

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2014年10月2日(02.10.2014)



(10) 国際公開番号

WO 2014/157605 A1

- (51) 国際特許分類:  
A61B 5/0245 (2006.01) A61B 10/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/059081
- (22) 国際出願日: 2014年3月28日(28.03.2014)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2013-074027 2013年3月29日(29.03.2013) JP
- (71) 出願人: 北海道公立大学法人札幌医科大学(SAP-  
PORO MEDICAL UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒0608556  
北海道札幌市中央区南1条西17丁目291番  
地85 Hokkaido (JP).
- (72) 発明者: 加藤 有一(KATO Yuichi); 〒0608556 北海  
道札幌市中央区南1条西17丁目 北海道公立  
大学法人札幌医科大学内 Hokkaido (JP).
- (74) 代理人: 佐川 慎悟, 外(SAGAWA Shingo et al.); 〒  
0600042 北海道札幌市中央区大通西5丁目11

番1号 電通恒産札幌ビル3階 佐川慎悟国際  
特許事務所 Hokkaido (JP).

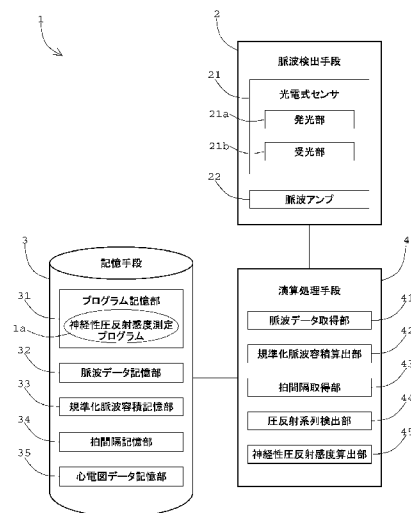
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保  
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,  
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,  
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,  
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,  
IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,  
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,  
PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,  
SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保  
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,  
MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシ  
ア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ  
(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,  
GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,  
NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI

[続葉有]

(54) Title: NEUROGENIC BAROREFLEX SENSITIVITY MEASUREMENT DEVICE, NEUROGENIC BAROREFLEX SENSITIVITY MEASUREMENT PROGRAM AND NEUROGENIC BAROREFLEX SENSITIVITY MEASUREMENT METHOD

(54) 発明の名称: 神経性圧反射感度測定装置、神経性圧反射感度測定プログラムおよび神経性圧反射感度測定方法

[図1]



(57) Abstract: [Problem] To provide a neurogenic baroreflex sensitivity measurement device, neurogenic baroreflex sensitivity measurement program and neurogenic baroreflex sensitivity measurement method capable of easily and objectively measuring neurogenic baroreflex sensitivity that is not dependent on vascular hardness without using blood pressure or pulsations in the diameter of the carotid artery. [Solution] The neurogenic baroreflex sensitivity measurement device comprises: a pulse wave data-acquiring unit (41) for acquiring pulse wave data of an artery; a normalized pulse wave volume-calculating unit (42) for calculating a normalized pulse wave volume on the basis of the pulse wave data; a pulse interval-acquiring unit (43) for acquiring pulse intervals corresponding to the pulse wave data; a baroreflex series-detecting unit (44) for detecting baroreflex series in which the normalized pulse wave volume and pulse interval both increase or decrease for at least three beats in a row; and a neurogenic baroreflex sensitivity-calculating unit (45) for calculating the slope of a regression line representing the correlation between the normalized pulse wave volume and the pulse interval in a baroreflex series as the neurogenic baroreflex sensitivity, which is an index representing the neurogenic baroreflex function.

(57) 要約:

[続葉有]

- 2 Pulse wave detection means  
3 Storage means  
4 Arithmetic processing means  
21 Photoelectric sensor  
21a Light-emitting unit  
21b Light-receiving unit  
22 Pulse wave amp.  
31 Program storage unit  
1a Neurogenic baroreflex sensitivity measurement program  
32 Pulse wave data storage unit  
33 Normalized pulse wave volume storage unit  
34 Pulse interval storage unit  
35 Electrocardiogram data storage unit  
41 Pulse wave data-acquiring unit  
42 Normalized pulse wave volume-calculating unit  
43 Pulse interval-acquiring unit  
44 Baroreflex series-detecting unit  
45 Neurogenic baroreflex sensitivity-calculating unit

WO 2014/157605 A1



(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, 添付公開書類:  
MR, NE, SN, TD, TG).

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

---

【課題】 血圧や頸動脈における血管径の脈動変化を用いることなく、簡易的かつ客観的に、血管の硬さに依存しない神経性の圧反射感度を測定することができる神経性圧反射感度測定装置、神経性圧反射感度測定プログラムおよび神経性圧反射感度測定方法を提供する。【解決手段】 動脈の脈波データを取得する脈波データ取得部 4 1 と、脈波データに基づいて規準化脈波容積を算出する規準化脈波容積算出部 4 2 と、脈波データに対応する拍間隔を取得する拍間隔取得部 4 3 と、規準化脈波容積および拍間隔がいずれも 3 拍以上連続して増加または減少する圧反射系列を検出する圧反射系列検出部 4 4 と、圧反射系列における規準化脈波容積と拍間隔との相関を示す回帰直線の傾きを神経性の圧反射機能を示す指標である神経性圧反射感度として算出する神経性圧反射感度算出部 4 5 とを有する。

## 明 細 書

発明の名称：

神経性圧反射感度測定装置、神経性圧反射感度測定プログラムおよび神経性圧反射感度測定方法

### 技術分野

[0001] 本発明は、血圧を一定の範囲に保持する圧反射機能の感度を測定する技術に関し、特に、血管の硬さに依存しない神経性の圧反射感度を測定するのに好適な神経性圧反射感度測定装置、神経性圧反射感度測定プログラムおよび神経性圧反射感度測定方法に関するものである。

### 背景技術

[0002] 従来、血圧変動に関連する自律神経機能として、血圧の値を一定の範囲に保持するための圧反射機能が知られている。この圧反射機能の低下は、高血圧症ないし起立性低血圧を引き起こすものと考えられているため、当該圧反射機能の感度を測定する技術が提案されている。具体的には、血圧の上昇ないし下降とともに生じる心拍間隔（RR間隔）の延長ないし短縮として現れる反射感度により測定する、いわゆる静注法やシーケンス法が知られている。また、血圧の変動とそれに伴う脈波伝播時間の変動との関係に基づいて、圧反射機能を測定する方法も提案されている（特許文献1）。

[0003] しかしながら、圧反射機能の基礎となる大動脈弓や頸動脈圧受容器は、血管壁の伸展（stretch）によりインパルスを発する性質を有している。このため、上述したように、血圧を用いて測定した圧反射感度は血管硬化度に依存しており、正確に測定されていないという問題がある。すなわち、血圧から算出された圧反射感度は、血管が軟らかいほど実際の値よりも良い結果となり、血管が硬いほど実際の値よりも悪い結果になってしまうという問題がある。

[0004] このような問題を解決するため、近年、超音波エコーを用いて頸動脈における血管径の脈動変化を追跡測定し、血圧を用いることなく、血管径の変化

に従った心拍間隔の対応関係に基づいて圧反射感度を測定する方法も提案されている（非特許文献1：以下、「エコー法」という）。このエコー法によれば、理論上は、血圧や血管硬化度による影響を受けない神経性の圧反射感度の測定が可能である。

## 先行技術文献

## 特許文献

[0005] 特許文献1：特開2008-86568号公報

## 非特許文献

[0006] 非特許文献1：Brian E. Huntら，「Quantification of Mechanical and Neural Components of Vagal Baroreflex in Humans, Hypertension, 2001, Vol. 37」，p.1362-1368, American Heart Association

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

[0007] しかしながら、上記エコー法においては、頸動脈における血管径の脈動変化を測定するに際し、超音波プローブを患者の首に固定した状態で、しばらく安静にする必要がある。このため、測定中に患者がつばを飲み込む等して喉を少しでも動かしてしまうと、測定をやり直さなければならず、正確な脈動変化を測定することが困難なため、臨床には極めて不向きであるという問題がある。

[0008] 本発明は、このような問題点を解決するためになされたものであって、血圧や頸動脈における血管径の脈動変化を用いることなく、簡易的かつ客観的に、血管の硬さに依存しない神経性の圧反射感度を測定することができる神経性圧反射感度測定装置、神経性圧反射感度測定プログラムおよび神経性圧反射感度測定方法を提供することを目的としている。

## 課題を解決するための手段

[0009] 本発明に係る神経性圧反射感度測定装置は、動脈の脈波データを取得する脈波データ取得部と、前記脈波データに基づいて、脈波の交流成分の振幅を

同時刻における当該脈波の直流成分の平均値で除算してなる規準化脈波容積を算出する規準化脈波容積算出部と、前記脈波データに対応する拍間隔を取得する拍間隔取得部と、前記規準化脈波容積および前記拍間隔がいずれも3拍以上連続して増加または減少する圧反射系列を検出する圧反射系列検出部と、前記圧反射系列における前記規準化脈波容積と前記拍間隔との相関を示す回帰直線の傾きを神経性の圧反射機能を示す指標である神経性圧反射感度として算出する神経性圧反射感度算出部とを有するものである。

