

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：34310

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H01344

研究課題名（和文）頸動脈波の非侵襲簡易計測による脳動脈閉塞のプレホスピタル診断手法の開発

研究課題名（英文）Development of prehospital diagnostic method for cerebral artery occlusion by simple non-invasive measurement of carotid artery pulse wave

研究代表者

松川 真美（Matsukawa, Mami）

同志社大学・理工学部・教授

研究者番号：60288602

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,180,000円

研究成果の概要（和文）：救急医療用の脳動脈閉塞スクリーニング技術を開発した。超音波センサを用いた小型脈波計測システムにより、被験者（健常者・患者、52名）の左右頸動脈波を計測した。狭窄をもつ人工血管中の圧力波伝搬の実験結果をもとに、脈波の特徴量を抽出しLogistic Regressionを用いて閉塞推定したところ、Accuracyは0.5を超えた。LSTM とオートエンコーダ（AE）を組み合わせAccuracy（0.57）、Precision（0.56）、Recall（0.81）を達成し、少ない被験者数でその有効性を認めた。今後は患者の被験者数を増やし、機械学習を検討して実用性の向上を図る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳梗塞の多くは突然発症する。再発リスクが高いうえ、長期間にわたり機能低下を伴うことも多い。脳梗塞が発症直後に予備診断され適切な治療が実現すれば、予後は格段に向上する。つまりプレホスピタルケア（病院前救護）が極めて重要である。

しかし、現在のCTなどの脳梗塞の診断装置は可搬性も低い。超音波診断は装置の小型化も進み、救急車での応用も期待されるが、頸動脈の局所測定であり、頭蓋内動脈の直接診断は難しい。本研究では、救急車内で救命士が脳動脈閉塞の可能性をスクリーニングできるシステムを構築する。スクリーニングで患者を適切な医療機関へ速やかに搬送できれば、予後の向上も医療費削減も期待できる。

研究成果の概要（英文）：A screening system of an occlusion in the main cerebral artery was developed for emergency medicine. Transparent artificial vessels were developed, with which intravascular pressure waves and flow were experimentally investigated to decide the characteristic features of the pulse waves. A portable pulse wave measurement system with a commercial ultrasonic ranging sensor was applied to the carotid arteries of 52 subjects (healthy and patients). Three features of pulse waves were extracted and used for estimation of occlusion by Logistic Regression, which resulted in the accuracy more than the chance level (0.5). Application of LSTM and autoencoder (AE) succeeded in obtaining good values of accuracy (0.57), precision (0.56), and recall (0.81), in spite of the small number of subjects. Next step is to improve the system for in vivo real-time screening, with more subjects and an optimal machine learning method.

研究分野：計測工学

キーワード：脈波計測 脳梗塞 反射波 超音波センサ

1. 研究開始当初の背景

脳血管疾患の年間総医療費は1.8兆円(2019年度)に達し、その死亡者の半数以上は脳梗塞による。脳梗塞は脳動脈硬化や閉塞、狭窄を含むが、再発リスクが高いうえ、長期間にわたる機能低下を伴うことが多い。この脳梗塞は脳ドック検診で発見されることもあるが、多くは突然発症する。このため、救急医療での対応がその予後を大きく左右する。脳梗塞が発症直後に予備診断され、速やかに専門病院に搬送されて適切な治療が実現すれば、予後は格段に向上し、大きな医療費削減が期待できる。このため、近年はプレホスピタルケア(病院前救護)が重要な課題である。

現在の脳梗塞の診断はX線CT(Computer Tomography)、MRI(Magnetic Resonance Imaging)やMRA(Magnetic Resonance Angiography)などが主流である。ただし、これらの装置は可搬性も低く、すべての病院に設置されていないため、プレホスピタルケアには不向きである。一方、可搬性の高い超音波診断装置は多くの医療機関にあり、頸動脈診断に利用されている。装置の小型化も進み、救急医療の現場への応用が期待される。しかし超音波診断は頸動脈の局所的な測定であり、頭蓋内動脈の閉塞等の直接診断は難しい。

