

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2008 年 10 月 9 日 (09.10.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/120627 A1

- (51) 国際特許分類:
A61B 5/02 (2006.01) A61B 5/0245 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2008/055677
- (22) 国際出願日: 2008 年 3 月 26 日 (26.03.2008)
- (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2007-092522 2007 年 3 月 30 日 (30.03.2007) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学法人京都大学 (KYOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町 3 6 番地 1 Kyoto (JP). オムロンヘルスケア株式会社 (OMRON HEALTHCARE CO., LTD.) [JP/JP]; 〒6150084 京都府京都市右京区山ノ内山ノ下町 2 4 番地 Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 宇津野 秀夫

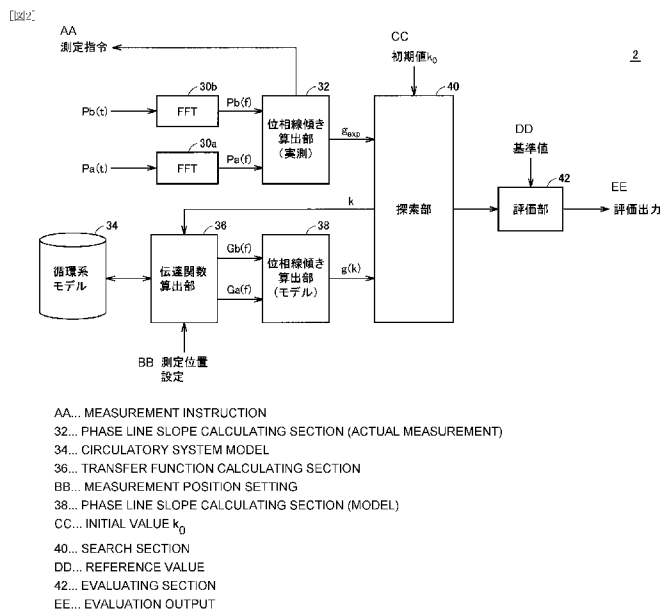
(UTSUNO, Hideo) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町 国立大学法人京都大学大学院 工学研究科内 Kyoto (JP). 梅田 信也 (UMEDA, Shinya) [JP/JP]; 〒1360076 東京都江東区南砂 4 丁目 4-20 パシフィックレジデンス南砂町 1205 号 Tokyo (JP). 松久 寛 (MATSUHIWA, Hiroshi) [JP/JP]; 〒6068501 京都府京都市左京区吉田本町 国立大学法人京都大学大学院 工学研究科内 Kyoto (JP). 佐藤 博則 (SATO, Hironori) [JP/JP]; 〒6150084 京都府京都市右京区山ノ内山ノ下町 2 4 番地 オムロンヘルスケア株式会社内 Kyoto (JP). 小椋 敏彦 (OGURA, Toshihiko) [JP/JP]; 〒6150084 京都府京都市右京区山ノ内山ノ下町 2 4 番地 オムロンヘルスケア株式会社内 Kyoto (JP).

- (74) 代理人: 深見 久郎, 外 (FUKAMI, Hisao et al.); 〒5300005 大阪府大阪市北区中之島二丁目 2 番 7 号 中之島セントラルタワー 2 2 階 深見特許事務所 Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: BLOOD VESSEL STATE EVALUATING DEVICE, BLOOD VESSEL STATE EVALUATING METHOD, AND COMPUTER-READABLE RECORDING MEDIUM STORING BLOOD VESSEL STATE EVALUATING PROGRAM

(54) 発明の名称: 血管状態評価装置、血管状態評価方法および血管状態評価プログラムを格納したコンピュータ読取り可能な記録媒体



(57) Abstract: A phase line slope calculating section (actual measurement) (32) receives phase characteristics $P_a(f)$, $P_b(f)$ outputted from a frequency converting sections (30a, 30b) and calculates the actually measured phase difference characteristics from the phase difference of each frequency component between the phase difference characteristics. A phase line slope calculating section (model) (38) calculates the phase difference characteristic between a transfer function $G_a(f)$ and a transfer function $G_b(f)$ calculated by a transfer function calculating section (36) and outputs the calculated phase difference characteristic to a search section (40). The search section (40) fits a variable k and determines a variable k_{opt} (optimum solution) at which the slope $g(k)$ and the slope g_{exp} are approximately equal to each other. The variable k_{opt}

[続葉有]



(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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, KE, KG, KM, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD,

SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

is the index indicating the degree of arteriosclerosis of the subject.

(57) 要約: 位相線傾き算出部 (実測) (32) は、周波数変換部 (30a, 30b) から出力される位相特性 $P_a(f)$ および $P_b(f)$ を受信し、両者間の各周波数成分についての位相差に基づいて、実測の位相差特性を算出する。一方、位相線傾き算出部 (モデル) (38) は、伝達関数算出部 (36) で算出された伝達関数 $G_a(f)$ と伝達関数 $G_b(f)$ との間の位相差特性を算出し、算出した位相差特性を探索部 (40) へ出力する。探索部 (40) は、変数 k をフィッティングして、傾き $g(k)$ と傾き g_{exp} とが互いに略一致する変数 k_{opt} (最適解) を決定する。この変数 k_{opt} が被験者の動脈硬化の度合いを示す指標となる。

明 細 書

血管状態評価装置、血管状態評価方法および血管状態評価プログラム
を格納したコンピュータ読取り可能な記録媒体

技術分野

[0001] この発明は生体を構成する血管の状態を評価する血管状態評価装置、血管状態評価方法および血管状態評価プログラムを格納したコンピュータ読取り可能な記録媒体に関し、特に血管経路を伝達関数としてモデル化した上で、血管の動脈硬化の度合いを評価する技術に関するものである。

背景技術

[0002] 近年、動脈硬化に起因する循環器系疾患が増加しており、これを受けて血管の動脈硬化の度合いを評価する評価装置が実用化されている。動脈硬化の度合いを評価する代表的な方法として、脈波速度法が知られている。この脈波速度法は、心臓の拍動に伴う血圧変化が血管を伝播する速度(脈波速度)と血管の弾力度合い(剛性)との間に相関があることを利用したものである。すなわち、弾性管である血管内を脈波が進む際、管壁が硬く、内径が細く、管厚が厚いほど脈波速度は増大するため、脈波速度を測定することで血管の動脈硬化の度合いを知ることができる。特に、両上腕および両足首における血圧の時間波形を用いる、baPWV法(brachial-ankle Pulse Wave Velocity method)による評価装置が実用化されている。

[0003] このような脈波速度の測定方法として、たとえば、特開2006-326334号公報(特許文献1)には、複数の電圧波形のうち、隣り合う電圧電極対から得られた電圧波形間の時間的なひずみを検出する検出手段と、複数の電圧波形の全てについて、隣り合う電圧電極間の距離及び／又は時間的なずれとを用い、隣り合う電圧電極間における脈波伝播速度又は脈波伝播時間の変化率を求める算出手段とを有する脈波伝播速度測定装置が開示されている。

特許文献1:特開2006-326334号公報

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0004] 特開2006-326334号公報(特許文献1)に記載されるように、脈波速度を測定する方法として、血管経路上の複数の点で測定した時間波形の間の時間差(遅れ時間)を求め、各点の心臓からの経路差を当該時間差で除することで脈波速度が算出される。

[0005] しかしながら、実際の脈波速度は伝播経路や周波数に依存するため、単純に経路差を時間差で除するだけでは、厳密な脈波速度を算出することはできない。すなわち、被験者の血管径や血管長、および脈波に含まれる周波数成分などに依存して、本来の脈波速度からずれた値が算出される場合があった。そのため、動脈硬化の度合いの評価精度をあまり高められないという問題があった。

[0006] そこで、この発明は、かかる問題を解決するためになされたものであり、その目的は、動脈硬化の度合いをより高い精度で評価することが可能な血管状態評価装置、血管状態評価方法および血管状態評価プログラムを格納したコンピュータ読取り可能な記録媒体を提供することである。

課題を解決するための手段

[0007] この発明のある局面に従う血管状態評価装置は、記憶部と、第1測定部と、第2測定部と、第1算出部と、第2算出部と、探索部とを含む。記憶部は、生体を構成する血管を複数の区間に分割してモデル化した循環系モデルを格納し、循環系モデルは、複数の区間の各々を代表する形状値を含む。第1測定部は、生体の第1測定部位に装着されて第1生体信号の時間波形を測定する。第2測定部は、生体の第2測定部位に装着され、第1測定部と同期して第2生体信号の時間波形を測定する。第1算出部は、第1生体信号と第2生体信号との間の各周波数成分についての位相差に基づいて、実測の位相差特性を算出する。第2算出部は、第1測定部位までの血管経路に対応して循環系モデルに基づいて規定された第1伝達関数と、第2測定部位までの血管経路に対応して循環系モデルに基づいて規定された第2伝達関数との間の位相差特性を算出する。第1伝達関数および第2伝達関数は、血管の弾力度合いを示す弾力度変数を含む。探索部は、第1算出部によって算出される実測の位相差特性に基づいて、第2算出部によって算出される位相差特性をフィッティングすることにより、弾力度変数を決定する。

- [0008] 好ましくは、血管状態評価装置は、第1および第2測定部位までの血管経路にそれぞれに対応する各区間の形状値に基づいて、第1および第2伝達関数を算出する伝達関数算出部をさらに含む。
- [0009] さらに好ましくは、伝達関数算出部は、各区間に対応付けられた、血管の圧力および血液流量を入力変数とする分布定数モデルを用いて、第1および第2伝達関数を算出し、分布定数モデルの各々は、対応する区間における血液の流れやすさに応じた縦インピーダンスと、弾力度変数を有する横インピーダンスとを含む。
- [0010] 好ましくは、血管状態評価装置は、探索部によってフィッティングされた弾力度変数に基づいて、血管における脈波速度を算出する脈波速度算出部をさらに含む。
- [0011] さらに好ましくは、脈波速度算出部は、第1測定部位までの血管経路に対応する各区間の形状値および第2測定部位までの血管経路に対応する各区間の形状値に基づいて脈波速度を算出する。
- [0012] 好ましくは、循環系モデルは、形状値として、血管径および血管長を含む。
好ましくは、循環系モデルは、生体を構成する血管を複数の区分に分類した上で、複数の区分の少なくとも1つの区分に属する血管をモデル化したものである。
- [0013] さらに好ましくは、生体を構成する血管は、血管径の大きさに基づいて複数の区分に分類される。
- [0014] 好ましくは、伝達関数算出部は、各区間に含まれる血管のうち、循環系モデルにおいてモデル化されていない血管をモデル化した末梢部モデルを、各区間に対応する循環系モデルに付加した上で、伝達関数を算出する。
- [0015] さらに好ましくは、伝達関数算出部は、各区間の循環系モデルを血管の形状差に基づいて変換することで、当該区間の末梢部モデルを算出する。
- [0016] また、さらに好ましくは、伝達関数算出部は、末梢部モデルの終端を無反射条件の下で伝達関数を算出する。
- [0017] 好ましくは、血管状態評価装置は、第1生体信号から各周波数成分についての位相を示す第1位相特性を算出する第1周波数変換部と、第2生体信号から各周波数成分についての位相を示す第2位相特性を算出する第2周波数変換部とをさらに含む。第1算出部は、第1位相データと第2位相データとを差分して差分位相データを

算出する。さらに、第1算出部は、差分位相データにおける周期遅れに起因する位相ずれを、1または2以上の周期に相当する位相の単位で補正することで、実測の位相差特性を算出する。

[0018] 好ましくは、第1算出部は、第1生体信号と第2生体信号との間のコヒーレンス値が予め定められたしきい値より高い周波数成分を用いて実測の位相差特性を算出する。

[0019] この発明の別の局面に従えば、生体を構成する血管を複数の区間に分割してモデル化した循環系モデルを用いて、生体を構成する血管の状態を評価する血管状態評価方法を提供する。循環系モデルは、複数の区間の各々を代表する形状値を含む。血管状態評価方法は、生体の第1測定部位から第1生体信号の時間波形を測定するとともに、生体の第2測定部位から第2生体信号の時間波形を測定するステップと、第1生体信号と第2生体信号との間の各周波数成分についての位相差に基づいて、実測の位相差特性を算出するステップと、第1測定部位までの血管経路に対応して循環系モデルに基づいて規定された第1伝達関数と、第2測定部位までの血管経路に対応して循環系モデルに基づいて規定された第2伝達関数との間の位相差特性を算出するステップとを含む。第1伝達関数および第2伝達関数は、血管の弾力度合いを示す弾力度変数を含む。血管状態評価方法は、実測の位相差特性に基づいて、第1伝達関数と第2伝達関数との間の位相差特性をフィッティングすることにより、弾力度変数を決定するステップをさらに含む。

[0020] この発明のさらに別の局面に従えば、生体を構成する血管を複数の区間に分割して予めモデル化した循環系モデルを用いて、生体を構成する血管の状態を評価するための血管状態評価プログラムを格納したコンピュータ読取り可能な記録媒体を提供する。循環系モデルは、複数の区間の各々を代表する形状値を含む。演算処理部は、プログラムからコマンドを受けて、生体の第1測定部位で測定された第1生体信号の時間波形を取得するとともに、生体の第2測定部位で測定された第2生体信号の時間波形を取得し、第1生体信号と第2生体信号との間の各周波数成分についての位相差に基づいて、実測の位相差特性を算出し、第1測定部位までの血管経路に対応して循環系モデルに基づいて規定された第1伝達関数と、第2測定部位まで

の血管経路に対応して循環系モデルに基づいて規定された第2伝達関数との間の位相差特性を算出する。第1伝達関数および第2伝達関数は、血管の弾力度合いを示す弾力度変数を含む。演算処理部は、さらに、実測の位相差特性に基づいて、第1伝達関数と第2伝達関数との間の位相差特性をフィッティングすることにより、弾力度変数を決定する。

発明の効果

- [0021] この発明によれば、動脈硬化の度合いをより高い精度で評価することが可能な血管状態評価装置、血管状態評価方法および血管状態評価プログラムを格納したコンピュータ読取り可能な記録媒体を実現できる。

図面の簡単な説明

- [0022] [図1]この発明の実施の形態1に従う血管状態評価装置の概略構成図である。
[図2]この発明の実施の形態1に従う血管状態評価装置の制御部で実行される機能を模式的に示す機能ブロック図である。
[図3]血管内の血液の一次元流れモデルを示す図である。
[図4]図3に示す検査体積に働く力および出入りする運動量を示す図である。
[図5]血管を一次元線形分布定数モデル化した模式図である。
[図6]Avolioモデルの模式図である。
[図7]末梢部モデルの模式図である。
[図8]表1に示す形状値を用いて、図7に示す細動脈終端での反射率 S_T を変化させた場合の末梢反射率の変化を示す図である。
[図9]中動脈・小動脈・細動脈を伝播する脈波の減衰定数を数値計算によって求めた結果を示す図である。
[図10]図7に示す中動脈の始端(座標 x)から所定の周波数で加振(加圧)した場合の血管内圧力分布を示す図である。
[図11]一様な管路における脈波伝播の様子を示す模式図である。
[図12]被験者の上腕および足関節に押圧カフを装着して測定した圧力の時間波形を示す図である。
[図13]図12に示す上腕の圧力波形と足関節の圧力波形との間のコヒーレンスを示す

