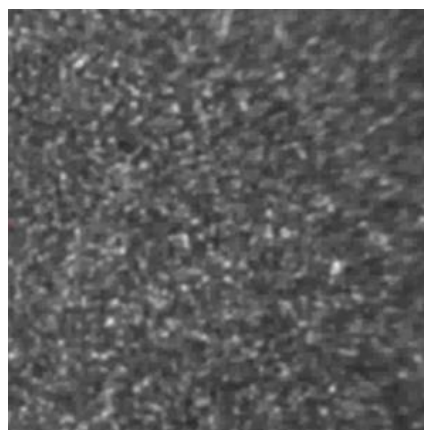


図 1-12. スペックルパターン

レーザードップラー血流量計で得られる信号は、1 つのドップラーシフトではなく、多数の赤血球などの移動組織の存在によって、ある分布を持っている。これは、それぞれの移動組織の位置、速度や散乱によって複雑化されたためである。

レーザードップラー血流量計で得られる信号を周波数変換すると、測定対象物の特性によってそれぞれの傾向が現れる。モデル実験の概要を図 1-13.に、血液の流れる速度を変化させたときの結果を図 1-14.に、血液に含まれる赤血球の濃度を変えた時の結果を図 1-15.に示す。実験は、皮膚を模擬したファントムと血管を模擬した PTFE チューブで構成され、シリンジポンプで流速を制御された血液が配管内を流れる。配管内を流れる流速を増加させると、得られた信号のスペクトルは流速に比例して高周波数側にシフ



トしている。これは、散乱体としての赤血球の速度が増加したことによって光のドップラーシフト量が増加したためであると考えられる。また、配管内を流れる血液内に含まれる赤血球の濃度（Ht：ヘマトクリット値）を増加させると、得られた信号のスペクトルの形はそのままに、ヘマトクリット値に比例した全体のパワーが増加した。これは、散乱体としての赤血球の密度が増加することによって、散乱体からの散乱光が増加したためと考えられる。

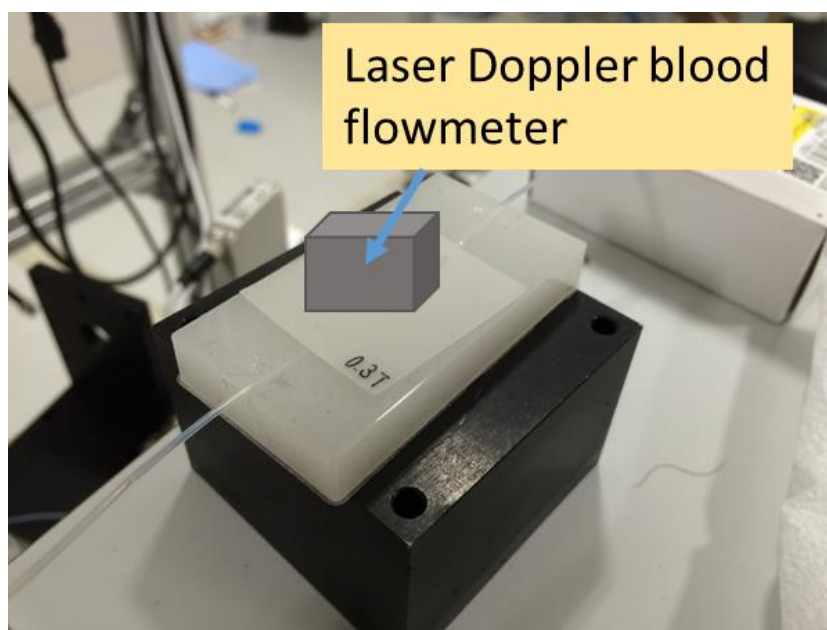


図 1-13. レーザードップラー血流量計を用いたモデル実験の構成

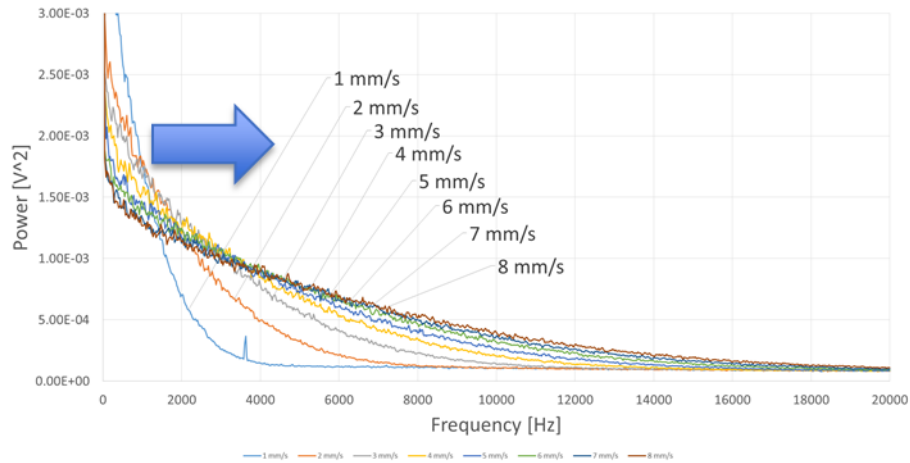
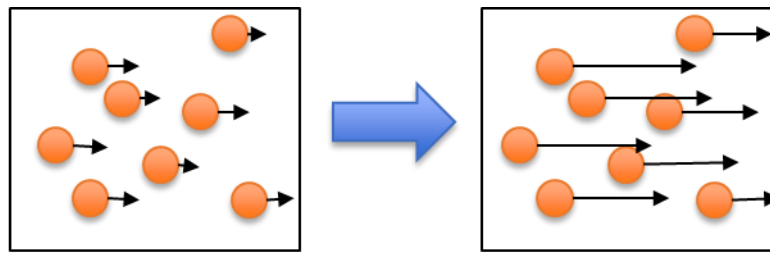


図 1-14. 血液の速度とレーザードップラー血流量計の信号のスペクトルとの関係

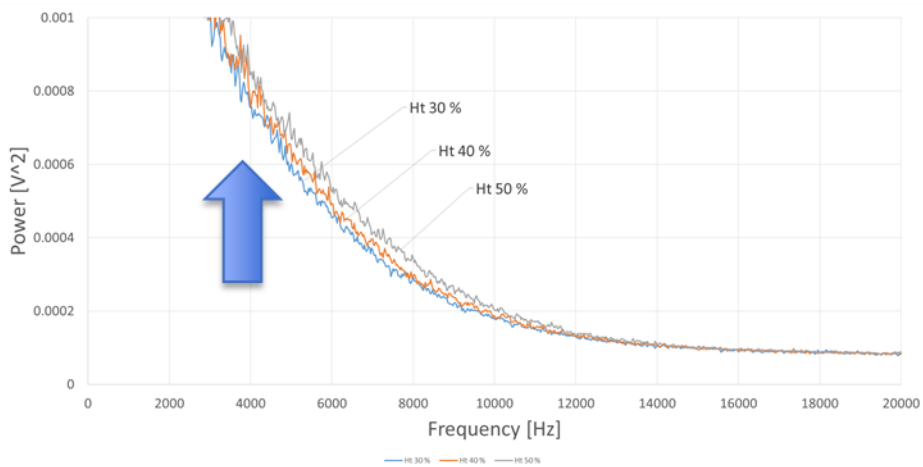
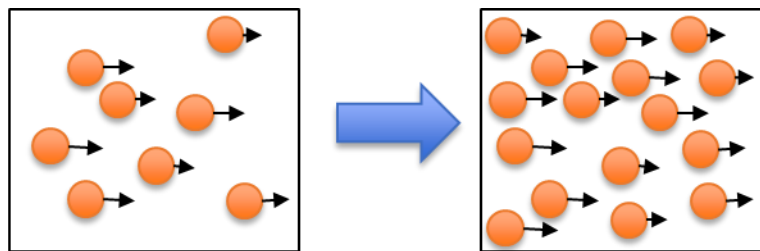


図 1-15. 血液の密度 (Ht:ヘマトクリット値)とレーザードップラー血流量計の信号のスペクトルとの関係

レーザードップラー血流量計で得られる信号は血液の密度と速度に影響する。そのため、フォトダイオードで得られた信号の解析手法によって異なる指標を得ることができ（図 1-16.）。レーザードップラー血流量計で得られる指標は下記のとおりである。

$$\text{FLOW} = \frac{\int \omega P(\omega) d\omega}{I^2} \quad (1-2)$$

$$\text{VOLUME} = \frac{\int P(\omega) d\omega}{I^2} \quad (1-3)$$

$$\text{VELOCITY} = \frac{\int \omega P(\omega) d\omega}{\int P(\omega) d\omega} \quad (1-4)$$

ここで、 $\omega$  は角周波数、 $P(\omega)$  はフォトダイオードの信号のパワースペクトルである。**VOLUME** は赤血球数の密度に対応し、**VELOCITY** は赤血球の移動速度に対応する。そして、**FLOW** は赤血球数の密度と移動速度の積である。

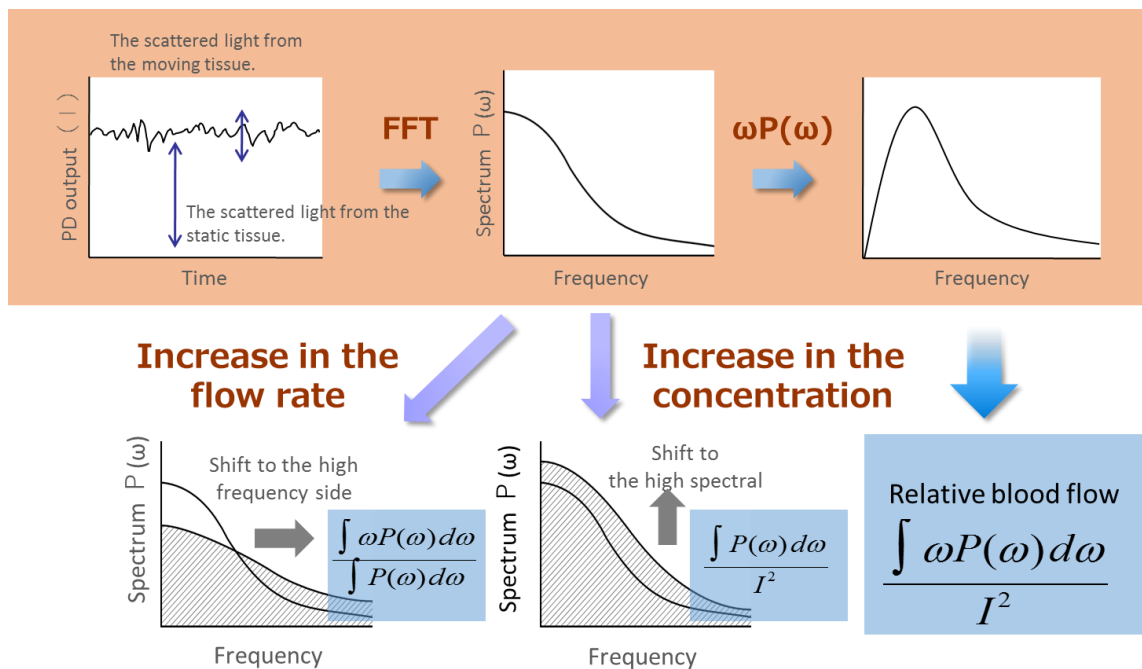


図 1-16. レーザードップラー血流量計の信号の解析手法による指標

### 1.4.1.3 センサ構造

MEMS 血流量センサの外観と構造を図 1-17. に示す。センサはプローブと本体から構成される。プローブにはセンサチップ、レーザーダイオード (LD) 駆動回路とフォトダイオード (PD) の増幅回路などの回路からなる。本体部は、血流量演算回路、フラッシュメモリ、無線ユニット、バッテリーからなる。また、ディスプレイを搭載しており、血流量値を表示可能である。

センサチップはシンプルな構造をしており、高い生産性と小型化を実現している (図 1-17. (b))。光源として DFB-LD、受光素子として PD、これらの素子を実装するためのシリコン基板と封止のためのシリコン基板から構成される。実装のためのシリコン基板には 2 つのキャビティが形成されており、それぞれに DFB-LD と PD がボンディングされている。また、キャビティ側面 (111 面) には金のエッチドミラーが形成されている。さらに、キャビティの内部に形成された貫通穴電極にそれぞれの素子がワイヤボンディングされ、配線されている。一方、封止のためのシリコン基板には、DFB-LD 側にシリコンマイクロレンズが形成され、PD 側には穴が形成されている。それぞれのシリコン基板が接合されて、封止されている。

DFB-LD から出射されたレーザービームは金のエッチドミラーで反射して、シリコンマイクロレンズに導かれる。レーザービームはシリコンマイクロレンズで集光して、測定対象物に入射する。測定対象物から散乱してきた散乱光は、穴によって選択されたのちに PD で受光する。この PD の出力信号が増幅回路で増幅されて、本体側に送られる。光源の DFB-LD には InGaAs/InP 系が用いられており、長寿命と波長安定性が高いという特徴を持っている。また、出射レーザービームの中心波長は  $1.31 \mu\text{m}$  であり、生体の第 2 の光学窓と呼ばれる領域である。そのため、一般的に用いられる赤色レーザー (波長  $600\sim 700 \mu\text{m}$ ) と比べて、生体組織の透過率が高く、かつ散乱率が小さいため深部の血流量の測定や肌の色の違い (人種や日焼けの有無) による影響を小さくできるメリットがある。

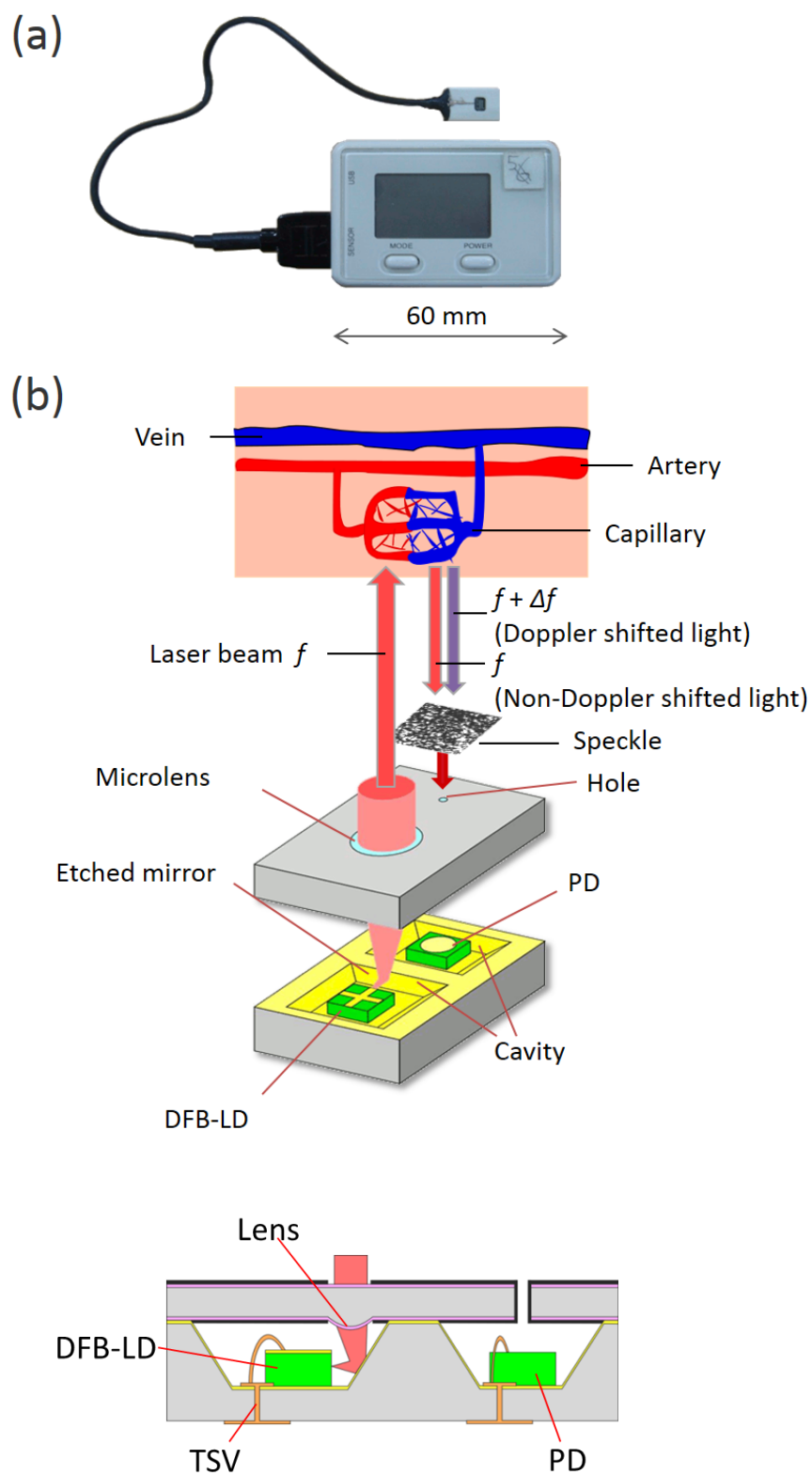


図 1-17. MEMS 血流量センサの(a)外観と(b)構造

#### 1.4.2 マイクロレーザードップラー速度計

我々が開発したマイクロレーザードップラー速度計に関して、その概要、計測原理とセンサ構造について説明する。

##### 1.4.2.1 マイクロレーザードップラー速度計概要

マイクロレーザードップラー速度計は既存のレーザードップラー速度計に、我々の研究室が保有する光 MEMS 技術を適用することで従来と比べて圧倒的な小型化を実現したセンサである。レーザードップラー速度計は非接触で測定対象物の局所速度を高精度に測定することのできるセンサである。市販のレーザードップラー速度計は、おおよそ 100 mm 四方の大きさのものが多く、一番小さなものでも 28 mm × 18 mm × 60 mm 程度の大きさになる。これらは、原理的に複雑な光学系が必要であり、さらに、ディスクリットな部品を多く使用するため小型化は難しかった。我々が開発したマイクロレーザードップラー速度計は、光学系を MEMS チップで実現し、光学素子をベアチップで使用して封止することによって、従来のレーザードップラー速度計を超小型化、軽量化、低消費電力化を実現した。その結果、チップサイズは 2.8 mm × 2.8 mm × 1 mm という超小型化を達成した (図 1-18.)。

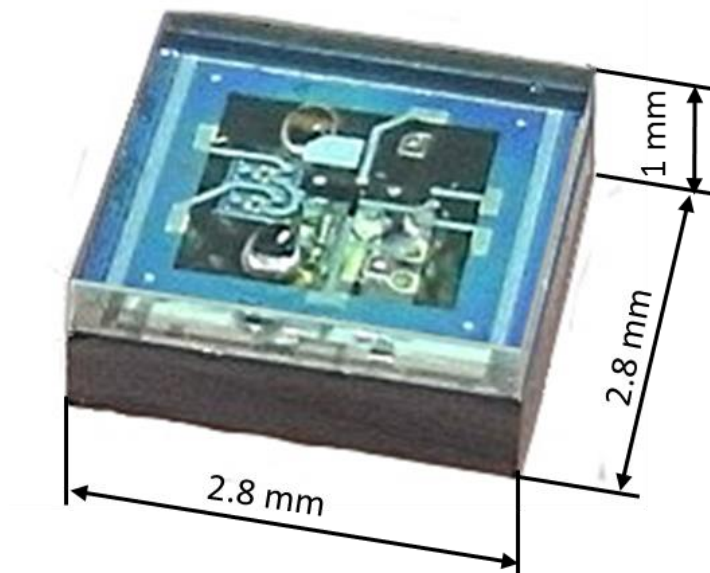


図 1-18. マイクロレーザードップラー速度計の外観

現時点では、駆動回路との高密度の実装までは行っていないが、MEMS 血流量センサと同様に、高密度実装によってウェアラブルなセンサも実現できるだろう。このようなセンサが実現できれば、MEMS 血流量センサとは違った生体指標が測定可能であり、また、医療やヘルスケア用途に限らない工業用途など幅広く適用可能であり、これまでにない全く新しい使用用途が可能になるかもしれない。

#### 1.4.2.2 計測原理

マイクロレーザードップラー速度計の計測原理はレーザードップラー速度測定法に基づく。図 1-19.に計測原理を示す。レーザードップラー速度計に用いられる光学系はさまざまであるが、基本的な計測原理としての光学系は1つのレーザービームを2つに分割し、この2つのレーザービームを光学素子で集光しながら交差させる。この交差する領域が測定領域となり、ここをトレーサ粒子などが通過することによってこのトレーサ粒子の速度を測定することができる。測定しているのは測定対象物に添加したトレーサ粒子の速度であり、すなわち流れ場の速度である。