救急医療の場で速やかに脳梗塞の可能性を見出すには、高度な治療法や精細な診断技術ではなく、まずは救急救命士が利用できるレベルの脳梗塞や脳血管疾患のスクリーニング技術が必要となる。そのために安価かつ安全で可搬性が高く(装置が小さく)、操作が容易で簡便な計測システムが必要となる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、プレホスピタルの現場で利用可能な脳動脈の閉塞や狭窄の評価技術の開発である。特に頭蓋内脳主幹動脈の閉塞や狭窄を対象とする。ただし、専門医療機関で行う診断ではなく、スクリーニング技術の開発を目指し、将来的には閉塞の有無を迅速に予備判断できる計測システムの構築につなげる。

この目的に合致した安価でポータブルな計測システムを実現するために、具体的には頸動脈波の計測技術開発に特化する。臨床で計測した頸動脈波波形の解析により脳動脈閉塞の有無を判断する手法を確立する。

3. 研究の方法

安価な市販の距離計測用超音波センサを低周波域の変位センサに転用する。自らの指で脈動を感じるように、軽くセンサを当てて頸動脈波を計測する手法を確立する。この手法の鍵は脈波の波形である。頸動脈波には脳内の血管床からの反射波も含まれるが、脳動脈の閉塞や狭窄からの反射波も重畳して波形が変化する。そこで反射波による脈波波形の変化から脳動脈内の閉塞の有無や状態を判断する。このためには、反射波の物理現象の理解を踏まえる必要がある。そこで、超音波計測工学と生理流体力学、脳神経外科、脳卒中内科の医学系研究者が協働する。また、閉塞による脈波波形変化の特徴量抽出や解析の際には、信号処理だけでなく、機械学習の導入も有用であることから、情報系の研究者も協働する。具体的な研究の方法は以下の通りである。

(1) 閉塞をもつ人工脳動脈モデルの作成と脈波の伝搬メカニズム解析

高齢者の血管と同程度の弾性率をもつ透明な人工血管を開発し脳動脈モデルを作成する。このモデルに狭窄を組み込み、頸動脈分岐部や脳内狭窄部付近での圧力波、血管表面の変位(脈波)を計測する。また、粒子画像流速測定法(PIV)を用いて、頸動脈や狭窄部の流れ解析を行い、脈波への影響を評価する。特に狭窄が流れや脈波に及ぼす影響を明らかにする。

(2) 閉塞患者と健常者の頸動脈波の臨床計測と波形解析手法の開発

自動車のバックソナー等に使われる汎用の超音波センサを変位センサとして利用し、低周波数の脈波(1-100Hz)計測を実現する。このためセンサに増幅器、AD変換器を組み合わせた簡易なポータブル計測システムを用いる。またこのシステムを用いて臨床計測を行う。対象はMRIや超音波診断などで閉塞が確定診断されている通院・入院患者や、健常者である。左右対称に存在する脳動脈が同時に閉塞することは極めて稀であることから、左右の脈波波形の特徴量の比較により、閉塞有無の判断プロトコルを検討する。

4. 研究成果

(1) 閉塞をもつ人工脳動脈モデルの作成と脈波や血流の伝搬メカニズム解析

数種のシリコンゴムを混合することにより、硬めの高齢者の血管と同程度のヤング率が150kPaの透明ゴム試料を作成した。頸部動脈(総頸動脈、外頸動脈、内頸動脈)を念頭に、この試料を用いて内径8mm厚さ2mmの直管の模擬血管を作成し、血管内に同試料で作製した模擬狭窄を導入した。NASCET法[1]に基づき、狭窄率を38-75%とした。図1に作製した模擬血管の概観を示す。この水あるいは粘性液体(グリセリン水溶液など)を封入した模擬血管内に流速波形がパルス状となるように制御して液体を吐出した(吐出時間300ms, 総吐出量4.5mL)。吐出