図である。

[図14]図12に示す測定信号 $P_a(t)$ と測定信号 $P_b(t)$ との間の各周波数成分についての位相差をプロットした位相線図である。

[図15]位相線傾き算出部(実測)が実施する位相線図の補正処理を説明するための模式図である。

[図16]位相線傾き算出部(実測)が実施する位相線図の補正処理を説明するための模式図である。

[図17]図14に示す位相線図を補正して連続化した結果を示す図である。

[図18]この発明の実施の形態1に従う血管状態評価装置において実行される処理の手順を示すフローチャートである。

[図19]この発明の実施の形態2に従う血管状態評価装置の制御部で実行される機能を模式的に示す機能ブロック図である。

[図20]2つの測定部位 MpA , MpB の間の経路を模式的に示す管路モデルの図である。

[図21]図12に示す被験者から実測した測定信号 $P_a(t)$, $P_b(t)$ に基づいて、平均脈波速度を算出した結果を示す図である。

[図22]この発明の実施の形態2に従う血管状態評価方法による算出結果を従来の脈波速度法(baPWV法)によって得られた測定結果と比較した図である。

[図23]本実施の形態2に従う血管状態評価装置において実行される処理の手順を示すフローチャートである。

符号の説明

[0023] 2, 2# 制御部、4 表示部、6 操作部、10 CPU、12 ROM、14 RAM、20a, 20b 測定部、22a, 22b, 27a, 27b 配管、24a, 24b 押圧カフ、25a, 25b 圧力ポンプ、26a, 26b 調圧弁、28a, 28b 圧力センサ、30a, 30b 周波数変換部(FFT)、32 位相線傾き算出部(実測)、34 記憶部、36 伝達関数算出部、38 位相線傾き算出部(モデル)、40 探索部、42, 48 評価部、44 脈波速度モデル算出部、46 平均脈波速度算出部、50 検査体積、100, 100# 血管状態評価装置(評価装置)。

発明を実施するための最良の形態

[0024] この発明の実施の形態について、図面を参照しながら詳細に説明する。なお、図中の同一または相当部分については、同一符号を付してその説明は繰返さない。

[0025] [実施の形態1]

(装置構成)

図1を参照して、この発明の実施の形態1に従う血管状態評価装置(以下、単に「評価装置」とも記す)100は、制御部2と、表示部4と、操作部6と、測定部20a, 20bとを含む。

[0026] 制御部2は、評価装置100全体の制御を行なう装置であり、代表的に、CPU(Central Processing Unit)10と、ROM(Read Only Memory)12と、RAM(Random Access Memory)14とを含むコンピュータで構成される。

[0027] CPU10は、演算処理部に相当し、ROM12に予め格納されているプログラムを読み出して、RAM14をワークメモリとして使用しながら、当該プログラムに記述されたコマンドを実行する。また、ROM12には、少なくとも後述する循環系モデルが予め格納されており、CPU10は、本実施の形態に従う血管状態評価方法を格納したプログラムの実行に際して、当該循環系モデルを参照する。

[0028] また、制御部2には、表示部4および操作部6が接続されている。表示部4は、ユーザによる各種設定の入力を促したり、制御部2からの演算結果を表示したりする。これに対して、ユーザは、表示部4に表示される内容を確認しながら操作部6を操作して、所望の設定を入力する。なお、表示部4は、一例として、LED(Light Emitting Diode)やLCD(Liquid Crystal Display)などからなる。

[0029] より具体的には、制御部2は、測定部20a, 20bに対して測定指令を与えるとともに、当該測定指令に応答して測定された測定信号 $P_a(t)$, $P_b(t)$ を受信し、当該測定信号 $P_a(t)$, $P_b(t)$ に基づいて、本実施の形態に従う血管状態評価方法を実行する。

[0030] 測定部20a, 20bは、被験者200の所定の測定部位に装着された押圧カフ(空気袋)24a, 24bの内圧(以下、「カフ圧」という)を高めて、それぞれの測定部位における生体信号(一例として、脈波)の時間波形を測定する。なお、後述するように、制御

部2は、測定信号Pa(t)と測定信号Pb(t)との間の各周波数成分についての位相差に基づいて、実測の位相差特性を算出するので、制御部2からは、測定部20aおよび20bが互いに同期して生体信号を測定できるように、測定指令が同時に与えられる。

[0031] より詳細には、たとえば、押圧カフ24aおよび24bは、被験者200の足首部および上腕部にそれぞれ装着されるとともに、それぞれ配管22aおよび22bを介して測定部20aおよび20bから供給される空気によって加圧される。そして、この加圧によって、押圧カフ24aおよび24bは対応の測定部位に押圧され、当該測定部位の脈波に応じた圧力変化がそれぞれ配管22aおよび22bを介して測定部20aおよび20bへ伝達される。測定部20a、20bは、この伝達される圧力変化を検出することで、測定部位の脈波の時間波形を測定する。なお、測定信号Pa(t)およびPb(t)の所定の周波数成分(一例として、0～20[Hz])に対して演算処理を行なうことが好ましいので、測定信号Pa(t)およびPb(t)の測定周期(サンプリング周期)は、この周波数成分に応じた時間間隔(一例として、25msec)より短くすることが好ましい。

[0032] このような測定動作を実行するために、測定部20aは、圧力センサ28aと、調圧弁26aと、圧力ポンプ25aと、配管27aとを含む。圧力センサ28aは、配管22aを介して伝達される圧力変動を検出するための検出部位であり、一例として、単結晶シリコンなどからなる半導体チップに所定間隔に配列された複数のセンサエレメントを含む。調圧弁26aは、圧力ポンプ25aと押圧カフ24aとの間に介挿され、測定時に押圧カフ24aの加圧に用いられる圧力を所定の範囲に維持する。圧力ポンプ25aは、制御部2からの測定指令に応じて作動し、押圧カフ24aを加圧するための加圧空気を供給する。

[0033] 同様に、測定部20bは、圧力センサ28bと、調圧弁26bと、圧力ポンプ25bと、配管27bとを含む。各部の構成については、測定部20aと同様であるので、詳細な説明は繰返さない。

[0034] なお、本実施の形態では、生体信号の一例として、脈波によって生じる圧力変化を、圧力カフを用いて測定する構成について説明するが、たとえば、被験者200の測定部位に微少の一定電流を流すとともに、脈波の伝播に応じて生じるインピーダンス

(生体インピーダンス)の変化によって生じる電圧変化を生体信号として測定するようにしてもよい。

[0035] なお、図1に示す評価装置100と本願発明との対応関係については、測定部20a、配管22a、押圧カフ24aが「第1の測定部」に相当し、測定部20b、配管22b、押圧カフ24bが「第2の測定部」に相当する。

[0036] (機能ブロック図)

制御部2は、予め格納する循環系モデルに基づいて、それぞれ押圧カフ24aおよび24bが装着された測定部位までの血管経路に対応して規定される2つの伝達関数を算出する。ここで、それぞれの伝達関数は、血管の弾力度合いを示す弾力度変数を含む。すなわち、弾力度変数は、血管の動脈硬化の度合いを示す指標である。本実施の形態では、弾力度変数の代表例として「ヤング率」を用いるが、血管の剛性や柔軟度を示す他の変数を用いてもよい。そして、制御部2は、測定信号 $P_a(t)$ および $P_b(t)$ を周波数領域の信号に変換した上で、両者間の実測の位相差特性を算出し、この実測の位相差特性が上述した2つの伝達関数の間の位相差特性と一致するように、弾力度変数をフィッティング(同定)する。このフィッティングされた弾力度変数が被験者200の動脈硬化の度合いを示す値となる。以下、このような制御部2における処理動作を実現するための機能ブロックについて説明する。

[0037] 図2は、この発明の実施の形態1に従う血管状態評価装置100の制御部2で実行される機能を模式的に示す機能ブロック図である。

[0038] 図2を参照して、制御部2は、周波数変換部(FFT)30a、30bと、位相線傾き算出部(実測)32と、記憶部34と、伝達関数算出部36と、位相線傾き算出部(モデル)38と、探索部40と、評価部42とを制御構造として含む。

[0039] 周波数変換部30aおよび30bは、それぞれ時間波形である測定信号 $P_a(t)$ および $P_b(t)$ を所定期間にわたって蓄積し、当該蓄積した測定信号 $P_a(t)$ および $P_b(t)$ を周波数領域の関数に変換する。代表的に、周波数変換部30aおよび30bは、高速フーリエ変換(FFT:Fast Fourier Transformer)を用いて、周波数変換を実行する。なお、高速フーリエ変換に限らず、時間領域の関数をフーリエ級数などの周波数領域の関数に変換するものであれば、いずれのロジックを用いてもよい。

[0040] そして、周波数変換部30aは、測定信号 $P_a(t)$ の各周波数成分についての位相を示す位相特性 $P_a(f)$ を算出し、算出した位相特性 $P_a(f)$ を位相線傾き算出部(実測)32へ出力する。同様に、周波数変換部30bは、測定信号 $P_b(t)$ の各周波数成分についての位相を示す位相特性 $P_b(f)$ を算出し、算出した位相特性 $P_b(f)$ を位相線傾き算出部(実測)32へ出力する。

[0041] 位相線傾き算出部(実測)32は、ユーザによる操作部6(図1)などの操作に応答して、測定指令を測定部20a、20bへ与える。この測定指令を与えた後、周波数変換部30aおよび30bから出力される位相特性 $P_a(f)$ および位相特性 $P_b(f)$ を受信し、両者間の各周波数成分についての位相差に基づいて、実測の位相差特性を算出する。具体的には、位相線傾き算出部(実測)32は、周波数成分毎に位相特性 $P_a(f)$ および $P_b(f)$ の値を比較し、両者の位相差を算出する。後述するように、このように算出された位相差は、周波数についての一次関数として近似できるので、この近似された一次関数(位相線)の傾き $g_{\text{exp}} [\text{deg}/\text{Hz}]$ を、実測の位相差特性として探索部40へ出力する。すなわち、偏角 $\phi_{\text{exp}} = \angle(\text{位相特性} P_a(f) / \text{位相特性} P_b(f))$ として算出される偏角 ϕ を用いて、傾き $g_{\text{exp}} = \tan(\phi_{\text{exp}})$ として定義できる。

[0042] 一方、伝達関数算出部36は、心臓からそれぞれ押圧カフ24aおよび24bが装着された2つの測定部位までの血管経路の伝達特性を示す2つの伝達関数 $G_a(f)$ および $G_b(f)$ を算出し、位相線傾き算出部(モデル)38へ出力する。より具体的には、伝達関数算出部36は、記憶部34に予め格納されている循環系モデルに基づいて、心臓を入力端とした全身についての脈波伝播モデル(伝達関数)を算出した上で、全身の脈波伝播モデルの中で2つの測定部位までの血管経路に対応する伝達関数 $G_a(f)$ および $G_b(f)$ を算出する。この際、伝達関数 $G_a(f)$ および $G_b(f)$ には、変数 k を含む形でヤング率が組込まれており、この変数 k には探索部40によって具体的な値が設定される。

[0043] 記憶部34は、被験者200が有する血管を複数の区間に分割してモデル化した循環系モデルを格納している。この循環系モデルは、各区間に対応付けて、各区間を代表する形状値が規定されている。このような形状値の一例として、本実施の形態では、各区間の血管径、血管長、血管壁の厚さなどが含まれる。なお、循環系モデル

については、後に詳述する。

[0044] 位相線傾き算出部(モデル)38は、伝達関数 $G_a(f)$ と伝達関数 $G_b(f)$ との間の位相差特性を算出し、算出した位相差特性を探索部40へ出力する。具体的には、位相線傾き算出部(モデル)38は、周波数領域における位相特性 $G_a(f)$ と位相特性 $G_b(f)$ との間の位相差である位相線の傾き $g(k)$ [deg/Hz]を、位相差特性として探索部40へ出力する。ここで、傾き $g(k)$ は、偏角 $\phi_{\text{model}} = \angle(\text{伝達関数 } G_a(f) / \text{伝達関数 } G_b(f))$ として算出される偏角 ϕ_{model} を用いて、傾き $g(k) = \tan(\phi_{\text{model}})$ として定義できる。

[0045] 探索部40は、位相線傾き算出部(実測)32によって算出される傾き g_{exp} に基づいて、位相線傾き算出部(モデル)38によって算出される傾き $g(k)$ をフィッティングすることにより、変数 k を決定する。すなわち、傾き $g(k)$ と傾き g_{exp} とが互いに略一致するまで、変数 k が初期値 k_0 から順次変更され、伝達関数算出部36および位相線傾き算出部(モデル)38における演算処理が繰返し実行される。このようにして、傾き $g(k)$ と傾き g_{exp} とが互いに略一致する変数 k_{opt} (最適解)が決定されると、探索部40は、決定した変数 k の値を評価部42へ出力する。この決定された変数 k の最適解が、被験者200の動脈硬化の度合いを示す指標となる。

[0046] 評価部42は、探索部40で決定された最適解 k_{opt} (または、最適解 k_{opt} を用いて換算されたヤング率)を予め定められた基準値と比較し、動脈硬化の度合いについての評価を、表示部4(図1)などに出力する。

[0047] 以下、このような主要機能の動作や構成について詳述する。

(物理モデル)

上述したように、伝達関数算出部36は、心臓を入力端(始点)とする血管経路の伝達特性を示す伝達関数を算出するが、この算出される伝達関数は、脈波が血管を伝播する力学的なモデルから解析的に算出される。本実施の形態では、血管の各区間を一次元線形分布定数モデル化して、伝達関数を算出する構成について例示する。

[0048] まず、血管を軸対象の微小変形する薄肉円管とし、内部の血液の流れを非粘性流体の層流とし、かつ反射波はないと仮定してモデル化すると、脈波速度 C と血管壁

のヤング率 E との関係は、Moens-Kortewegの式と呼ばれる(1)式で表される。なお、脈波速度 C_p は、心臓の拍動に伴う血圧変化が血管上を伝播する速度を意味する。

[0049] [数1]

$$C_p = \sqrt{\frac{Eh}{2r\rho}} \quad \dots (1)$$

但し、 h は管壁の厚さ、 r は管の内径、 ρ は血液の密度

[0050] この(1)式から、血管が硬く、内腔が細く、または血管壁が厚いほど脈波速度 C_p が増加することがわかる。

[0051] 図3は、血管内の血液の一次元流れモデルを示す図である。

一般に、血管に比べて血液の体積弾性率は十分高いので、血管を弾性円管とし、血液を非圧縮性流体として考えることができる。このような弾性管内における一次元流れの支配方程式は、以下のように導かれる。

[0052] 図3を参照して、一次元流れモデルの断面CS1-CS2間の検査体積50に関する質量の保存について考える。断面CS1の内腔の面積を $A(=\pi r_i^2)$ 、流体(血液)の密度を ρ 、圧力を p 、断面平均流速を U とし、断面CS1-CS2間にある分枝血管へ単位時間に漏れ出す流体の体積を単位長さおよび単位圧力あたり G とすると、質量保存則より(2)式が成り立つ。ここで、非圧縮性流体では密度 ρ は一定であるので(2)式は(3)式のように簡略化できる。

[0053] [数2]

$$\frac{\partial(\rho A)}{\partial t} + \frac{\partial(\rho A U)}{\partial x} + \rho p G = 0 \quad \dots (2)$$

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial(A U)}{\partial x} + p G = 0 \quad \dots (3)$$

[0054] 図4は、図3に示す検査体積50に働く力52および出入りする運動量54を示す図である。

[0055] 図4を参照して、検査体積50内における運動量54の単位時間当たりの変化は、流入する正味の運動量54と検査体積50に及ぼされる力52に等しいので、高次の微小

項を省略して(4)式が導かれる。

[0056] [数3]

$$\rho \frac{\partial(AU)}{\partial t} + \rho \frac{\partial(AU^2)}{\partial x} + \rho p G U + A \frac{\partial p}{\partial x} + 2\pi r_i \tau_w = 0 \quad \dots (4)$$

但し、 τ_w は壁面におけるせん断摩擦応力、 r_i は内腔の半径

[0057] (4)式を連続の式を用いて整理すると(5)式に示す運動方程式が得られる。

[0058] [数4]

$$\rho \frac{\partial U}{\partial t} + \rho U \frac{\partial U}{\partial x} + \frac{\partial p}{\partial x} + \frac{2\pi r_i \tau_w}{A} = 0 \quad \dots (5)$$