計測領域は、2つのレーザービームによって図 1-20.に示すような干渉縞が形成される。この干渉縞を垂直にトレーサ粒子が通過することによって、干渉縞とトレーサ粒子の速度による光の揺らぎが発生し、これを受光部で受光して出力信号を解析することによってトレーサ粒子の速度を測定できる。光の揺らぎはレーザービームの波長とトレーサ粒子の速度とレーザービームとのなす角 $\theta$ によって決定する。測定される光の揺らぎの波長はビート周波数と呼ばれ、これは2つのレーザービームがトレーサ粒子によって、それぞれ $+\Delta f$ と $-\Delta f$ のドップラーシフトを発生して、それぞれのドップラーシフトしたレーザービームが干渉することによって下記の式で与えられるビート周波数を発生する。

$$F_{beat} = (f + \Delta f) - (f - \Delta f) = 2\Delta f = 2V \cdot \cos \theta / \lambda \quad (1-5)$$

ここで、 $F_{beat}$ はビート周波数、 $f$ はレーザービームの周波数、 $\Delta f$ はドップラーシフト量、 $V$ はトレーサ粒子の速度、 $\theta$ はトレーサ粒子の進行方向とレーザービームのなす角、 $\lambda$ はレーザービームの波長である。

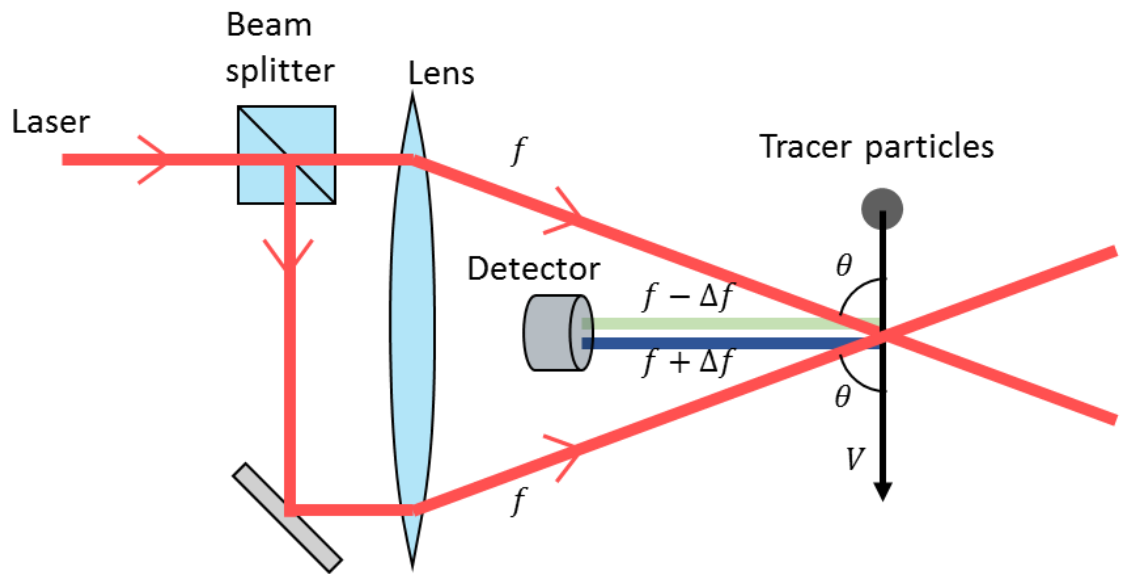


図 1-19. レーザードップラー速度計の計測原理

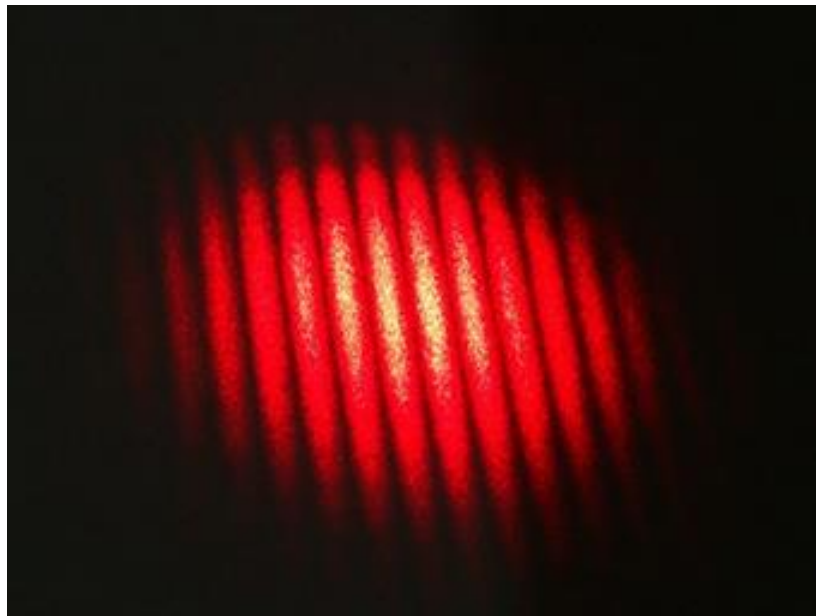


図 1-20. レーザードップラー速度計で形成される干渉縞

図 1-21. にボイスコイルモータで任意の速度で制御された紙を測定した時の出力信号を、図 1-22. にそれを周波数変換してスペクトルにした結果を示す。また、速度を制御された紙の速度とレーザードップラー速度計で測定したビート周波数の関係を図 1-23. に示す。レーザードップラー速度計は理論通りのリニアで、高精度な速度の測定ができ



ることが分かる。

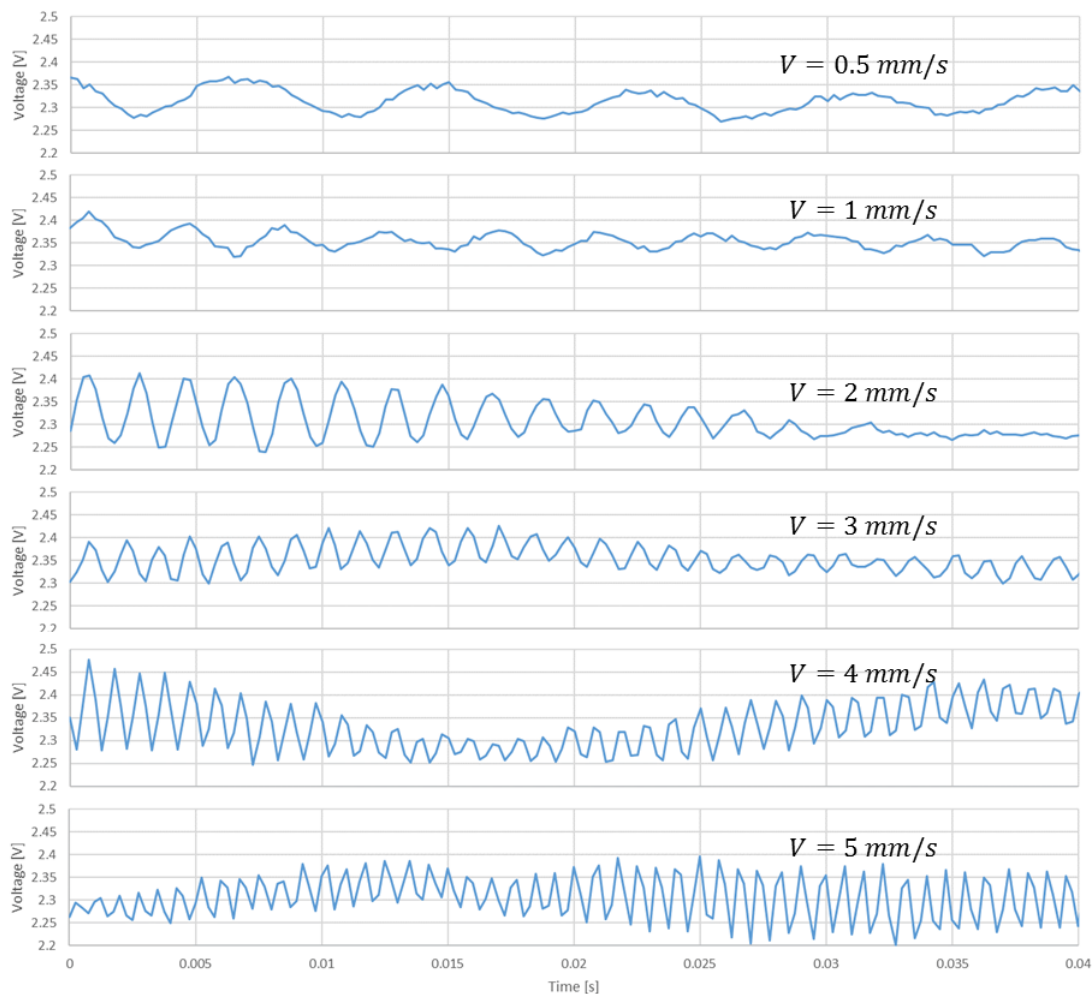


図 1-21. レーザードップラー速度計の任意の速度で制御した紙を測定した時の時間領域の出力信号

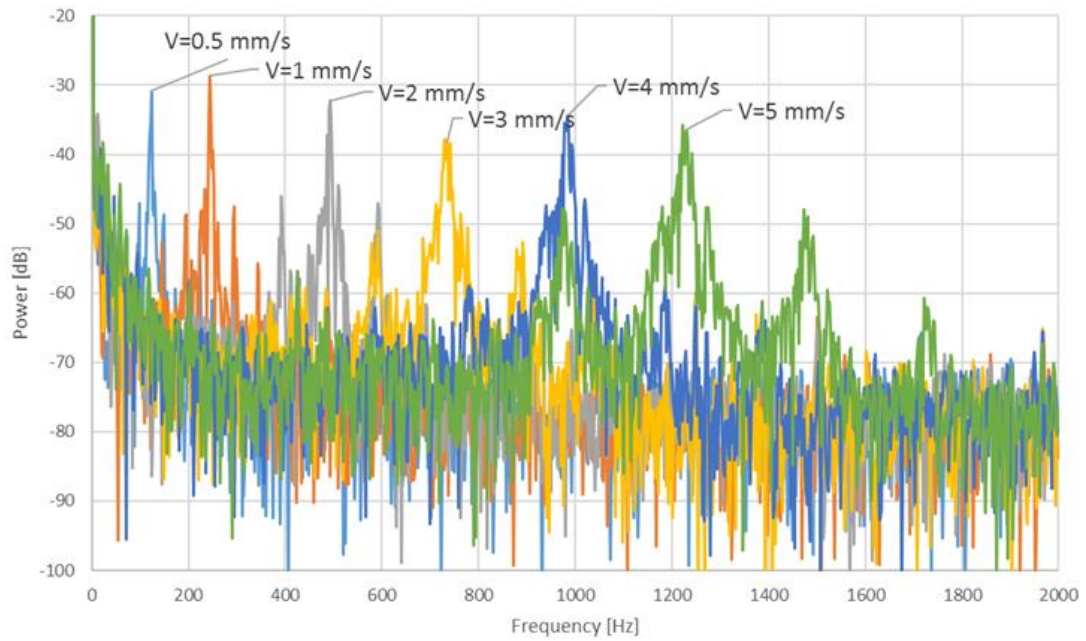


図 1-22. レーザードップラー速度計の任意の速度で制御した紙を測定した時の周波数領域の出力信号

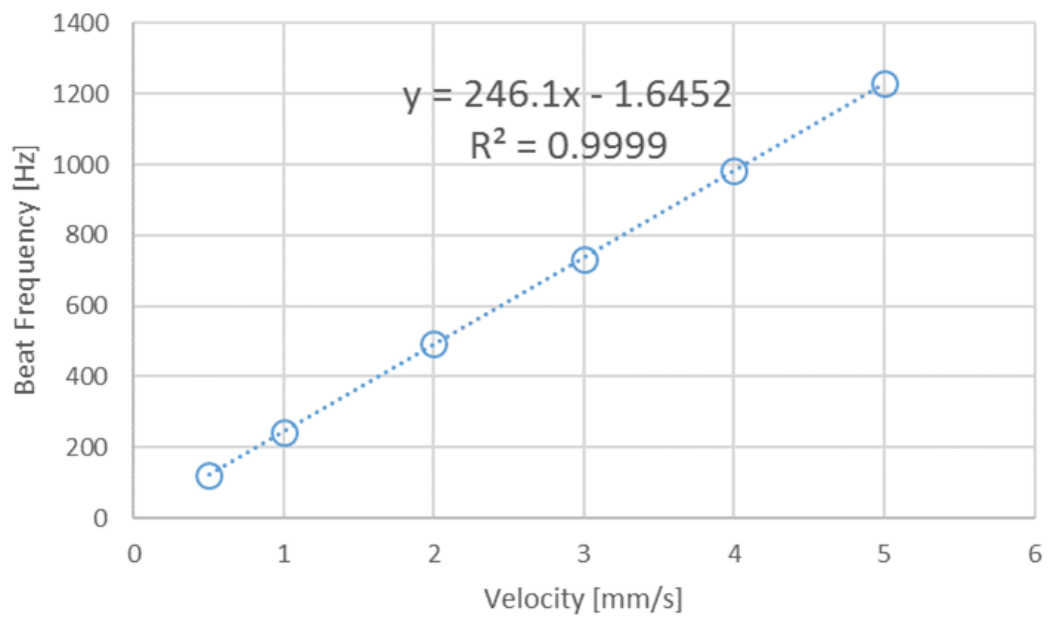


図 1-23. 任意の速度で制御した紙の速度とレーザードップラー速度計で測定したビート周波数の関係

### 1.4.2.3 センサ構造

マイクロレーザードップラー速度計のセンサチップ構造を図 1-24.に示す。センサチップは光源として DFB-LD、受光素子として PD、シリコン基板とガラス基板から構成される。シリコン基板にはキャビティが形成されており、ここに LD がボンディングされている。また、キャビティ斜面には金のエッチドミラーが形成されている。ガラス基板には PD がボンディングされており、また、マイクロレンズが形成されている。DFB-LD と PD はそれぞれシリコン基板に形成された貫通穴電極によって接続されている。シリコン基板とガラス基板は接合されて、封止されている。

DFB-LD の両端から出射されたレーザービームはキャビティ両側に形成された金のエッチドミラーで反射して、マイクロレンズに導かれる。2つのマイクロレンズでそれぞれのレーザービームは集光しながら交差する。この交差した領域が測定領域となり、トレーサ粒子からの散乱光を PD で受光する。この出力信号を解析することによってトレーサ粒子の速度を測定することができる。このような光学系とすることで、最低限の光学素子をベアチップで使用して、それらを封止することによって超小型なレーザードップラー速度計を達成している。

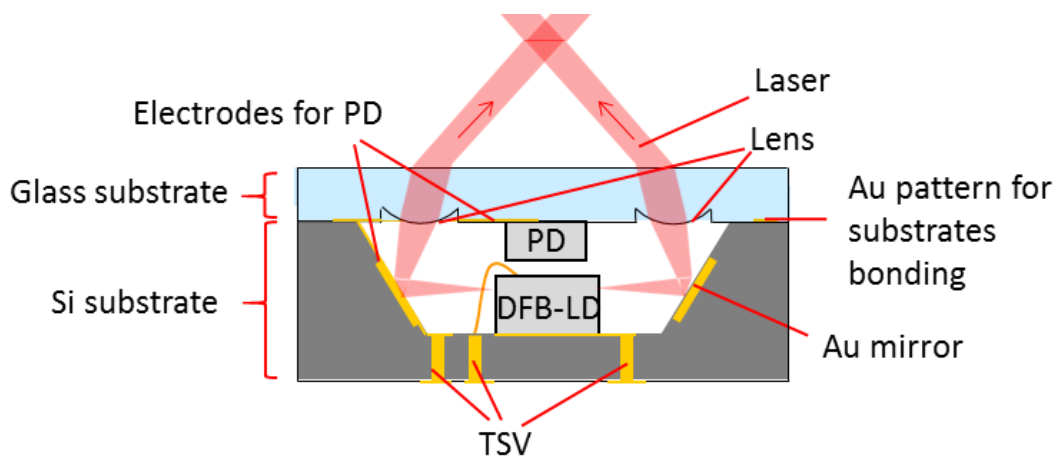


図 1-24. マイクロレーザードップラー速度計のセンサ構造

## 1 章参考文献

1. みずほ銀行 (2015) 「みずほ産業調査 Vol.51 IoT (Internet of Things)の現状と展望」
2. Weiser, M. (1999). The computer for the 21st century. *Mobile Computing and Communications Review*, 3(3), 3-11.
3. Ashton, K. (2009). That ‘internet of things’ thing. *RFID journal*, 22(7), 97-114.
4. 総務省 (2015) 「平成 27 年版情報通信白書 特集テーマ 「ICT の過去・現在・未来」」
5. Bryzek, J. (2014). The Trillion Sensors (TSensors) Foundation for the IoT. In TSensors Summit.
6. 内閣府 「平成 26 年版高齢化社会白書」
7. 厚生労働省 「平成 28 年版厚生労働白書 -人口高齢化を乗り越える社会モデルを考える-」
8. <https://www.forbes.com/sites/matthewherper/2014/09/10/medicines-manhattan-project-can-the-worlds-richest-doctor-fix-health-care/#137dfe683ac3>

## 第2章 MEMS 血流量センサを用いた心拍変動解析

### 2.1 研究背景

自律神経系は血液循環、呼吸、消化、発汗体温調整、内分泌機能、生殖機能および代謝のような不随意的な機能を制御する重要な機能である。一方、心臓の拍動リズムは洞結節の周期的な興奮によって発生しており、通常このリズムは一定ではない。この心拍リズムの揺らぎを心拍変動といい、心拍変動は心血管自律神経機能の質が反映される。1981年にイヌの心拍変動のFFTによる定量的スペクトル解析を皮切りに、その後ヒトにおいて研究されている[2-1,2-2]。さらに、1990年代には心拍変動解析が生体への負荷が少なく簡便に計測できる可能性を持っていることから、生体医工学や情報工学の分野において注目され、生体センサの小型化と無線ネットワークにより簡便に心拍変動が計測できるようになった。自律神経系は実際多くの器官とつながっており、多くの疾患で自律神経機能障害の症状が観察され、その発生、病態、治療、予後に関係している。

心拍変動の臨床への応用は、数多く報告されているが、はっきり言えることは急性心筋梗塞後の不整脈の発生や心突然死の危険性の予測因子として、糖尿病性神経症の臨床的マーカーといわれている[2-3]。また、神経学的疾患の特定、薬やセラピーの効果の確認やスポーツ医学の分野でよく使用される。

自律神経系は、多くの疾患のその発生、病態、治療、予後に関係していることから重要な健康指標になると考えられる。しかし、自律神経機能評価はほかの健康指標と同様に病院で症状が観察されなかったり、日内変動があるように正しい評価のためには日常生活におけるデータの収集が必要である。これらのデータが医療サービスや健康サービスを提供する諸機関と共有できればよりよい効果的なサービスの提供が可能になると期待される。

心電波形のR波は自律神経系を評価するための心拍変動解析のために一般的に使用されている。しかし、心電図電極の接触不良や体動によるノイズアーチファクトにより、心電図を用いた正確な測定は困難になることがある。さらに、これは患者が心電図電極を取り付けた状態で長時間、正確な測定のための状態に耐える必要がある可能性を意味している。

我々は、従来のレーザードップラー血流量計の体積が 1/300 (約 70 ml) と重量が 1/30 (65 g) になる MEMS 血流量センサを開発してきた[2-4~2-7]。このセンサの消費電力は従来のものと比べて 1/20 にすぎない。また、従来では大きなノイズ源になっていたファイバーを省略することで動きながらの血流量の測定が可能となり、MEMS 血流量センサは日常生活における血流量の計測に最適である。また、MEMS 血流量センサで得られる血流量は皮膚交感神経、体温や血圧などが反映されており、生体という超複雑系を評価することにおいて、多くの指標から多変量解析が可能であり、MEMS 血流量センサによる計測は重要な指標となる可能性がある。さらに、血流量の脈波形から得られる脈拍の変動から自律神経機能の評価が可能になれば、さらなる生体状態の詳しい評価が可能になり、ヘルスケアや治療など幅広く適用が可能であると考えられる。