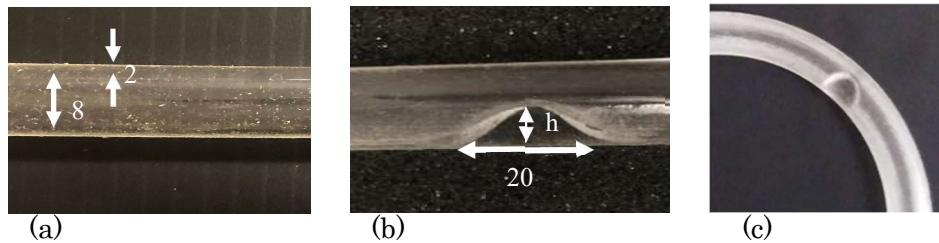


図1 模擬血管と閉塞部の概観 (単位は mm)

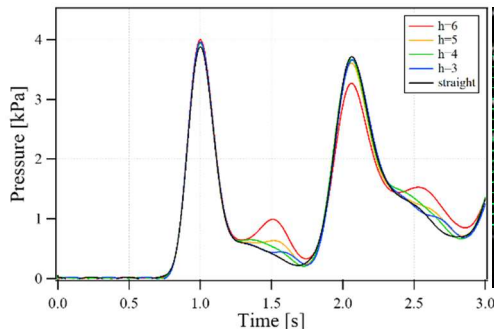


図2 モデルの総頸動脈部の圧力波 (1.5 s 付近に狭窄から、2.0 s 付近にモデル末端からの反射)

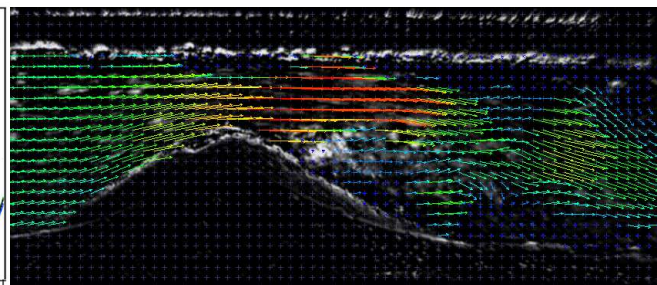


図3 狭窄部付近の流速分布 (狭窄率 63%)
流れは左から右で、最大流速は狭窄直後の約 1 m/s

用ポンプを心臓とみなして、総頸動脈に相当する位置 (34 cm) で模擬血管内部の圧力波を計測するとともに、狭窄近傍の流れを粒子画像流速測定法 (PIV 法) で観測した。なお、脈波には脳内の血管床からの反射波が含まれる。模擬血管ではこの反射波を入射波と分離するため、末端の反射点までの距離を十分長く (約 4 m) した。圧力波は入射波、狭窄での反射波、末端反射波を時間的に分離して計測でき、図 2 に示すように、狭窄からの反射波振幅は入射圧力波の 10-20% 程度であった。皮膚表面の変位である脈波は皮膚の粘弾性を考慮しなければならないが、ほぼ血管内圧力波と同様な挙動を示す。現在の臨床の脈波計測波形の SN を考慮しても、この狭窄からの反射波振幅は十分検知可能と考えられる。また脳動脈中の血管の状態を考慮し、図 1 の (c) に示すような曲管中の狭窄も作成し、総頸動脈位置での圧力波を計測したところ、直管と同様に狭窄部からの反射波が観測された。

図 3 に PIV 法で観測された流れの分布を示す。は最狭窄部よりもその後方で流速値が最大となった。これは狭窄部を通過後に形成された渦が狭窄と同様な効果を持ち、流路を狭めるためと考えられる。臨床の頸動脈ドップラ法による狭窄診断の際も、この流速増大により狭窄が大きく見積られる可能性がある。臨床においても、定量的な狭窄評価方法の検討が必要である。

なお、同じ模擬血管に球状の動脈瘤を接続したモデルも作成し、動脈瘤部から反射された負の圧力波を頸動脈付近で確認した。つまり動脈閉塞だけでなく、本研究で開発するシステムは将来的に脳動脈瘤スクリーニングにも応用できる可能性がある。