[0010] また、本発明に係る神経性圧反射感度測定プログラムは、動脈の脈波データを取得する脈波データ取得部と、前記脈波データに基づいて、脈波の交流成分の振幅を同時刻における当該脈波の直流成分の平均値で除算してなる規準化脈波容積を算出する規準化脈波容積算出部と、前記脈波データに対応する拍間隔を取得する拍間隔取得部と、前記規準化脈波容積および前記拍間隔がいずれも3拍以上連続して増加または減少する圧反射系列を検出する圧反射系列検出部と、前記圧反射系列における前記規準化脈波容積と前記拍間隔との相関を示す回帰直線の傾きを神経性の圧反射機能を示す指標である神経性圧反射感度として算出する神経性圧反射感度算出部としてコンピュータを機能させるものである。

[0011] また、本発明に係る神経性圧反射感度測定方法は、動脈の脈波データを取得する脈波データ取得ステップと、前記脈波データに基づいて、脈波の交流成分の振幅を同時刻における当該脈波の直流成分の平均値で除算してなる規準化脈波容積を算出する規準化脈波容積算出ステップと、前記脈波データに対応する拍間隔を取得する拍間隔取得ステップと、前記規準化脈波容積および前記拍間隔がいずれも3拍以上連続して増加または減少する圧反射系列を検出する圧反射系列検出ステップと、前記圧反射系列における前記規準化脈波容積と前記拍間隔との相関を示す回帰直線の傾きを神経性の圧反射機能を示す指標である神経性圧反射感度として算出する神経性圧反射感度算出ステップとを有するものである。

## 発明の効果

[0012] 本発明によれば、血圧や頸動脈における血管径の脈動変化を用いることなく、簡易的かつ客観的に、血管の硬さに依存しない神経性の圧反射感度を測定することができる。

### 図面の簡単な説明

[0013] [図1]本発明に係る神経性圧反射感度測定装置および神経性圧反射感度測定プログラムの一実施形態を示すブロック図である。

[図2]本発明に係る「拍間隔」および「脈波データに対応する拍間隔」を説明する図である。

[図3]本発明に係る神経性圧反射感度測定方法の一実施形態を示すフローチャート図である。

[図4] (a) 指動脈の光電式容積脈波を測定する様子を示す図、(b) 光が透過する液層を示す指尖の断面図、および(c) 組織成分のみが異なる指尖を示す断面図である。

[図5] (a) 統合圧反射感度(Int BRS)、収縮期血圧(SBP)、心拍間隔(RRI)、規準化脈波容積(NPV)および神経性圧反射感度(nBRS)の実測データ、(b) 指動脈における交感神経系の活動を示す図、(c) (a)の実測データにおける収縮期血圧とNPVの散布図である。

[図6]本実施例1の実測データを示すグラフである。

[図7]図6における実測データのうち、測定開始から約80秒前後における圧反射系列の例を抜き出したグラフである。

[図8]図7の圧反射系列における散布図であり、(a) 統合圧反射感度(Int BRS)、(b) 本発明に係る神経性圧反射感度(nBRS (NPV))、および(c) エコー法による神経性圧反射感度(nBRS (D))を示す図である。

[図9]本実施例2において、(a) 本発明に係る神経性圧反射感度(nBRS (NPV))と、エコー法による神経性圧反射感度(nBRS (Carotid diameter))との相関を示すグラフ、および(b) 両者の自然対数(Ln)の相関を示すグラフである。

[図10]慢性心不全の患者における、圧反射感度の違いによる将来の生存率を

示すグラフである。

### 発明を実施するための形態

- [0014] 本発明に係る神経性圧反射感度測定装置、神経性圧反射感度測定プログラムおよび神経性圧反射感度測定方法は、血管の硬さに依存しない圧反射感度である神経性圧反射感度（neural baroreflex sensitivity：n B R S）を測定するのに好適なものである。
- [0015] 本願発明者は、鋭意研究の結果、上述したエコー法における頸動脈の血管径の代わりに、特許第5039123号等で提案されている、指動脈における脈波の交流成分の振幅を同時刻における当該脈波の直流成分の平均値で除算してなる規準化脈波容積（Normalized Pulse Volume：以下、NPVという場合がある）を使用することにより、簡易的かつ客観的に、信頼性の高い神経性圧反射感度を測定できることを見出した。
- [0016] 以下、本発明に係る神経性圧反射感度測定装置、神経性圧反射感度測定プログラムおよび神経性圧反射感度測定方法の一実施形態について図面を用いて説明する。
- [0017] 図1に示すように、本実施形態の神経性圧反射感度測定装置1は、主として、動脈の脈波を検出するための脈波検出手段2と、本実施形態の神経性圧反射感度測定プログラム1aや各種のデータを記憶する記憶手段3と、これら各構成手段を制御するとともに各種のデータを取得して演算処理を実行する演算処理手段4とを有している。以下、各構成手段について詳細に説明する。
- [0018] 脈波検出手段2は、動脈における容積変化を示す容積脈波を検出するものである。本実施形態において、脈波検出手段2は、光量を検出する光電式センサ21と、この光電式センサ21からの出力信号を増幅して脈波データとして出力する脈波アンプ22とを有している。光電式センサ21は、指の爪に固定されるLED（Light Emitting Diode）等の発光部21aと、この発光部21aと対向する位置において指の腹側に配置されるフォトダイオード等の受光部21bとを備えており、発光部21aから発光されて指を透過し

た透過光量を受光部 2 1 b で検出する。また、脈波アンプ 2 2 は、増幅した脈波データを時系列で出力するようになっている。

[0019] なお、本実施形態では、脈波データとして、光電容積脈波データ（F P G）を検出している。また、本実施形態では、脈波データの検出対象部位として指動脈を用いているが、これに限定されるものではない。すなわち、脈波検出手段 2 によって動脈の脈波を検出できる部位であれば、耳、鼻、掌、手首、腕、足等を検出対象部位とすることもできる。

[0020] さらに、脈波検出手段 2 も上記構成に限定されるものではなく、動脈の脈波を検出できるものであればよい。例えば、耳に取り付け可能なイヤフォン・イヤリングタイプ、手首や上腕等に取り付け可能なブレスレットタイプ、指に取り付け可能な指輪タイプ等のように、ウェアラブルな脈波センサでもよい。このような脈波検出手段 2 を用いれば、装着する際の負荷が小さい上、日常生活における検出も可能となる。

[0021] 記憶手段 3 は、各種のデータを記憶するとともに、演算処理手段 4 が演算処理を行う際のワーキングエリアとして機能するものである。本実施形態において、記憶手段 3 は、ハードディスク、R O M（Read Only Memory）、R A M（Random Access Memory）、フラッシュメモリ等で構成されており、図 1 に示すように、本実施形態の神経性圧反射感度測定プログラム 1 a を格納するプログラム記憶部 3 1 と、脈波データ記憶部 3 2 と、規準化脈波容積記憶部 3 3 と、拍間隔記憶部 3 4 と、心電図データ記憶部 3 5 とを有している。

[0022] プログラム記憶部 3 1 には、本実施形態の神経性圧反射感度測定プログラム 1 a がインストールされている。そして、この神経性圧反射感度測定プログラム 1 a が演算処理手段 4 によって実行されることにより、パーソナルコンピュータやスマートフォン等のコンピュータを後述する各構成部として機能させるようになっている。

[0023] なお、神経性圧反射感度測定プログラム 1 a の利用形態は、上記構成に限られるものではない。例えば、C D - R O M や D V D - R O M 等のように、

コンピュータで読み取り可能な記録媒体に神経性圧反射感度測定プログラム 1 a を記憶させておき、当該記録媒体から直接読み出して実行してもよい。また、外部サーバ等から A S P (Application Service Provider) 方式やクラウドコンピューティング方式で利用してもよい。

[0024] 脈波データ記憶部 3 2 は、脈波検出手段 2 により検出された脈波データを記憶するものである。規準化脈波容積記憶部 3 3 は、後述する規準化脈波容積算出部 4 2 により算出された規準化脈波容積を記憶するものである。拍間隔記憶部 3 4 は、後述する拍間隔取得部 4 3 により取得された拍間隔を記憶するものである。心電図データ記憶部 3 5 は、心電計等の心電図取得手段（図示せず）により得られた心電図データを記憶するものである。

[0025] 演算処理手段 4 は、C P U (Central Processing Unit) 等から構成されており、神経性圧反射感度測定プログラム 1 a を実行することにより、脈波データ取得部 4 1 と、規準化脈波容積算出部 4 2 と、拍間隔取得部 4 3 と、圧反射系列検出部 4 4 と、神経性圧反射感度算出部 4 5 として機能するようになっている。以下、各構成部についてより詳細に説明する。

[0026] 脈波データ取得部 4 1 は、脈波検出手段 2 により検出された動脈の脈波データを取得し、時系列で脈波データ記憶部 3 2 に格納するものである。なお、本実施形態において、脈波データ取得部 4 1 は、脈波検出手段 2 から直接脈波データを取得しているが、この構成に限定されるものではない。例えば、他の装置によって測定された脈波データをインターネットを介してダウンロードしてもよく、U S B メモリ等の記録媒体から脈波データ記憶部 3 2 に取り込んでもよい。