心拍変動解析には心電図から得られるシャープな R 波が一般的に使われる[2-8]。心拍変動解析で考えられる問題の 1 つは高精度な R-R 間隔の取得にある。血流量波形は、基本的にシャープなピークのない丸みを帯びた形状であるため、R-R 間隔を正確に計測することは困難な場合がある。そのため、この章では、MEMS 血流量センサを用いた心拍変動解析の精度を心電図による心拍変動解析のものとの比較を行った。このために、心電図から得られる R-R 間隔 (TRR) と MEMS 血流量センサから得られる脈波間隔 (TPP) との関係性を調べた (図 2-1.)。さらに、MEMS 血流量センサの脈波形から得られた脈拍間隔が自律神経機能の強度の変化を測定できるかを確認するために、体位変換による体への生理学的負荷をかけ自律神経機能指標に有意的な変化があるかを確認した。

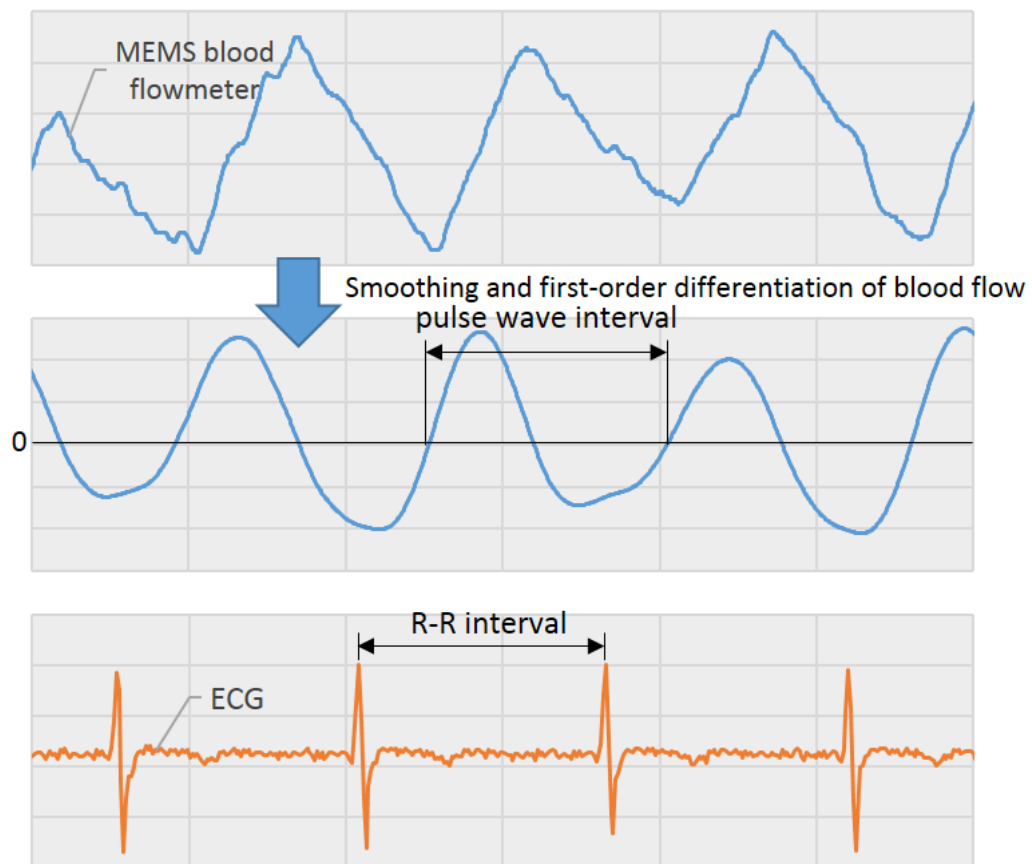


図 2-1. 心電図波形による心電波形と MEMS 血流量センサによる血流量波形の特徴

## 2.2 実験方法

### 2.2.1 被験者

本実験はヘルシンキ条約に基づき、九州大学内の倫理委員会の承認を受け実験を行った。実験に参加した被験者は 14 名（男性 13 名、女性 1 名、年齢 21-26 歳）である。そのうち、心電波形 RR 間隔と血流量脈波間隔の比較実験では 8 名の男性被験者（21-26 歳）が参加し、他の 6 名（男性 5 名、女性 1 名、年齢 21-22 歳）が立位と仰臥位時の血流量脈波間隔の比較実験に参加した。

### 2.2.2 実験方法

心電図による TRR と MEMS 血流量センサの TPP を比較するため、従来型の心電計 WHS-1（ユニオンツール株式会社）と MEMS 血流量センサを用いて 8 名の被験者（男

性 8 名、年齢 21-26 歳) の同時計測を行った。心電計は被験者の胸部に取り付け、安定して心電波形が取得できる部位に調整し、心電波形の TRR を取得した。MEMS 血流量センサは右手人差し指に装着した (図 1-9.)。抹消血流は局所分布を持つため、センサの脱着による測定部位の変化を防ぐために、実験開始から終了までセンサをつけたまま実験を行った。また、センサの接触圧による血流量の変化を防ぐため、接触圧を変化させないようにセンサを固定した。座位で連続した 100 心拍の同時記録をし、得られた心電図の TRR と MEMS 血流量センサの TPP を回帰分析により相関性を調べた。また、計算された自律神経指標も回帰分析により相関性を調べた (指標の詳細は下記に記載)。

一方、MEMS 血流量センサの TPP から得られる自律神経指標は、自律神経機能の強度変化を正確に反映しているかどうかを調査するために、6 名の被験者 (男性 5 名、女性 1 名、年齢 21-22 歳) の体に生理学的負荷をかけ、自律神経機能の指標の変化を確認した。体への生理学的負荷をかけるためには仰臥位から立位への体位変換を行った[2-9, 2-10]。仰臥位から立位への体位変換は重力による影響で血液が体の下部に移動するが、体が恒常性を保つために交感神経を亢進させるため、心拍変動から得られる自律神経指標が変化することが知られている。そのため、心拍変動から得られた自律神経系指標は変化すると考えらえる。実験シーケンスを図 2-2. に示す。仰臥位の状態で 5 分、その後立位の状態で 5 分の計測をした。また、各体位測定前には 5 分間の休憩時間を設けている。体位変換による MEMS 血流量センサの TRR から求めた LF%, HF% と LF/HF の比較のための統計的解析は一標本 t 検定により調べた。今回の有意水準  $\alpha$  は 0.05 とした。体位変換の各指標の変化は個人差が大きいため、立位から仰臥位への指標の変化率の比較を行った。



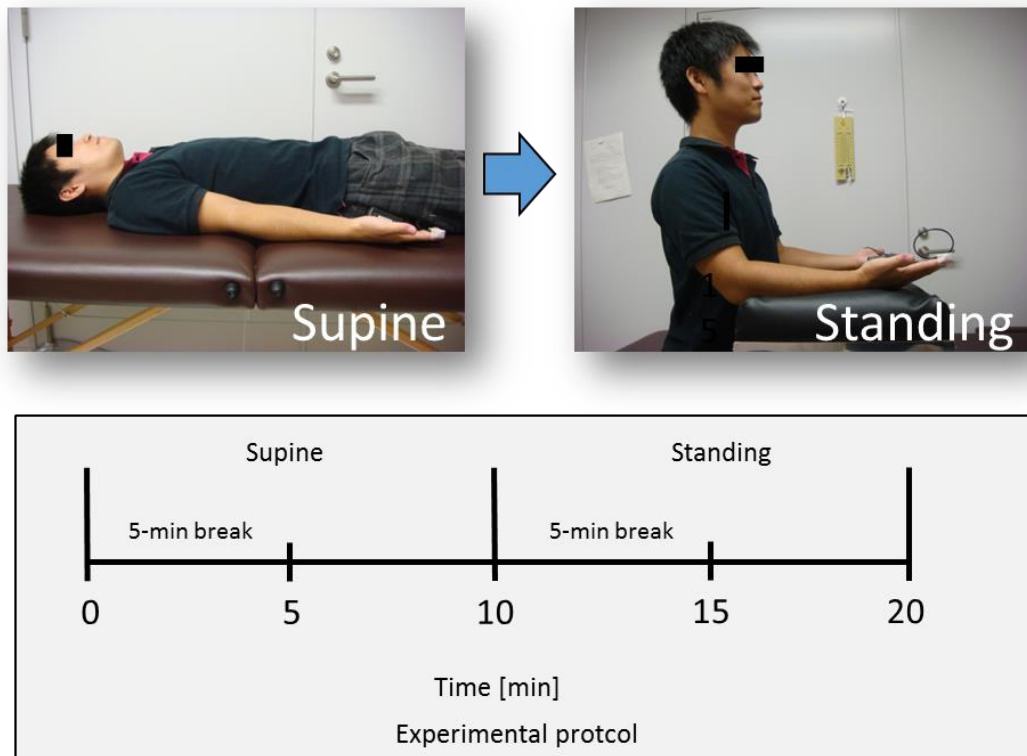


図 2-2. 生理学的負荷実験シーケンス

## 2.3 血流量脈波間隔変動解析アルゴリズム

### 2.3.1 時間ドメインの指標

本研究では時間ドメインの指標として SDNN と RMSSD を用いた。SDNN は Standard deviation of NN intervals の略で、R-R 間隔の標準偏差であり (2-1)、RMSSD は Root mean square of successive RR interval differences の略で、連続した隣り合う R-R 間隔の差の 2 乗の平均値の平方根である (2-2)。SDNN は R-R 間隔の全体的な変動を表す指標で、R-R 間隔が一定であると SDNN は小さくなり、R-R 間隔のばらつきが大きくなると SDNN は大きくなる。また、RMSSD は迷走神経活動との関係があるとされている。

$$SDNN = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{n=2}^N [I(n) - \bar{I}]^2} \quad (2-1)$$

$$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N-2} \sum_{n=3}^N [I(n) - I(n-1)]^2} \quad (2-2)$$

### 2.3.2 周波数ドメインの指標

心拍変動の概要を図 2-3. に示す。心拍変動は呼吸や血圧などの変動要因が影響していると考えられている。これらのうち血圧に伴う心拍変動は比較的長い周期（約 10 sec）の収縮期血圧の Mayer 波に関連した変動成分である[2-11]。Mayer 波の刺激は圧受容体を介して洞結節を抑制することがわかっており、この周期が交感神経系と副交感神経系の両活動を反映しているとされている（図 2-3.）。また、呼吸に伴う心拍変動は呼吸性不整脈（吸気時に心拍数が上昇し、呼気時に下降するゆらぎ）に関連した変動成分であると考えられている。肺圧受容体の呼気時の伸展刺激が心臓血管中枢を介して心臓迷走神経を抑制し、通常 9 回/分（0.15 Hz）以上の周期の呼吸刺激が心臓迷走神経を介して洞結節に伝わるため、この周期が副交感神経の活動を反映しているとされる（図 2-3.）。この 2 つの指標はそれぞれの周期からそれぞれ

- ・ 低周波数成分（Low Frequency : LF）・・・ 0.04-0.15 Hz のパワースペクトル密度
- ・ 高周波数成分（High Frequency : HF）・・・ 0.15-0.40 Hz のパワースペクトル密度と定義される（図 2-4.）。この 2 つの指標から LF/HF 比を算出して相対的な交換神経機能の指標として利用される。

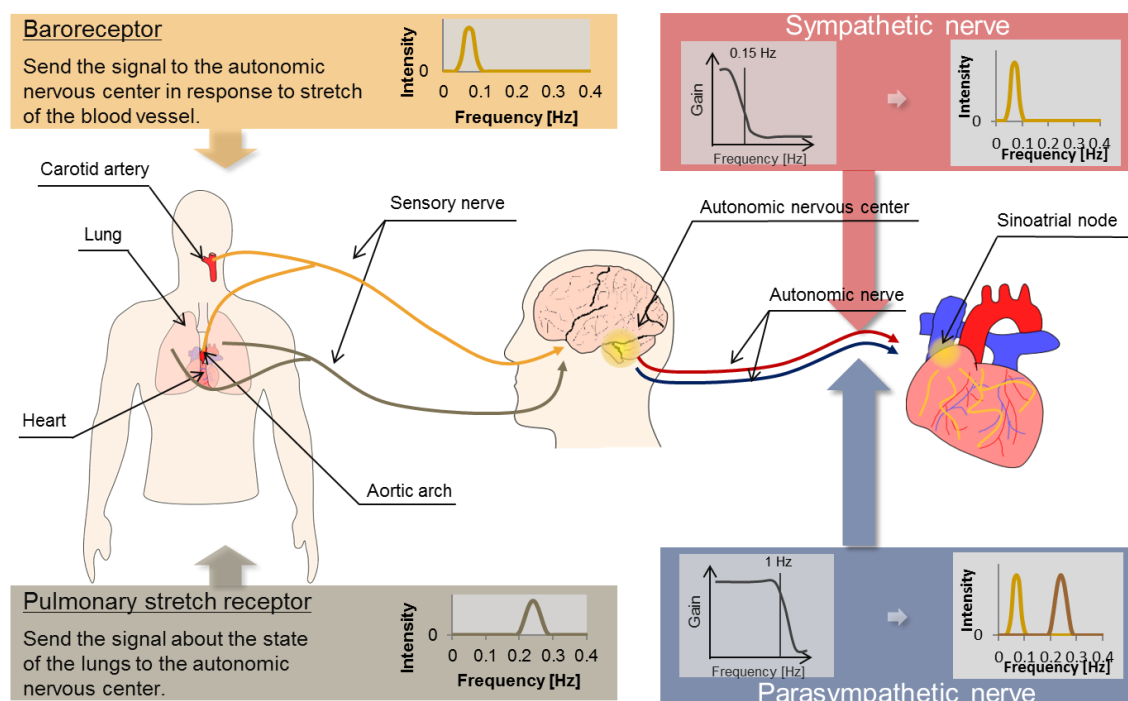


図 2-3. 心拍変動概要

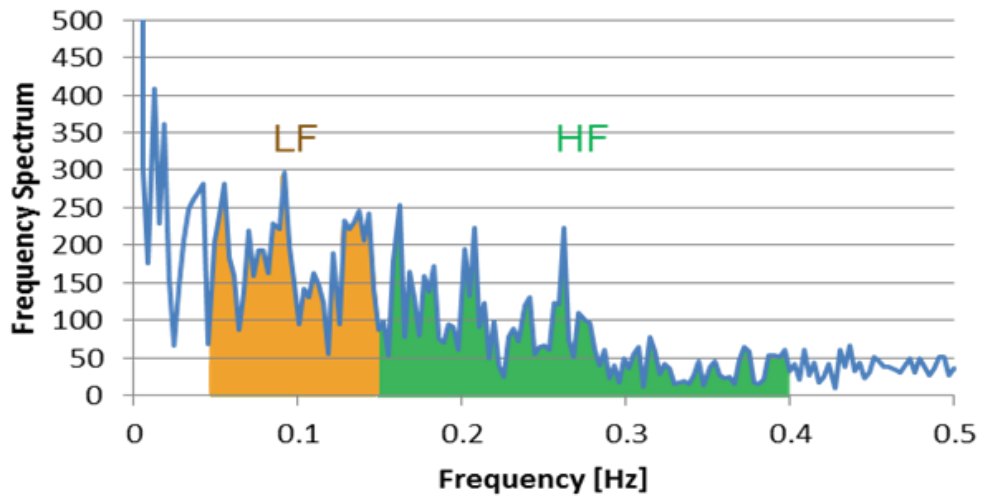


図 2-4. 心拍変動スペクトル

### 2.3.3 血流量脈波間隔変動解析アルゴリズム

データ解析のフローチャートを図 2-5.に示す。データ解析のアルゴリズムは、MEMS 血流量センサ信号をトレンド除去、移動平均、一回微分、ピーク検出、移動平均、3 次スプライン補間、粗視化スペクトル解析法（CGSA）の順に解析した。

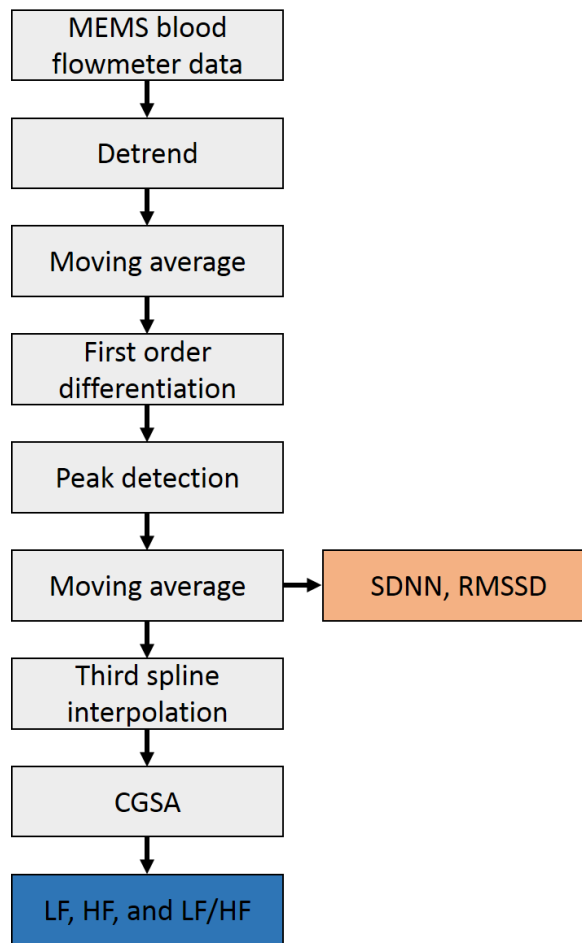


図 2-5. データ解析フローチャート

### 2.3.3.1 トレンド除去、移動平均、一回微分、ピーク検出

まずは、血流量信号をトレンド除去、移動平均と一回微分を行った。個別に計算してもよいが、今回は線形回帰分析を行い、傾きをピーク検出に用いた。計算式を式 (2-3) に示す。1 回に計算するデータ数は 120 ポイントに設定した。そのため、MEMS 血流量センサのサンプリング間隔が 0.002 s のため、計算する時間の窓の長さは 0.24 s になる。求めた傾きは、値が負から正に変化する点をピークとして検出し、このピーク間隔を TPP とした (図 2-1.)。

$$a = \frac{N \sum_{i=1}^N x_i y_i - \sum_{i=1}^N x_i \sum_{i=1}^N y_i}{N \sum_{i=1}^N x_i^2 - (\sum_{i=1}^N x_i)^2} \quad (2-3)$$

### 2.3.3.2 移動平均、3次スプライン補間

検出された血流量波形の脈拍ピーク間隔 TPP は、時間ドメイン指標、また、周波数解析されて周波数ドメイン指標として使用される。しかし、血流量波形からのピーク検出は、体動などのノイズの影響を受け、さらに、心電波形に比べて血流量波形は滑らかなためピーク検出精度は相対的に低くなる。これは、特に周波数ドメイン指標を算出するための周波数解析のために3次スプライン補間を行う際に、小さな誤差が大きな誤差になる場合がある。そのため、これらの影響を小さくするために、検出したピーク間隔のスムージングを行った。スムージングは、0.002 s 間隔の不等間隔データである脈拍ピーク間隔を線形補間により連続データとし、移動平均を行った。移動平均のデータ数は501ポイントに設定したため、計算する時間の窓の長さが約1 s である。移動平均を行った連続データは元の不等間隔で再度サンプリングし、これを血流量脈波間隔データとした。このデータを用いて時間ドメイン指標を算出した。また、3次スプライン補間によって滑らかな連続データとして、周波数ドメイン指標の計算に用いた。

### 2.3.3.3 粗視化スペクトル解析法

心拍変動間隔データを周波数解析すると、周期的なハーモニック成分とフラクタル成分からなる。心拍変動解析で用いるのはハーモニック成分であるが、フラクタル成分も生体の状態を表す重要な指標である。粗視化スペクトル解析法 (CGSA) は、粗視化をすることで、フラクタル成分が粗視化しても変化しない性質を利用して、ハーモニック成分とフラクタル成分を分離する事が出来る解析方法である[2-12]。

粗視化スペクトル解析法には3次スプライン補間により連続データとした4,096ポイントのデータを用いた。計算のために、原信号 (H=1) と2種類の粗視化信号 (H=2 と H=1/2) を準備した。粗視化信号 (H=2) は原信号のデータを1つ飛ばしでサンプリングし、最後のデータに到着すると折り返し1つ飛ばしでサンプリングして作成した。また、粗視化信号 (H=1/2) はデータ間隔の間に線形補間により2倍のデータ数にして作成した。周波数解析には高速フーリエ変換 (FFT) を用いた。フラクタル成分のスペクトルは原信号 (H=1) と粗視化信号 (H=2) のクロススペクトルと、原信号 (H=1) と粗視化信号 (H=1/2) のクロススペクトルをそれぞれ計算して、両者の幾何平均から計算される。原信号 (H=1) のスペクトルからフラクタル成分のスペクトルを減算することでハーモニック成分のスペクトルが得られる。このハーモニック成分のスペクトルを周波数