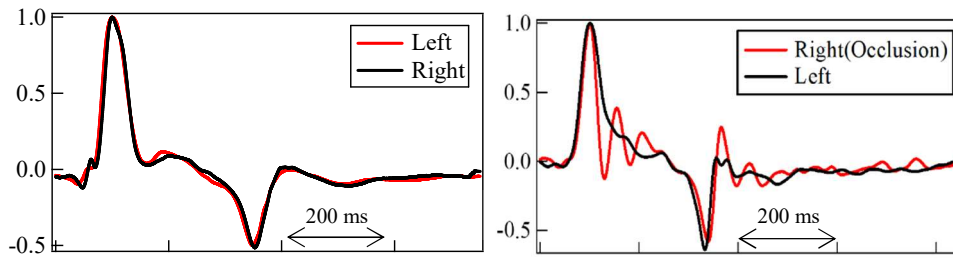
(2) 閉塞患者と健常者の頸動脈波の臨床計測と波形解析手法の開発

臨床計測では、健常患者 31 名、閉塞患者 21 名を計測した。この臨床計測研究は同志社大学と奈良県立医科大学のヒトを対象とする研究の倫理審査委員会の承諾を得て実施した。表 1 に健常者と患者の被験者数を示す。ここで患者には頭蓋内内頸動脈、頭蓋外内頸動脈と中大脳動脈閉塞患者を含む。また図 4 の波形は頸動脈波 (変位) の微分波形であり、最大値で規格化されている。患者の波形例では、閉塞がある側の波形で、最大値と最小値間の変動 (閉塞で生じる反射の影響) が観測されることがわかる。もちろん、この変動は患者ごとに異なるが、左右の波形を比較することにより、閉塞や狭窄の判別が期待できる。また、各波形の変動は最大値の数%~30%に達し、人工血管の狭窄からの反射波の傾向と矛盾しない値となった。

閉塞の判別を行うため、患者と健常者の分類に有効と考えられる特徴量を検討した結果、次の 3 つに着目した。

表 1 被験者数

年齢	健常者	患者
20代	18	0
30代	0	0
40代	1	0
50代	3	1
60代	5	4
70代	3	6
80代	0	8
90代	1	2
合計	31	21



(a) 健常者 (b) 患者
図4 健常者と閉塞患者の左右の頸動脈波微分波形例

- A) 左右の脈波微分波形の相互相関の最大値 (MCC)
- B) 左右の脈波微分波形の正負のピーク数の差 (DNP)
- C) 左右の脈波微分波形の切痕後の最大振幅の差 (DPA)

これらの特徴量は、閉塞や狭窄からの反射波が入射波に重畳する波形の変化を考慮したものである。また個人の波形は、横臥位で安静な状況で30-60秒連続計測した波形のうち、相互相関を用いて、安定した4波形を抽出するプロトコルを定め、その平均波形を計測結果とした。

各データのMCCやDNPは頸部に閉塞のある患者の一部で異なる傾向がみられた。頭蓋内や中大脳動脈に閉塞のある患者では、健常者との差は小さかった。閉塞の反射点が比較的計測部位に近い場合、これらの特徴量に反映されたものと考えられる。なおDPAはばらつきが大きく、閉塞部位によらず、健常者との差異は見出しにくかった。

表2 特徴量ごとの推定性能

	Accuracy	Precision	Recall	F Value(Pos)
MCC	0.60	0.58	0.22	0.32
DNP	0.57	0.35	0.20	0.26
DPA	0.52	0.02	0.01	0.02

表3 分類器ごとの推定性能

	Accuracy	Precision	Recall	F Value(Pos)
LOGR	0.58	0.49	0.32	0.39
Lasso LOGR	0.59	0.52	0.29	0.38

これらの傾向は表2に示すように、各特徴量1個をLogistic Regression (LOGR) を用いて推定した性能からも確認された。正解率 (Accuracy) が、どの特徴量もチャンスレベル0.5を超え、陽性的中率 (Precision) からMCCの寄与が最も高いことが確認された。そこでこれらの特徴量と2分類器 (LOGR および Lasso LOGR) を用いて推定を行った。分類器ごとの推定性能を表3に示す。両モデルで、Accuracyは0.5を超える結果が得られた。しかし、表からもわかるように、Precisionと感度 (Recall) の調和平均であるF Value (Pos) は低い値にとどまる。