[0059] 次に、血管を一次元線形分布定数モデル化するために、(3)式および(5)式において非線形項を省略し、変数を圧力 p と体積流量 $q(=AU)$ に置き換えることにより、(6)式および(7)式が得られる。

[0060] [数5]

$$-\frac{\partial p}{\partial x} = Rq + L \frac{\partial q}{\partial t} \quad \dots (6)$$

$$-\frac{\partial q}{\partial x} = Gp + C \frac{\partial p}{\partial t} \quad \dots (7)$$

[0061] ここで、(6)式および(7)式の4個の係数の物理的な意味については、 R は血液が流れるときの粘性抵抗を示し、 L は流れが変化するとき急な変化を妨げようとする血液の慣性を示し、 G は血管外もしくは分岐管に流れ出す血液の流れ易さを示し、 C は圧力変化に応じて血管が伸縮する際に血管内に血液を蓄える能力を示す。

[0062] 図5は、血管を一次元線形分布定数モデル化した模式図である。図5(a)は、(6)式および(7)式と血管の物理モデルとを対応付ける図である。図5(b)は、図5(a)に示す物理モデルを電氣的な等価回路に置き換えた図である。

[0063] すなわち、(6)式および(7)式は、図5(a)に示すような物理モデルと対応付けることができる。さらに、(6)式および(7)式において、圧力 p を電圧 v に置き換え、流量 v を

電流 i に置き換えることで、図5(b)に示すような電氣的な等価回路(分布定数回路)とみなすことができる。ここで、 R は抵抗を示し、 L はインダクタンスを示し、 G はアドミタンスを示し、 C はキャパシタンスを示す。

[0064] ここで、(6)式についてみれば、血管系では運動方程式に対応する一方、電気系ではオームの法則に対応する。そして、血管系において、断面CS1と断面CS2との間の圧力勾配によって流体が加速される現象が、電気系において、インダクタンスの両端に印加される電位差が電流を引き起こす現象に対応することを意味している。

[0065] また、(7)式についてみれば、血管系では連続の式(質量保存則)に対応する一方、電気系では電荷の保存則に対応する。そして、血管系において、断面CS1から断面CS2へ進めない質量の滞留分が血管を押し広げて圧力の上昇を引き起こす現象が、キャパシタに溜まった電荷が電圧の上昇を引き起こす現象に対応することを意味している。

[0066] さらに、(6)式および(7)式において、 $p = P e^{j\omega t}$ とし、 $q = Q e^{j\omega t}$ とすると、それぞれ(8)式および(9)式に示す関係式が導出される。

[0067] [数6]

$$-\frac{\partial P}{\partial x} = (R + j\omega L)Q = Z_l Q \quad \dots (8)$$

$$-\frac{\partial Q}{\partial x} = (G + j\omega C)P = \frac{1}{Z_t} P \quad \dots (9)$$

但し、 ω は角振動数

[0068] 本明細書では、図5(b)および(8)式に示す $Z_l (= r + j\omega L)$ を「縦インピーダンス」と称し、図5(b)および(9)式に示す $Z_t (= (G + j\omega C)^{-1})$ を「横インピーダンス」と称す。(8)式および(9)式の一般解は、 $x=0$ における圧力の進行波の振幅値を P_f とし、後退波の振幅値を P_r として、それぞれ(10)式および(11)式となる。なお、角周波数 ω と周波数 f との間には、 $\omega = 2\pi f$ の関係が成立する。

[0069] [数7]

$$P = P_f e^{-\gamma x} + P_r e^{\gamma x} \quad \dots (10)$$

$$Q = \frac{1}{Z_0} (P_f e^{-\gamma x} - P_r e^{\gamma x}) \quad \dots (11)$$

但し、 γ は伝搬定数、 Z_0 は特性インピーダンス

[0070] また、伝播定数 γ は、減衰定数 β と位相速度 (脈波速度) C_p とを用いて、(12) 式のように表される。

[0071] [数8]

$$\gamma = \sqrt{\frac{Z_l}{Z_t}} = \beta + j \frac{\omega}{C_p} \quad \dots (12)$$

[0072] ここで、位相速度 C_p は脈波が単位時間に進む距離を示す量であり、減衰定数 β は脈波の振幅が単位距離を進むごとに $e^{-\beta}$ 倍になることを示す。また、特性インピーダンス Z_0 は(13) 式のように表せ、単位体積の脈波を進行方向へ進めるために必要な圧力を示す。

[0073] [数9]

$$Z_0 = \sqrt{Z_l Z_t} \quad \dots (13)$$

[0074] さらに、距離 l_{se} を隔てた二点での圧力 P_s 、 P_e と体積流量 Q_s 、 Q_e は、(14) 式の伝達行列で接続される。

[0075] [数10]

$$\begin{Bmatrix} P_s \\ Q_s \end{Bmatrix} = \begin{bmatrix} \cosh \gamma l_{se} & Z_0 \sinh \gamma l_{se} \\ \frac{1}{Z_0} \sinh \gamma l_{se} & \cosh \gamma l_{se} \end{bmatrix} \begin{Bmatrix} P_e \\ Q_e \end{Bmatrix} \quad \dots (14)$$

[0076] 本実施の形態では、(14) 式に示す伝達行列を血管の各区間に対応付けて算出するとともに、対象とする血管経路に応じて、各区間に対応する伝達行列を縦続接続することで、伝達関数が算出される。このとき、任意の境界より下流の条件はその境界での圧力 P_x と体積速度 Q_x との比である(15) 式のインピーダンス Z_x で表される。

[0077] [数11]

$$Z_x = \frac{P_x}{Q_x} \quad \dots (15)$$

[0078] また、進行波と後退波の振幅の比である反射率 S_p は、(16)式で表される。

[0079] [数12]

$$S_p = \frac{P_r}{P_f} = \frac{Z_x - Z_0}{Z_x + Z_0} = \frac{1 - \frac{Z_0}{Z_x}}{1 + \frac{Z_0}{Z_x}} \quad \dots (16)$$

[0080] (縦インピーダンスの算出)

縦インピーダンス Z_l は、流体の粘性抵抗と慣性の項とからなり、血管断面内の流速分布をモデル化することで求められる。

[0081] 本実施の形態では、ウマースリーモデル(Womersley model)に基づいて、縦インピーダンスを算出する。このウマースリーモデルは、ニュートン流体の円管内脈波流が十分に発達した状態での流速分布を表したものである。このウマースリーモデルに基づく縦インピーダンスは、第1種ベッセル関数 J_n を用いて(17)式で表せる。

[0082] [数13]

$$Z_l = \frac{j\omega \frac{\rho}{\pi r_i^2}}{1 - \frac{2J_1(\alpha\sqrt{-j})}{\alpha\sqrt{-j}J_0(\alpha\sqrt{-j})}} \quad \dots (17)$$

但し、 ρ は血液の密度、 r_i は管の内径、 μ は血液の粘性係数

$$\alpha = \sqrt{r_i^2 \rho \omega / \mu}$$

[0083] ここで、(17)式中の α は「ウマースリーのアルファ」と称され、脈波流の粘性項と慣性項の比を示す量であり、定常流におけるレイノルズ数に相当する。また、血液の密度 ρ は、代表的に $1.03 \times 10^3 [\text{kg}/\text{m}^3]$ とし、血液の粘性係数 μ は、代表的に $4 \times 10^{-3} [\text{Pa} \cdot \text{s}]$ とした。

[0084] なお、(17)式に示すウマースリーモデルに代えて、非粘性モデルを用いてもよい。このモデルは、血液を非粘性流体とし、断面内流速を一定とするものである。この非粘性モデルに基づく縦インピーダンスは、(18)式で表せる。

[0085] [数14]

$$Z_l = j\omega \frac{\rho}{A} \quad \dots (18)$$

[0086] さらに、上記のモデルに代えてポアゼイユモデルを用いてもよい。このモデルは、ニュートン流体の円管内定常流が十分に発達した状態での流速分布を表したものである。このポアゼイユモデルに基づく縦インピーダンスは、(19)式で表せる。

[0087] [数15]

$$Z_l = \frac{8\mu}{\pi r_i^4} + j\omega \frac{\rho}{\pi r_i^2} \quad \dots (19)$$

[0088] (横インピーダンスの算出)

横インピーダンスは、遺漏または分岐の項Gと、管のコンプライアンスの項Cとからなる。

[0089] 遺漏または分岐の項については、血管壁から周囲組織への遺漏も分岐もない場合には、 $G=0$ とする。これに対して、分岐がある場合には、分岐管のアドミタンスをGとする。

[0090] 次に、管のコンプライアンスの項については、厚肉円管をモデル化したコンプライアンスを用いることができる。外圧および軸方向ひずみ一定の条件における厚肉円管の軸対称微小変形のコンプライアンスは、(20)式で表される。

[0091] [数16]

$$C = \frac{dA}{dP} = \frac{2\pi r_i^2(1-\nu)}{E} \cdot \frac{r_i^2(1-2\nu) + r_o^2}{r_o^2 - r_i^2} \quad \dots (20)$$

但し、 E は管壁のヤング率、 ν は管壁のポアソン比、 r_i は管の内径、 r_o は管の外径

[0092] ここで、血管壁のポアソン比 ν は、代表的に0.5とした。

なお、(20)式に示す厚肉円管をモデル化したコンプライアンスに代えて、薄肉円管をモデル化したコンプライアンスを用いてもよい。外圧および軸方向ひずみ一定の条件における薄肉円管の軸対称微小変形のコンプライアンスは、(21)式で表される。

[0093] [数17]

$$C = \frac{dA}{dP} = \frac{2\pi r_i^3(1-\nu^2)}{Eh} \quad \dots (21)$$

但し、 h は管壁の厚さ

[0094] (循環系モデル)

この発明の実施の形態1に従う血管状態評価装置100で用いる循環系モデルは、生体を構成する血管を複数の区間に分割してモデル化したものである。このような循環系モデルの代表的なものとして、参考文献1「Avolio, A.P, Multi-branched Model of Human Arterial System, 1980, Med. & Biol. Engng. & Comp., 18,796」に記載されている、いわゆる「Avolioモデル」が知られており、本実施の形態においても、循環系モデルとして、このAvolioモデルを採用する。

[0095] 図6は、Avolioモデルの模式図である。

図6を参照して、Avolioモデルでは、全身の動脈を128の血管要素(区間)に分割し、各区間を代表する形状値を規定している。Avolioモデルの各区間に対応付けられた形状値の一部を付表に示す。このAvolioモデルは、形状値として、各区間に対応付けられた、長さ・半径・管壁の厚さ・ヤング率を含む。なお、Avolioモデル中のヤング率は一応の基準値であり、後述するフィッティング処理においては、この基準値に変数 k を乗じた値が用いられる。

[0096] この循環系モデルは、生体を構成するさまざまな血管を複数の区分に分類した上で、当該複数の区分の少なくとも1つの区分に属する血管をモデル化したものである。代表的に、血管は、その血管径の大きさに基づいて、血管径の大きいものから順に大動脈、中動脈(ϕ 3.2mm以上)、小動脈(ϕ 0.5mm以上)、細動脈(ϕ 0.03mm

m以上)、毛細血管などに区分される。そして、Avolioモデルは、これらの区分のうち、大動脈および中動脈に区分される血管についてモデル化したものである。

[0097] なお、血管の区分の方法については、血管径の大きさに限らず、別の指標に基づいて区分してもよい。

[0098] 伝達関数算出部36(図2)は、記憶部34(図2)に予め格納されているこのような循環系モデルを参照して、(17)式および(20)式に従って、各区間の縦インピーダンスおよび横インピーダンスを算出する。さらに、伝達関数算出部36は、算出した縦インピーダンスおよび横インピーダンスを用いて、(12)式、(13)式、(14)式に従って各区間の伝達行列を算出し、各区間の実際の接続関係に対応付けて、各伝達関数を縦続接続および／または並列接続することで、心臓を基準点とした全身についての脈波伝播モデル(伝達関数)を算出する。より具体的には、(14)式に示す2行×2列の伝達行列が、各区間の接続関係(連続、分岐、および終端など)に応じて、順次接続されていく。

[0099] そして、伝達関数算出部36は、算出された全身についての脈波伝播モデル(伝達関数)の中で、2つの測定部位までの血管経路に対応する伝達関数 $G_a(f)$ および $G_b(f)$ を算出する。また、終端部では、その反射率に応じて(15)式の制約が加えられる。

[0100] なお、心臓から吐出される圧力(圧力 P_s)および体積流量(体積流量 Q_s)は未知数となるが、本実施の形態では、伝達関数 $G_a(f)$ と伝達関数 $G_b(f)$ との間の位相差特性を算出すれば目的の値を得られるので、このような未知数が存在していても、互いにキャンセルできる。

[0101] (末梢部モデル)

このような、全身についての脈波伝播モデル(伝達関数)ならびに伝達関数 $G_a(f)$ および $G_b(f)$ の算出に際して、上述のAvolioモデルに末梢部モデルを加えることが好ましい。これは、Avolioモデルは、比較的太い血管(大動脈および中動脈)について厳密に形状値を与えている一方で、終端条件については末梢血管を模擬した一定の反射率を規定するにとどまっているからである。そのため、より高い評価精度を得るためには、Avolioモデルにおいてモデル化されていない血管(小動脈、細動脈

、毛細血管)を考慮することが好ましい。このようなAvolioモデルにおいてモデル化されていない血管をモデル化したモデル(以下、「末梢部モデル」と称す)を、Avolioモデルから算出される伝達行列に付加した上で、全身についての脈波伝播モデル(伝達関数)などを算出する構成について説明する。

[0102] このような末梢部モデルは、末梢血管の形状値と、当該末梢血管の上流側に接続されている区間の形状値との間の形状差を利用して算出する。本実施例では、形状差として、代表的に各血管の総断面積の差を用いる。

[0103] 図7は、末梢部モデルの模式図である。

図7を参照して、各血管(動脈)が循環系全体で有する総断面積は、分岐を経て下流の細い血管へ向かうにつれて増加する。特に、中動脈から細動脈までの分岐に伴う血管総断面積増加率は、参考文献2「William F.Ganong, Review of Medical Physiology 15ed.」によれば、20倍程度と報告されている。

[0104] そこで、本実施の形態では、小動脈および細動脈を末梢部モデルの対象とする。そして、一例として、分岐に伴う血管総断面積増加率は、中動脈から小動脈の過程で4倍とし、小動脈から細動脈の過程で5倍であるとし、小動脈および細動脈の長さはそれぞれ10cmおよび5cmとする。また、小動脈および細動脈の血管径については、参考文献2に記載の一般的な値を採用し、それぞれの血管壁の厚さは、上流に接続されている中動脈の血管径と血管壁の厚さとの比に従って決定する。さらに、小動脈および細動脈のヤング率については、上流に接続されている中動脈のヤング率と同じ値を採用する。

[0105] たとえば、橈骨動脈(図6に示すAvolioモデルの区間番号88または93)と、それに付加すべき末梢部モデルの形状値を以下の表に示す。

[0106] [表1]

	中動脈	小動脈	細動脈
血管内径 (mm)	3.2	0.50	0.030
血管外径 (mm)	4.1	0.63	0.038
血管長さ(mm)	117	100	50
ヤング率(MPa)	0.8	0.8	0.8
総断面積比	1	4	20
ベッセル数	1	164	1389

[0107] (末梢部モデルの終端条件)

上述した末梢部モデルにおける細動脈の終端条件は、以下に説明するように任意に設定できる。これは、末梢血管によって構成される中動脈終端での反射率(以下、末梢反射率と称する)が細動脈の終端条件に依存しないためである。そこで、本実施の形態では、末梢部モデルにおける終端を無反射条件の下で、全身についての脈波伝播モデル(伝達関数)などを算出する。