ドメインの指標の算出に用いた。スペクトルの 0.04~0.15 Hz を積分したものを LF とし、0.15~0.4 Hz を積分したものを HF して各指標を算出した。

## 2.4 実験結果

図 2-6. にそれぞれの被験者の心電図の TRR と MEMS 血流量センサの TPP の比較を示す。また、回帰分析で得られた回帰式と決定係数を示す。各被験者において、回帰式の傾きは 0.93、切片が 60 であり、決定係数は 0.79 ( $P<0.01$ ) となった。

図 2-7. に心電図の TRR と MEMS 血流量センサの TPP から得られた SDNN と RMSSD との比較を示す。SDNN および RMSSD の回帰式の傾きはそれぞれ 0.88 と 0.49、切片はそれぞれ 7.3 と 22 であり、決定係数はそれぞれ 0.97 と 0.72 (それぞれ  $P<0.01$ ) となった。

図 2-8. に心電図の TRR と MEMS 血流量センサの TPP の CGSA 法による周波数解析から計算した LF、HF、と LF/HF の比較を示す。LF、HF、および LF/HF の回帰式の傾きはそれぞれ 1.1、0.66 および 0.35 となり、切片はそれぞれ -54、190、および 0.85 となり、決定係数はそれぞれ 0.92、0.62、および 0.91 (それぞれ  $P<0.01$ ) となった。

図 2-9. に仰臥位から立位への体位変換による心拍数、HF、および LF/HF の変化を示す。姿勢変化後、全ての被験者は心拍数および LF/HF の有意な増加を示し、HF の有意な減少を伴った (それぞれ  $P<0.05$ )。

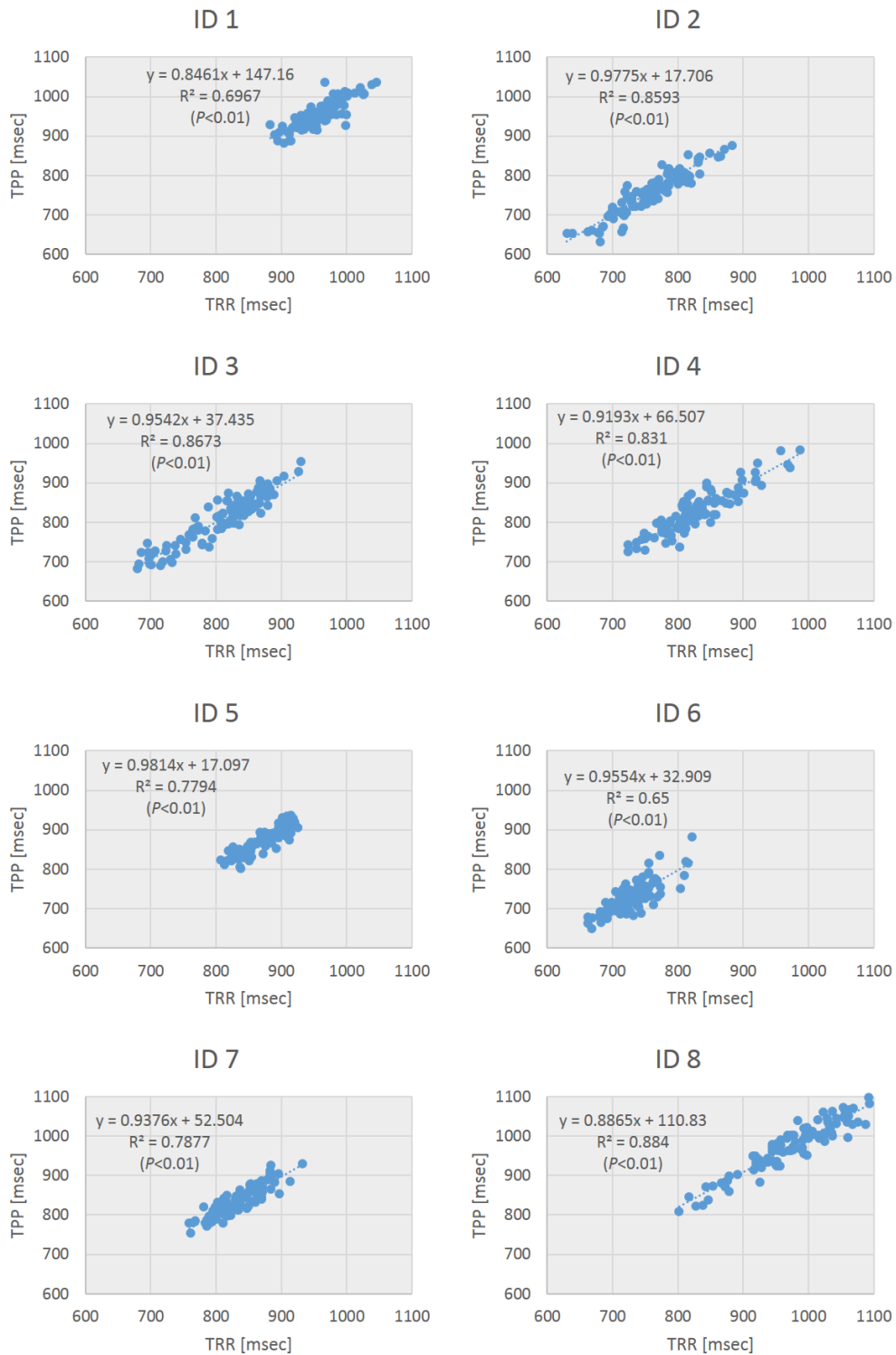


図 2-6. 心電図の R-R 間隔 (TRR) と MEMS 血流量センサの脈波間隔 (TPP) の回帰分析による比較。

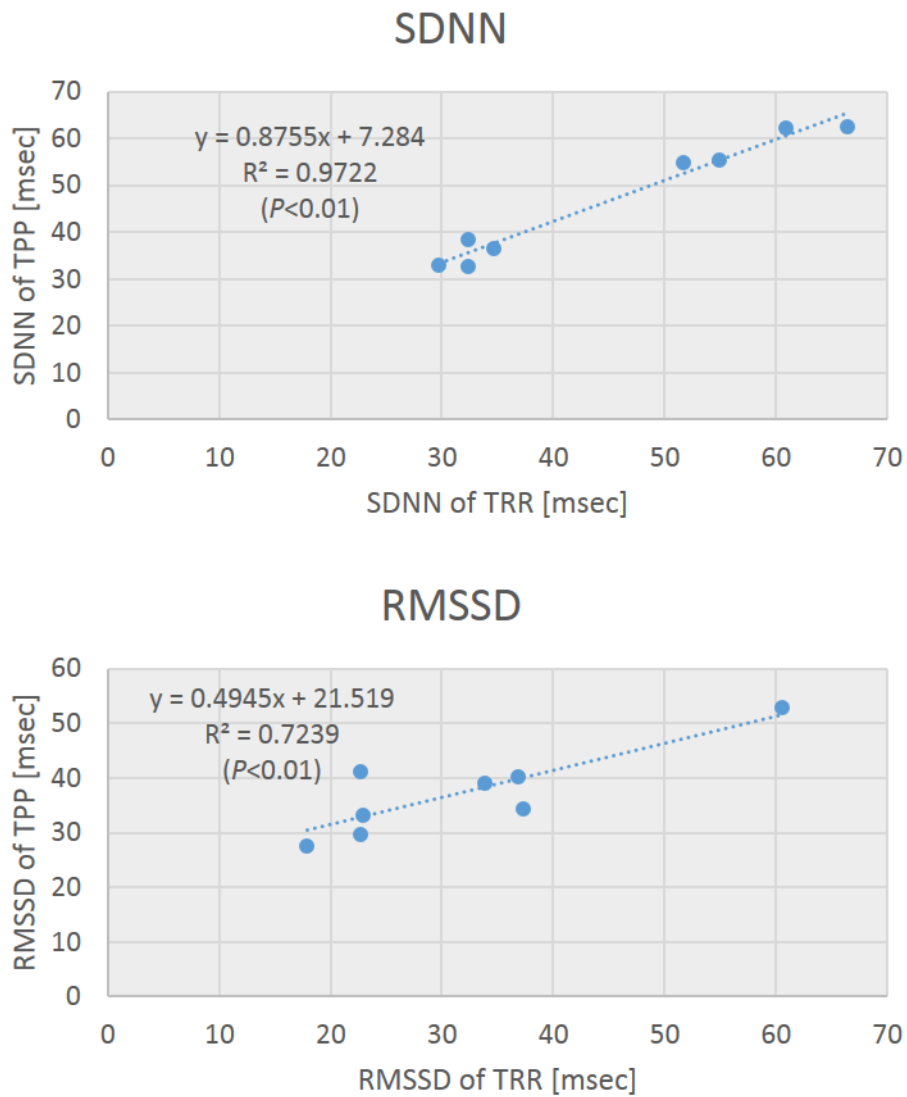


図 2-7. 心電図の R-R 間隔 (TRR) と MEMS 血流量センサの脈拍間隔 (TPP) から計算された R-R 間隔の標準偏差である SDNN と連続して隣接する R-R 間隔の差の 2 条の平均値の平方根である RMSSD の比較



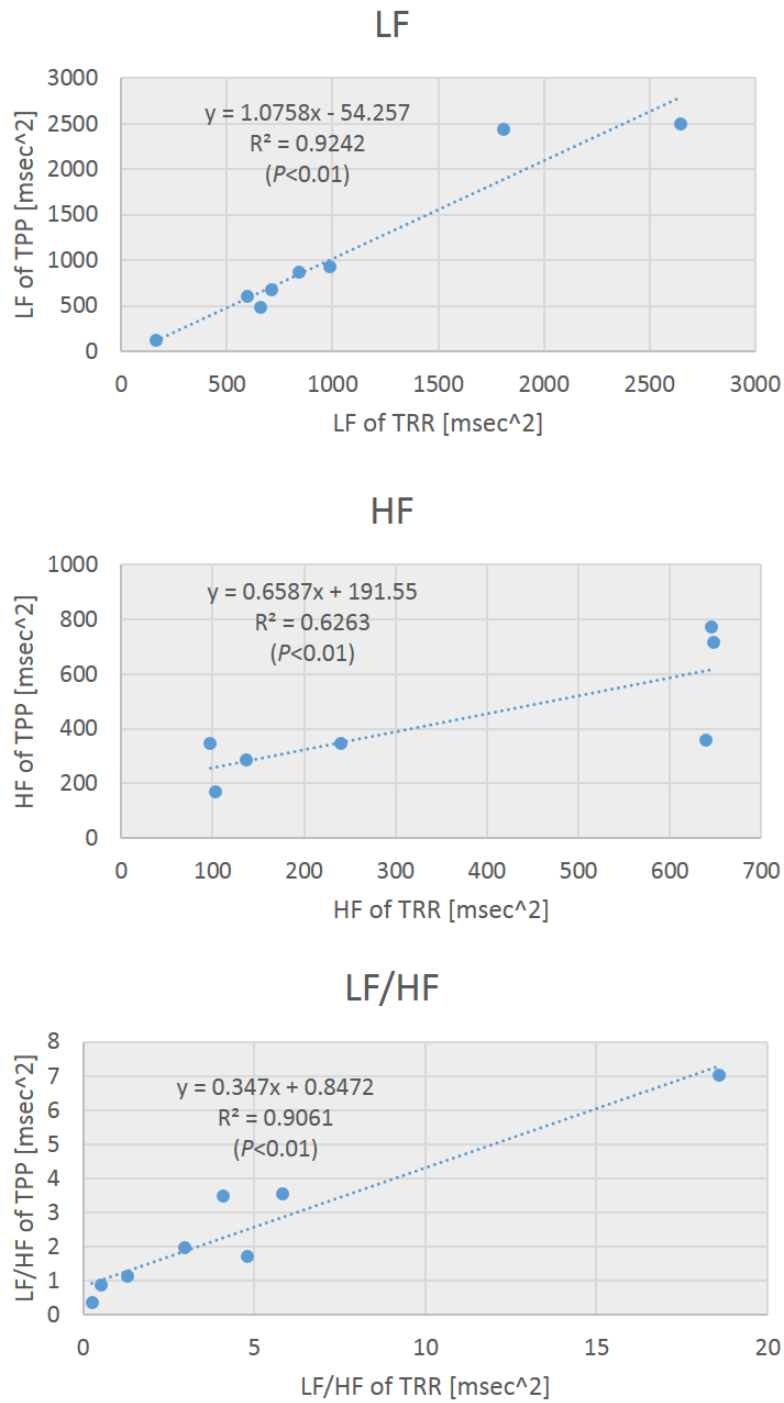


図 2-8. 心電図の R-R 間隔 (TRR) と MEMS 血流量センサの脈拍間隔 (TPP) から計算された LF、HF、および LF/HF の比較。LF は心拍変動の低周波領域におけるパワースペクトル密度。HF は心拍変動の高周波領域におけるパワースペクトル密度。LF/HF は LF と HF のパワースペクトル密度の比。

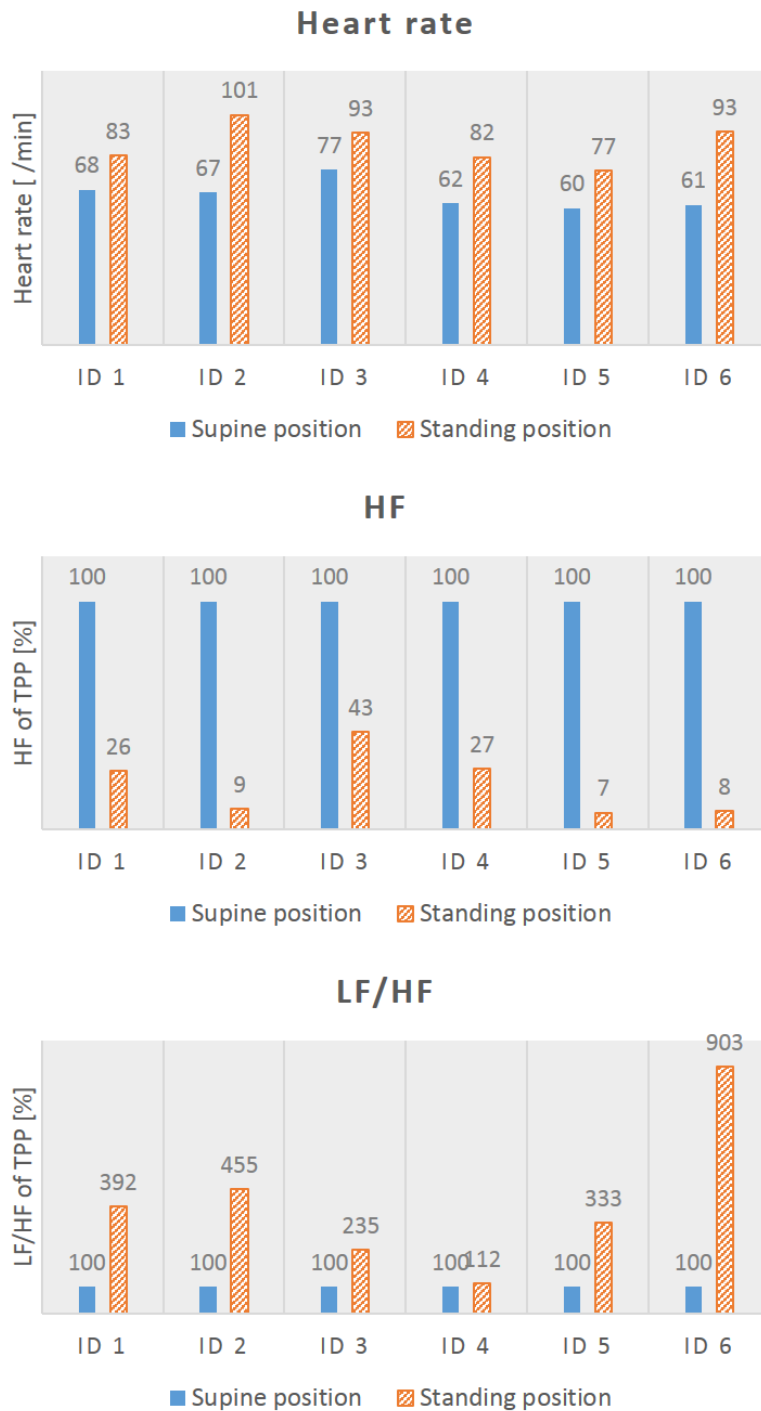


図 2-9. 仰臥位および立位姿勢における HR, HF, および LF/HF の変化の比較。仰臥位から立位への姿勢変化によって副交感神経は抑制し、交感神経は亢進することが知られている。この姿勢変化では、副交感神経系の指標である HF が抑制され、交感神経系の指標である LF/HF が亢進した。これらの結果はこれまでの結果と一致している。LF は心拍変動の低周波領域におけるパワースペクトル密度。HF は心拍変動の高周波領域におけるパワースペクトル密度。LF/HF は LF と HF のパワースペクトル密度の比。

## 2.5 考察

本研究では MEMS 血流量センサを用いて TPP の心拍変動解析の実現可能性を検証した。このために、十分な統計的なパワーを持ったサンプルサイズでの正確な結果を得るために、心電図の TRR と MEMS 血流量センサの TPP の比較実験では 8 人の被験者が、生理学的負荷による比較実験には 6 人の被験者を使用した。結果として、TPP の R-R 間隔データは、ゴールドスタンダードとして使用される心電図からの TRR に相当する精度を示した。また、心拍変動の指標は心電図由来の値とほぼ同じになった。さらに、姿勢変化によって引き起こされる心拍変動の各指標の変化は合理的な結果となった。

近年、ウェアラブル、小型で軽量の心電図検査法が登場している。これらの中には、MEMS 血流量センサと同様に、それに由来する脈拍間隔が心電図由来の R-R 間隔と強く相関し、さらにこれらのタイプの装置は特別な訓練を必要とせず容易に装着できるため、Lu らの光電式容量脈波計は注目に値する[2-13]。しかし、他のデバイスと比較して、心拍変動解析に MEMS 血流量センサを使用することの最大の優位点は、心電図が同時に取得する事が出来ない他のデータ、すなわち血行動態データを取得できる点である。人間の血行動態は自律神経系によって強く影響を受けるため[2-14]、MEMS 血流量センサを用いた自律神経系および血行動態応答の評価は継時的に推定するために非常に有効になると考えられる。例えば、これまでの研究では、MEMS 血流量センサは運動中の血流を安定して測定できることを示し、さらに、測定された血行動態は皮膚の交感神経活動と体温調整をよく表現していた。さらに、体重のわずか 2% の脱水状態にある被験者では、平均血流量、脈拍振幅、および腕を上げる試験での血流量の回復勾配が統計的に有意に減少することを検出した[2-15]。このタイプの分析は、心拍変動を用いた自律神経系の分析と容易に組み合わせて、被験者の生理学的状態に関するより包括的な情報をオペレータに提供する事が出来る。

姿勢の変化によって引き起こされる自律神経機能の変化では、仰臥位から立位への変化は文献に十分に記載されている。立位によって副交感神経は抑制されると同時に、交感神経は亢進することはよく知られている。今回の実験では、全ての被験者の立位後は、心拍数および LF/HF (交感神経系の相対的な寄与を反映する) の有意な増加と、HF (副交感神経系活動の反映) の有意な減少を示した。これらの結果から、我々は MEMS 血流量センサが自律機能の評価における心拍変動解析に許容可能な性能を有すると結論付けた。これらの結果を TRR データによるものと比較するためには、さらに詳細な比

較が必要である。

今回の結果から、TPP データは TRR データと比較するといくらかのエラーを有していることが分かった。TPP には、心電図の TRR よりもはるかに多くのバックグラウンドノイズが含まれているためこのような結果になったと考えられる。このノイズは、データが検出器によって測定される前に、体動、皮膚交感神経による血管の収縮および拡張、また血管内皮内の代謝などのいくつかのソースにより発生すると考えられる。さらに、血流量信号の丸いパルス波形からの不正確なピーク検出は、正確なピーク検出のために影響を及ぼし、多少のノイズの原因となるとも考えられる。しかし、血流量センサの接触圧を最適化することで、ピーク検出の精度を向上させることができると考えている。ノイズの低減に関しては、このレーザードップラー血流量計は体のほとんどの場所で血流量を測定できるため、これまでの研究では、運動時を含めて、指先、額や耳たぶの血流量データを比較して、血流量の最も安定した測定は額で達成できることを明らかにした。安定した測定がこのテクニックの最も重要な部分であるため、特に運動中の血流量の測定には額が最も適しているかもしれない。しかし、日常生活での測定では、額で測定した血流量データにはトレンドの変化がほとんど現れないため耳たぶが適しているかもしれない。このような様々な目的のために、最適な測定場所を決定することは、将来の研究の重要なトピックである。