[0027] 規準化脈波容積算出部 4 2 は、上述した規準化脈波容積 (N P V) を算出するものである。ここで、規準化脈波容積は  $\Delta I / I$  によって評価されるところ、脈動変化分の透過光量 ( $\Delta I$ ) は、脈波の交流成分の振幅によって決定される。また、脈波の検出対象部位（組織＋血液）の透過光量 ( $I$ ) は、同時刻における脈波の直流成分の平均値によって決定される。したがって、規準化脈波容積算出部 4 2 は、脈波データ記憶部 3 2 に記憶された脈波デー

タに基づいて、脈波の交流成分の振幅を同時刻における脈波の直流成分の平均値で除算することにより、規準化脈波容積を毎拍ごとに算出するようになっている。

[0028] 拍間隔取得部43は、脈波データに対応する拍間隔を取得するものである。ここで、本発明において、「拍間隔」とは、図2に示すように、脈波データにおける脈拍間隔（図2の★印間の間隔）、脈波データの交流成分が立ち上がる部分の間隔（図2の●印間の間隔：以下、「立ち上がり間隔」という）、および心電図データにおける心拍間隔（RR間隔）等のように、拍動の一拍分に相当する全ての時間間隔を含む概念である。

[0029] また、本発明において、「脈波データに対応する拍間隔」とは、脈波データが取得された時間帯と同じ時間帯における拍間隔のみならず、脈波データが取得された時間帯よりも一拍分遅れた拍間隔を含む概念である。具体的には、拍間隔が心拍間隔の場合、図2に示すように、脈波A、B、Cに対して、心拍間隔a、b、cのみならず、心拍間隔b、c、dも「脈波データに対応する拍間隔」に当たる。

[0030] したがって、本実施形態において、拍間隔取得部43は、脈波データ記憶部32に格納された脈波データを参照し、当該脈波データに対応する脈拍間隔や立ち上がり間隔を時系列で取得する。なお、本実施形態では、脈拍間隔や立ち上がり間隔が判別しにくい老人等の測定に際しては、別途、心電図データを心電図データ記憶部35に用意している。この場合、拍間隔取得部43は心電図データを参照し、脈波データに対応する心拍間隔を時系列で取得するようになっている。

[0031] 圧反射系列検出部44は、血管の交感神経系による影響を受けていない圧反射系列を検出するものである。具体的には、圧反射系列検出部44は、規準化脈波容積記憶部33内の規準化脈波容積と拍間隔記憶部34内の拍間隔とを参照し、規準化脈波容積および拍間隔がいずれも3拍以上連続して増加する上昇系列、または同様に、規準化脈波容積および拍間隔がいずれも3拍以上連続して減少する下降系列を圧反射系列として検出するようになっている。

る。

[0032] 神経性圧反射感度算出部45は、神経性の圧反射機能を示す指標である神経性圧反射感度を算出するものである。本実施形態において、神経性圧反射感度算出部45は、圧反射系列検出部44により検出された圧反射系列のデータを取得し、当該圧反射系列における規準化脈波容積と拍間隔との相関を示す回帰直線の傾きを神経性圧反射感度として算出するようになっている。

[0033] なお、本実施形態では、記憶手段3および演算処理手段4を備えたパーソナルコンピュータによって神経性圧反射感度測定装置1が構成されており、別途、脈波検出手段2が周辺機器として接続されている。しかしながら、装置構成は上記に限定されるものではなく、例えば、本実施形態の神経性圧反射感度測定プログラム1aをアプリ化してスマートフォンにインストールし、当該スマートフォンを本実施形態の神経性圧反射感度測定装置1として機能させることも可能である。

[0034] つぎに、本実施形態の神経性圧反射感度測定プログラム1aによって実行される神経性圧反射感度測定装置1の作用および神経性圧反射感度測定方法について、図3を参照しつつ説明する。

[0035] 本実施形態の神経性圧反射感度測定装置1を用いて神経性圧反射感度を測定する場合、まず、脈波データ取得部41が脈波データを取得する（ステップS1：脈波データ取得ステップ）。つぎに、規準化脈波容積算出部42が、ステップS1で取得された脈波データに基づいて、脈波の交流成分の振幅を同時刻における脈波の直流成分の平均値で除算することにより、規準化脈波容積を毎拍ごとに算出する（ステップS2：規準化脈波容積算出ステップ）。

[0036] ここで、神経性圧反射感度の算出に際し、規準化脈波容積を用いることのメリットについて説明する。まず、図4（a）に示すように、発光部21aと受光部21bとを用いて指動脈における光電式容積脈波を測定した場合、ランバート・ベールの法則（Lambert-Beer's law）に従えば、発光部21a（光量 $I_0$ ）からの光が、一層で成り立つ溶液中を通過する際の吸収（ $I/I_0$ ）

。) $\epsilon$ は、溶液の濃度 (C) および通過する液層の厚さ (D) に比例する。すなわち、動静脈を合わせた平均吸光係数を  $\epsilon$  とすれば、以下の式 (1) が成立する。

$$I / I_0 = \exp (-\epsilon C D) \quad \cdots \text{式 (1)}$$

[0037] 一方、図4 (b) に示すように、光が指尖を透過する際の液層としては、動脈が拍動していないときの「非拍動成分」、動脈が拍動したときの「拍動成分」、および指の組織である「組織成分」が存在する。そこで、図4 (c) に示すように、非拍動成分および拍動成分が同一で、組織成分のみが異なる指尖について試算すると、脈波容積 ( $PV = \Delta I$ ) は組織成分が少ない方が大きく算出されてしまう。これに対し、規準化脈波容積 ( $NPV = \Delta I / I$ ) は、組織成分の違いに影響を受けることなく正しい脈動変化量 ( $\Delta Va$ ) が算出された。つまり、規準化脈波容積は、無次元の絶対量であるため、同一被験者について異なる日時に取得した測定結果の比較のみならず個人間での比較が可能となる上、指尖の組織成分に起因する誤差が除外されるというメリットを有している。

[0038] つづいて、拍間隔取得部43が、脈波データに対応する拍間隔を取得すると (ステップS3: 拍間隔取得ステップ)、圧反射系列検出部44が、規準化脈波容積および拍間隔がいずれも3拍以上連続して増加または減少する圧反射系列を検出する (ステップS4: 圧反射系列検出ステップ)。これにより、以下に示すとおり、動脈における交感神経系の影響を受けていない圧反射系列が特定される。

[0039] 具体的には、本来、動脈においては、交感神経系による活動が頸動脈よりも支配的である。このため、図5 (a), (b), (c) に示すように、血圧の急激な上昇に伴い拍間隔が増大すると、交感神経系活動の増大により動脈の血管は収縮し、規準化脈波容積により表される血液量が低下する。同様に、血圧の急激な低下に伴い拍間隔が短縮すると、交感神経系活動の減少により動脈の血管は拡張し、規準化脈波容積により表される血液量が増加する。そこで、本願発明者は、上記の系列とは逆の系列、すなわち、規準化脈波

容積および拍間隔がいずれも連続して増加または減少する系列においては、交感神経系の影響が排除されていることを見出し、これを本発明に係る圧反射系列とした。

[0040] なお、本発明において、圧反射系列として検出する連続拍数を3拍以上とするのは、交感神経系の影響を受けていないことの信頼性を担保するためである。

[0041] 最後に、神経性圧反射感度算出部45が、圧反射系列検出部44により検出された圧反射系列のデータに基づいて、当該圧反射系列における規準化脈波容積と拍間隔との相関を示す回帰直線の傾きを神経性圧反射感度として算出する（ステップS5）。これにより、エコー法における頸動脈の血管径の代わりに、規準化脈波容積で代用した神経性圧反射感度が測定される。

[0042] 以上のような本発明によれば、以下のような効果を奏する。

1. 血圧や頸動脈における血管径の脈動変化を用いることなく、簡易的かつ客観的に、血管の硬さに依存しない神経性圧反射感度を測定することができる。
2. 動脈における交感神経系の影響を受けておらず、信頼性の高い神経性圧反射感度を測定することができる。
3. 無次元の絶対量である規準化脈波容積を用いることにより、組織成分に起因する誤差を除外し、同一被験者についての比較のみならず個人間での比較が可能となるため、広く一般的に神経性圧反射感度の動向を把握することができる。
4. 圧反射系列からは副交感神経系の指標を取得できるとともに、圧反射系列以外の系列からは、交感神経系の指標を取得することができる。
5. 心電図データを用いることにより、脈波における拍間隔が読み取りにくい被験者からも正確な拍間隔を取得することができる。