そこで、特徴量によらず、再帰型ニューラルネットワーク (RNN) の一種であるLSTMとオートエンコーダ (AE) の組合せを用い、健常者の脈波を学習させて、閉塞推定を繰り返し試みたところ、各平均はAccuracy (0.57)、Precision (0.56)、Recall (0.81) と十分0.5を超える結果となった。特にF Value (Pos) が上昇し、0.62-0.68 (平均: 約0.65) 程度まで改善され有効性が認められた。今後は、閉塞推定の繰り返し回数を増やすなど、実験条件を改善して、より精密な性能評価が必要である。

本研究では、臨床計測データ合計が52名と少なく、また動脈閉塞を発症する年齢や発症数などの問題から、閉塞患者のデータが少なく、多くは急性期ではなかった。しかし、過去の頸動脈エコーでの知見から、急性閉塞でも類似の血流パターンが示されており、このような状況であっても、閉塞推定の可能性が指摘できたことは有用な成果であったと考える。また、再開通前後の脈波計測を行い、変化をとらえた症例もあり、治療効果判定への応用の可能性も見いだせた。現



図5 手のひらサイズの脈波計測システム

在、脈波計測システムの小型化も進んでおり、図5のような手のひらサイズで脈波計測が完結できるシステムを実現している。脳卒中急性期の医療現場では小型化は必須であり、これによりようやく実際の救急医療現場でデータ収集可能な機器となった。今後大規模な急性期データが収集できれば、機械学習を用いてより確実性の高いアルゴリズムが確立でき、実際の医療現場で利用可能となるものと期待される。医学的視点では、本研究は、将来救急車内で脳動脈閉塞のプレホスピタル診断が可能となる希望を見いだせる具体的な進捗を実現している。今後、分類器の工夫によりリアルタイムスクリーニングを行うシステムへの拡張を図り、より医療現場のニーズに沿った医療機器の開発を目指す予定である。

引用文献

[1] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Steering Committee, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial: methods, patient characteristics, and progress. Stroke 22: 711-720, 1991

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 橋本直樹, 秋吉恒輝, 松川真美	4. 巻 US2023 - 67
2. 論文標題 動脈分岐部の動脈瘤が圧力波伝搬に与える影響	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 電子情報通信学会 技術研究報告	6. 最初と最後の頁 63-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 橋本直樹, 宮脇敏和, 余家昊, 松川真美	4. 巻 US2022-52
2. 論文標題 内頸動脈上の動脈瘤が圧力波伝搬に与える影響	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 電子情報通信学会 技術研究報告	6. 最初と最後の頁 10-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimada Takuma, Matsubara Kazumasa, Koyama Daisuke, Matsukawa Mami, Ohsaki Miho, Kobayashi Yasuyo, Saito Kozue, Yamagami Hiroshi	4. 巻 13
2. 論文標題 Development of evaluation system for cerebral artery occlusion in emergency medical services: noninvasive measurement and utilization of pulse waves	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 3339
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-30229-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 宮脇敏和, 橋本直樹, 松川真美, 小山大介, 山口枝里子, 斎藤こずえ	4. 巻 121
2. 論文標題 狭窄を持つ曲がった人工血管モデルにおける流速分布の検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 電子情報通信学会 技術研究報告	6. 最初と最後の頁 31-34
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計16件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件）