TPP および TRR から計算された SDNN および RMSSD は良好な相関を示したが、TPP が小さい場合、TPP から計算された RMSSD は TRR のものより 2 倍大きくなる結果となった。これは、使用される計算方法の違いにより発生したと考えられる。RMSSD は個々のデータポイント間の連続した差から計算されるが、SDNN は観測領域内のすべてのデータから計算される。そのため、RMSSD はピーク検出の相対誤差が小さいときに最も正確になるため、小さな値を測定するときの相対誤差が自然に増加するという事実が、このような増加の原因になったと考えられる。

TPP および TRR から計算された LF、HF、および LF/HF は良好な相関を示したが、TRR から計算された LF/HF は TPP のものと比べて半分以下の値になった。これは、HF と LF のノイズレベルの違いによるものであると考えられる。すなわち、全周波数帯域にホワイトノイズが一様に付加されている場合には、より広い周波数範囲から計算される HF のパワー成分が LF のものと比べて大きな値になることから、その結果、TPP と

比較して TPP の値が高くなったと考えられる。

## 2.6 まとめ

MEMS 血流量センサからの TPP を用いた R-R 間隔データは、心電図から得られた TRR から得られたデータと同等の精度を有し、両者のテクニックからの心拍変動の指標はほとんど同一の結果となった。さらに、姿勢変化による心拍変動の指標は合理的な変化が得られた。したがって、心電図としての機能を有した、超小型でシンプルなシステムを用いた心拍変動による自律神経機能の評価が可能となり、さらに、この方法は皮膚の血流量変化を測定できるため、MEMS 血流量センサの幅広い分野での適用が期待される[2-16~2-35]。

## 2 章参考文献

1. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213(4504):220-222.
2. Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol*. 1985;248(1 Pt 2):H151-3.
3. Stys A, Stys T. Current clinical applications of heart rate variability. *Clin Cardiol*. 1998;21(10):719-724.
4. Higurashi E, Sawada R, Ito T. An integrated laser blood flowmeter. *J Lightwave Technol*. 2003;21(3):591.
5. Kimura Y, Goma M, Onoe A, Higurashi E, Sawada R. Integrated laser Doppler blood flowmeter designed to enable wafer-level packaging. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*. 2010;57(8):2026-2033.
6. Bonner R, Nossal R. Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue. *Appl Opt*. 1981;20(12):2097-2107.
7. Fredriksson I, Fors C, Johansson J. Laser Doppler flowmetry - a theoretical framework. *Department of Biomedical Engineering, Linköping University*. 2007.
8. Takada M, Ebara T, Sakai Y. The acceleration plethysmography system as a new physiological technology for evaluating autonomic modulations. *Health evaluation and promotion*. 2008;35(4):373-377.
9. Rowell LB. *Human circulation: Regulation during physical stress*: Oxford University Press Oxford; 1986.
10. Smith JJ. *Circulatory response to the upright posture*: CRC Press; 1990.
11. Penaz J. Mayer waves: History and methodology. *Automedica*. 1978;2(3):135-142.
12. Yamamoto Y, Hughson RL. Coarse-graining spectral analysis: For studying heart rate variability. 1991.
13. Lu S, Zhao H, Ju K, Shin K, Lee M, Shelley K, et al. Can photoplethysmography variability serve as an alternative approach to obtain heart rate variability information? *J Clin Monit Comput* 2008; 22: 23 – 29.
14. Soderstrom T, Stefanovska A, Veber M, Svensson H. Involvement of sympathetic nerve activity in skin blood flow oscillations in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;284(5):H1638-46.
15. Nogami H, Iwasaki W, Abe T, et al. Use of a simple arm-raising test with a portable laser Doppler blood flow meter to detect dehydration. *Proc Inst Mech Eng Part H J Eng Med*. 2011;225(4):411-419.
16. Iwasaki W, Nogami H, Ito H, et al. Useful method to monitor the physiological effects of alcohol ingestion by combination of micro-integrated laser Doppler blood flow meter and arm-raising test. *Proc Inst Mech Eng H*. 2012;226(10):759-765.
17. Kainuma M, Furusyo N, Ando S, Mukae H, Ogawa E, Toyoda K, Murata M, Hayashi

- J. Nocturnal difference in the ultra low frequency band of heart rate variability in patients stratified by Kampo medicine prescription. *Circ J.* 2014;78(8):1924-7.
18. Watanabe S, Amiya E, Watanabe M, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Nakao T, Hosoya Y, Omori K, Maemura K, Komuro I, Nagai R. Simultaneous heart rate variability monitoring enhances the predictive value of flow-mediated dilation in ischemic heart disease. *Circ J.* 2013;77(4):1018-25.
  19. JCS Joint Working Group. Guidelines for clinical cardiac electrophysiologic studies (JCS 2011). *Circ J.* 2013;77(2):497-518.
  20. Ogata H, Fujimaru I, Yamada K, Kondo T. Suppression of cardiocirculatory responses to orthostatic stress by passive walking-like leg movement in healthy young men. *J Physiol Anthropol.* 2012;31:24.
  21. Hess WR. *Diencephalon, autonomic and extrapyramidal functions*: Vol 3. Grune & Stratton; 1954.
  22. Ohhashi T, Sakaguchi M, Tsuda T. Human perspiration measurement. *Physiol Meas.* 1998;19(4):449.
  23. Homma S, Nakajima Y, Toma S, Ito T, Shibata T. Intracerebral source localization of mental process-related potentials elicited prior to mental sweating response in humans. *Neurosci Lett.* 1998;247(1):25-28.
  24. Tanaka H, Yamaguchi H, Matushima R, Tamai H. Instantaneous orthostatic hypotension in children and adolescents: A new entity of orthostatic intolerance. *Pediatr Res.* 1999;46(6):691-691.
  25. Wieling W. Standing, orthostatic stress, and autonomic function. *Autonomic failure.* 1988:308-320.
  26. American autonomic society. Consensus statement on the definition of orthostatic hypotension, pure autonomic failure and multiple system atrophy. *Clin Auton Res* 6 : 125-126, 1996
  27. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Textor SC, et al. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Neurology.* 1995;45(4 Suppl 5):S19-25.
  28. Wheeler T, Watkins PJ. Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J.* 1973;4(5892):584-586.
  29. Oka H, Mochio S, Sato K, et al. Spectral analyses of RR interval and systolic blood pressure in diabetic autonomic neuropathy. *J Auton Nerv Syst.* 1995;52(2):203-211.
  30. Bonner R, Clem T, Bowen P, Bowman R. Laser-Doppler continuous real-time monitor of pulsatile and mean blood flow in tissue microcirculation. In: *Scattering techniques applied to supramolecular and nonequilibrium systems.* Springer; 1981:685-701.
  31. Kano T, Shimoda O, Higashi K, Sadanaga M, Sakamoto M. Fundamental patterns and characteristics of the laser-doppler skin blood flow waves recorded from the finger or toe. *J Auton Nerv Syst.* 1993;45(3):191-199.
  32. Abe M, Ando Y, Higashi K, Kano T. Non-neurogenic periodic fluctuations in heart

- rate and vasomotion appearing in familial amyloid polyneuropathy (FAP) type I (Met30). *J Auton Nerv Syst.* 1996;60(1):71-75.
33. Ide J, Yamaga M, Kitamura T, Takagi K. Quantitative evaluation of sympathetic nervous system dysfunction in patients with reflex sympathetic dystrophy. *The Journal of Hand Surgery: British & European Volume.* 1997;22(1):102-106.
34. Ando Y, Araki S, Shimoda O, Kano T. Role of autonomic nerve functions in patients with familial amyloidotic polyneuropathy as analyzed by laser Doppler flowmetry, capsule hydrograph, and cardiographic R–R interval. *Muscle Nerve.* 1992;15(4):507-512.
35. Mano T. Sympathetic nerve mechanisms of human adaptation to environment—findings obtained by recent microneurographic studies. *Environ Med.* 1990;34:1-35.



## 第3章 MEMS 血流量センサを用いたリアルタイムのオンライン血液粘度計測

### 3.1 研究背景

血液レオロジーは疾患の病態生理において重要な役割を果たしている[3-1~3-4]。特に高血圧や糖尿病において血液粘度が上昇することが報告されている[3-1, 3-2]。Letcherらはノーマルと高血圧患者の比較調査を行ったところ、血液粘度は血圧に有意に相関していた[3-1]。さらに、高血圧患者はノーマル患者に比べて血液粘度が高かった。これは血漿粘度とヘマトクリット値の両方の上昇によるものである。また、ヘマトクリット値の同じノーマルと高血圧患者のサブグループでの比較調査を行ったところ、ノーマル患者に比べて高血圧患者の血液粘度は高いままであり、血液粘度と血圧との相関は有意なままだった。これらの高血圧患者のフィブリノゲンレベルを評価したところ、フィブリノゲンは顕著に増加した血漿粘度に関係していた。彼らはノーマル患者と高血圧患者間の血液粘度と血圧との相関は、部分的には、増加したフィブリノゲンレベルとヘマトクリット値のレオロジー効果によると主張している。Schmid-Schönbeinらは人血液の異常な粘度は糖尿病患者で顕著であると報告している[3-2]。彼らは、これは血漿粘度とさらに顕著な赤血球凝集の増加と個々の赤血球変形性の減少に起因すると考えた。さらに、血液粘度と赤血球凝集の両方の変化は、病気の発症と期間、患者の実際の代謝の状態にほとんど依存しない異常な血漿タンパク質に起因すると主張した。

血液の粘度は細管式粘度計や回転式粘度計などが利用される[3-5]。細管式粘度計は一定量の血液が細管を通過する時間と細管の両端の圧力差を計測することによって粘度を計測することができる。回転式粘度計は2個の同心円筒の間に液体を入れ、回転体が流体から受ける抵抗を回転トルクから読み取ることで粘度を計測することができる。回転体の回転数を変えることで異なるせん断速度の粘度を計測することができる。これらの粘度計は血液の粘度を計測することができるが、計測のためには一定量の採血が必要である。そのため、血液粘度を計測するための採血は誰でも手軽にすることはできず、医療機関などで行う必要がある。さらに、粘度計で血液の粘度を計測するにはテクニックが必要であり、さらに粘度計は高額であるため個人が血液の粘度を正確に計測することはかなり難しい。これらのことから、現状では血液粘度を健康指標として使用するためには一部の医療機関でのみ可能であり、一定量の採血が必要であることから時系列的

に連続したデータを得ることは難しい。

ところで、生体内の血液レオロジーと血流速度は強い相関があると考えられる[3-6～3-10]。ハーゲンポアズイユの式から血流速度は血管内径、血管の長さ、圧力差、粘度の関数である。測定部位が同じであれば、血流速度と圧力差を計測することで生体内の血液レオロジーが計測できると考えられる。血圧と血流量は非侵襲に計測することができる。特に、レーザードップラー血流量計は超音波式に比べエネルギー密度が低く、連続的に血流量を計測することができる。我々が開発した MEMS 血流量センサは超小型、軽量、低消費電力、さらにワイヤレスという特徴を持つウェアラブルなセンサであるため、このような実用的な計測を可能にする[3-11～3-13]。以上のことから、MEMS 血流量センサと血圧計を用いた非観血、簡便、さらに日常的な血液レオロジーの計測が期待される。

本章では、レーザードップラー血流量計を用いた、一定圧力のもとに血液粘度の計測の可能性を確認した。実験は人工的な血管モデルを作成し、血管モデル内を一定圧力で流れる脱繊維馬血液をレーザードップラー血流量計で計測した。血液の粘度は脱繊維馬血液のヘマトクリット値を変更することで変化させ、レーザードップラー血流量計によりそれぞれ計測した。ヘマトクリット値の異なる脱繊維馬血液は回転式粘度計で血液粘度を計測し、それぞれのレーザードップラー血流量計の信号と比較した。脱繊維馬血液の粘度と血流量センサの信号は回帰分析により相関性を調査した。

### 3.2 血液粘度測定原理

血液は心臓による拍出によって体中に輸送される。レーザードップラー血流量計は毛細血管や細動脈などの末梢循環を計測している。そのため、レーザードップラー血流量計で計測する血流は層流であり[3-14]、下記に示すハーゲンポアズイユの法則に従う(図 3-1.)。

$$Q = \frac{\pi d^4 \cdot \Delta P}{128 \mu l} \quad (3-1)$$

$Q$  : 流量 (m<sup>3</sup>/s)       $\mu$  : 粘度 (Pa·s)  
 $d$  : 管内径 (m)       $l$  : 管の長さ (m)  
 $\Delta P$  : 圧力差 (Pa)

ここで、 $Q$  は流量、 $\mu$  は粘度、 $d$  は管内径、 $l$  は管の長さ、 $\Delta P$  は圧力差である。つまり、既知の管内径と管の長さのもと、任意の圧力差で流れる血流をレーザードップラー血流量計で流量を計測することによって血液の粘度を計測することができる。

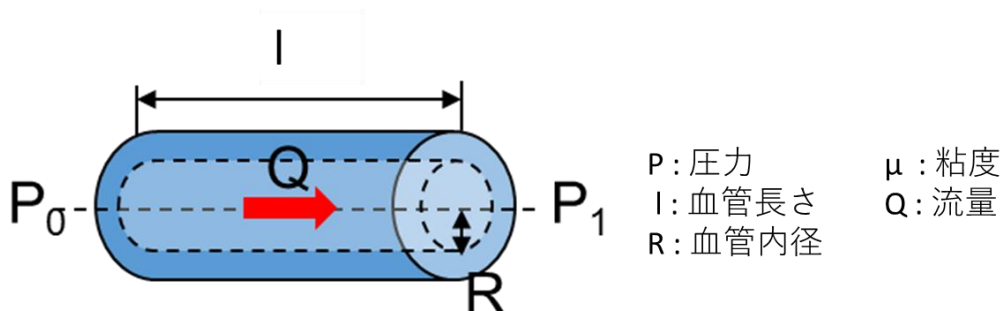


図 3-1. ハーゲンポアズイユの法則

### 3.3 実験方法

実験はレーザードップラー血流量計を用いて非接触に血流の粘度を算出することの実現可能性を検証するために行った。粘度の異なる血液を用いて、既知の圧力下で流れる血液の流速を血流量センサで計測することで算出した粘度を比較した。実験の前に、血液の流速を血流量センサで計測するために、皮膚ファントムの作成とキャリブレーションを行う必要がある。そのため、実験の流れは、1)皮膚ファントムの作成、2)血液粘度の制御、3)血流量計のキャリブレーション、4)血液粘度の計測である。

#### 3.3.1 皮膚ファントムの作成

皮膚ファントムの概要を図 3-2. に示す。皮膚ファントムは表皮と真皮に相当する 2 つの要素に分離される。表皮モデルには、厚みが 0.3mm のポリアセタールシートを使用した。真皮モデルには、アルミナ粒子を 10wt%濃度で分散させた厚さ 10mm のシリコーン樹脂を使用した。シリコーン樹脂中の気泡は散乱体となり計測に影響するため、シリコーン樹脂の硬化前に真空引きにより気泡は除去された。真皮モデルには溝があり、血管に相当する内径 0.5mm、長さ 500mm の PTFE チューブを溝に設置した。

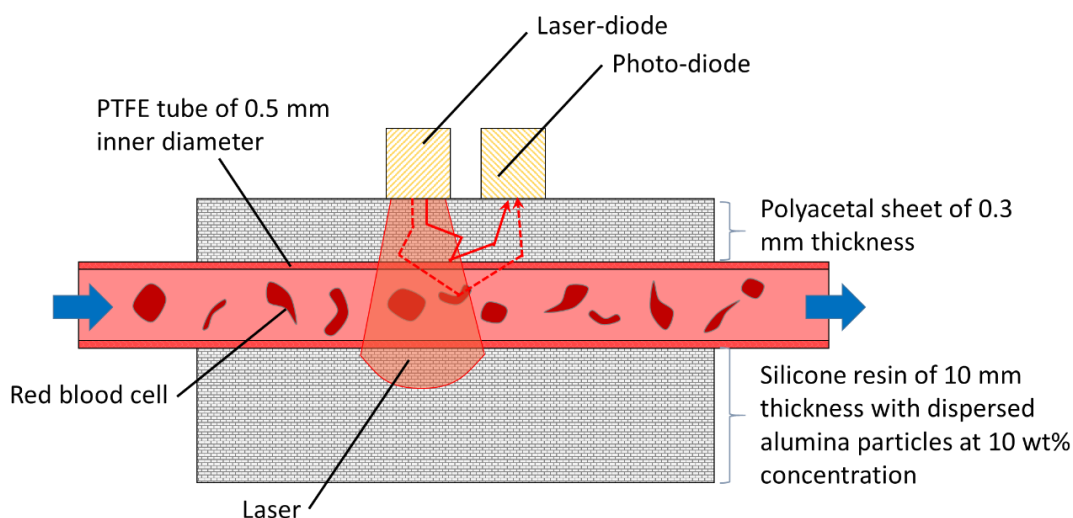


図 3-2. 皮膚ファントムの概要

### 3.3.2 血液粘度の制御

血液の粘度を決定する要素はヘマトクリット値、温度、赤血球変形能、赤血球凝集能、血漿の粘度であるが、特にヘマトクリット値の影響を受ける[3-5, 3-15]。そのため、今回の実験では異なるヘマトクリット値を変化させることで血液の粘度を制御した。今回の実験では馬脱繊維血液を用いた。馬脱繊維血液を遠心分離器(株式会社トミー精工:LC-121)を用いて 1,450 xg の加速度で約 15 分遠心分離し、血球成分と血漿成分に分離させ、血球成分と血漿成分の割合を変えて再び混合することでヘマトクリット値を変化させて血液の粘度を変更した(図 3-3.)。30、40、および 50%のヘマトクリット値の馬脱繊維血液を今回の実験で使用した。

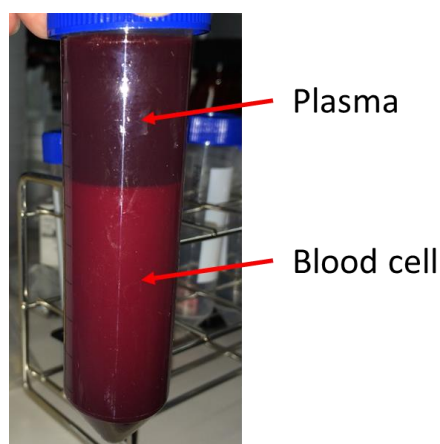


図 3-3. 遠心分離した馬脱繊維血液

### 3.3.3 キャリブレーション

レーザードップラー血流量計測方法は測定対象物の光学パラメータに影響を受けるため、絶対速度を計測するためにはキャリブレーションを行う必要がある。キャリブレーションの概要を図 3-4. に示す。キャリブレーションのためのセットアップは高精度シリンジポンプ、皮膚ファントム、レーザードップラー血流量計、および廃液タンクから構成される。異なるヘマトクリット値の温度が 25°C の馬脱繊維血液を高精度シリンジポンプの中に充填した。実験中は、馬脱繊維血液はスターラーで血球成分の沈殿と凝集を防ぐために攪拌した。高精度シリンジポンプで 1 から 20 mm/s の流速で馬脱繊維血液を流動させ、皮膚ファントムに固定したレーザードップラー血流量計で計測した。この実験を 30、40、および 50% のヘマトクリット値の馬脱繊維血液を用いて行い、測定はそれぞれ 5 回実行した。得られたレーザードップラー血流量計の流速値とシリンジポンプの流速値の結果を 5 次の多項式近似により近似した。

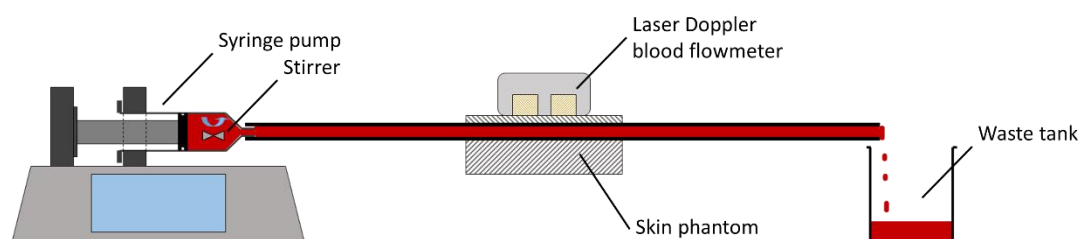


図 3-4. キャリブレーションの概要

### 3.3.4 血液粘度の計測

キャリブレーション後、ヘマトクリット値が 30、40、および 50% の馬脱繊維血液に一定の圧力を印加してチューブ内を流動させ、これをレーザードップラー血流量計で流速を計測した。実験の概要を図 3-5. に示す。実験装置は圧力源、レギュレータ、シリンジ、皮膚ファントム血流量計、廃液タンクから構成される。異なるヘマトクリット値の温度が 25°C の馬脱繊維血液をシリンジ内に充填し、実験中はスターラーで血液の血球成分の沈殿や凝集を防ぐために攪拌した。シリンジ内にレギュレータで 0.5 から 5 kPa までの圧力を印加し、この時の血液の流速をレーザードップラー血流量計で測定した。この実験を 30、40、50% のヘマトクリット値の馬脱繊維血液を用いて行い、測定はそれぞれ 5 回実行した。