[0108] 図8は、表1に示す形状値を用いて、図7に示す細動脈終端での反射率 S_T を変化させた場合の末梢反射率の変化を示す図である。

[0109] 図8(a)は、反射率 $S_T=0$ (無反射)の場合を示し、図8(b)は、反射率 $S_T=1$ (閉鎖端)の場合を示し、図8(c)は、反射率 $S_T=-1$ (開放端)の場合を示す。

[0110] 図8(a)～図8(c)を参照して、細動脈終端での反射率 S_T にかかわらず、振幅特性および周波数特性のいずれについても、略同一の挙動を示していることが分かる。すなわち、細動脈の終端条件は末梢反射率に寄与していないといえる。

[0111] この現象を物理的に解釈できるように、各動脈内における脈波の伝播性状についても説明する。

[0112] 図9は、中動脈・小動脈・細動脈を伝播する脈波の減衰定数を数値計算によって求めた結果を示す図である。

[0113] 図9を参照して、脈波が伝播する血管の管径が小さくなるにつれて、減衰定数が指数的に大きくなっていることが分かる。これは、細い管内では、脈波(流体)の管壁摩擦抵抗の影響が大きくなるためであると考えられる。すなわち、細動脈終端に到達する脈波の振幅は、中動脈を伝播する脈波の振幅に比較して極めて小さくなっており、細動脈終端からの反射波は十分に減衰していると考えられることができる。

[0114] 図10は、図7に示す中動脈の始端(座標 x)から所定の周波数で加振(加圧)した場合の血管内圧力分布を示す図である。なお、図10の座標系は、図7に示す中動脈の始端を原点($x=0$)とし、下流方向を x の正方向としたものである。

[0115] 図10には、加振周波数 f を1Hz, 5Hz, 10Hz, 20Hzの4種類とした場合の結果を示す。図10から分かるように、いずれの加振周波数においても細動脈内部を伝播する脈波はその終端付近において十分に減衰している。これは、上述したように、細動脈内における脈波の距離減衰が大きいためである。

[0116] したがって、細動脈の終端にどのような境界条件を設けても、細動脈の終端からの反射波が上流の循環系に影響を及ぼすことはないと考えられる。すなわち、末梢反射率は、末梢部モデルにおける終端の境界条件に依存することなく、末梢血管の形状値のみによって決定される。

[0117] (位相差特性)

図11は、一様な管路における脈波伝播の様子を示す模式図である。

[0118] 図11を参照して、反射波が存在せず、脈波速度 C_p が(1)式で与えられる周波数に依存しない定数であるとする。すると、測定部位 M_{pa} の測定部位 M_{pb} に対する脈波の位相遅れ ϕ は(22)式で表される。

[0119] [数18]

$$\phi = -360 \times \frac{\Delta L}{\lambda} \quad \dots (22)$$

但し、 L は測定点間の経路差

[0120] (22)式を脈波速度 C_p および周波数 f を用いて書き直せば、(23)式が得られる。

[0121] [数19]

$$\phi = -360 \times \frac{\Delta L}{C_p} f \quad \dots (23)$$

[0122] (22)式より、測定部位 M_{pa} —測定部位 M_{pb} 間の位相線図(位相差特性)は、周波数 f の一次関数となり、その勾配は脈波速度 C_p に応じた値になることが分かる。さらに、(1)式および(23)式を用いて(24)式が得られる。

[0123] [数20]

$$\phi = -360 \times \sqrt{\frac{2r\rho\Delta L^2}{Eh}} f \quad \dots (24)$$

[0124] (24)式より、血管壁のヤング率Eが大きくなるほど位相線図の勾配が緩やかになることが分かる。

[0125] (フィッティング)

再度、図2を参照して、上述したように2つの測定部位間の位相差特性は周波数fについての一次関数となるので、探索部40は、この一次関数の傾きが実測値と一致するように、モデルをフィッティングする。

[0126] より具体的には、伝達関数算出部36は、Avolioモデル中の各区間のヤング率 E_n ($n=1\sim 128$)に変数kを乗じて得られる、仮のヤング率 $k \cdot E_n$ を用いて伝達関数 $G_a(f)$ および $G_b(f)$ を算出する。そして、探索部40は、位相線傾き算出部(実測)32が算出する位相線の傾き g_{exp} と、位相線傾き算出部(モデル)38が算出する位相線の傾き $g(k)$ との偏差 $\Delta (= |g_{\text{exp}} - g(k)|)$ が最小化するように、変数kを最適化する。この最適化処理は、代表的に数理計画法(たとえば、最小二乗法)を用いて行なわれるが、数理計画法については公知であるので、詳細な説明は行なわない。

[0127] (実測の位相差特性の算出)

以下では、本実施の形態に従う血管状態評価装置100を用いて、2人の被験者200aおよび200bについて、実際に測定を行なった結果を示す。

[0128] 図12は、被験者200a、200bの上腕および足関節に押圧カフを装着して測定した圧力の時間波形を示す図である。なお、測定信号 $P_a(t)$ が足関節における圧力を示し、測定信号 $P_b(t)$ が上腕における圧力を示す。

[0129] 図13は、図12に示す上腕の圧力波形と足関節の圧力波形との間のコヒーレンスを示す図である。

[0130] 図12(a)および図13(a)は、被験者200aの測定結果を示し、図12(b)および図13(b)は、被験者200bの測定結果を示す。

[0131] ここで、コヒーレンスとは、波形間の周波数領域での相関性を示す指標であり、コヒ

ーレンスが大きいほど(1に近いほど)両波形の相関性が高いことになる。なお、図13に示すコヒーレンスは、(25)式に従って算出した。

[0132] [数21]

$$C_{b_a}(\omega) = \frac{|X_{b_a}(\omega)|^2}{X_{b_b}(\omega)X_{a_a}(\omega)} \quad \dots (25)$$

但し、 $X_{b_b}(\omega)$ は $P_b(t)$ のパワースペクトル

$X_{a_a}(\omega)$ は $P_a(t)$ のパワースペクトル

$X_{b_a}(\omega)$ は $P_b(t)$ と $P_a(t)$ のクロススペクトル

[0133] 図13(a)および図13(b)に示すように、特定の周波数においてコヒーレンスが低くなっていることが分かる。このようなコヒーレンス低下の力学的な要因としては、様々なものが考えられるが、代表的に、人体が有する非線形性や、測定部位での圧力が特定の周波数において節になってしまうことなどが影響していると考えられる。また、被験者の姿勢や測定中のわずかな動きといった人為的な要因によってもコヒーレンスが低下することも考えられる。

[0134] このようなコヒーレンスの低いデータは、解析上の誤差を拡大してしまう恐れがあるため、測定信号 $P_a(t)$ と測定信号 $P_b(t)$ との間のコヒーレンスが予め定められたしきい値(たとえば、0.7)より小さいデータを排除することが望ましい。そのため、位相線傾き算出部(実測)32(図2)は、測定信号 $P_a(t)$ と測定信号 $P_b(t)$ との間のコヒーレンスが予め定められたしきい値より高い周波数成分のみを用いて、位相線の傾き g_{exp} を算出する。

[0135] 図14は、図12に示す測定信号 $P_a(t)$ と測定信号 $P_b(t)$ との間の各周波数成分についての位相差をプロットした位相線図である。図14(a)は、図12(a)に対応する位相線図を示し、図14(b)は、図12(b)に対応する位相線図を示す。なお、図14(a)および図14(b)では、コヒーレンスが「0.7」より低いデータを排除している。

[0136] 図14(a)および図14(b)を参照して、それぞれの位相線図は、 $\pm 180^\circ$ を境界として不連続点を有している。これは、所定の周波数以上の周波数成分において、1周期(360°)以上の位相差が生じていることを意味する。そこで、位相線傾き算出部(

実測)32(図2)は、このような位相線図の不連続点に対して、1または2以上の周期に相当する単位($n \times 360^\circ$)で補正を行なった上で、実測の位相差特性を算出する。

[0137] 図15および図16は、位相線傾き算出部(実測)32が実施する位相線図の補正処理を説明するための模式図である。

[0138] 図15(a)を参照して、測定信号 $P_a(t)$ を周波数変換して得られる位相特性 $P_a(f)$ と、測定信号 $P_b(t)$ を周波数変換して得られる位相特性 $P_b(f)$ とを比較し、周波数 f_i に対応する位相差 A_i を位相線図上にプロットする。なお、周波数 f_i は、低周波側から数えて i 番目の周波数成分である。そして、位相線図上にプロットされる位相差 A_i のうち、不連続点が存在しない範囲の n 個の位相差 $\{A_1, A_2, \dots, A_n\}$ を用いて、初期回帰直線 l_0 を算出する(図15(b))。

[0139] 次に、 $n+1$ 番目の位相差 A_{n+1} と、初期回帰直線 l_0 の周波数 f_{n+1} に対応する位相とが比較される。図15(c)に示すように、両者の偏差 $\Delta \phi(0, i+1)$ が 180° 未満であれば、初期基準回帰 l_0 の算出に用いた n 個の位相差 $\{A_1, A_2, \dots, A_n\}$ に $n+1$ 番目の位相差 A_{n+1} を加えた位相差群 $\{A_1, A_2, \dots, A_n, A_{n+1}\}$ を用いて、回帰直線 l_1 を算出する(図15(d))。

[0140] 一方、図16(c)に示すように、両者の偏差 $\Delta \phi(0, i+1)$ が 180° 以上であれば、不連続点があると判断される。そして、初期回帰直線 l_0 に対する偏差が 180° 未満となるように、位相差 A_{n+1} に $360^\circ \times m$ (m は、1以上の整数)を減算して、位相差 A_{n+1} を位相差 $\#A_{n+1}$ に遷移させる。すなわち、測定されたデータが有する見かけ上の誤差を補正する。

[0141] そして、初期基準回帰 l_0 の算出に用いた n 個の位相差 $\{A_1, A_2, \dots, A_n\}$ に、この補正された位相差 $\#A_{n+1}$ を加えた位相差群 $\{A_1, A_2, \dots, A_n, \#A_{n+1}\}$ を用いて、回帰直線 l_1 を算出する(図16(d))。

[0142] 以下、同様にして、すべての位相差 A_i について、プロットおよび回帰直線の更新が繰返される。

[0143] 図17は、図14に示す位相線図を補正して連続化した結果を示す図である。図17(a)は、図14(a)に対応する位相線図を示し、図17(b)は、図14(b)に対応する位相

線図を示す。

[0144] 図17(a)および図17(b)を参照して、上述の方法によって、各位相差が補正されて位相線図が連続化されていることが分かる。また、図17(a)および図17(b)には、プロットした位相データの回帰直線についてもそれぞれ示されており、これらの回帰直線の傾きが図2に示す傾き g_{exp} に相当する。

[0145] (フローチャート)

図18は、この発明の実施の形態1に従う血管状態評価装置100において実行される処理の手順を示すフローチャートである。図18のフローチャートに示される各処理は、制御部2のCPU10がROM12に予め格納されているプログラムを読み出し、RAM13上に展開して各コマンドを実行することで、図2に示す各機能を実現する。

[0146] 図18を参照して、ユーザによる操作部6などの操作に応答して、CPU10は、測定部20a, 20bに対して測定指令を与え、測定部20a, 20bが被験者200の所定の測定部位における生体信号の測定を開始する(ステップS100)。

[0147] 次に、CPU10は、測定部20a, 20bで測定される時間波形である測定信号 $P_a(t)$, $P_b(t)$ を周波数領域の位相特性 $P_a(f)$, $P_b(f)$ に変換する(ステップS102)。そして、CPU10は、位相特性 $P_a(f)$ と位相特性 $P_b(f)$ との間の各周波数成分についての位相差に基づいて、実測の位相差特性(傾き g_{exp})を算出する(ステップS104)。

[0148] また、CPU10は、変数 k を初期値 k_0 に設定する(ステップS106)。そして、ROM12などに格納されている循環系モデルを参照して、心臓からそれぞれ押圧カフ24a, 24bが装着された2つの測定部位までの血管経路の伝達特性を示す2つの伝達関数を算出する(ステップS108)。この伝達関数の算出に際して、各区間のヤング率は、循環系モデル中の規定された基準のヤング率に変数 k を乗じた値が用いられる。さらに、CPU10は、ステップS106で算出した2つの伝達関数の間の位相差特性(傾き $g(k)$)を算出する(ステップS110)。

[0149] その後、CPU10は、ステップS104において算出された実測の位相差特性(傾き g_{exp})と、ステップS110において算出された伝達関数の間の位相差特性(傾き $g(k)$)との偏差 $\Delta (= |g_{\text{exp}} - g(k)|)$ を算出する(ステップS112)。そして、CPU10は、偏差 Δ が予め定められた収束条件を満足しているか否かを判断する(ステップS114)。

この収束条件としては、代表的に、偏差 Δ が予め定められたしきい値より小さいか否かが判断される。

[0150] 偏差 Δ が予め定められた収束条件を満足していなければ(ステップS114においてNO)、CPU10は、偏差 Δ を小さくする方向に、変数 k を所定値だけ増減させる(ステップS116)。そして、ステップS108以降の処理を再度実行する。

[0151] 一方、偏差 Δ が予め定められた収束条件を満足していれば(ステップS114においてYES)、CPU10は、当該時点の変数 k の値を最適解 k_{opt} として決定する(ステップS118)。そして、CPU10は、決定した最適解 k_{opt} 、最適解 k_{opt} を用いて換算されたヤング率、最適解 k_{opt} の評価結果などを、表示部4へ出力する(ステップS120)。そして、評価処理は終了する。

[0152] なお、上述の説明においては、心臓を入力端とした全身についての脈波伝播モデル(伝達関数)、末梢部モデル、および伝達関数 $G_a(f)$ 、 $G_b(f)$ を算出する方法について詳述したが、このようなモデルや伝達関数を必ずしも評価処理毎に算出する必要はない。すなわち、評価処理前に算出したモデルや伝達関数を記憶部34に予め格納しておいてもよい。

[0153] この発明の実施の形態1によれば、実測の測定信号の周波数特性を反映した弾力度変数 k の最適解を得ることができる。これにより、周波数特性を考慮した上で、血管の状態(動脈硬化の度合い)をより高い精度で評価することができる。

[0154] [実施の形態2]

上述のこの発明の実施の形態1では、血管の弾力度合いを示す弾力度変数を算出する構成について例示したが、従来から実用化されている脈波速度法と同様の評価基準を用いることができるように、脈波速度を算出することも有効である。そのため、この発明の実施の形態2では、予め定められた2点間の脈波速度を算出する構成について説明する。

[0155] この発明の実施の形態2に従う血管状態評価装置100#の構成は、制御部2#で実行される処理を除いて、図1に示すこの発明の実施の形態1に従う血管状態評価装置100と同様であるので、詳細な説明は繰返さない。

[0156] 図19は、この発明の実施の形態2に従う血管状態評価装置100#の制御部2#で

実行される機能を模式的に示す機能ブロック図である。

[0157] 図19を参照して、制御部2#は、図2に示すこの発明の実施の形態1に従う制御部2で実行される機能において、評価部42に代えて、脈波速度モデル算出部44と、平均脈波速度算出部46と、評価部48とを設けたものである。その他の機能については、図2と同様であるので、詳細な説明は繰返さない。