[0043] つぎに、本発明に係る神経性圧反射感度測定装置1、神経性圧反射感度測定プログラム1aおよび神経性圧反射感度測定方法の具体的な実施例について説明する。

## 実施例 1

- [0044] 本実施例 1 では、脈波データを取得する指動脈において、交感神経の影響を受けない圧反射系列が実際に存在するのか否かを確認するための実験を行った。
- [0045] 具体的には、被験者（20 歳、男性）に対し、血圧計（機器名：MUB101，製造元：株式会社メディセンス）、心電図検出手段（機器名：LRR-03，製造元：株式会社ジー・エム・エス）および脈波検出手段 2（機器名：MPN1001，製造元：株式会社メディセンス）を装着し、血圧（AP）、心拍間隔（RRI）および脈波データを 540 秒間、時系列で測定した。同時に、被験者の首に超音波プローブ（機器名：UNEXEF38G，製造元：株式会社ユネクス）を固定し、頸動脈における径変化（Carotid Diameter）を測定した。
- [0046] そして、これらの実測データを本実施形態の神経性圧反射感度測定装置 1 やユネクスイーエフ（機器名：UNEXEF38G，製造元：株式会社ユネクス）により処理し、従来のシーケンス法による統合圧反射感度（Int BRS）、本発明に係る神経性圧反射感度（nBRS（NPV））および従来のエコー法による神経性圧反射感度（nBRS（D））を算出した。この結果を図 6 に示す。
- [0047] なお、図 7 は、図 6 における実測データのうち、測定開始から約 80 秒前後における圧反射系列の例を抜き出したグラフである。また、図 8 は、図 7 の圧反射系列における散布図であり、（a）シーケンス法による統合圧反射感度（Int BRS）、（b）本発明に係る神経性圧反射感度（nBRS（NPV））、および（c）エコー法による神経性圧反射感度（nBRS（D））を示す図である。
- [0048] 図 6 から図 8 に示すように、本発明に係る圧反射系列は、大きさ及び頻度において、従来のシーケンス法における圧反射系列や、エコー法による圧反射系列よりもむしろ多く存在することが示された。
- [0049] 以上の本実施例 1 によれば、脈波データを測定する指動脈においても、本発明に係る圧反射系列、すなわち規準化脈波容積および拍間隔がいずれも 3 拍以上連続して増加または減少し、交感神経の影響を受けていない圧反射系

列が存在することが実証された。

## 実施例 2

[0050] 本実施例 2 では、図 6 に示す実施例 1 の実測データにおいて、本発明に係る神経性圧反射感度（nBRS（NPV））と、エコー法による神経性圧反射感度（nBRS（Carotid diameter））とを同時に測定できた点についての関連性を評価した。その結果を図 9 に示す。

[0051] 図 9（a）は、本発明に係る神経性圧反射感度と、エコー法による神経性圧反射感度との相関を示すグラフであり、図 9（b）は、両者の自然対数（ $\ln$ ）の相関を示すグラフである。図 9（a）における相関係数  $r$  は 0.952 であり、図 9（b）における相関係数  $r$  は 0.976 であった。すなわち、いずれのグラフにおいても、本発明に係る神経性圧反射感度と、エコー法による神経性圧反射感度との間に高い相関が認められた。

[0052] 以上の本実施例 2 によれば、本発明に係る神経性圧反射感度と、エコー法による神経性圧反射感度との間に高い相関が認められるため、エコー法における頸動脈の血管径の代わりに、規準化脈波容積を使用することが妥当であることが実証された。

[0053] なお、本発明に係る神経性圧反射感度測定装置 1、神経性圧反射感度測定プログラム 1 a および神経性圧反射感度測定方法は、前述した実施形態および実施例に限定されるものではなく、適宜変更することができる。

[0054] 例えば、神経性圧反射感度の数値範囲に対応させて、圧反射機能の感受性を評価を示す表示テーブル（例：良好，普通，悪い）を記憶手段 3 に格納しておき、神経性圧反射感度算出部 4 5 によって算出された神経性圧反射感度の値に基づき、圧反射機能の感受性に関する評価を表示手段や印刷手段から出力し、被験者に提示するようにしてもよい。

## 産業上の利用可能性

[0055] 従来、慢性心不全の患者においては、図 10 に示すように、圧反射感度（副交感神経機能）の低下が、将来の生存率に深く関係することが知られている。このため、信頼性の高い神経性圧反射感度を定期的に測定することは、

慢性心不全を含む生活習慣病全体のプレクリニカルな段階での疾病予測、スクリーニング、診断、および長期の経過観察に役立ち、医療現場への波及効果は極めて広範である。

[0056] また、上述したように、本発明に係る神経性圧反射感度測定装置 1 が、スマートフォン等の携帯端末サイズに小型化できれば、子供からお年寄りまで手軽に扱うことができる健康機器として家庭用・個人用に広く普及することもあると考えられる。

### 符号の説明

- [0057]
- 1 神経性圧反射感度測定装置
    - 1 a 神経性圧反射感度測定プログラム
  - 2 脈波検出手段
  - 3 記憶手段
  - 4 演算処理手段
    - 2 1 光電式センサ
      - 2 1 a 発光部
      - 2 1 b 受光部
    - 2 2 脈波アンプ
  - 3 1 プログラム記憶部
  - 3 2 脈波データ記憶部
  - 3 3 規準化脈波容積記憶部
  - 3 4 拍間隔記憶部
  - 3 5 心電図データ記憶部
  - 4 1 脈波データ取得部
  - 4 2 規準化脈波容積算出部
  - 4 3 拍間隔取得部
  - 4 4 圧反射系列検出部
  - 4 5 神経性圧反射感度算出部

## 請求の範囲

### [請求項1]

動脈の脈波データを取得する脈波データ取得部と、  
前記脈波データに基づいて、脈波の交流成分の振幅を同時刻における当該脈波の直流成分の平均値で除算してなる規準化脈波容積を算出する規準化脈波容積算出部と、  
前記脈波データに対応する拍間隔を取得する拍間隔取得部と、  
前記規準化脈波容積および前記拍間隔がいずれも3拍以上連続して増加または減少する圧反射系列を検出する圧反射系列検出部と、  
前記圧反射系列における前記規準化脈波容積と前記拍間隔との相関を示す回帰直線の傾きを神経性の圧反射機能を示す指標である神経性圧反射感度として算出する神経性圧反射感度算出部と  
を有する神経性圧反射感度測定装置。

### [請求項2]

動脈の脈波データを取得する脈波データ取得部と、  
前記脈波データに基づいて、脈波の交流成分の振幅を同時刻における当該脈波の直流成分の平均値で除算してなる規準化脈波容積を算出する規準化脈波容積算出部と、  
前記脈波データに対応する拍間隔を取得する拍間隔取得部と、  
前記規準化脈波容積および前記拍間隔がいずれも3拍以上連続して増加または減少する圧反射系列を検出する圧反射系列検出部と、  
前記圧反射系列における前記規準化脈波容積と前記拍間隔との相関を示す回帰直線の傾きを神経性の圧反射機能を示す指標である神経性圧反射感度として算出する神経性圧反射感度算出部と  
してコンピュータを機能させる神経性圧反射感度測定プログラム。

### [請求項3]

動脈の脈波データを取得する脈波データ取得ステップと、  
前記脈波データに基づいて、脈波の交流成分の振幅を同時刻における当該脈波の直流成分の平均値で除算してなる規準化脈波容積を算出する規準化脈波容積算出ステップと、  
前記脈波データに対応する拍間隔を取得する拍間隔取得ステップと

、

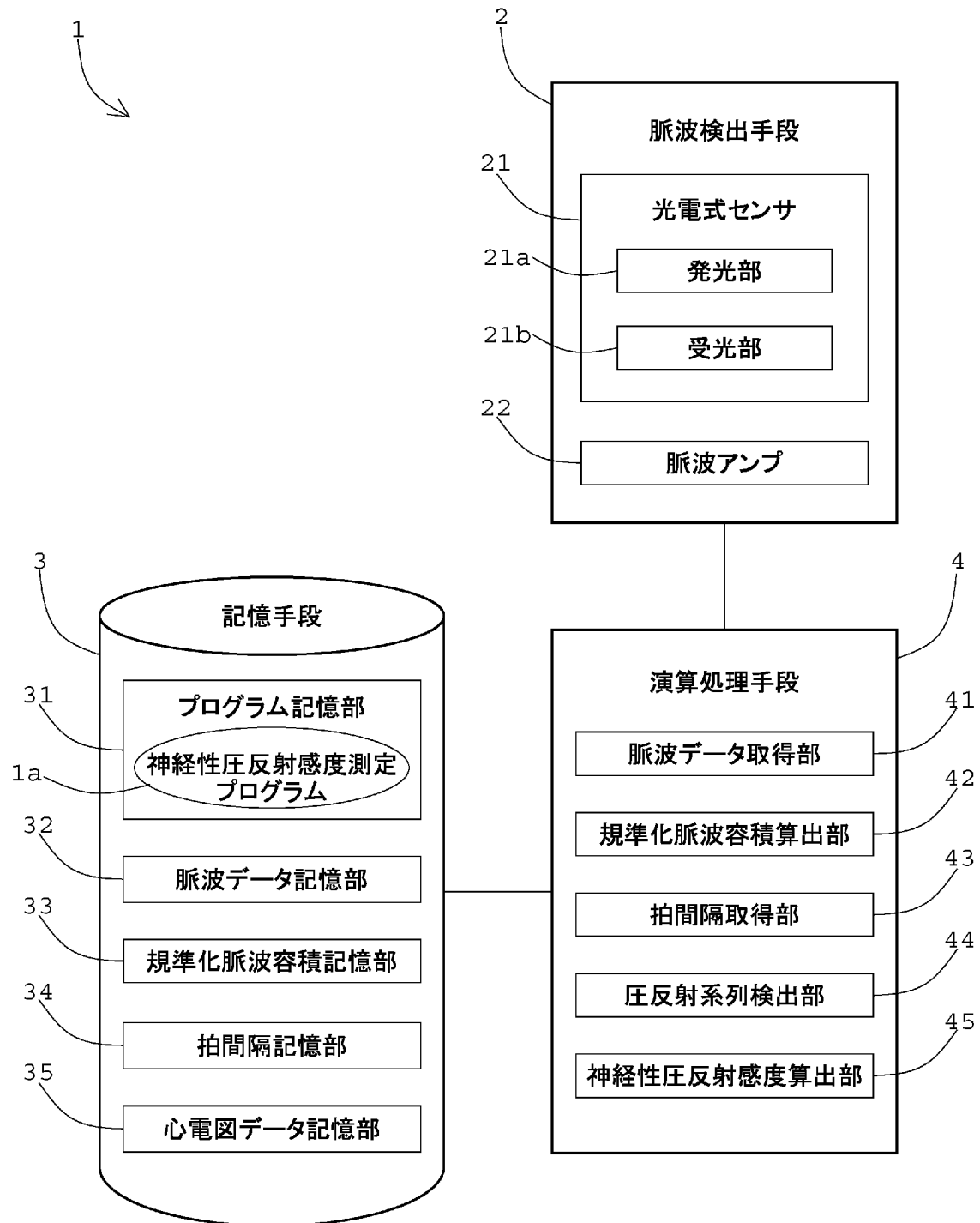
前記規準化脈波容積および前記拍間隔がいずれも 3 拍以上連続して増加または減少する圧反射系列を検出する圧反射系列検出ステップと