測定データ取得後は、タンクから血液を採取して、回転粘度計（TOKISANGYO: TV-25 type-L, コーン・プレートタイプ）を用いて血液の粘度を計測した。測定部には循環恒温槽を取り付け、サンプルを 25°C に制御した。回転粘度計のずり速度は 5 から 200 /s の間で測定した。

レーザードップラー血流量計から算出した粘度と回転粘度計で計測した粘度の比較を行った。レーザードップラー血流量計から算出した粘度では血液の流速がずり速度に相当する。そのため、下記の式からずり速度を計算した。

$$\gamma = \frac{32Q}{\pi d^3} \quad (3-2)$$

ここで、 $\gamma$  はずり速度、 $Q$  は流速、 $d$  は管の内径である。

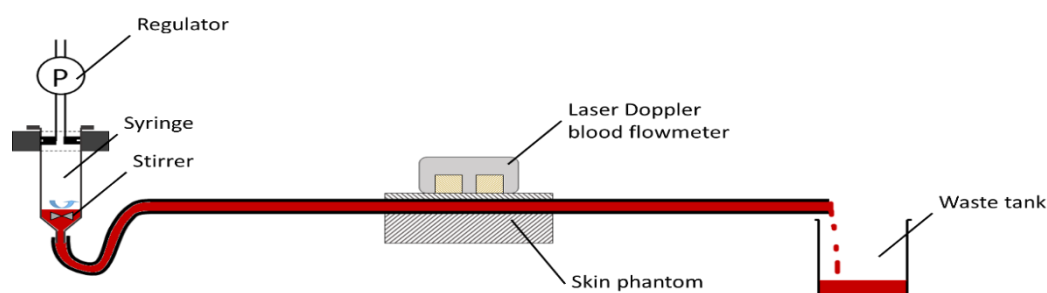


図 3-5. 実験の概要

### 3.4 実験結果

図 3-6. はヘマトクリット値が 30、40、および 50% の馬脱繊維血液を用いた時の、実流速とレーザードップラー血流量計の測定値との関係を示す。計測結果は 1 から 5 mm/s の間では、線形的に増加している。6 mm/s 以上の実験結果は線形性が失われて、流速値の増加率は速度の増加に反比例して減少している。5 次の多項式近似を行ったところ下記の結果を得た。

$$y = 1.55 * 10^{-17}x^5 - 2.73 * 10^{-13}x^4 + 1.89 * 10^{-9}x^3 - 6.25 * 10^{-6}x^2 + 1.08 * 10^{-2}x - 6.41 \quad (3-3)$$

この時の決定係数は 0.99 であった。

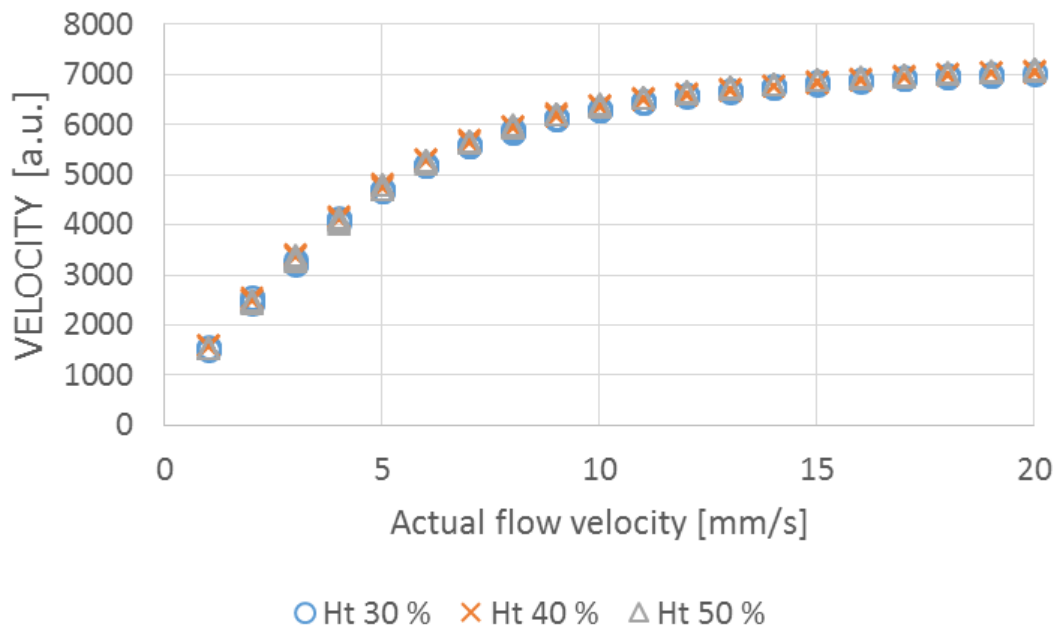


図 3-6. ヘマトクリット値が 30, 40, および 50 %の脱繊維馬血液の実速度とレーザードップラー血流量計による計測値との関係

図 3-7.はヘマトクリット値が 30、40、および 50%の脱繊維馬血液を用いた時の、血液の印加圧力とレーザードップラー血流量計で測定した流速値との関係を示す。印加圧力に対する流速の増加率はヘマトクリット値に反比例して減少している。

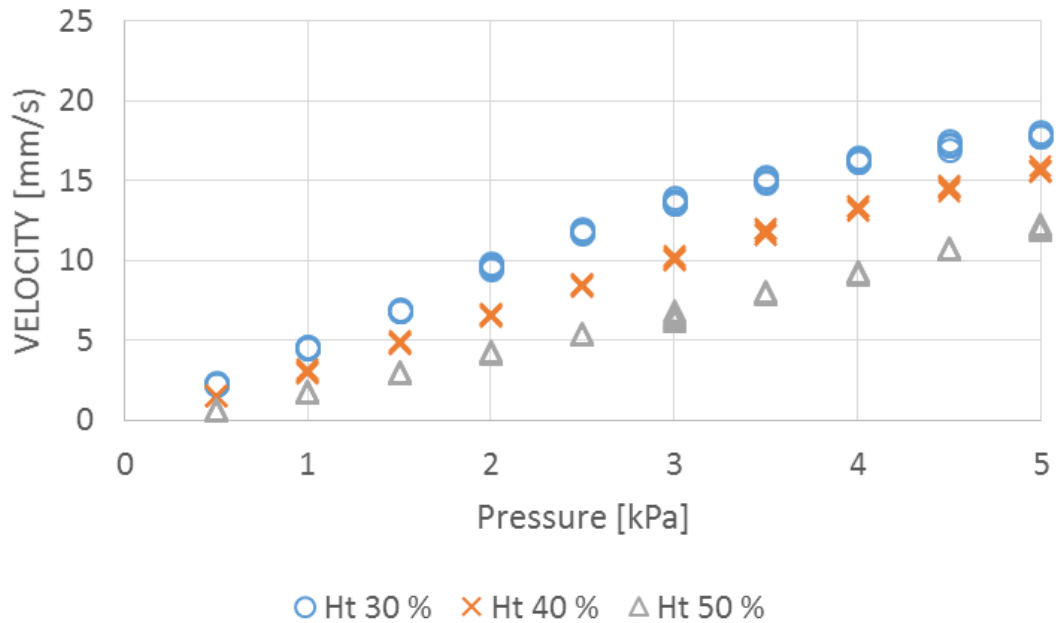


図 3-7. ヘマトクリット値が 30, 40 および 50 %の脱繊維馬血液の印加圧力に対するレーザードップラー血流量計による流速の計測値との関係

図 3-8.に回転粘度計で測定した血液粘度とレーザードップラー血流量計から算出した血液粘度との比較を示す。レーザードップラー血流量計から算出した血液粘度は回転粘度計による測定値に比べて小さい値となった。回転粘度計の測定値ではヘマトクリット値が 40 と 50 %の結果で、レーザードップラー血流量計から算出した計算値ではヘマトクリット値が 50 %の結果で、ずり速度が 50 /s 以下の領域で粘度が高くなっている。



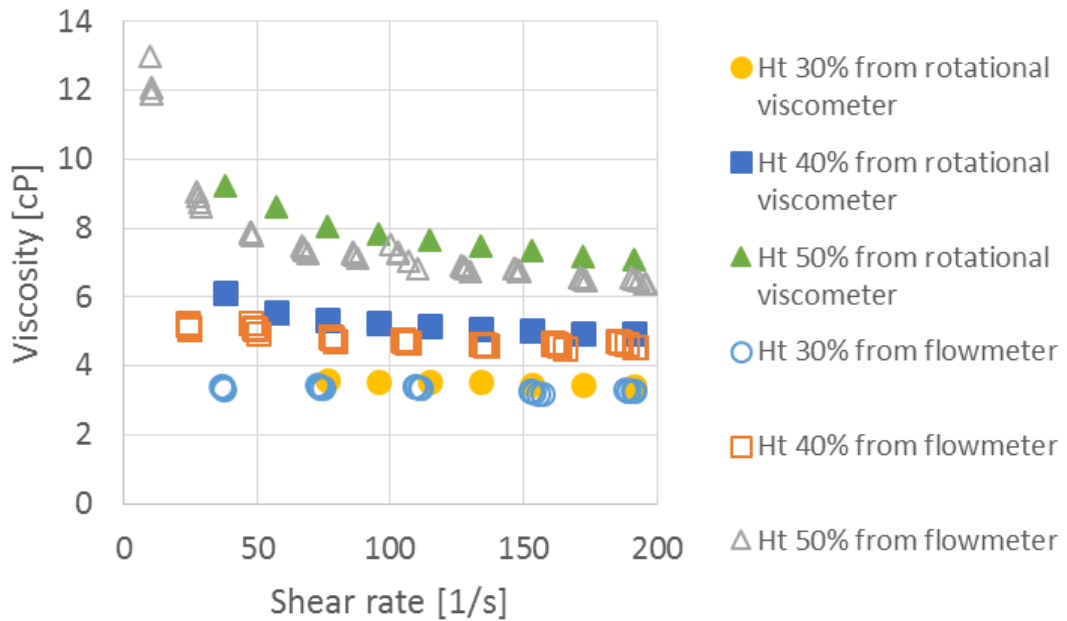


図 3-8. 回転粘度計で測定した血液粘度とレーザードップラー血流量計で計算した粘度の関係

### 3.5 考察

高血圧や糖尿病は世界的に猛威を振るっている。WHO の報告によると世界で毎年約 17 million の人が心循環系の病気で亡くなっている[3-16]。その中でも、高血圧による合併症による死亡は毎年 9.4 million になる。2014 年の IDF の報告によると世界で 387 million の人が糖尿病であり、糖尿病を原因とする死亡数は 4.9 million にもなる[3-17]。これらの統計は、多くの数の高血圧と糖尿病患者の早期発見や病状の評価を簡便に低コストに実現する必要性を示唆している。しかし、血圧は簡便に計測することができるが、連続的に計測することができない。また、糖尿病は非侵襲で簡便に評価することができない。そこで、これらの代替指標を探すために、我々は高血圧患者や糖尿病患者では優位に血液粘度が増加することに目を付けた。

この研究では、レーザードップラー血流量計を用いた非接触な血液粘度計測方法の実現可能性をモデル実験により検証した。この方法を用いて実際に人間の血液粘度を非侵襲に連続的に計測するためには、ウェアラブルな血流量計と圧力計が必要である。我々はこれまでに超小型、軽量、ワイヤレス、バッテリー駆動という機能を持ったウェアラブルな MEMS 血流量センサを開発して、その可能性を示してきた[3-18~3-21]。さらに、

我々が開発したウェアラブルな MEMS 血流量センサは、センサの体との接触圧を制御することによって血圧が計測できることを示した。MEMS 血流量センサは毛細血管の血流量を計測しており、その圧力差は細動脈と細静脈の血圧であるが、センサの体との接触圧を制御することによって細動脈の血圧を計測し、細動脈の血圧はほぼ 0 であると仮定することによって圧力差が求まり、この計測方法を実現できるかもしれない。圧力差を計測する方法は今後のこの研究のトピックである。一方、高血圧患者や糖尿病患者は重症になると人工透析が行われることがあるが、この人工透析のシステムに MEMS 血流量センサは容易に適用することができるため正確な血液粘度を計測できると考えられる。MEMS 血流量センサは MEMS 技術を用いており大量生産が容易である。そのため、MEMS 血流量センサは低コストで提供可能である。MEMS 血流量センサは将来多くの人に健康を提供できる可能性を秘めている。

この研究の血液粘度の計測原理はハーゲンポアズイユの法則を基にしている。ハーゲンポアズイユの法則は層流に対して適用される。レーザードップラー血流量計で測定するサンプリング領域は皮膚表面から 1mm の深さであり[3-11~3-13]、毛細血管や細動脈の血液の流速を計測している。毛細血管や細動脈の流れは層流でありハーゲンポアズイユの法則を適用することができる[3-14]。

脱繊維馬血液の実流速とレーザードップラー血流量計の測定値の関係はヘマトクリット値が 30 から 50% の範囲においては一致していた (図 3-6.)。実流速と測定値との間の線形性は、6 mm/s 以上の実流速から線形性が失われ、実速度が増加するにしたがって増加率が減衰するような結果を得た。これは、高速フーリエ変換による周波数解析のための解析領域が影響していると考えられる。この実験ではレーザードップラー血流量計の信号を周波数解析するために 0-20kHz までの領域を用いている。レーザードップラー血流量計の信号は光のドップラー効果により移動組織の速度に比例したスペクトルの周波数シフトがなされるが、実流速が 6 mm/s 以上ではレーザードップラー血流量計の信号のスペクトルが 20 kHz 以上の領域に周波数シフトしたため線形性がなくなると考えられる。レーザードップラー血流量計の信号のスペクトル解析する周波数領域を大きくすることによって、実流速が 6 mm/s 以上の領域でも線形性を保つことができると考える。しかし、レーザードップラー血流量計で計測する毛細血管や細動脈の血液の流速は 5 mm/s 以下であり、レーザードップラー血流量計の信号のスペクトル解析する

周波数領域として 0-20 kHz が最適であると考えられる。

レーザードップラー血流量計から算出した血液粘度と回転粘度計で測定した血液粘度の関係は相対的に一致した結果を示している (図 3-8.)。しかし、回転粘度計と比較して、レーザードップラー血流量計から算出した血液粘度は小さな値を示している。この事実は理論値よりも血液の流速が大きいことを示している。流速を早くする原因として、血液特有の現象である Fahraeus-Lindqvist 効果は赤血球速度の測定しているレーザードップラー血流量測定に影響を与える可能性がある[3-22~3-27]。これは、500  $\mu\text{m}$  以下の管を流れる血液は赤血球が血管の中央に移動することによって、血漿成分より早く管の中を流れる現象がある。これによって、管内のヘマトクリット値が減少して管の中の血液粘度が減少する。さらに、この実験ではコーンプレート型の回転粘度計を使用した。コーンプレート内と管の中の流れは異なるため、レーザードップラー血流量計から算出した血液粘度と回転粘度計で測定した血液粘度が異なる結果になった原因ともなる可能性がある。

図 3-9.にレーザードップラー血流量計から算出した血液粘度と回転粘度計で測定した血液粘度の 5 次の多項式近似で補間した結果の関係を示す。今回のシステムと回転粘度計で測定した血液粘度との間には、 $Y=0.95X+0.31$  という関係が成立し、両者の相関係数は  $r=0.99$  となった。これらの結果から、レーザードップラー血流量計を用いた本システムは市販の回転粘度計と同様の精度を有していることを示唆している。

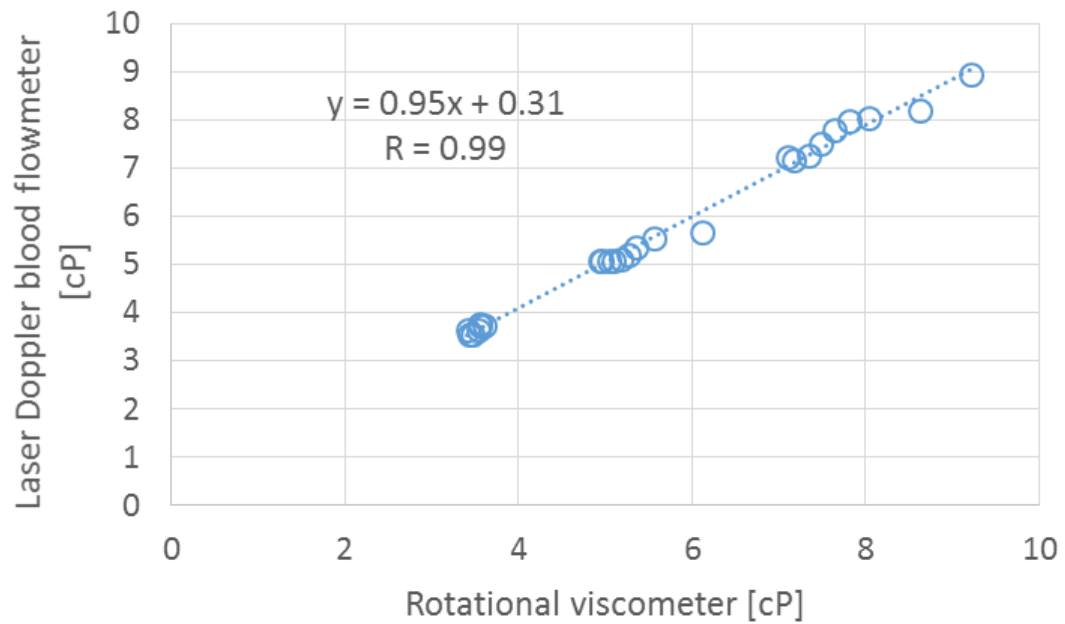


図 3-9. レーザードップラー血流量計で計算した血液粘度と回転粘度計で測定した血液粘度の 5 次の多項式近似で補間した結果の関係

### 3.6 まとめ

この章では、レーザードップラー血流量測定法の測定原理を検証し、非侵襲な血液粘度計測システムとして提唱した。また、血液粘度測定システムとしてのレーザードップラー血流量測定法が市販の回転粘度計と同じ精度を有していることを見出した。さらに、このシステムは血液だけではなく光散乱粒子を含む液体を測定する事が出来るのでリアルタイムの粘度測定装置として産業用途にまで拡大する事が出来る。

最後に我々は、高血圧患者や糖尿病患者の健康指標を非侵襲的かつ低コストで行う事が出来るように、血流量と血圧の両方を同時に測定できる MEMS 血流量センサの開発に努力する。MEMS 血流量センサがすべての人々の健康を支える役割を果たすと期待している。

### 3 章参考文献

1. Letcher, R.L.; Chien, S.; Pickering, T.G.; Sealey, J.E.; Laragh, J.H. Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects: role of fibrinogen and concentration. *Am J Med* **1981**, *70*, 1195-1202.
2. Schmid-Schonbein, H.; Volger, E. Red-cell aggregation and red-cell deformability in diabetes. *Diabetes* **1976**, *25*, 897-902.
3. Burch, G.E.; DePasquale, N.P. Hematocrit, blood viscosity and myocardial infarction. *Am J Med* **1962**, *32*, 161-163.
4. Jain, R.K. Determinants of tumor blood flow: a review. *Cancer Res* **1988**, *48*, 2641-2658.
5. Baskurt, O.; Boynard, M.; Cokelet, G.; Connes, P.; Cooke, B.M.; Forconi, S.; Liao, F.; Hardeman, M.; Jung, F.; Meiselman, H. New guidelines for hemorheological laboratory techniques. *Clin Hemorheol Microcirc* **2009**, *42*, 75--97.
6. Maeda, N. Erythrocyte rheology in microcirculation. *The Japanese journal of physiology* **1996**, *46*, 1-14.
7. Sochi, T. Non-Newtonian Rheology in Blood Circulation. *arXiv preprint arXiv:1306.2067* **2013**.
8. Perktold, K.; Karner, G.; Leuprecht, A.; Hofer, M. Influence of Non - newtonian Flow Behavior on Local Hemodynamics. *ZAMM - Journal of Applied Mathematics and Mechanics/Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Mechanik* **1999**, *79*, 187-190.
9. Kunz, A.L.; Coulter, N.A., Jr Non-Newtonian behavior of blood in oscillatory flow. *Biophys J* **1967**, *7*, 25-36.
10. Haynes, R.H. The viscosity of erythrocyte suspensions: a review of theory. *Biophys J* **1962**, *2*, 95-103.
11. Bonner, R.; Nossal, R. Model for laser Doppler measurements of blood flow in tissue. *Appl Opt* **1981**, *20*, 2097-2107.
12. Fredriksson, I.; Fors, C.; Johansson, J. Laser doppler flowmetry-a theoretical framework. *Department of Biomedical Engineering, Linköping University* **2007**.
13. Bonner, R.; Clem, T.; Bowen, P.; Bowman, R. Laser-Doppler continuous real-time monitor of pulsatile and mean blood flow in tissue microcirculation. In *Scattering techniques applied to supramolecular and nonequilibrium systems* Springer: 1981; pp. 685-701.
14. Secomb, T.W.; Pries, A.R. Basic principles of hemodynamics. *BIOMEDICAL AND HEALTH RESEARCH-COMMISSION OF THE EUROPEAN COMMUNITIES THEN IOS PRESS* **2007**, *69*, 289.
15. Baskurt, O.K.; Meiselman, H.J. Blood rheology and hemodynamics, Seminars in thrombosis and hemostasis, New York: Stratton Intercontinental Medical Book Corporation, c1974-: 2003; , pp. 435-450.