[0158] 脈波速度モデル算出部44は、探索部40によってフィッティングされた最適解 k_{opt} に基づいて、予め定められた2点間を伝播する脈波速度を算出するための数学的なモデルを算出する。ここで、2点間を伝播する脈波速度とは、2つの測定部位間において空間的に平均化した脈波速度を意味する。すなわち、上述した循環系モデルの各区間の脈波速度は、管径および管長に応じて変化するため、2つの測定部位間の伝播経路の形状に応じて、脈波速度は増速したり減速したりする。そこで、従来の脈波速度法との整合性をとるために、以下に示すような空間的な平均化処理を行なって、測定部位間の脈波速度(以下、「平均脈波速度」とも称す)を算出する。脈波速度モデル算出部44は、このような平均化処理を含んだモデルを算出する。

[0159] 平均脈波速度算出部46は、脈波速度モデル算出部44で算出された数学モデルに基づいて演算を行ない、平均脈波速度 C_{ave} を算出する。

[0160] 評価部48は、平均脈波速度算出部46で算出された平均脈波速度 C_{ave} を予め定められた基準値と比較し、動脈硬化の度合いについての評価を、表示部4(図1)などに出力する。

[0161] (平均脈波速度の算出)

記憶部34に予め格納されている循環系モデル、および探索部40によってフィッティングされた最適解 k_{opt} に基づいて、2つの測定部位間の伝播経路における血管の形状値は既知であるものとする。

[0162] 図20は、2つの測定部位MpA, MpBの間の経路を模式的に示す管路モデルの図である。

[0163] 図20を参照して、2つの測定部位MpA, MpBの間の経路に、 n 個の要素管路(区間)が直列的に接続されているとする。区間 i についての区間長を L_i とし、脈波速度を C_i とし、脈波の伝播に要する時間を t_i とすれば、測定部位MpA—MpB間の平均脈

波速度は、(26)式で与えられる。

[0164] [数22]

$$C_p = \frac{\sum_{i=1}^n L_i}{\sum_{i=1}^n t_i} \quad \dots (26)$$

[0165] ここで、 $t_i = L_i / C_i$ であることを用いれば、(26)式は(27)式のように表される。

[0166] [数23]

$$C_p = \frac{\sum_{i=1}^n L_i}{\sum_{i=1}^n \left(\frac{L_i}{C_i} \right)} \quad \dots (27)$$

[0167] なお、各区間の脈波速度 C_i は、(12)式を用いて、(28)式のように表される。

[0168] [数24]

$$C_i = \frac{\omega}{\text{Im}(\gamma_i)} \quad \dots (28)$$

但し、 r_i は区間 i における伝搬定数

[0169] このように、各区間の脈波速度を厳密に評価することで、測定部位間の平均脈波速度について周波数特性を反映した上で正確に算出することができる。さらに、各区間の脈波速度が経路によって異なる場合においても、測定部位間の平均的な脈波速度として有意な値を保証することができる。

[0170] (評価例)

図21は、図12に示す被験者200a, 200bから実測した測定信号 $P_a(t)$, $P_b(t)$ に基づいて、平均脈波速度を算出した結果を示す図である。図21(a)は、被験者200aの算出結果を示し、図21(b)は、被験者200bの算出結果を示す。

[0171] 図21(a)および図21(b)を参照して、被験者200aおよび200bのそれぞれについて、平均脈波速度が周波数特性を反映した上で同定されていることが分かる。なお、

被験者200aおよび200bの算出結果を比較すると、被験者200bの脈波速度がより大きく、相対的に動脈硬化が進行していることを示している。

[0172] 図22は、この発明の実施の形態2に従う血管状態評価方法による算出結果を従来の脈波速度法(baPWV法)によって得られた測定結果と比較した図である。なお、図22は、23名の被験者を対象とした結果を示す。また、上述したように、各区間の脈波速度 C_i は周波数依存性を有しているため、各測定体の拍動周期に対応した周波数に対応する脈波速度 C_i および平均脈波速度 C_{ave} を採用した。

[0173] 図22を参照して、この発明の実施の形態2に従う血管状態評価方法による算出結果と、従来の脈波速度法によって得られた測定結果との間の相関係数は0.93となった。この結果から、本実施の形態に従う血管状態評価方法は、従来の脈波速度法による測定結果と比較的高い相関を有しており、脈波速度法によって蓄積された評価基準と同様の評価基準を用いて、動脈硬化の度合いを評価することができる。

[0174] (フローチャート)

図23は、本実施の形態2に従う血管状態評価装置100#において実行される処理の手順を示すフローチャートである。図23のフローチャートに示される各処理は、制御部2#のCPU10がROM12に予め格納されているプログラムを読み出し、RAM13上に展開して各コマンドを実行することで、図19に示す各機能を実現する。

[0175] 図23を参照して、まず、CPU10は、図18に示すステップS100～ステップS118と同様の処理を実行する。なお、これらの処理は、図18と同様であるので、詳細な説明は繰返さない。

[0176] そして、CPU10は、ステップS118において決定した最適解 k_{opt} と、ROM12などに格納されている循環系モデルの形状値とに基づいて、予め定められた2つの測定部位間の脈波速度モデルを算出する(ステップS202)。さらに、CPU10は、算出した脈波速度モデルに従って、平均脈波速度を算出する(ステップS204)。

[0177] さらに、CPU10は、ステップS204で算出した平均脈波速度の評価結果などを、表示部4へ出力する(ステップS206)。そして、評価処理は終了する。

[0178] この発明の実施の形態2によれば、実測の測定信号の周波数特性を反映した平均脈波速度を高い精度で算出できる。この平均脈波速度は、従来の脈波速度法を用

いて測定した結果とも比較的高い相関値をもつので、従来から蓄積されてきた脈波速度法における評価基準を用いて、血管の状態を判定することもできる。

[0179] [その他の形態]

さらに、本実施の形態に従う血管状態評価装置における評価方法を実現させるためのプログラムを提供することもできる。このようなプログラムは、コンピュータに付属するフレキシブルディスク、CD-ROM (Compact Disk-Read Only Memory)、ROM、RAMおよびメモ리카ードなどのコンピュータ読取り可能な記録媒体に記録させた上、プログラム製品として提供することもできる。あるいは、コンピュータに内蔵するハードディスクなどの記録媒体にて記録させて、プログラムとして提供することもできる。また、ネットワークを介したダウンロードによって、プログラムとして提供することもできる。

[0180] なお、本発明にかかるプログラムは、コンピュータのオペレーションシステム(OS)の一部として提供されるプログラムモジュールのうち、必要なモジュールを所定の配列で所定のタイミングで呼出して処理を実行させるものであってもよい。その場合、プログラム自体には上記モジュールが含まれずOSと協働して処理が実行される。このようなモジュールを含まないプログラムも、本発明にかかるプログラムに含まれ得る。

[0181] また、本発明にかかるプログラムは、たとえば通常の血圧測定を実行するためのプログラムといった他のプログラムの一部に組込まれて提供されるものであってもよい。その場合にも、プログラム自体には当該他のプログラムに含まれるモジュールが含まれず、他のプログラムと協働して処理が実行される。このような他のプログラムに組込まれたプログラムも、本発明にかかるプログラムに含まれ得る。

[0182] 提供されるプログラム製品は、ハードディスクなどのプログラム格納部にインストールされて実行される。なお、プログラム製品は、プログラム自体と、プログラムが記録された記録媒体とを含む。

[0183] 今回開示された実施の形態はすべての点で例示であって制限的なものではないと考えられるべきである。本発明の範囲は、上記した説明ではなく、請求の範囲によって示され、請求の範囲と均等の意味および範囲内でのすべての変更が含まれることが意図される。

[0184] (付表)

Avolioモデルの主要な形状値を以下の付表に示す。

[0185] [表2]

区間番号	区間名	長さ (mm)	半径 (mm)	壁厚 (mm)	ヤング率 (MPa)
1	上行大動脈 (Ascending aorta)	40	14.5	1.63	0.4
2	大動脈弓 (Aortic arch)	20	11.2	1.32	0.4
3	左鎖骨下動脈 (Left subclavian artery)	34	4.2	0.67	0.4
4	総頸動脈 (Common carotid)	89	3.7	0.63	0.4
5	大動脈弓 (Aortic arch)	39	10.7	1.27	0.4
6	腕頭動脈 (Brachiocephalic artery)	34	6.2	0.86	0.4
7	内乳房 (Internal mammary)	150	1	0.3	0.8
8	鎖骨下動脈 (Subclavian artery)	68	4	0.66	0.4
9	脊柱動脈 (Vertebral artery)	148	1.9	0.45	0.8
10	総頸動脈 (Common carotid)	89	3.7	0.63	0.4
11	胸動脈 (Thoracic aorta)	52	10	1.2	0.4
12	総頸動脈 (Common carotid)	89	3.7	0.63	0.4
13	脊柱動脈 (Vertebral artery)	148	1.9	0.45	0.8
14	鎖骨下動脈 (Subclavian artery)	68	4	0.66	0.4
15	内乳房 (Internal mammary)	150	1	0.3	0.8
16	肋頸動脈 (Costo-cervical artery)	50	1	0.3	0.8
17	脇窩動脈 (Axillary artery)	61	3.6	0.62	0.4
18	肩甲上 (Suprascapular)	100	2	0.52	0.8
19	甲状腺 (Thyrocervical)	50	1	0.3	0.8
20	総頸動脈 (Common carotid)	31	3.7	0.63	0.4
21	胸動脈 (Thoracic aorta)	52	9.5	1.16	0.4
22	総頸動脈 (Common carotid)	89	3.7	0.63	0.4

区間番号	区間名	長さ (mm)	半径 (mm)	壁厚 (mm)	ヤング率 (MPa)
23	甲状腺 (Thyrocervical)	50	1	0.3	0.8
24	肩甲上 (Suprascapular)	100	2	0.52	0.8
25	脇窩動脈 (Axillary artery)	61	3.6	0.62	0.4
26	肋頸動脈 (Costo-cervical artery)	50	1	0.3	0.8
27	胸肩峰 (Thoraco-acromial)	30	1.5	0.35	1.6
28	脇窩動脈 (Axillary artery)	56	3.1	0.57	0.4
29	回旋肩甲骨 (Circumflex scapular)	50	1	0.3	1.6
30	肩甲骨下 (Subscapular)	80	1.5	0.35	1.6
31	頸動脈 (Carotid)	59	1.8	0.45	0.8
32	外頸動脈 (External carotid)	118	1.5	0.42	0.8
33	上甲状腺動脈 (Superior thyroid artery)	40	0.7	0.2	0.8
34	胸動脈 (Thoracic aorta)	52	9.5	1.16	0.4
35	上甲状腺動脈 (Superior thyroid artery)	40	0.7	0.2	0.8
36	外頸動脈 (External carotid)	118	1.5	0.42	0.8
37	頸動脈 (Carotid)	59	1.8	0.45	0.8
38	肩甲骨下 (Subscapular)	80	1.5	0.35	1.6
39	回旋肩甲骨 (Circumflex scapular)	50	1	0.3	1.6
40	脇窩動脈 (Axillary artery)	56	3.1	0.57	0.4
41	胸肩峰 (Thoraco-acromial)	30	1.5	0.35	1.6
42	上腕動脈 (Brachial artery)	63	2.8	0.55	0.4
43	下動脈 (Lingual artery)	30	1	0.3	0.8
44	内頸動脈 (Internal carotid)	59	1.3	0.39	0.8

[0187] [表4]

区間番号	区間名	長さ (mm)	半径 (mm)	壁厚 (mm)	ヤング率 (MPa)
45	顔面動脈 (Facial artery)	40	1	0.3	1.6
46	中大脳 (Middle cerebral)	30	0.5	0.2	1.6
47	大脳動脈 (Cerebral artery)	59	0.8	0.26	1.6
48	目動脈 (Ophthalmic artery)	30	0.7	0.2	1.6
49	腹腔動脈 (Coeliac artery)	10	3.9	0.64	0.4
50	腹動脈 (Abdominal aorta)	53	9.5	1.08	0.4
51	目動脈 (Ophthalmic artery)	30	0.7	0.2	1.6
52	大脳動脈 (Cerebral artery)	59	0.8	0.26	1.6
53	中大脳 (Middle cerebral)	30	0.6	0.2	1.6
54	顔面動脈 (Facial artery)	40	1	0.3	1.6
55	内頸動脈 (Internal carotid)	59	1.3	0.39	0.8
56	舌動脈 (Lingual artery)	30	1	0.3	0.8
57	上腕動脈 (Brachial artery)	63	2.8	0.55	0.4
58	上腕深動脈 (Profunda brachi)	150	1.5	0.35	0.8
59	上腕動脈 (Brachial artery)	63	2.6	0.53	0.4
60	内頸動脈 (Internal carotid)	59	0.8	0.26	1.6
61	胃動脈 (Gastric artery)	71	1.8	0.45	0.4
62	脾動脈 (Splenic artery)	63	2.8	0.54	0.4
63	肝動脈 (Hepatic artery)	66	2.2	0.49	0.4
64	腎動脈 (Renal artery)	32	2.6	0.53	0.4
65	腹動脈 (Abdominal aorta)	53	5.7	0.8	0.4
66	上腸間膜動脈 (Superior mesenteric)	59	4.3	0.69	0.4

区間番号	区間名	長さ (mm)	半径 (mm)	壁厚 (mm)	ヤング率 (MPa)
67	胃動脈 (Gastric artery)	32	2.6	0.53	0.4
68	内頸動脈 (Internal carotid)	59	0.8	0.26	1.6
69	上腕動脈 (Brachial artery)	63	2.6	0.53	0.4
70	上腕深動脈 (Profunda brachi)	150	1.5	0.35	0.8
71	上腕動脈 (Brachial artery)	63	2.5	0.52	0.4
72	上尺側側副動脈 (Superior ulnar collateral)	50	0.7	0.2	1.6
73	浅側頭動脈 (Superficial temporal)	40	0.6	0.2	1.6
74	上顎骨動脈 (Maxillary artery)	50	0.7	0.2	1.6
75	腹動脈 (Abdominal aorta)	53	5.7	0.8	0.4
76	上顎骨動脈 (Maxillary artery)	50	0.7	0.2	1.6
77	浅側頭動脈 (Superficial temporal)	40	0.6	0.2	1.6
78	上尺側側副動脈 (Superior ulnar collateral)	50	0.7	0.2	1.6
79	上腕動脈 (Brachial artery)	63	2.5	0.52	0.4
80	下尺側側副動脈 (Inferior ulnar collateral)	50	0.6	0.2	1.6
81	上腕動脈 (Brachial artery)	46	2.4	0.5	0.4
82	総腸骨動脈 (Common iliac)	58	5.2	0.76	0.4
83	下腸間膜動脈 (Inferior mesenteric)	50	1.6	0.43	0.4
84	総腸骨動脈 (Common iliac)	58	5.2	0.76	0.4
85	上腕動脈 (Brachial artery)	46	2.4	0.5	0.4
86	下尺側側副動脈 (Inferior ulnar collateral)	50	0.6	0.2	1.6
87	尺骨動脈 (Ulnar artery)	67	2.1	0.49	0.8
88	橈骨動脈 (Radial artery)	117	1.6	0.43	0.8

[0189] [表6]