、

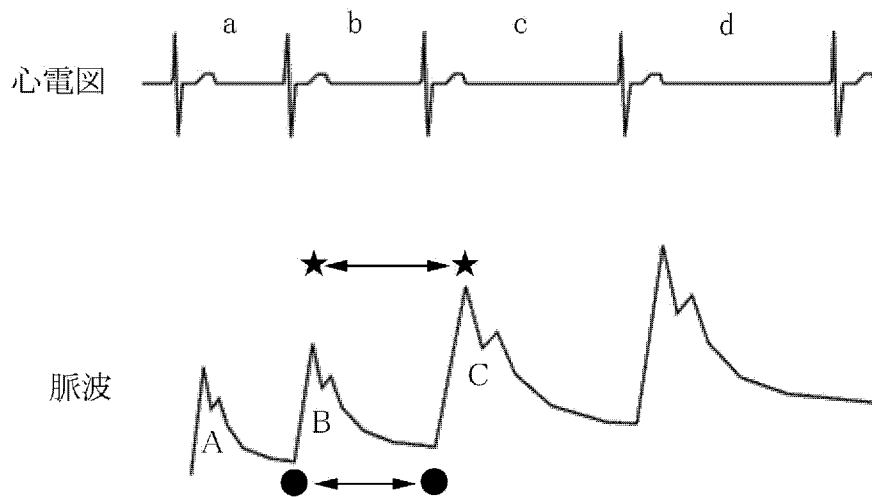
前記圧反射系列における前記規準化脈波容積と前記拍間隔との相関を示す回帰直線の傾きを神経性の圧反射機能を示す指標である神経性圧反射感度として算出する神経性圧反射感度算出ステップと

を有する神経性圧反射感度測定方法。

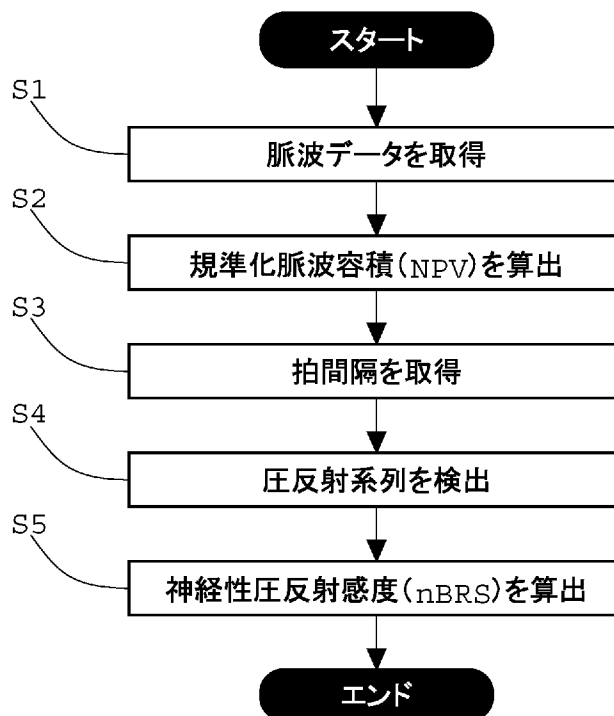
[図1]



[図2]

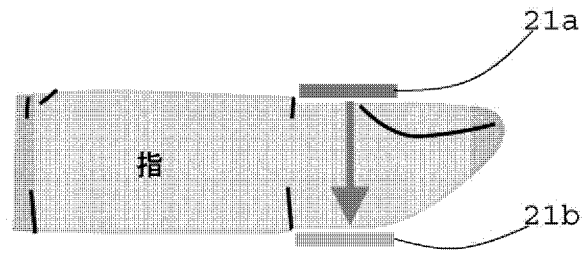


[図3]

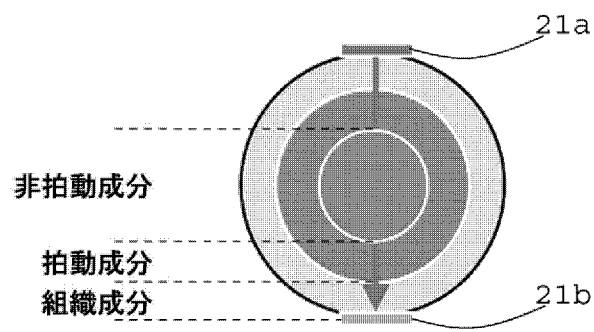


[図4]

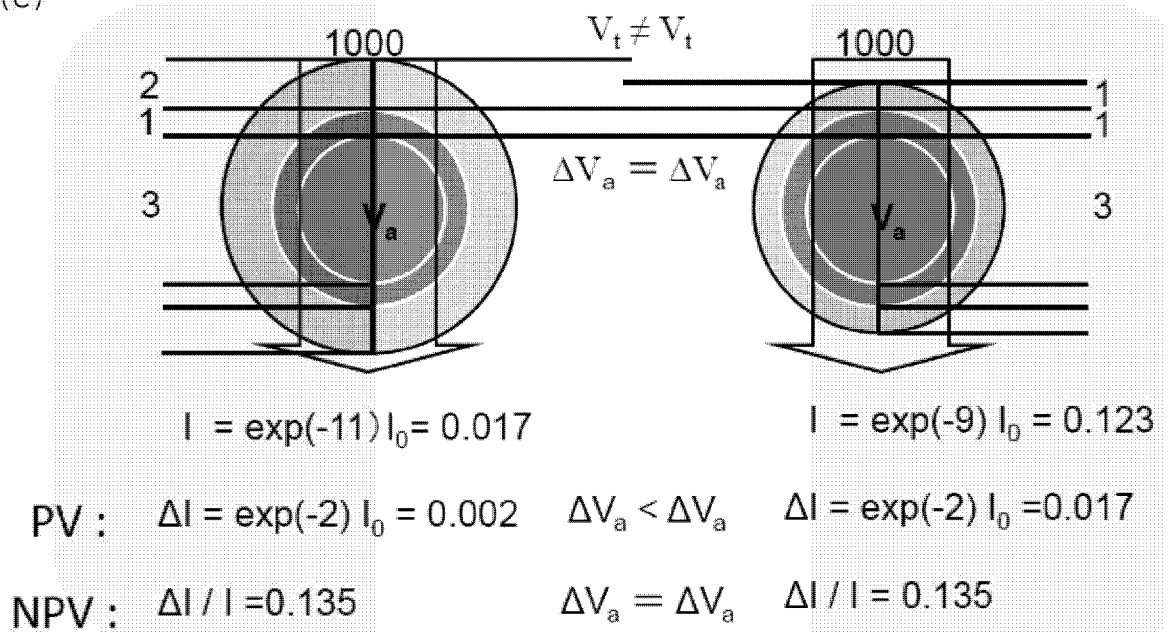
(a)