16. World Health Organization A global brief on Hypertension, Silent killer, global public health crisis. 2013. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO\\_DCO\\_WHD\\_2013.2\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/79059/1/WHO_DCO_WHD_2013.2_eng.pdf) [accessed 2013-07-17][WebCite Cache ID 6IBqAI2eN] **2014**.
17. Aguirre, F.; Brown, A.; Cho, N.H.; Dahlquist, G.; Dodd, S.; Dunning, T.; Hirst, M.; Hwang, C.; Magliano, D.; Patterson, C. IDF diabetes atlas. URL: <http://www.idf.org/diabetesatlas/update-2014>. **2014**.
18. Higurashi, E.; Sawada, R.; Ito, T. An integrated laser blood flowmeter. *J Lightwave Technol* **2003**, *21*, 591.
19. Kimura, Y.; Goma, M.; Onoe, A.; Higurashi, E.; Sawada, R. Integrated laser Doppler blood flowmeter designed to enable wafer-level packaging. *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on* **2010**, *57*, 2026-2033.
20. Nogami, H.; Iwasaki, W.; Abe, T.; Kimura, Y.; Onoe, A.; Higurashi, E.; Takeuchi, S.; Kido, M.; Furue, M.; Sawada, R. Use of a simple arm-raising test with a portable laser Doppler blood flow meter to detect dehydration. *Proc Inst Mech Eng Part H J Eng Med* **2011**, *225*, 411-419.
21. Iwasaki, W.; Nogami, H.; Ito, H.; Gotanda, T.; Peng, Y.; Takeuchi, S.; Furue, M.; Higurashi, E.; Sawada, R. Useful method to monitor the physiological effects of alcohol ingestion by combination of micro-integrated laser Doppler blood flow meter and arm-raising test. *Proc Inst Mech Eng H* **2012**, *226*, 759-765.
22. Barbee, J.H.; Cokelet, G.R. Prediction of blood flow in tubes with diameters as small as 29 microns. *Microvasc Res* **1971**, *3*, 17-21.
23. Albrecht, K.; Gaehtgens, P.; Pries, A.; Heuser, M. The Fahraeus effect in narrow capillaries (id 3.3 to 11.0  $\mu\text{m}$ ). *Microvasc Res* **1979**, *18*, 33-47.
24. Fåhræus, R.; Lindqvist, T. The viscosity of the blood in narrow capillary tubes. *American Journal of Physiology--Legacy Content* **1931**, *96*, 562-568.
25. Haynes, R.H. Blood flow through narrow tubes. *Nature*. **1960**, *185*, 679-681.
26. Pries, A.R.; Neuhaus, D.; Gaehtgens, P. Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit. *Am J Physiol* **1992**, *263*, H1770-8.
27. Reinke, W.; Johnson, P.C.; Gaehtgens, P. Effect of shear rate variation on apparent viscosity of human blood in tubes of 29 to 94 microns diameter. *Circ Res* **1986**, *59*, 124-132.

## 第4章 レーザードップラー速度計を用いた関節液の非接触流速計測

### 4.1 研究背景

生体関節軟骨は滑膜関節の骨同士が直接衝突することを防ぎ、生涯にわたって低摩擦・低摩耗を維持する重要な役割を担っている。滑膜関節の優れた潤滑特性は、流体潤滑から境界潤滑までの様々な潤滑モードによる相乗作用によって実現されている[4-1, 4-2]。軟骨組織は含水率約 80%の固液二相材料のため、内部流体のために複雑な時間依存挙動を示す。加えて、軟骨組織は血管、神経、リンパ管を持たないという特徴を持ち、いったん損傷すると自然修復は困難である。

変形性関節症は、関節軟骨の劣化や機能不全に起因する疾患の1つである。これは、関節の変形を伴う疾患であり、遺伝的、代謝的、ホルモンの影響から老化、筋肉の衰弱、肥満、および怪我までの幅広い原因を有する。症状の悪化は痛みや運動障害の原因となる。これらの症状が軽度の場合には、抗炎症薬や鎮痛薬の経口投与、ヒアルロン酸やステロイド薬の注射、リハビリなどの内科的治療が行われ、症状がひどい場合には、傷んだ関節面から残存する正常関節面に骨の荷重を移動させる骨切り術などの外科的治療が行われる。さらに、軟骨表面が著しく損傷して正常な関節が残っていない場合は、人工関節置換手術および再生軟骨移植手術などが行われる。しかし、人工関節置換手術は、人工関節の寿命が15~20年であるため、若者には適用することができない。また、人工関節の摩耗粉による生体反応の結果、骨溶解などの問題がある。このため、現在では生体軟骨を模倣した低摩擦で低摩耗の高機能材料の開発が進められている。一方、再生軟骨移植手術は、軟骨組織を移植先に定着させることが困難であり、軟骨組織が関節包内に漏出するなどの問題がある。そのため、軟骨組織を支持する安全な材料の開発や、軟骨組織の三次元培養に関する研究が行われている。さらに、培養中の軟骨細胞に力学的刺激を与えることで細胞外マトリックスの産出が促されることによって機能が改善することが知られており、その力学的特性の評価が行われている。

人工関節置換手術のための生体軟骨を模倣した低摩擦・低摩耗な高機能材料の開発や、再生軟骨移植手術のための力学的刺激による軟骨細胞の機能向上のためには、関節軟骨の理解が必要であるが、軟骨および変形性関節症の発生機序は完全には解明されていない。特に、軟骨組織は含水率約 80%の固液二相性材料であるため、その内部流体の加圧

と流動は、軟骨の複雑な時間依存性挙動のための重要な要素であると考えられる。関節軟骨潤滑における間質液加圧の役割は Ateshian により理論的および実験的な観点から論じられている[4-3]。坂井らは、平らな関節軟骨上での剛性シリンダーの往復運動の二相性有限要素解析を行い、ばね要素としてのコラーゲン繊維による補強と軟骨の深さ依存弾性特性が間質液加圧において有意に効果的であることを示し、軟骨内の流体の流動のこれに対応した変化の推定を行った[4-4]。しかしながら、この解析では、軟骨と剛性ローラーの負荷による接触領域での流れは考慮されていなかった。実際の接触領域は、摺動速度が 5 mm/s から 50 mm/s の摩擦面間のクリアランスに顕著な流体の流れが出現する。滑膜関節内の関節軟骨の実際の潤滑メカニズムを解明するためには、接触領域とその前後の実際の流体の流れを測定する必要がある。そのため、この研究の最終目的は、生きた関節の潤滑メカニズムを解明するための関節流体流れのモデルを確立することである。この章では、レーザードップラー速度計を用いた関節液の流れ計測の実現性について検証した。

## 4.2 関節液

関節液は関節包を満たしている。関節包は、外側の線維膜と内側の滑膜から構成されている。関節液は、滑膜でろ過された血液および滑膜から産出されるヒアルロン酸から供給されている。そのため、関節液の主成分は、血清成分を 30%程度に希釈した濃度の血清タンパク（アルブミンやグロブリン類）、リン脂質、糖分などとヒアルロン酸である。これは、血清を生理食塩水で希釈することによって調整した。血清成分の違いを評価するために、生理食塩水、2種類のウシ血清および新生仔ウシ血清を用いたサンプルを用意した。

## 4.3 レーザードップラー流速計

レーザードップラー速度測定法は、レーザードップラーの原理に基づいている。非接触の測定方法であるため、流速に影響を与えることなく絶対速度を測定することができる。また、測定体積が小さく、低流速領域での流速を測定することが可能である。短所としては、レーザー光を散乱するためのトレーサ粒子が必要であることと、測定間隔が不規則であることである。

実験に用いたレーザードップラー速度計の光学系略図を図 4-1.に示す。最初に、レー



レーザー光源から出射されたレーザー光線はビームスプリッターにより2分割される。2つのレーザービームは光学系によって交差される。交差した場所には配管があり、測定場所になる。2つのレーザー光線は配管内を流れるトレーサ粒子によって散乱される。ドップラー効果によりそれぞれ異なる光の周波数を持つ散乱光は干渉して、周波数差に起因するビート周波数で変動する光強度をディテクタで受光する。ディテクタは前方散乱光を測定する位置に設置した。ディテクタの出力信号を高速フーリエ変換すると、ビート周波数のピークがトレーサ粒子の速度に対応する。レーザードップラー速度計で測定したビート周波数は下記で表される。

$$F_{beat} = (f + \Delta f) - (f - \Delta f) = 2\Delta f = 2V \cdot \cos \theta / \lambda \quad (4-1)$$

ここで、 $F_{beat}$  は計測されたビート周波数、 $f$  はレーザー光線の周波数、 $\Delta f$  はドップラー周波数、 $V$  はトレーサ粒子の速度、 $\theta$  はレーザー光線の入射角度、 $\lambda$  はレーザー光線の波長である。

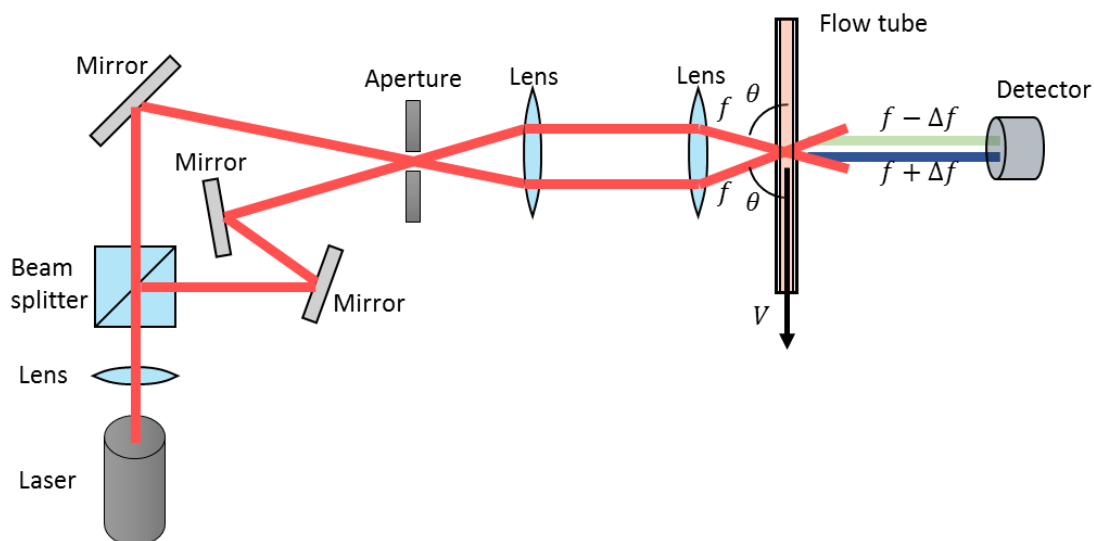


図 4-1. レーザードップラー速度計の光学系の概略図

#### 4.4 実験方法

実験は、レーザードップラー速度計のキャリブレーション、タンパク分画、粒径測定とレーザードップラー速度計による測定の順で行った。

最初に、レーザードップラー速度計のキャリブレーションを行った。キャリブレーション

ョンは、レーザードップラー速度計の測定領域に半透明のシートを設置し、これをボイスコイルモータを用いて一定速度で移動させ、ボイスコイルモータの制御速度とレーザードップラー速度計を用いて測定されたビート周波数との関係を用いた。

各サンプルに含まれる成分を評価するためにタンパク分画を行った。タンパク分画は電気泳動法で行った。30%希釈血清では濃度が薄く測定ができなかったため100%の濃度の血清を用いて測定を行った。

各サンプル内に含まれる散乱体の特性を評価するために、粒径の測定を行った。測定は動的光散乱法を用いた。測定には30%希釈血清を用いて、測定は4回行った。

最後に、レーザードップラー速度計を用いた測定を行った。実験は、試料を室内の25°Cに安定させたのちに行った。試料をシリンジポンプに充填し、一定流速で接続された配管内を流動させた。レーザードップラー速度計の測定領域には、内径0.5 mmのPTFEチューブを設置し、この中をサンプルが流れる。チューブ内の流速は、1~20 mm/sの流速になるようにシリンジポンプで制御した。ディテクタの出力信号は40 kHzで収録され、高速フーリエ変換によりスペクトルに変換した。スペクトルは5000回の加算平均を行い、比較した。

#### 4.5 実験結果

キャリブレーション結果を図4-2.に示す。実際の流速とビート周波数との間には線形の関係が得られ、下記で表される。

$$F_{beat} = 675.9V + 17.86 \quad (4-2)$$

ここで、 $F_{beat}$  はビート周波数であり、 $V$  は実際の流速である。この式を用いてレーザードップラー速度計のキャリブレーションを行った。

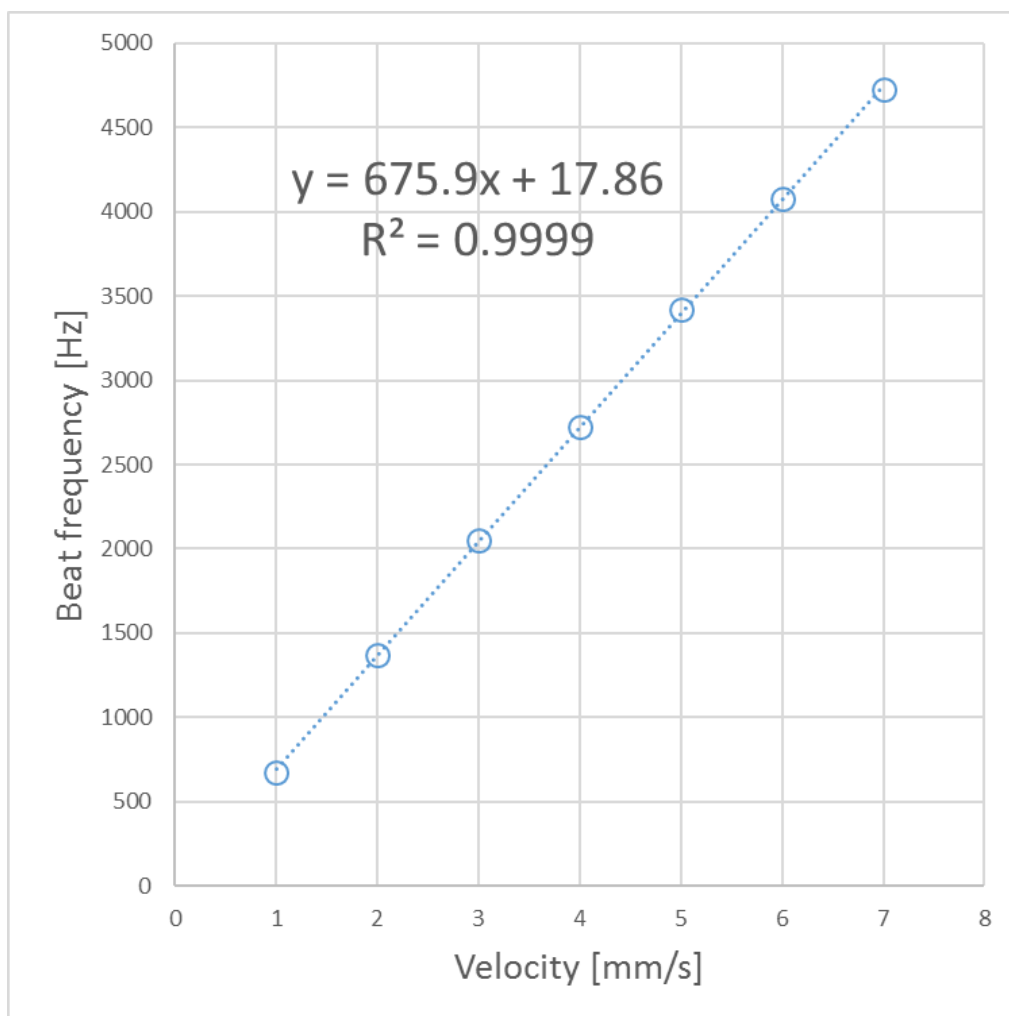


図 4-2. 実際の流速とビート周波数の関係。

タンパク分画の測定結果を表 4-1.に示す。異なるメーカーからの 2 つのウシ血清のタンパク分画はほとんど同一であった。一方、新生仔ウシ血清は、ほかの 2 つと大きく異なっていた。ウシ血清と比較して、新生仔ウシ血清はアルブミンの割合が小さく、グロブリンの割合が大きかった。

表 4-1. 各サンプルのタンパク分画の測定結果

		Bovine serum1	Bovine serum2	Newborn Calf serum
Albumen	%	45.6	45.6	34.2
$\alpha$ 1-Globulin	%	7.7	6.7	13.1
$\alpha$ 2-Globulin	%	8.5	8.5	9.7
$\beta$ -Globulin	%	20.6	21.2	29.3
$\gamma$ -Globulin	%	17.6	18	13.7

粒径測定の結果を図 4-3.に示す。生理食塩水を除くすべての試料においてシグナルが得られた。ウシ血清 1 のサンプルについては安定した結果が得られ、直径 5 nm のピークが得られた。ウシ血清 2 および新生仔ウシ血清のサンプルでは、複数のピークが得られ、測定ごとのばらつきが大きかった。

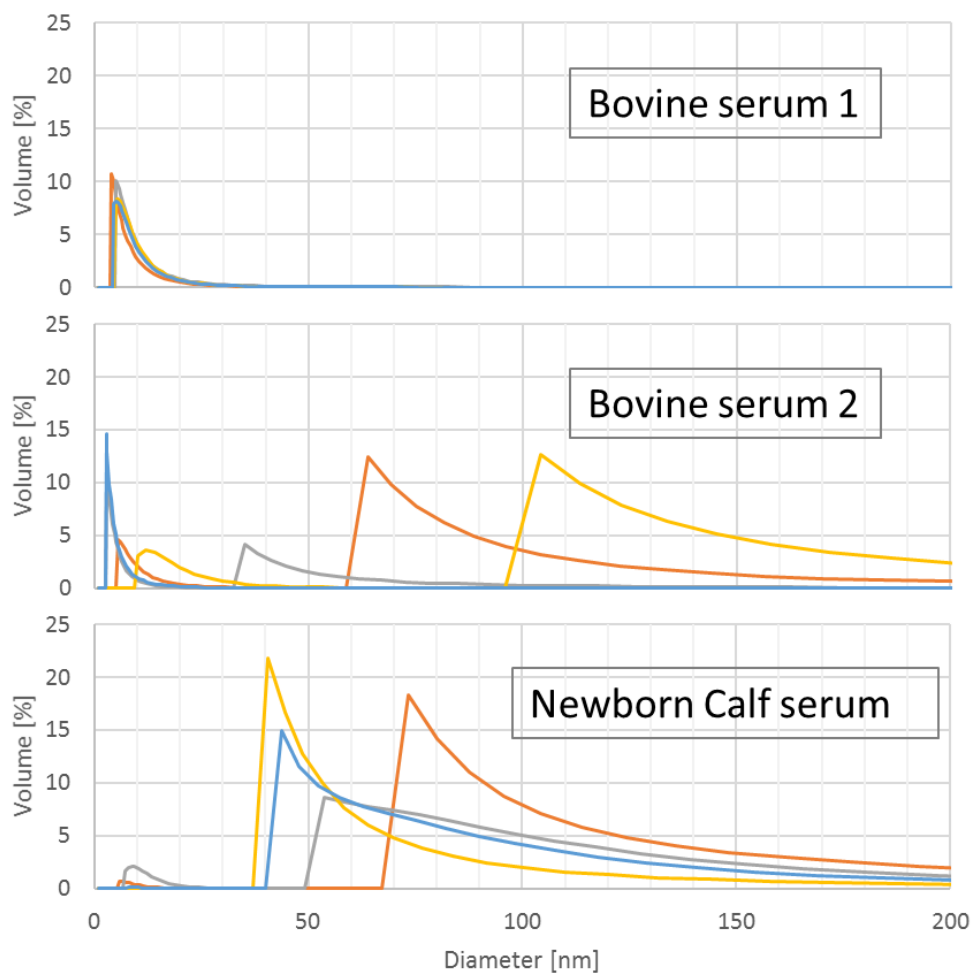


図 4-3. 動的光散乱法による各サンプルの粒径の比較

レーザードップラー速度計を用いて測定した実験結果を図 4-4. に示す。結果は、今回用いたすべてのサンプルでシグナルが得られた。全てのサンプルは、異なる信号強度を示したが、スペクトルの形状は一致していた。スペクトルは単一のピークではなく分布を持っていた。生理食塩水のスペクトルはノイズの多い結果となった。