区間番号	区間名	長さ (mm)	半径 (mm)	壁厚 (mm)	ヤング率 (MPa)
89	外腸骨動脈 (External iliac)	83	2.9	0.55	0.4
90	内腸骨動脈 (Internal iliac)	50	2	0.4	1.6
91	内腸骨動脈 (Internal iliac)	50	2	0.4	1.6
92	外腸骨動脈 (External iliac)	83	2.9	0.55	0.4
93	橈骨動脈 (Radial artery)	117	1.6	0.43	0.8
94	尺骨動脈 (Ulnar artery)	67	2.1	0.49	0.8
95	尺骨動脈 (Ulnar artery)	85	1.9	0.462	0.8
96	骨間動脈 (Interossea artery)	79	0.9	0.28	1.6
97	橈骨動脈 (Radial artery)	117	1.6	0.43	0.8
98	外腸骨動脈 (External iliac)	61	2.7	0.53	0.4
99	外腸骨動脈 (External iliac)	61	2.7	0.53	0.4
100	橈骨動脈 (Radial artery)	117	1.6	0.43	0.8
101	骨間動脈 (Interossea artery)	79	0.9	0.28	1.6
102	尺骨動脈 (Ulnar artery)	85	1.9	0.462	0.8
103	尺骨動脈 (Ulnar artery)	85	1.9	0.46	0.8
104	大腿動脈 (Femoral artery)	127	2.4	0.5	0.8
105	深動脈 (Profundis artery)	126	2.3	0.49	1.6
106	深動脈 (Profundis artery)	126	2.3	0.49	1.6
107	大腿動脈 (Femoral artery)	127	2.4	0.5	0.8
108	尺骨動脈 (Ulnar artery)	85	1.9	0.46	0.8
109	大腿動脈 (Femoral artery)	127	2.4	0.5	0.8
110	大腿動脈 (Femoral artery)	127	2.4	0.5	0.8

区間番号	区間名	長さ (mm)	半径 (mm)	壁厚 (mm)	ヤング率 (MPa)
111	膝窩動脈 (Popliteal artery)	94	2	0.47	0.8
112	膝窩動脈 (Popliteal artery)	94	2	0.47	0.8
113	膝窩動脈 (Popliteal artery)	94	2	0.5	0.4
114	膝窩動脈 (Popliteal artery)	94	2	0.5	0.4
115	前脛骨動脈 (Anterior tibial artery)	25	1.3	0.39	1.6
116	脛骨動脈 (Posterior tibial artery)	161	1.8	0.45	1.6
117	脛骨動脈 (Posterior tibial artery)	161	1.8	0.45	1.6
118	前脛骨動脈 (Anterior tibial artery)	25	1.3	0.39	1.6
119	前脛骨動脈 (Anterior tibial artery)	150	1	0.2	1.6
120	腓骨動脈 (Peroneal artery)	159	1.3	0.39	1.6
121	脛骨動脈 (Posterior tibial artery)	161	1.8	0.45	1.6
122	脛骨動脈 (Posterior tibial artery)	161	1.8	0.45	1.6
123	腓骨動脈 (Peroneal artery)	159	1.3	0.39	1.6
124	前脛骨動脈 (Anterior tibial artery)	150	1	0.2	1.6
125	前脛骨動脈 (Anterior tibial artery)	150	1	0.2	1.6
126	腓骨動脈 (Peroneal artery)	159	1.3	0.19	1.6
127	腓骨動脈 (Peroneal artery)	159	1.3	0.19	1.6
128	前脛骨動脈 (Anterior tibial artery)	150	1	0.2	1.6

請求の範囲

- [1] 生体を構成する血管を複数の区間に分割してモデル化した循環系モデルを格納する記憶部(12;34)を備え、前記循環系モデルは、前記複数の区間の各々を代表する形状値を含み、さらに
- 生体の第1測定部位に装着されて第1生体信号の時間波形を測定する第1測定部(20a, 22a, 24a)と、
- 生体の第2測定部位に装着され、前記第1測定部(20a, 22a, 24a)と同期して第2生体信号の時間波形を測定する第2測定部(20b, 22b, 24b)と、
- 前記第1生体信号と前記第2生体信号との間の各周波数成分についての位相差に基づいて、実測の位相差特性を算出する第1算出部(32)と、
- 前記第1測定部位までの血管経路に対応して前記循環系モデルに基づいて規定された第1伝達関数と、前記第2測定部位までの血管経路に対応して前記循環系モデルに基づいて規定された第2伝達関数との間の位相差特性を算出する第2算出部(38)とを備え、
- 前記第1伝達関数および前記第2伝達関数は、血管の弾力度合いを示す弾力度変数を含み、
- 前記第1算出部(32)によって算出される実測の位相差特性に基づいて、前記第2算出部(38)によって算出される位相差特性をフィッティングすることにより、前記弾力度変数を決定する探索部(40)をさらに備える、血管状態評価装置。
- [2] 前記第1および第2測定部位までの血管経路にそれぞれに対応する各区間の前記形状値に基づいて、前記第1および第2伝達関数を算出する伝達関数算出部(36)をさらに備える、請求の範囲第1項に記載の血管状態評価装置。
- [3] 前記伝達関数算出部(36)は、各区間に対応付けられた、血管の圧力および血液流量を入力変数とする分布定数モデルを用いて、前記第1および第2伝達関数を算出し、
- 前記分布定数モデルの各々は、対応する区間における血液の流れやすさに応じた縦インピーダンスと、前記弾力度変数を有する横インピーダンスとを含む、請求の範囲第2項に記載の血管状態評価装置。

- [4] 前記探索部(40)によってフィッティングされた前記弾力度変数に基づいて、血管における脈波速度を算出する脈波速度算出部(46)をさらに備える、請求の範囲第1項に記載の血管状態評価装置。
- [5] 前記脈波速度算出部(46)は、前記第1測定部位までの血管経路に対応する各区間の前記形状値および前記第2測定部位までの血管経路に対応する各区間の前記形状値に基づいて前記脈波速度を算出する、請求の範囲第4項に記載の血管状態評価装置。
- [6] 前記循環系モデルは、前記形状値として、血管径および血管長を含む、請求の範囲第1項に記載の血管状態評価装置。
- [7] 前記循環系モデルは、生体を構成する血管を複数の区分に分類した上で、前記複数の区分の少なくとも1つの区分に属する血管をモデル化したものである、請求の範囲第1項に記載の血管状態評価装置。
- [8] 前記生体を構成する血管は、血管径の大きさに基づいて複数の区分に分類される、請求の範囲第7項に記載の血管状態評価装置。
- [9] 前記伝達関数算出部(36)は、各区間に含まれる血管のうち、前記循環系モデルにおいてモデル化されていない血管をモデル化した末梢部モデルを、各区間に対応する前記循環系モデルに付加した上で、前記伝達関数を算出する、請求の範囲第2項に記載の血管状態評価装置。
- [10] 前記伝達関数算出部(36)は、各区間の前記循環系モデルを血管の形状差に基づいて変換することで、当該区間の前記末梢部モデルを算出する、請求の範囲第9項に記載の血管状態評価装置。
- [11] 前記伝達関数算出部(36)は、前記末梢部モデルの終端を無反射条件の下で前記伝達関数を算出する、請求の範囲第9項に記載の血管状態評価装置。
- [12] 前記第1生体信号から各周波数成分についての位相を示す第1位相特性を算出する第1周波数変換部(30a)と、
前記第2生体信号から各周波数成分についての位相を示す第2位相特性を算出する第2周波数変換部(30b)とをさらに備え、
前記第1算出部(32)は、

前記第1位相データと前記第2位相データとを差分して差分位相データを算出し

、

前記差分位相データにおける周期遅れに起因する位相ずれを、1または2以上の周期に相当する位相の単位で補正することで、前記実測の位相差特性を算出する、請求の範囲第1項に記載の血管状態評価装置。

[13] 前記第1算出部(32)は、前記第1生体信号と前記第2生体信号との間のコヒーレンス値が予め定められたしきい値より高い周波数成分を用いて前記実測の位相差特性を算出する、請求の範囲第1項に記載の血管状態評価装置。

[14] 生体を構成する血管を複数の区間に分割してモデル化した循環系モデルを用いて、生体を構成する血管の状態を評価する血管状態評価方法であって、
前記循環系モデルは、前記複数の区間の各々を代表する形状値を含み、
前記血管状態評価方法は、
生体の第1測定部位から第1生体信号の時間波形を測定するとともに、生体の第2測定部位から第2生体信号の時間波形を測定するステップ(S100)と、
前記第1生体信号と前記第2生体信号との間の各周波数成分についての位相差に基づいて、実測の位相差特性を算出するステップ(S102, S104)と、
前記第1測定部位までの血管経路に対応して前記循環系モデルに基づいて規定された第1伝達関数と、前記第2測定部位までの血管経路に対応して前記循環系モデルに基づいて規定された第2伝達関数との間の位相差特性を算出するステップ(S108, S110)とを備え、
前記第1伝達関数および前記第2伝達関数は、血管の弾力度合いを示す弾力度変数を含み、
前記実測の位相差特性に基づいて、前記第1伝達関数と前記第2伝達関数との間の位相差特性をフィッティングすることにより、前記弾力度変数を決定するステップ(S112, S114, S116, S118)をさらに備える、血管状態評価方法。

[15] 生体を構成する血管を複数の区間に分割して予めモデル化した循環系モデルを用いて、生体を構成する血管の状態を評価するための血管状態評価プログラムを格納したコンピュータ読取り可能な記録媒体であって、

前記循環系モデルは、前記複数の区間の各々を代表する形状値を含み、
演算処理部は、前記プログラムからコマンドを受けて、

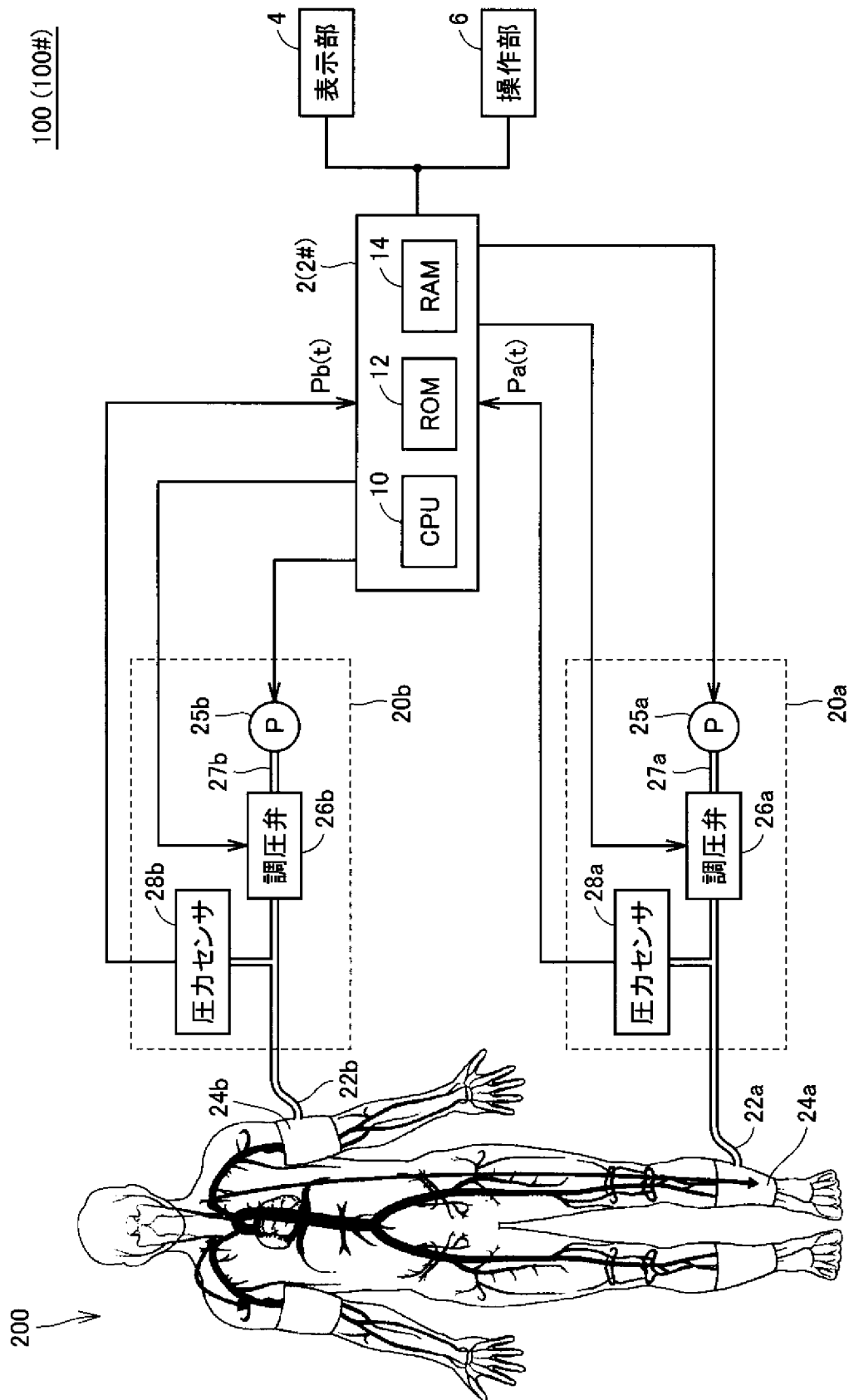
生体の第1測定部位で測定された第1生体信号の時間波形を取得するとともに、
生体の第2測定部位で測定された第2生体信号の時間波形を取得し、

前記第1生体信号と前記第2生体信号との間の各周波数成分についての位相差
に基づいて、実測の位相差特性を算出し、

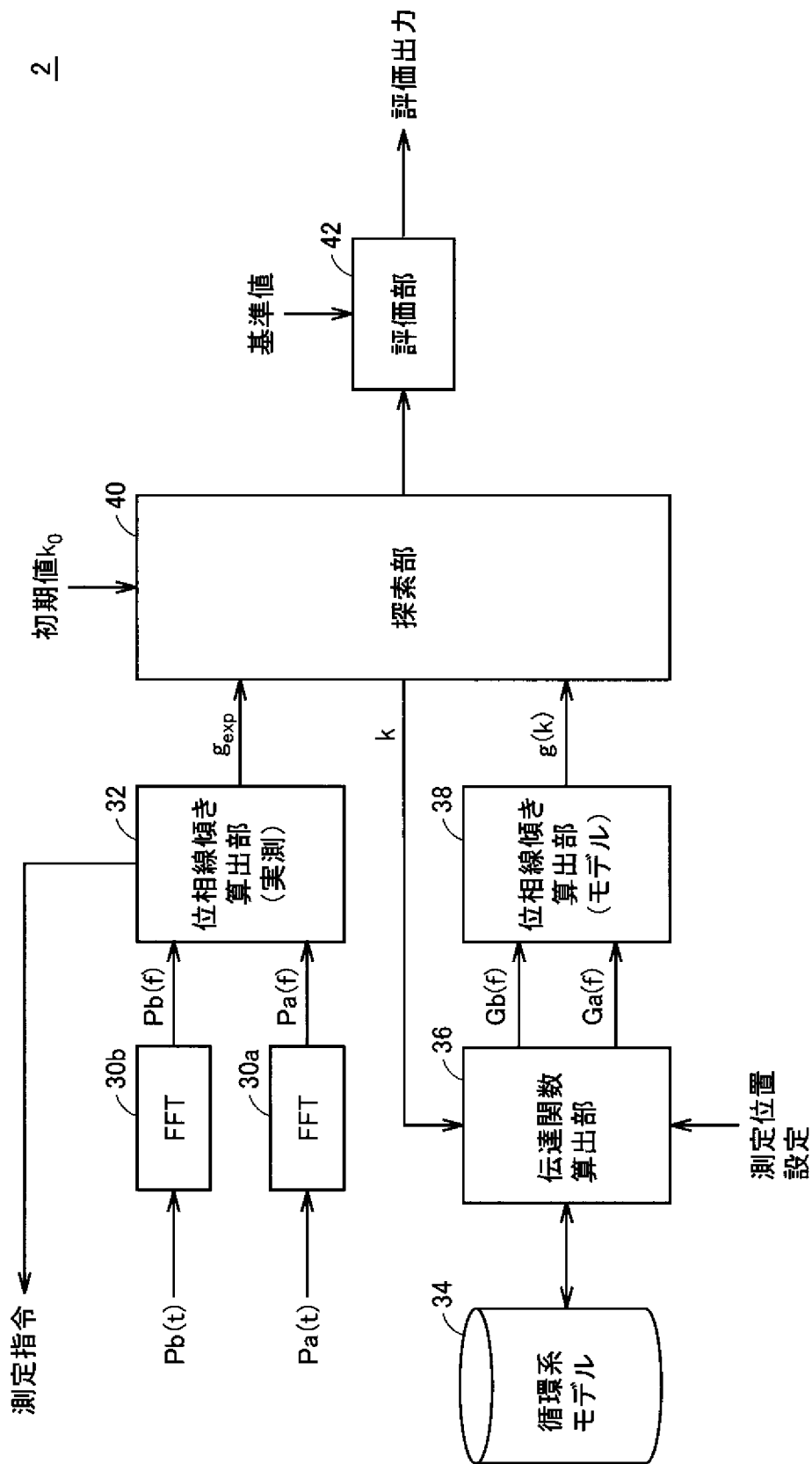
前記第1測定部位までの血管経路に対応して前記循環系モデルに基づいて規
定された第1伝達関数と、前記第2測定部位までの血管経路に対応して前記循環系
モデルに基づいて規定された第2伝達関数との間の位相差特性を算出し、前記第1
伝達関数および前記第2伝達関数は、血管の弾力度合いを示す弾力度変数を含み
、さらに、