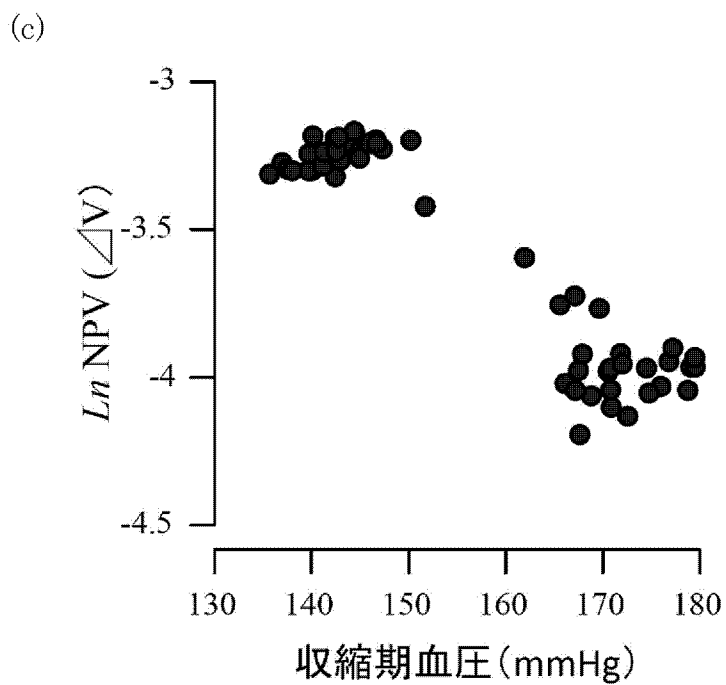
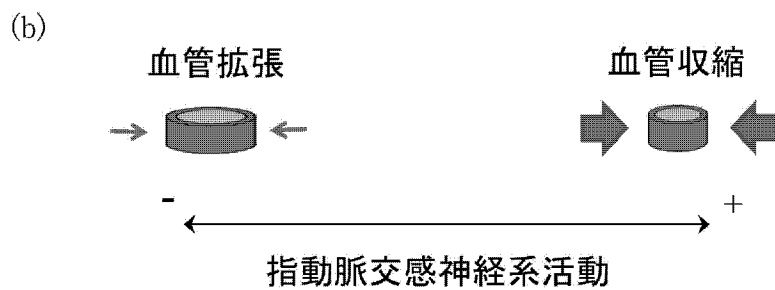
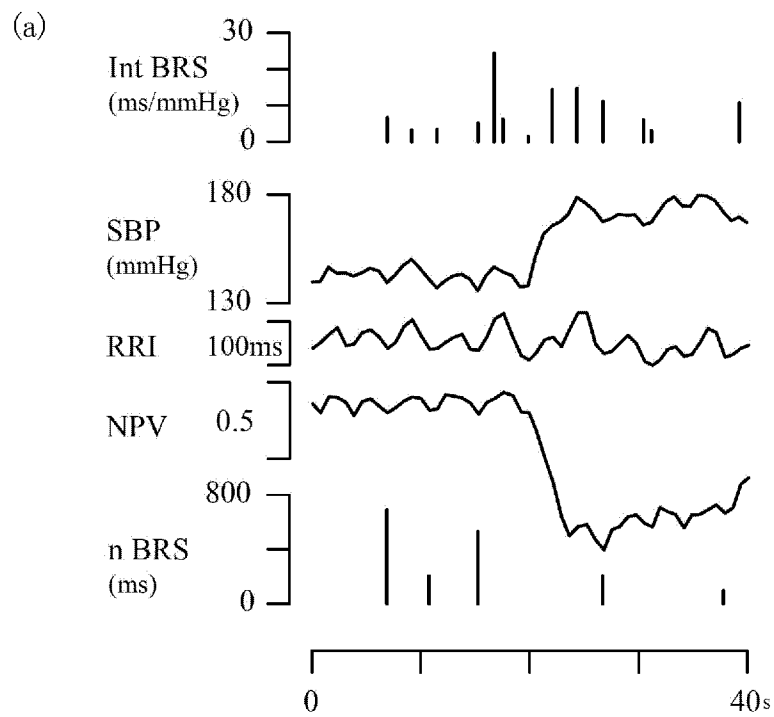
(b)



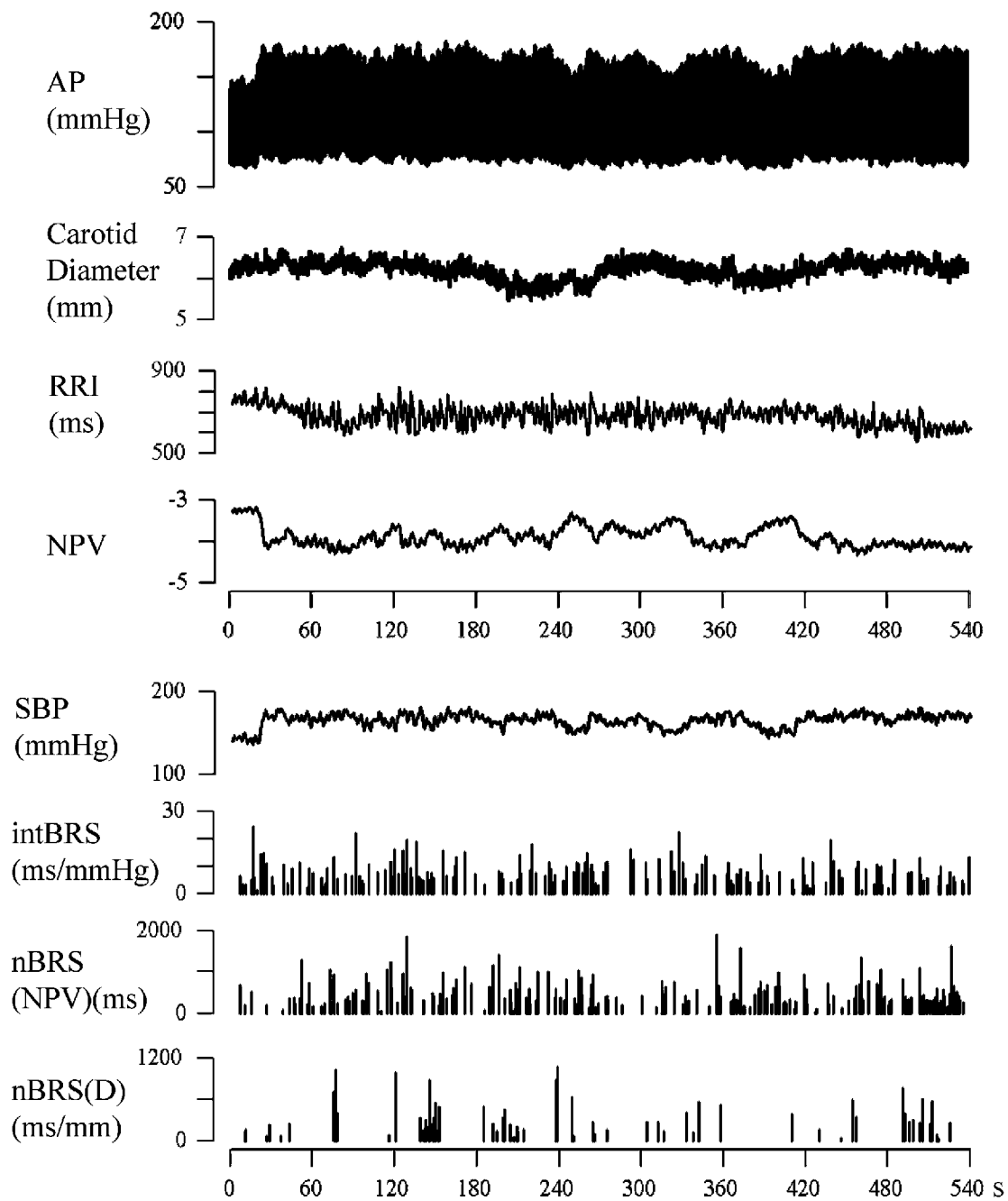
(c)