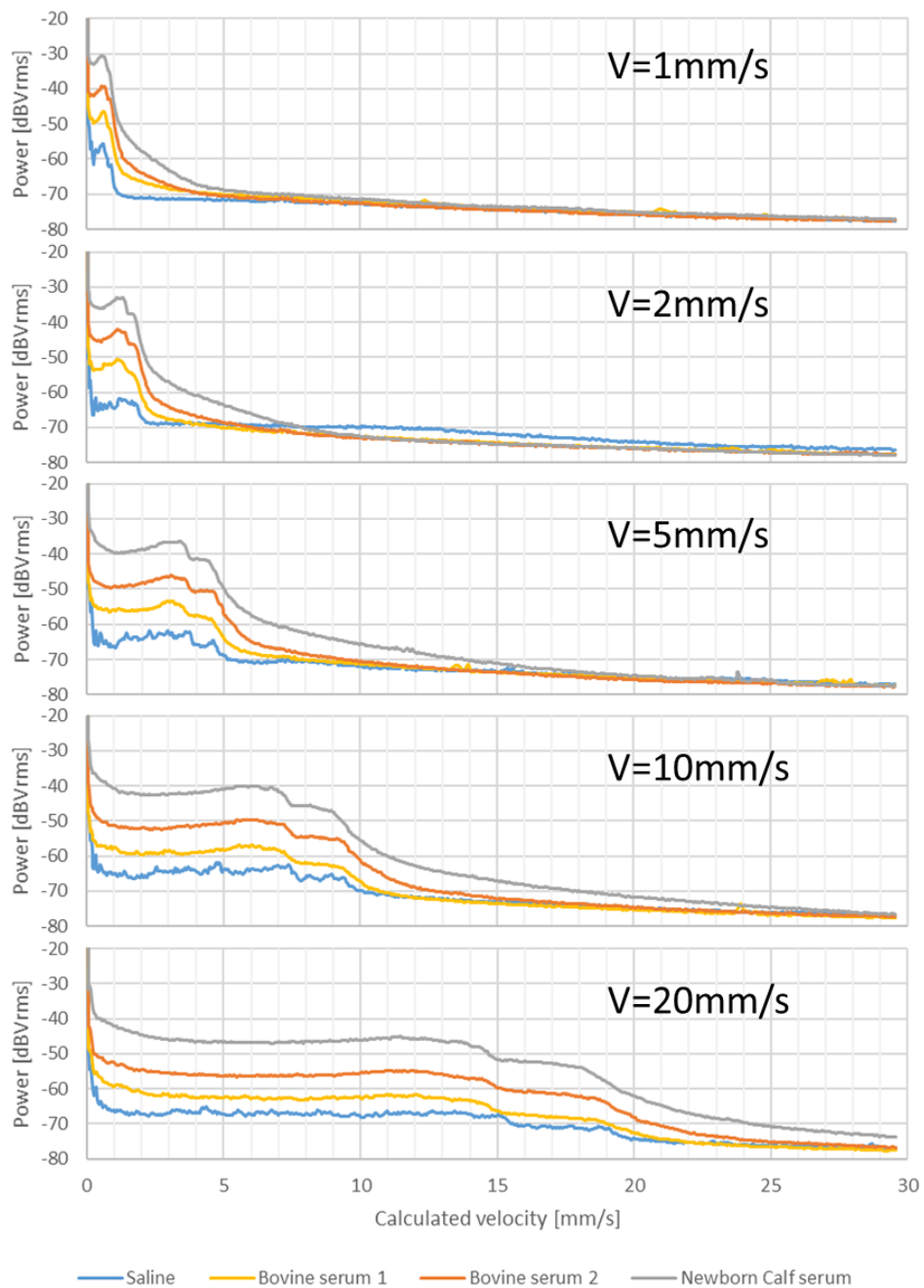


図 4-4. レーザードップラー速度計を用いて測定した各サンプルの流速の比較

#### 4.6 考察

この章では、レーザードップラー速度計を用いた関節液の流れ計測の実現可能性を検証するために、模擬関節液として 30%希釈血清中を用いた検証を行った。結果として、30%希釈血清中にトレーサ粒子を添加することなく流速の測定が可能であることが示唆された。今後の研究のトピックとしては、レーザードップラー速度計を生体関節を模

擬したシステムに適用し、さらには内視鏡とマイクロレーザードップラー速度計を組み合わせるにより実際の関節に適用することによって、関節液の流れのモデル確立を行う。

実際の生体関節の場合、軟骨表面間の関節液の流れはこの章での実験条件とは異なる。これまでの生体関節の潤滑に関する研究では、歩行時の平面の傾斜モデルに基づく単純生体膝関節モデルにおける流体膜の最小膜厚は、粘度によって  $1.5 \mu\text{m}$  以下であった [4-5, 4-6]。したがって、これを測定するためには、エバネッセント光や共焦点光学系を使用する必要があるかもしれない (図 4-5.)。このシステムが適用できるのは、軟骨接触域周囲の入り口側流れや出口側流れの計測であると考えられる。

タンパク分画と粒径の測定の結果から、各サンプルは異なる特性を示したが、いずれのサンプルにおいてもレーザードップラー速度計を用いた流量測定が可能であった。関節液の主成分は、血清タンパク (アルブミンやグロブリン類)、リン脂質、糖分などとヒアルロン酸である。アルブミンとグロブリンは、関節液中では単離状態と凝集状態が存在すると考えられ、今回の実験でのウシ血清 2 に相当する。

30%希釈血清の成分では、レーザードップラー速度計測法における主要なトレーサ粒子はアルブミンとグロブリンになると考えられる。これらの楕円形の単分子の直径は、ウシ血清アルブミン (分子量:  $M=66 \text{ kDa}$ ) は  $4 \text{ nm} \times 4 \text{ nm} \times 14 \text{ nm}$  [4-7]、 $\gamma$ グロブリン (分子量:  $M=156 \text{ kDa}$ ) は  $4.4 \text{ nm} \times 4.8 \text{ nm} \times 24.3 \text{ nm}$  であり、これらは凝集によってさらに大きくなる。この実験で使用したサンプルはすべてフィルターでろ過しているため、全ての粒子は  $200 \text{ nm}$  以下である。今回の実験ではレーザー光源として、波長  $632.8 \text{ nm}$  の He-Ne レーザーを用いたため、アルブミンとグロブリンのレイリー散乱が観察されたものと考えられる。レーザードップラー速度計の実験では、各サンプルの粒径分布を反映して、測定されたそれぞれの信号強度が異なっていたものと推測される。今回の実験ではウシ血清を用いて実験したため、ヒト血清とはアルブミンとグロブリンの比で異なる (ウシ血清の 1:1 に対してヒト血清は 2:1) が、今回の結果からアルブミンとグロブリンの比よりも、それぞれの凝集状態に信号強度は大きく影響を受けると考えられる。また、実際の関節液のヒアルロン酸の存在は、高分子量のためにより信号強度を大きくすると推測される。

しかし、アルブミンとグロブリンをどちらも含まない生理食塩水でも信号が得られた。

これは、生理食塩水に含まれる微小な泡が影響していたものと推測される。生理食塩水のスペクトル強度は、微小な泡の散乱強度が小さく、レーザードップラー速度計の測定領域における存在確率が低いために信号が統計的に平均化されないため、最も微小でありノイズが大きかった。

今回の実験で使用したウシ血清 1 とウシ血清 2 は、タンパク分画においてはほとんど同一の結果となったが、粒径測定においては異なる結果になった。これは、サンプルのメーカーの違いによりサンプリング方法とフィルタリング方法が異なるものと考えられる。

レーザードップラー速度計での実験では、全てのサンプルで、スペクトルには分布を有していた。これは、今回の実験で用いた配管の内径よりもレーザードップラー速度計の測定領域が大きいため、配管内の速度分布を測定したものと推測される(図 4-6.)。

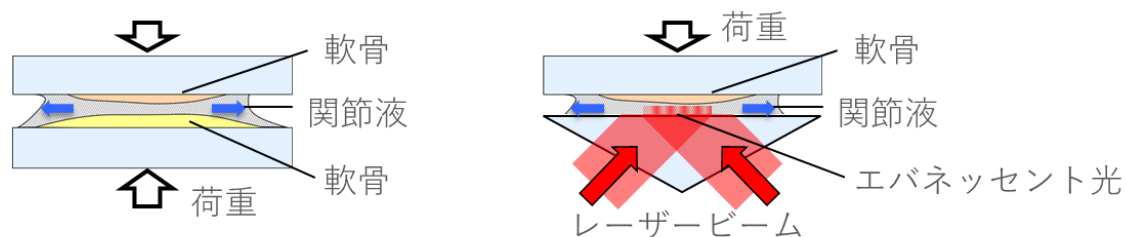


図 4-5. エバネッセント光を用いた微小領域の流速計測

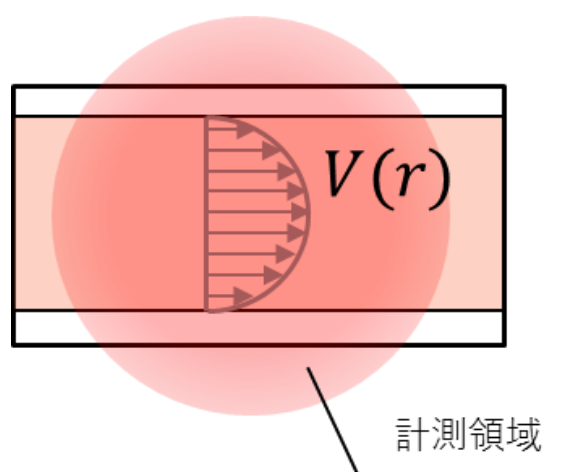


図 4-6. レーザードップラー速度計の計測領域と配管内の速度分布との関係



#### 4.7 まとめ

関節液は滑膜関節における潤滑メカニズムの重要な因子であり、生体関節軟骨の複雑な時間依存性の二相性挙動に影響を与える。関節液の流れのモデルを確立するために、模擬関節液として 30%希釈血清を用いてレーザードップラー速度計による測定の可能性を調査した。その結果、レーザードップラー速度計を用いて、サンプルを処理することなく、関節液の流れを非接触で測定できることが示唆された。将来は、生きている関節を模擬したシステムに適用し、さらには実際の関節に適用することで関節液の流れのモデルを確立することを希望する。

#### 4 章参考文献

1. Murakami (1988) Murakami, T., Higaki, H., Sawae, Y., Ohtsuki, N., Moriyama, S., & Nakanishi, Y. (1998). Adaptive multimode lubrication in natural synovial joints and artificial joints. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*, 212(1), 23-35.
2. Murakami, T., Yarimitsu, S., Sakai, N., Nakashima, K., Yamaguchi, T., & Sawae, Y. (2017). Importance of adaptive multimode lubrication mechanism in natural synovial joints. *Tribology International*, 113, 306-315.
3. Ateshian, G. A. (2009). The role of interstitial fluid pressurization in articular cartilage lubrication. *Journal of biomechanics*, 42(9), 1163-1176.
4. Sakai, N., Hagihara, Y., Furusawa, T., Hosoda, N., Sawae, Y., & Murakami, T. (2012). Analysis of biphasic lubrication of articular cartilage loaded by cylindrical indenter. *Tribology International*, 46(1), 225-236.
5. Sawae, Y., Murakami, T., Higaki, H., & Moriyama, S. (1996). Lubrication property of total knee prostheses with PVA hydrogel layer as artificial cartilage. *JSME international journal. Ser. C, Dynamics, control, robotics, design and manufacturing*, 39(2), 356-364.
6. Murakami, T., Sawae, Y., Higaki, H., Ohtsuki, N., & Moriyama, S. (1997). The adaptive multimode lubrication in knee prostheses with artificial cartilage during walking. In *Tribology Series* (Vol. 32, pp. 371-382). Elsevier.
7. Rapoza, R. J., & Horbett, T. A. (1990). The effects of concentration and adsorption time on the elutability of adsorbed proteins in surfactant solutions of varying structures and concentrations. *Journal of colloid and interface science*, 136(2), 480-493.

## 第5章 結言

本研究では、IoT時代に求められるセンサについて議論し、医療分野における種々の問題をセンサを用いて解決できる可能性について検討した。第1章では、IoT時代の到来について説明して、これにはセンサが重要であることを示した。また、これからのセンサに要求される特徴を説明し、我々の研究室でこれまでに開発してきた MEMS 血流量センサとマイクロレーザードップラー速度計がこれらを満たしていることを示した。第2章から第4章までは、医療分野における3種の課題を我々の開発したセンサで解決できないかの検証を行った。

第2章では、MEMS 血流量センサを用いた心拍変動解析の可能性について検証した。まず、心拍変動解析の有効性を示し、現在これらにゴールドスタンダードとして用いられる心電図の問題点について説明した。そして、MEMS 血流量センサでの心拍変動解析に有効性を示し、実現可能性の検証を行った。検証は、心電図と MEMS 血流量センサの同時計測を行い、それぞれの時間領域と周波数領域の指標を比較した。結果として、両者はほぼ一致する結果が得られた。さらに、仰臥位から立位への体位変換による生理学的負荷を与えた前後での、MEMS 血流量センサを用いた心拍変動解析による各指標の比較を行った。結果として、合理的な変化が得られた。これらの結果から、MEMS 血流量センサによる心拍変動解析の可能性を示した。今後は、被験者を増やした詳細な検証を行い、正確な精度を検証することを希望する。

第3章では、MEMS 血流センサを用いたリアルタイムのオンライン血液粘度計測の可能性について検証した。まず、血液粘度をリアルタイムに測定することの有効性を示し、現在ではこれを実現できるセンサがないことを示した。そして、ハーゲンポアズイユの法則に基づく、圧力計と MEMS 血流量センサを用いたリアルタイムの血液粘度計測方法について提案した。これを検証するためのモデル実験を行い、ヘマトクリット値を制御して血液粘度を変化させたときの血液粘度の回転粘度計による測定と圧力計と血流量センサを用いて算出した粘度との比較を行った。結果として、圧力計と血流量センサを用いて算出した血液粘度は、市販の回転粘度計とほぼ同じ精度を有していることが示唆された。しかし、この方法は MEMS 血流量センサだけではなく圧力計が必要になるために大掛かりなシステムになる。そこで、これまでの MEMS 血流量センサを用いた血圧推定に関する研究を紹介し、この方法と融合させることによって、センサと生

体の接触圧を同時に計測できる MEMS 血流量センサを実現できれば、これ 1 つでリアルタイムの血液粘度計測が可能になる方法について提案した。今後は、接触圧測定機能を有した MEMS 血流量センサを製作して、今回提案した方法の実現可能性について検証することを希望する。

第 4 章では、レーザードップラー速度計を用いた関節液の非接触流速計測の可能性について検証した。まず、生体関節の巧みな潤滑機構と、病的状態になった時の治療法について説明した。さらに、これらの治療法の現在の課題を説明し、これらを解決するためには、生体関節の潤滑メカニズムを完全に解明する必要があることを説明した。そして、このためには特に内部流体である関節液の圧縮時の流れを測定して、この流れのモデルを確立することが重要であることを説明した。これの実現のために、レーザードップラー速度計を用いた関節液の流れ計測の実現性を実験により調査した。実験は、異なる特性のウシ血清 3 種類を用いて、タンパク分画、粒径測定を行った後にレーザードップラー速度計を用いた測定を行った。結果として、各サンプルはタンパク分画と粒径測定でそれぞれ異なる特性を示したが、レーザードップラー速度計を用いた測定ではすべてのサンプルで信号が得られた。よって、レーザードップラー速度計を用いることで、サンプルを処理することなく非接触で関節液の流れを計測できることを示した。しかし、今回の簡易的な実験と実際の環境は異なる。そこで、実際の環境を測定するために必要な方法について議論した。今後は、これを生体の関節を模擬したシステムに適用して、生体関節の内部流体としての関節液の圧縮時の流れのモデルを確立することを希望する。

本研究では、MEMS 血流量センサとマイクロレーザードップラー速度計を用いた、医療分野における幅広い応用研究を行った。これらのセンサは明らかに世界で唯一の高機能なセンサであり、これを実際に実現している。しかし、最も重要なのは、このセンサを用いることで何が出来るかであり、これからこれらを示していく必要がある。本研究では医療分野における 3 種類の課題を解決するための方法を示したが、今後の MEMS 血流量センサとマイクロレーザードップラー速度計の発展に少しでも役に立てれば幸いである。

## 謝辞

本研究は、工学研究院機械工学部門の澤田廉士教授、野上大史助教の温かいご配慮とご指導ご鞭撻を賜りながら研究を遂行し、本論文を執筆するまでに至りました。ここに、深く感謝申し上げます。また、九州大学病院睡眠時無呼吸センターの安藤眞一特任教授、帝京大学福岡医療技術学部の上村輝夫教授には私の学位審査の副査を担当していただき、この場を借りて御礼申し上げます。

澤田教授には、本論文執筆までに、7年間の温かいご配慮とご指導ご鞭撻を賜りました。この研究生活では、海外出張、企業様との共同研究や研究会の実行など数々の機会を与えていただきました。また、常に学生を信頼し、身勝手であった私にも温かくご配慮いただきました。そして、何より、だれよりも研究を楽しまれ、最新の技術に関心を持たれていることは私の研究のモチベーションとなり、研究を楽しむことができました。これまでに一緒に楽しく研究させていただけたことに、深く感謝申し上げます。

野上助教には、助教という立場でありながらも学生同士のように接していただきました。研究のみならず、研究以外の私生活の事なども真摯に相談に乗っていただきました。一度はあきらめた学位でしたが、現在こうして再び挑戦できたことも野上助教の存在があってのことであり、深く感謝申し上げます。

安藤特任教授には、心拍変動解析の研究においてご指導ご鞭撻を賜りました。医工学分野の研究でしたが、工学系出身の私たちでも円滑に研究を進められるようにサポートいただきました。特に、ジャーナルの執筆においては、私が初めてのジャーナル執筆ということもあり至らない点等多い中、ジャーナルの書き方から迅速かつ的確なご指摘を頂くことで、納得できるジャーナルを書き上げることができました。この経験は今後の私の研究活動における自信となりました。深く感謝申し上げます。

村上教授には、関節液の研究においてご指導ご鞭撻を賜りました。この研究も医工学分野の研究であり、さらに、実験環境など全くそろっていない状況からのスタートでしたが、本論文にまとめることができました。これも、研究の進め方、生体試料の入手や取扱いのサポート、実験結果について一緒に考察していただき適切なご助言があってのことであり、深く感謝申し上げます。村上先生の専門を問わない知識の深さは私の研究者としての目標となりました。

マイペースな私にも優しく対応いただいた秘書の小山様、そして、一緒に学生生活を

共にしていただいた先輩と後輩の方々に深く感謝申し上げます。研究は一人だけでは成し遂げることはできず、楽しい時もつらい時も全員で 1 つの目標に向かって協力し合う、そのような時間を共有できた経験は私の財産だと思っています。また、研究室のイベントなど、数えきれないほどの楽しい思い出が残ります。

最後に、私が博士課程に進学することを理解し、経済・生活面でいつも支えていただいた家族に心から感謝します。本当にありがとう。