前記実測の位相差特性に基づいて、前記第1伝達関数と前記第2伝達関数との
間の位相差特性をフィッティングすることにより、前記弾力度変数を決定する、血管状
態評価プログラムを格納したコンピュータ読取り可能な記録媒体。

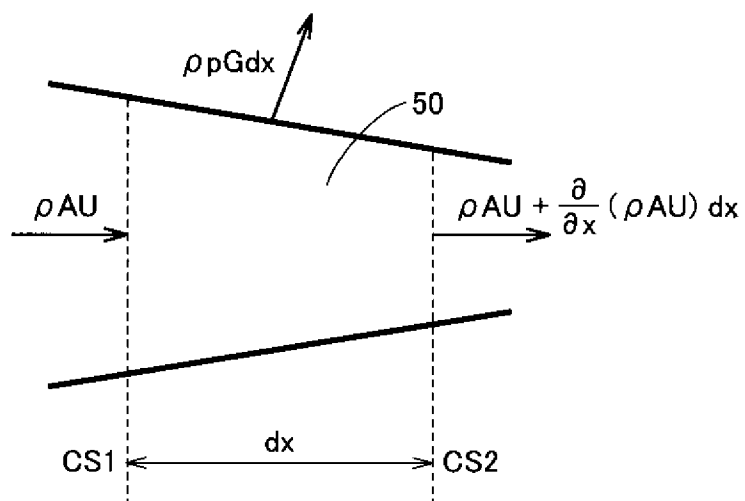
[図1]



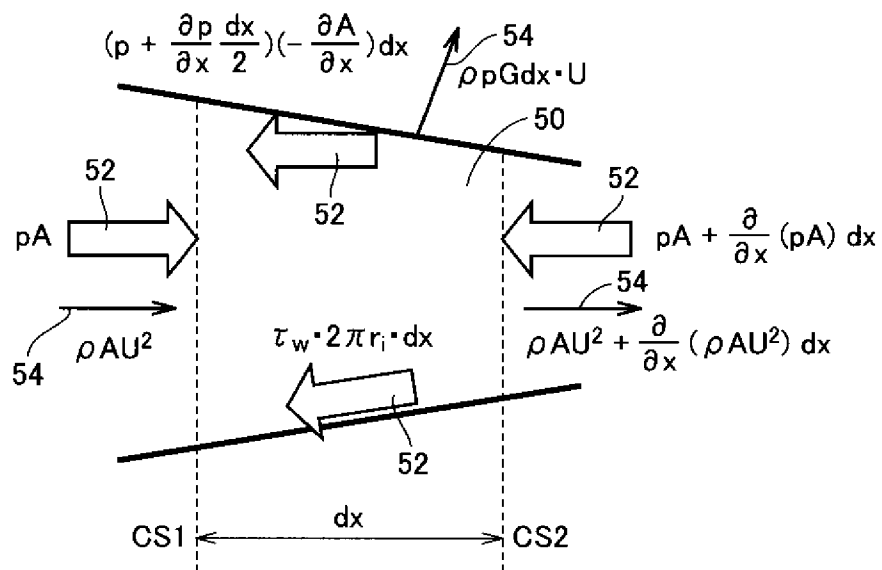
[図2]



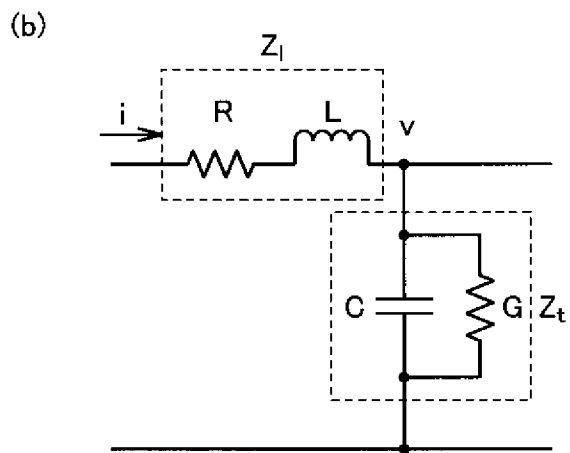
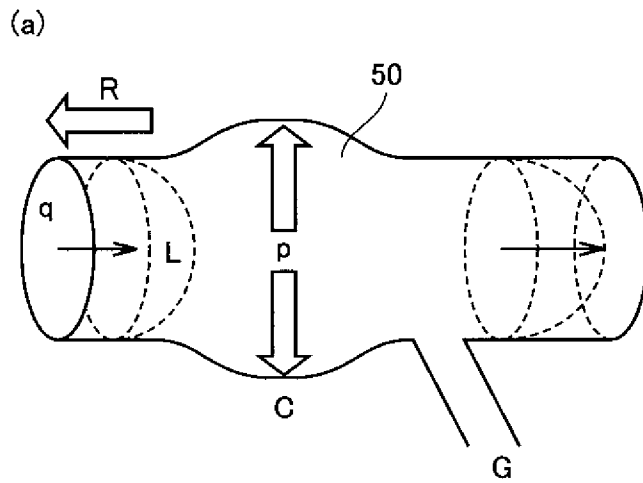
[図3]



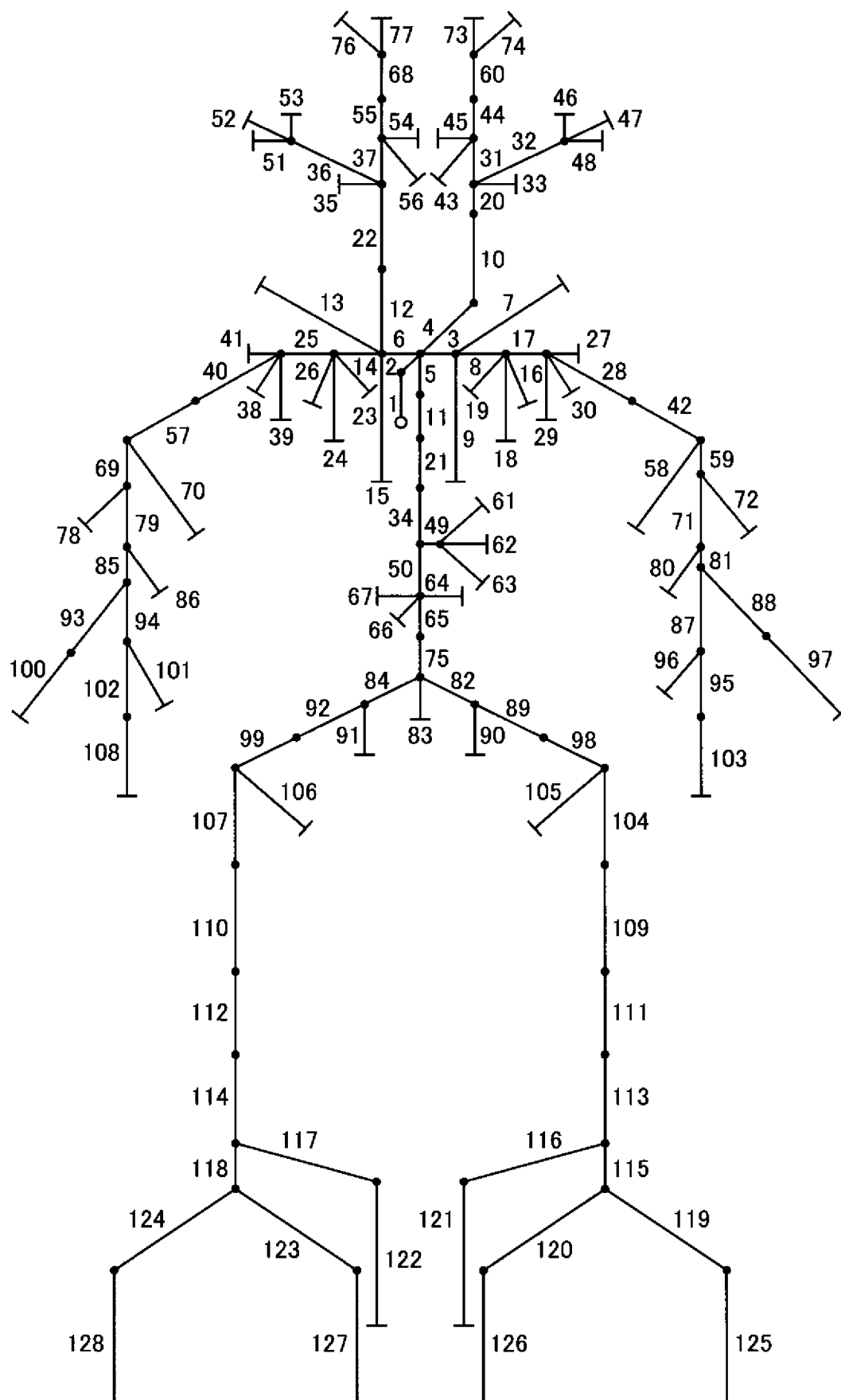
[図4]



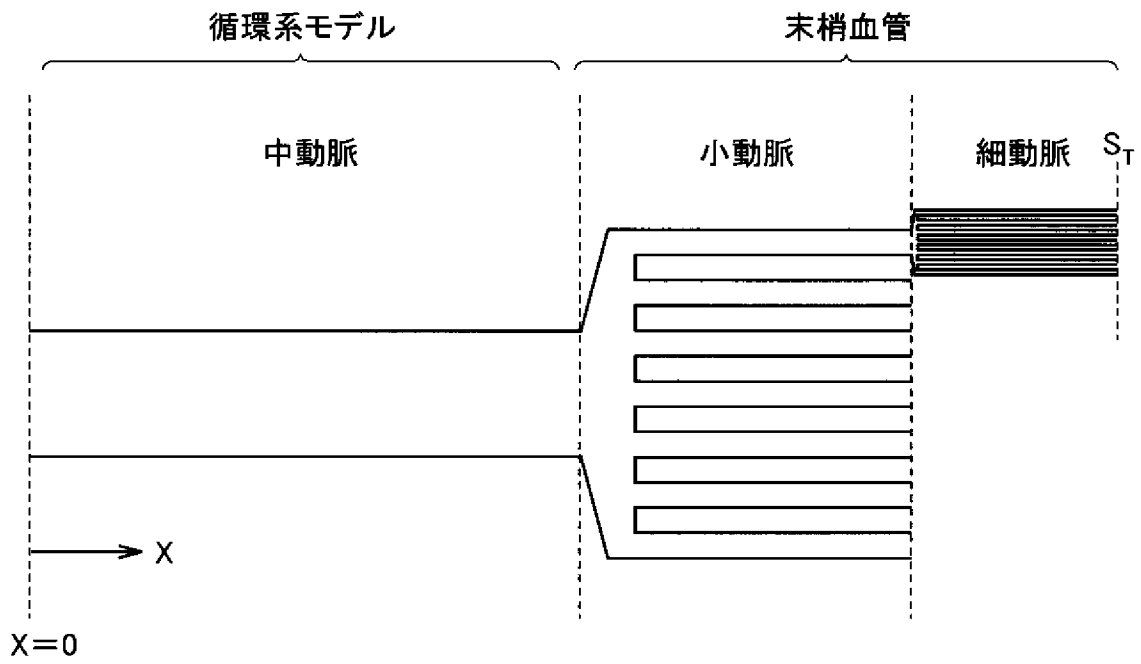
[図5]



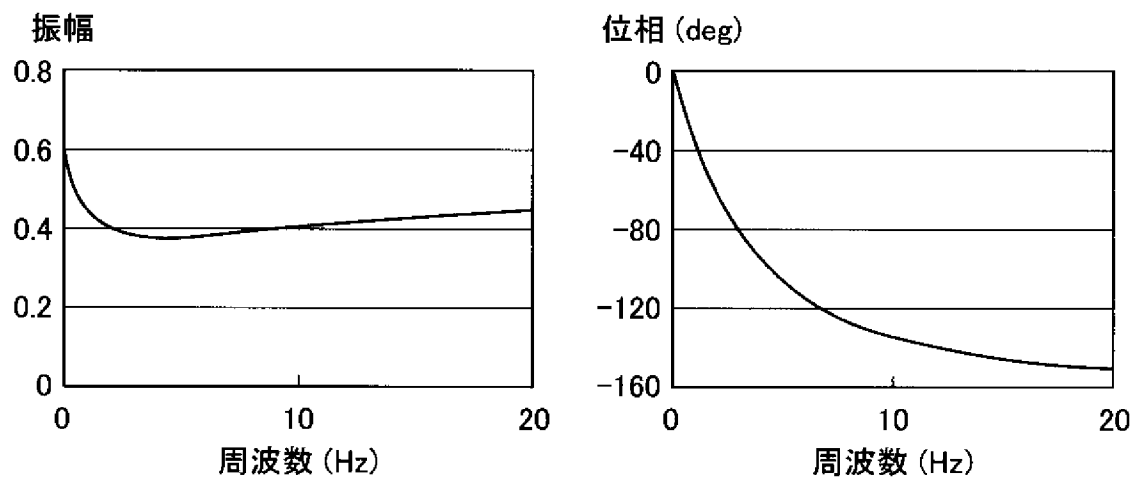
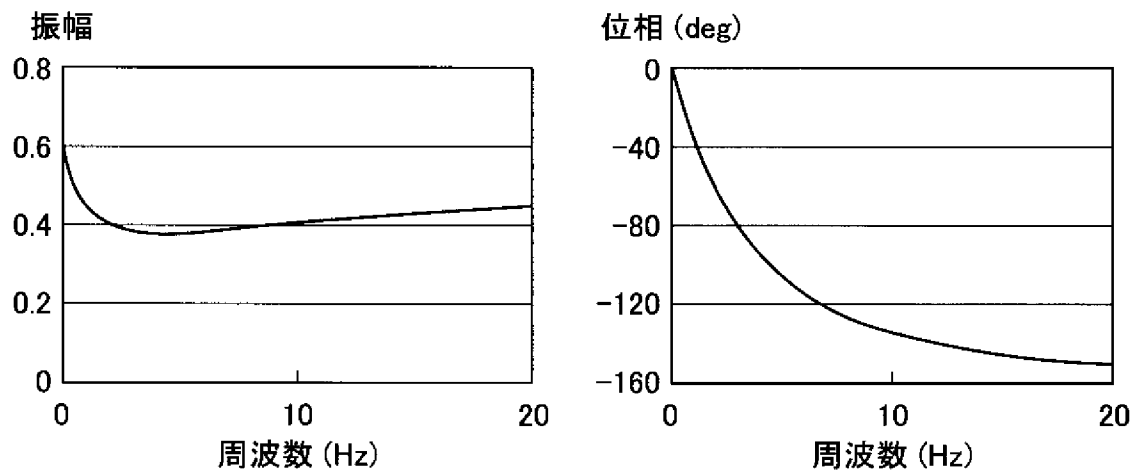
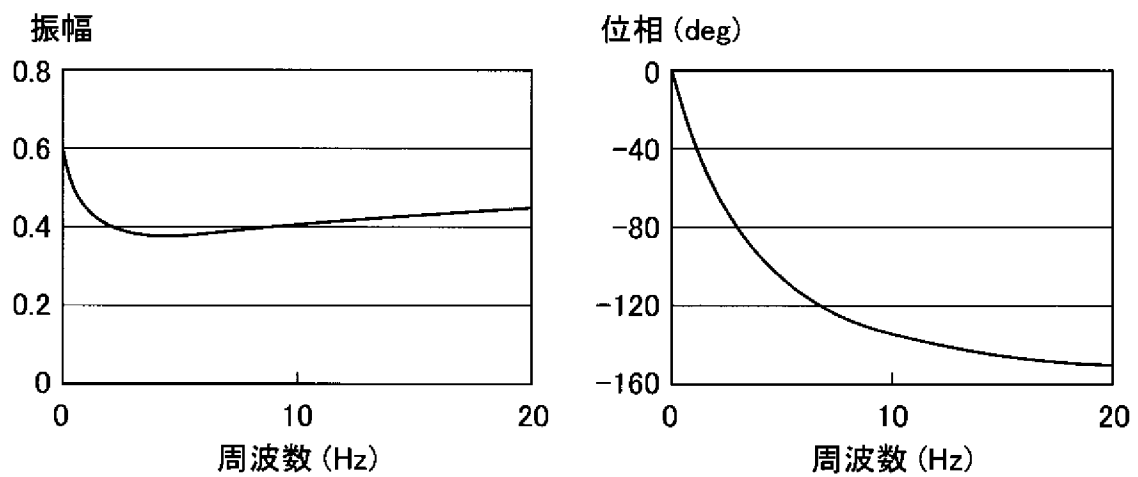
[図6]