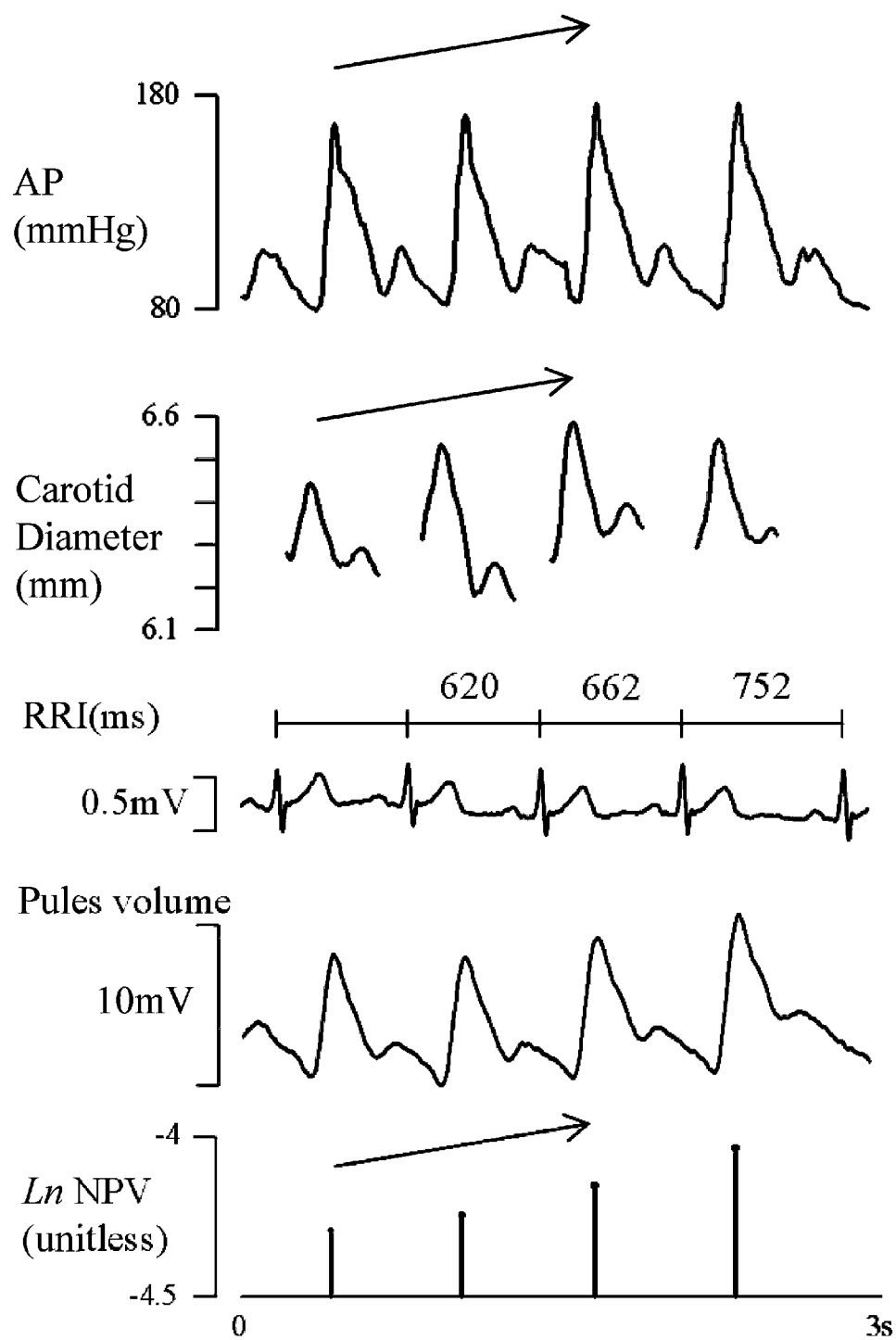
[図5]



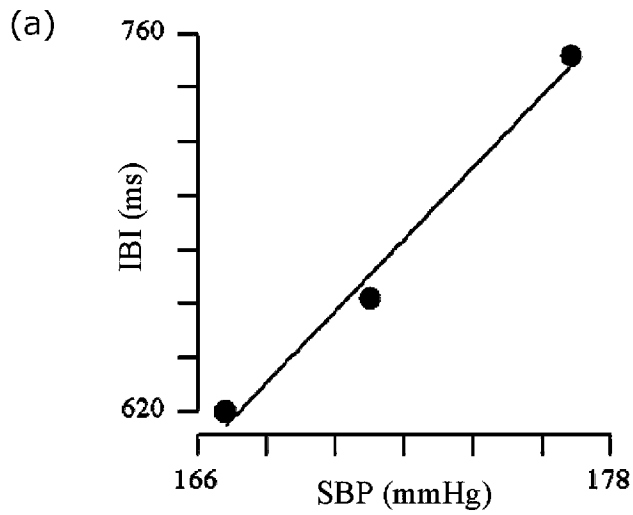
[図6]



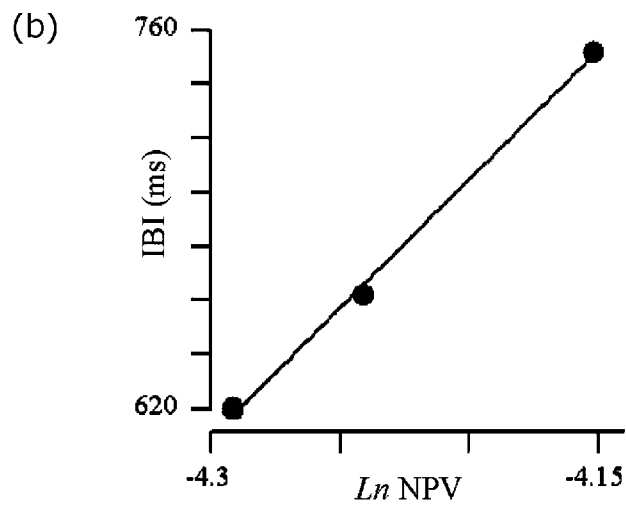
[図7]



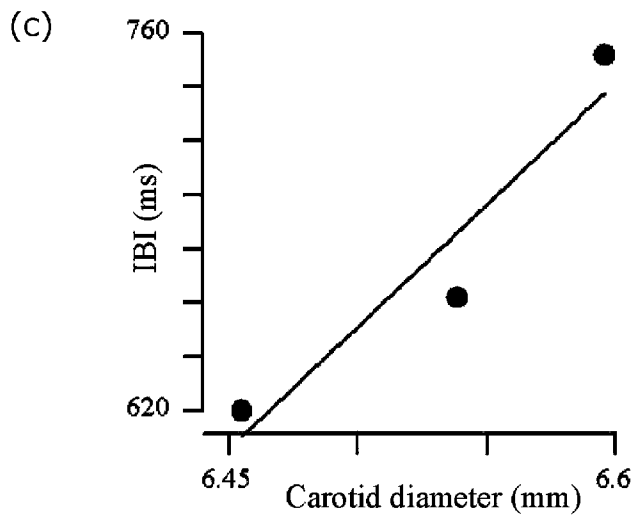
[図8]