1. 発表者名 大崎美穂
2. 発表標題 小中規模データ活用と説明可能性のための機械学習と知識発見
3. 学会等名 同志社大学 第九回「新ビジネス」フォーラム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 田儀樹, 大崎美穂, 片桐滋, 大西圭
2. 発表標題 混同行列に基づく不均衡データ分類ニューラルネットワーク
3. 学会等名 第22回情報科学技術フォーラム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田紘丘, 前田一葉, 大崎美穂, 松原和正, 松川真美, 小林恭代, 斎藤こずえ, 山上宏,
2. 発表標題 脈波を用いた脳動脈閉塞の推定: LSTMオートエンコーダによる閉塞有無の教師なし分類
3. 学会等名 第22回情報科学技術フォーラム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 橋本直樹, 秋吉恒輝, 松川真美
2. 発表標題 動脈分岐部の動脈瘤が圧力波伝搬に与える影響
3. 学会等名 電子情報通信学会 超音波研究会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 橋本直樹, 松川真美
2. 発表標題 動脈瘤壁が圧力波伝搬に与える影響
3. 学会等名 第84回応用物理学会学術講演会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 K. Matsubara, H. Yamada, M. Matsukawa, M. Ohsaki, K. Saito, H. Yamagami
2. 発表標題 Age dependent features of carotid pulse waveforms measured by piezoelectric sensor
3. 学会等名 45th Annual International conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山田紘丘, 田儀樹, 大崎美穂, 嶋田啄真, 松川真美, 小林恭代, 斎藤こずえ, 山上宏,
2. 発表標題 脈波を用いた脳動脈閉塞の推定: L1正則化による動的特徴量の選択
3. 学会等名 第36回人工知能学会全国大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山田紘丘, 田儀樹, 大崎美穂, 嶋田啄真, 松川真美, 小林恭代, 斎藤こずえ, 山上宏
2. 発表標題 ラッソロジスティック回帰による脳動脈閉塞推定に役立つ脈波特徴量の分析
3. 学会等名 第20回情報科学技術フォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 松原和正, 松川真美, 小山大介, 大崎美穂, 斎藤こずえ, 山上宏
2. 発表標題 加齢が頸動脈波波形に及ぼす影響
3. 学会等名 第43回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本直樹, 宮脇敏和, 余家昊, 松川真美
2. 発表標題 内頸動脈上の動脈瘤が圧力波伝搬に与える影響
3. 学会等名 電子情報通信学会 超音波研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 T. Shimada, M. Matsukawa, M. Osaki, Y. Kobayashi, K. Saito, H. Yamagami
2. 発表標題 Evaluation of Cerebral Artery Occlusion by Pulse Waveforms Measured at Carotid Artery
3. 学会等名 IEEE International Ultrasonics Symposium 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松原和正, 嶋田啄真, 小山大介, 松川真美, 大崎美穂, 斎藤こずえ, 山上宏
2. 発表標題 加齢が頸動脈波波形の及ぼす影響 - 圧電センサによる脈波簡易計測 -
3. 学会等名 日本音響学会2022年春季研究発表会 (2022.3)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 橋本直樹, 宮脇敏和, 松川真美, 小山大介
2. 発表標題 人工血管内の圧力計測による動脈瘤および動脈閉塞モデルの評価
3. 学会等名 第24回日本音響学会関西支部 若手研究者交流研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 宮脇敏和, 橋本直樹, 松川真美, 小山大介, 山口枝里子, 斎藤こずえ
2. 発表標題 狭窄を持つ曲がった人工血管モデルにおける流速分布の検討
3. 学会等名 電子情報通信学会 超音波研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山口枝里子, 斎藤こずえ, 吉村壮平, 福間一樹, 清水啓仁, 高岡正憲, 松川真美, 猪原匡史, 古賀政利
2. 発表標題 粒子画像流速測定法による再狭窄部より遠位で最大収縮期最高血流速度を観測する頸部内頸動脈狭窄の検討
3. 学会等名 第40回日本脳神経超音波学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 嶋田啄真, 松川真美, 大崎美穂, 小林恭代, 斎藤こずえ, 山上宏
2. 発表標題 頸動脈波の簡易計測による脳動脈閉塞の評価手法の検討
3. 学会等名 第42回超音波エレクトロニクスの基礎と応用に関するシンポジウム(国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	山上 宏 (Yamagami Hiroshi) (00455552)	独立行政法人国立病院機構大阪医療センター(臨床研究センター)・その他部局等・機関長・部門長クラス (84414)	
研究分担者	大崎 美穂 (Ohsaki Miho) (30313927)	同志社大学・理工学部・教授 (34310)	
研究分担者	小山 大介 (Koyama Daisuke) (50401518)	同志社大学・理工学部・教授 (34310)	
研究分担者	吉村 壮平 (Sohei Yoshimura) (70739466)	国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長 (84404)	
研究分担者	斎藤 こずえ (Kozue Saito) (80398429)	奈良県立医科大学・医学部・病院教授 (24601)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------