Int BRS =  
13.3 ms/mmHg



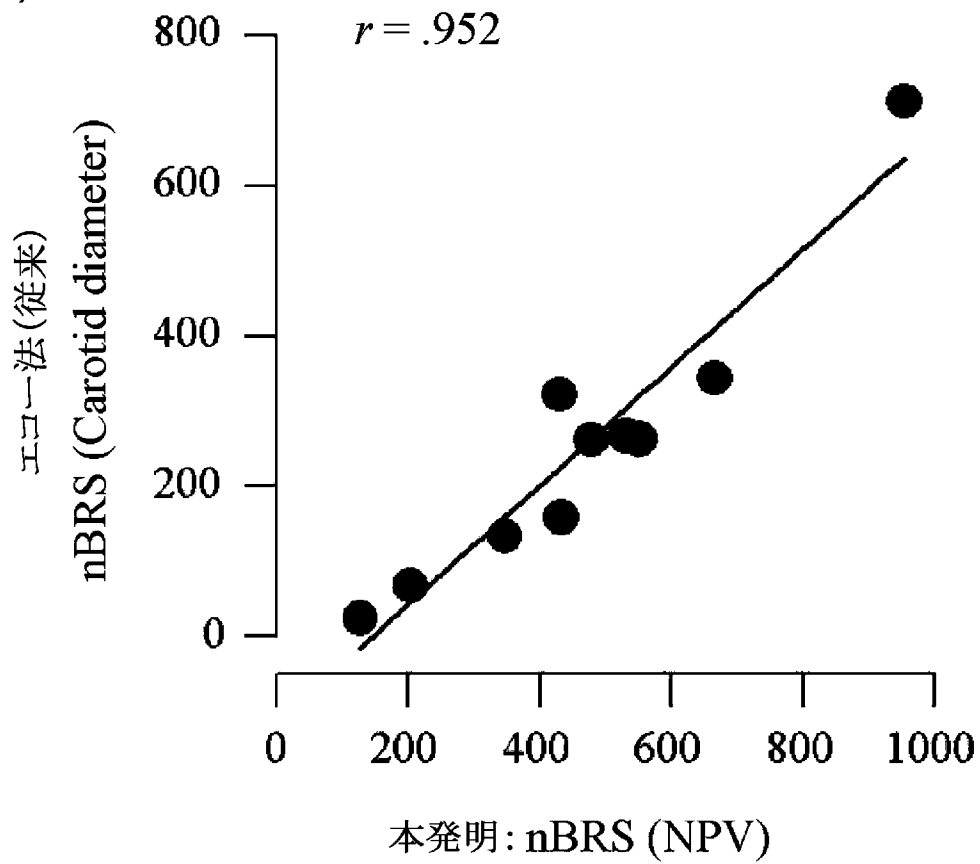
nBRS (NPV)=  
952.2ms



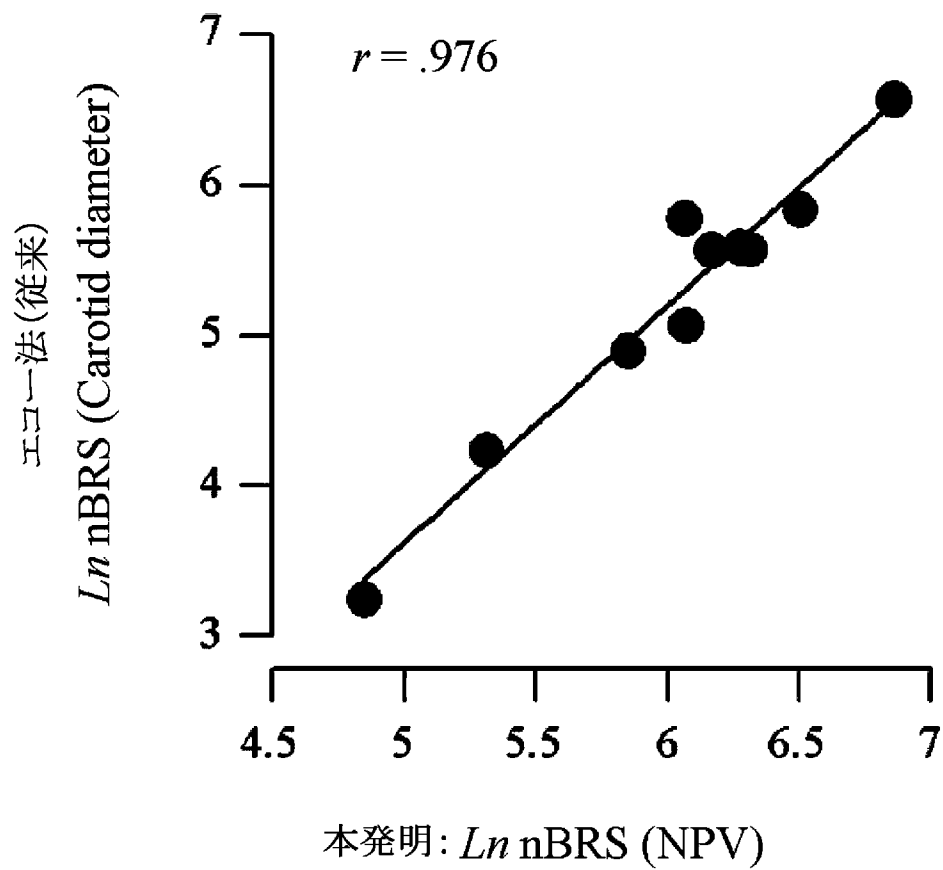
nBRS (D)=  
713.9 ms/mm

[図9]

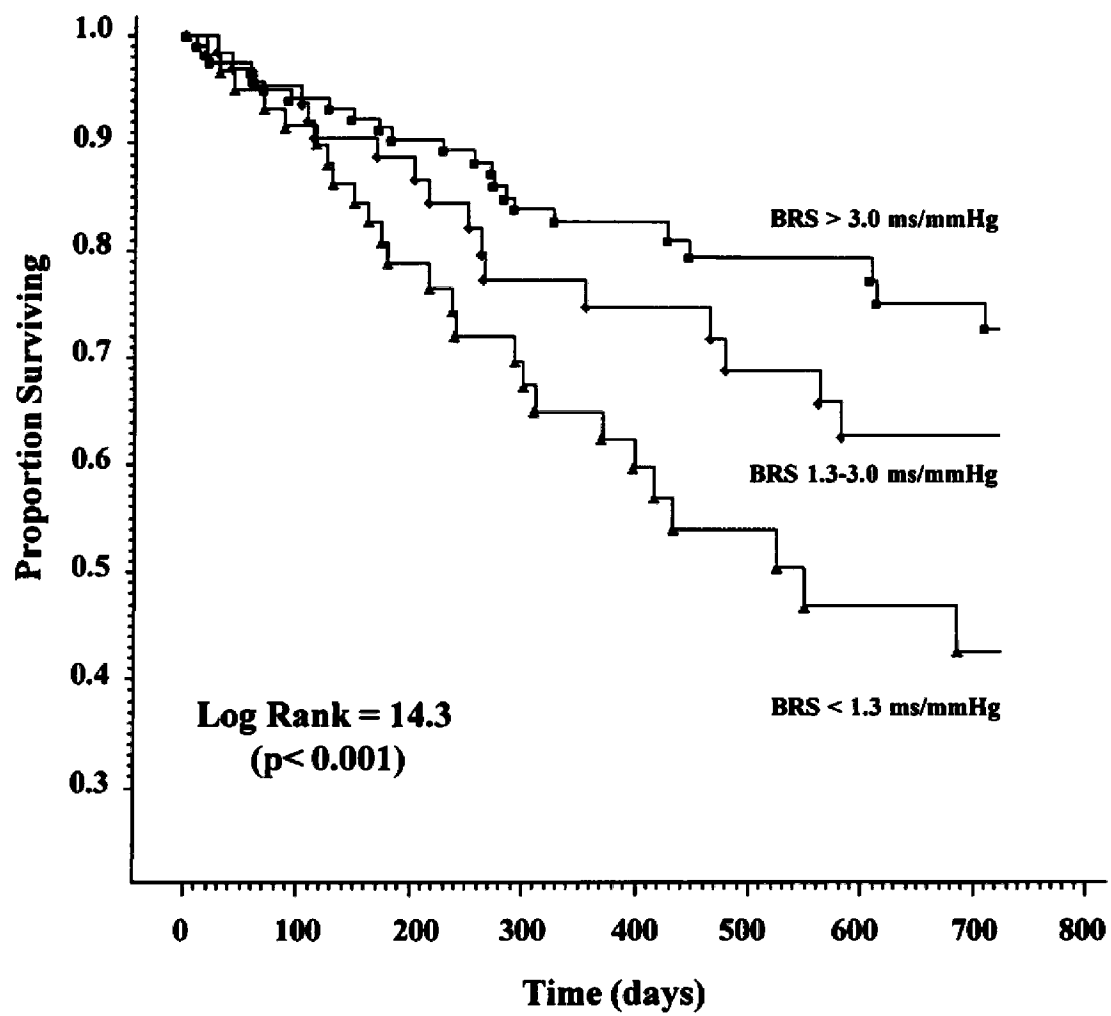
(a)



(b)



[10]



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/059081

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B5/0245(2006.01)i, A61B10/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B5/0245, A61B10/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

|                           |           |                            |           |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho       | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2014 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2014 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2014 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                              | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | JP 2008-86568 A (Fukuda Denshi Co., Ltd.),<br>17 April 2008 (17.04.2008),<br>entire text; all drawings<br>(Family: none)                                                                                        | 1-3                   |
| A         | WO 2008/105229 A1 (Sapporo Medical University),<br>04 September 2008 (04.09.2008),<br>entire text; all drawings<br>& JP 5039123 B2 & US 2010/0004546 A1<br>& EP 2116182 A1 & DE 602008004315 D<br>& AT 493931 T | 1-3                   |
| A         | JP 2011-189080 A (University of Toyama),<br>29 September 2011 (29.09.2011),<br>entire text; all drawings<br>(Family: none)                                                                                      | 1-3                   |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
23 April, 2014 (23.04.14)

Date of mailing of the international search report  
13 May, 2014 (13.05.14)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2014/059081

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                           | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | JP 2004-41244 A (Colin Corp.),<br>12 February 2004 (12.02.2004),<br>entire text; all drawings<br>& US 2003/0216652 A1 & EP 1362549 A2<br>& CN 1457743 A & TW 286473 B                        | 1-3                   |
| A         | Brian E. HUNT et al., Quantification of<br>Mechanical and Neural Components of Vagal<br>Baroreflex in Humans, Hypertension, 2001, Vol.<br>37, Issue.6, pp.1362-1368                          | 1-3                   |
| A         | Masashi ICHINOSE et al., Modulation of arterial<br>baroreflex dynamic response during mild<br>orthostatic stress in humans, The Journal of<br>Physiology, 2004, Vol.557, Issue.1, pp.321-330 | 1-3                   |

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61B5/0245(2006.01)i, A61B10/00(2006.01)i

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61B5/0245, A61B10/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

|             |                     |
|-------------|---------------------|
| 日本国実用新案公報   | 1 9 2 2 - 1 9 9 6 年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1 9 7 1 - 2 0 1 4 年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1 9 9 6 - 2 0 1 4 年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1 9 9 4 - 2 0 1 4 年 |

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                  | 関連する<br>請求項の番号 |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| A               | JP 2008-86568 A（フクダ電子株式会社）2008.04.17,<br>全文、全図（ファミリーなし）                                                                                            | 1-3            |
| A               | WO 2008/105229 A1（北海道公立大学法人 札幌医科大学）<br>2008.09.04, 全文、全図 & JP 5039123 B2 & US 2010/0004546 A1<br>& EP 2116182 A1 & DE 602008004315 D & AT 493931 T | 1-3            |
| A               | JP 2011-189080 A（国立大学法人富山大学）2011.09.29,<br>全文、全図（ファミリーなし）                                                                                          | 1-3            |

☒ C 欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

2 3 . 0 4 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

1 3 . 0 5 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

南川 泰裕

2 Q

4 8 4 3

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 2 9 2

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                                           |                |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>カテゴリー*       | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示                                                                                                                                                         | 関連する<br>請求項の番号 |
| A                     | JP 2004-41244 A (日本コーリン株式会社) 2004. 02. 12,<br>全文、全図 & US 2003/0216652 A1 & EP 1362549 A2<br>& CN 1457743 A & TW 286473 B                                                                  | 1-3            |
| A                     | Brian E. HUNT et al., Quantification of Mechanical and Neural<br>Components of Vagal Baroreflex in Humans, Hypertension,<br>2001, Vol.37, Issue.6, pp.1362-1368                           | 1-3            |
| A                     | Masashi ICHINOSE et al., Modulation of arterial baroreflex<br>dynamic response during mild orthostatic stress in humans,<br>The Journal of Physiology, 2004, Vol.557, Issue.1, pp.321-330 | 1-3            |