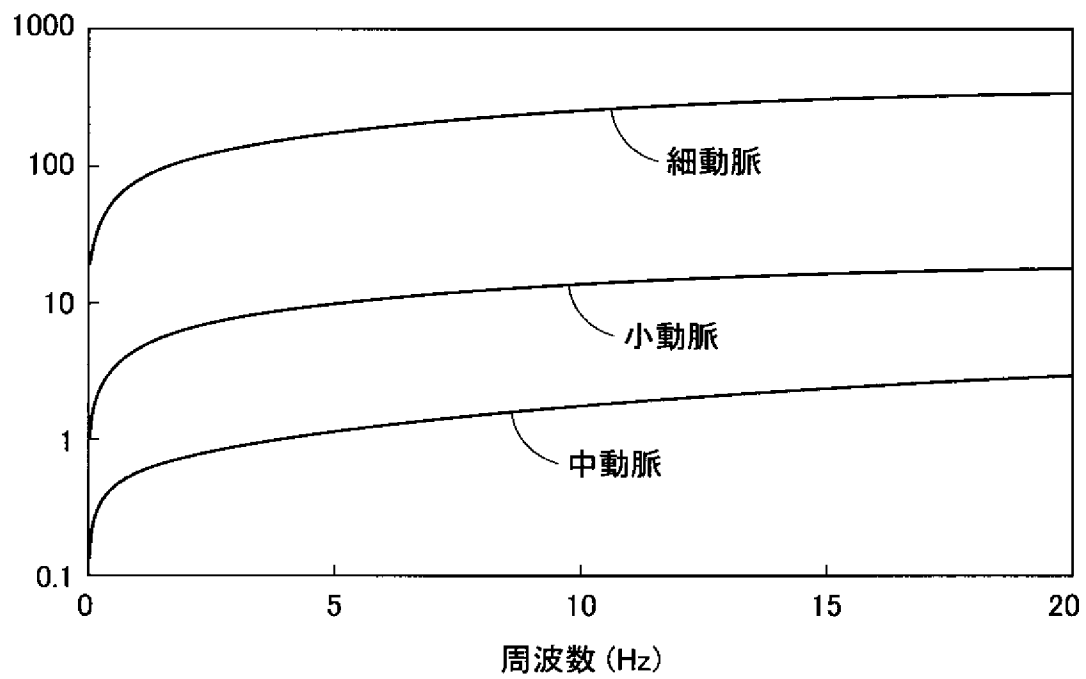
[図7]



[図8]

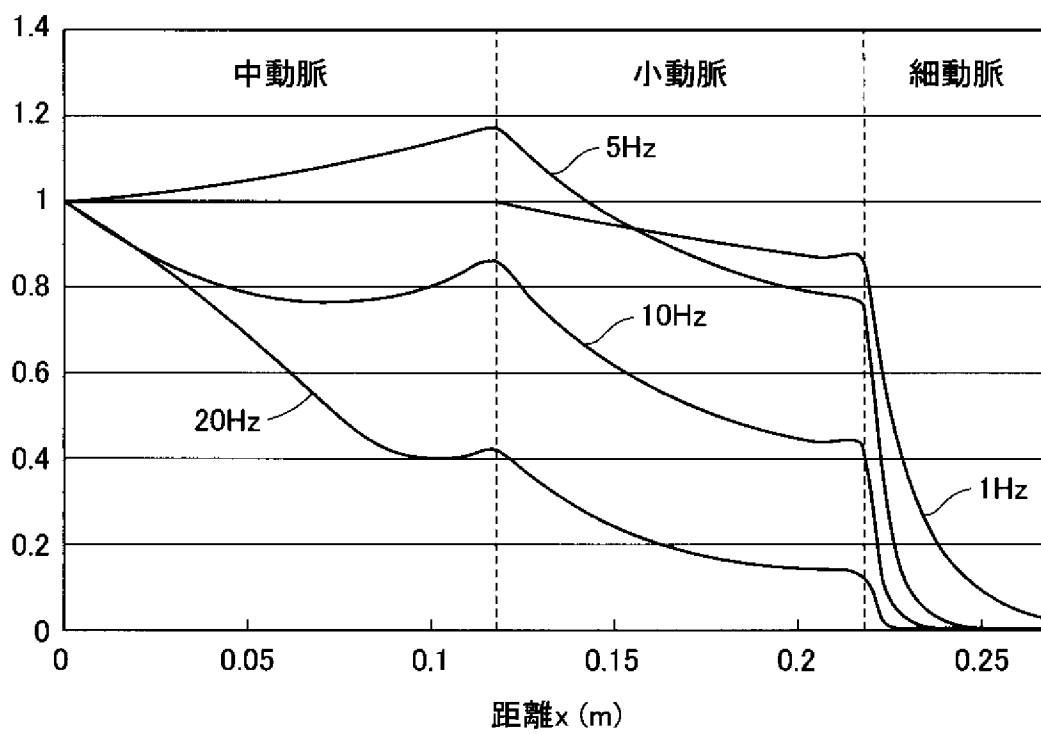
(a) $S_T = 0$ (b) $S_T = 1$ (c) $S_T = -1$ 

[図9]

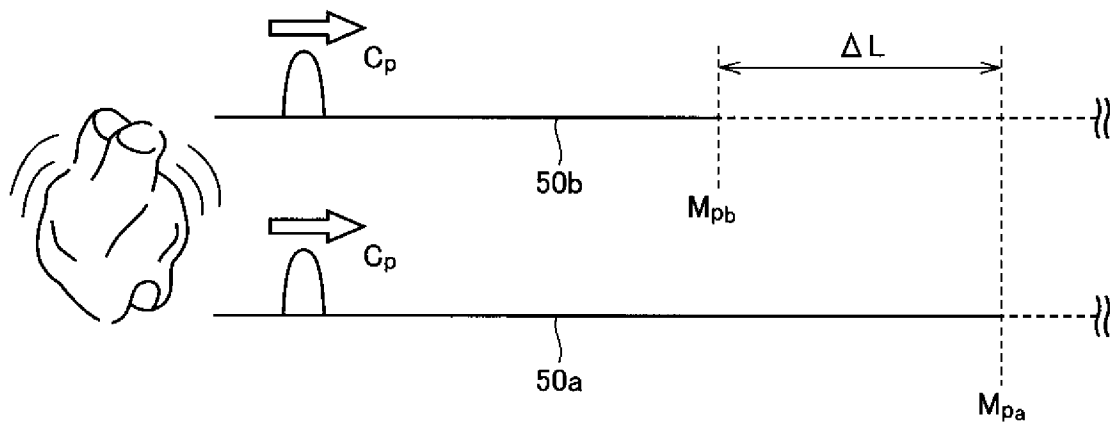
減衰定数 (m^{-1})

[図10]

圧力

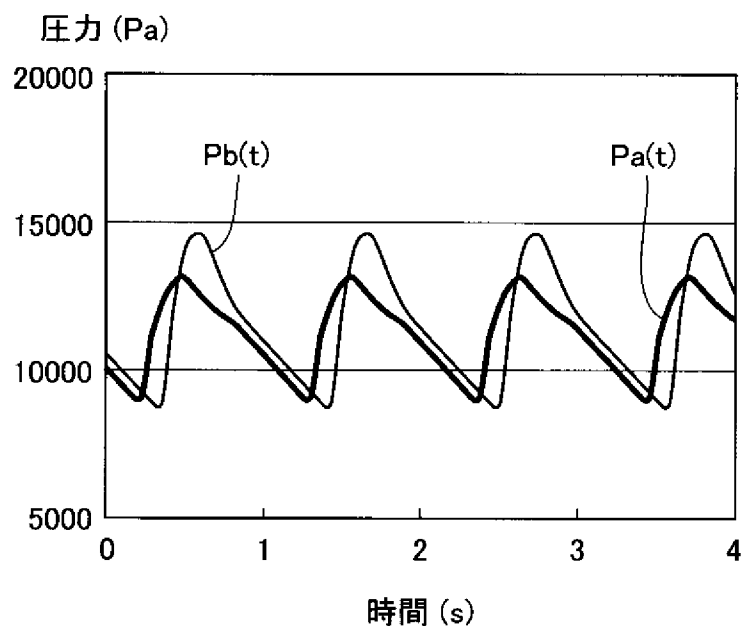


[図11]

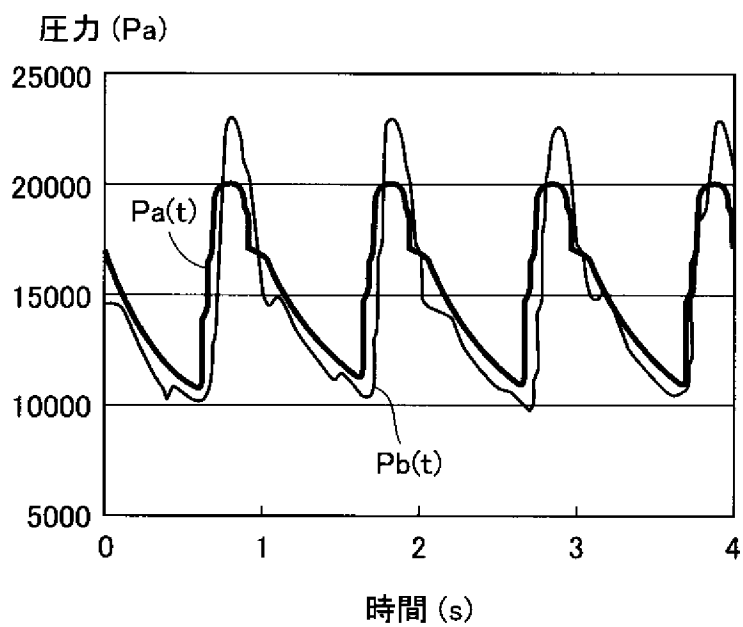


[図12]

(a)



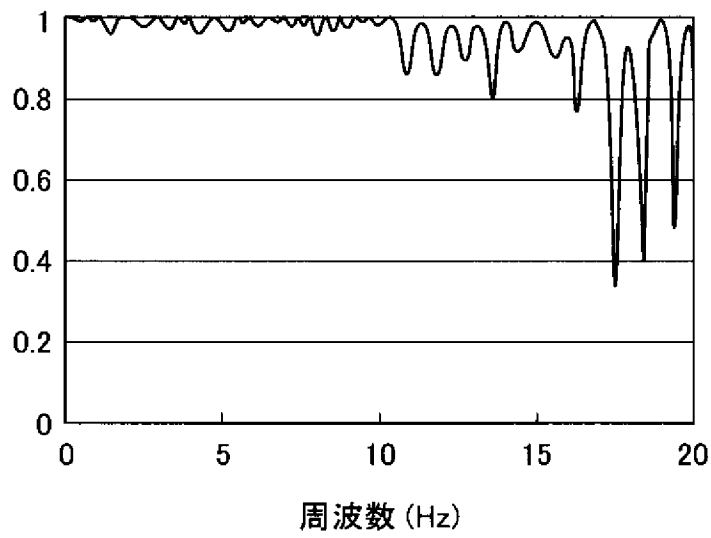
(b)



[図13]

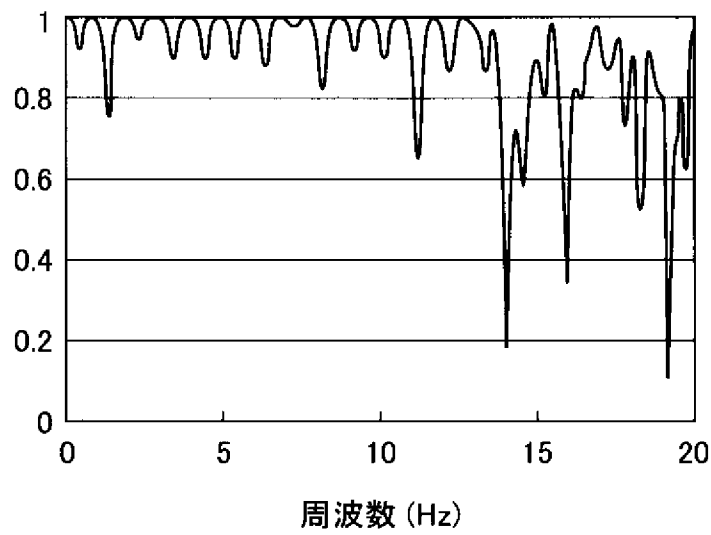
(a)

コヒーレンス



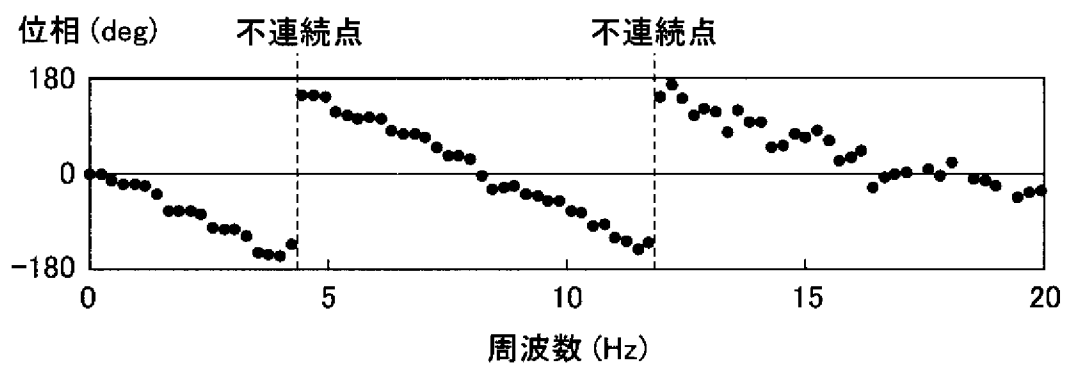
(b)

コヒーレンス

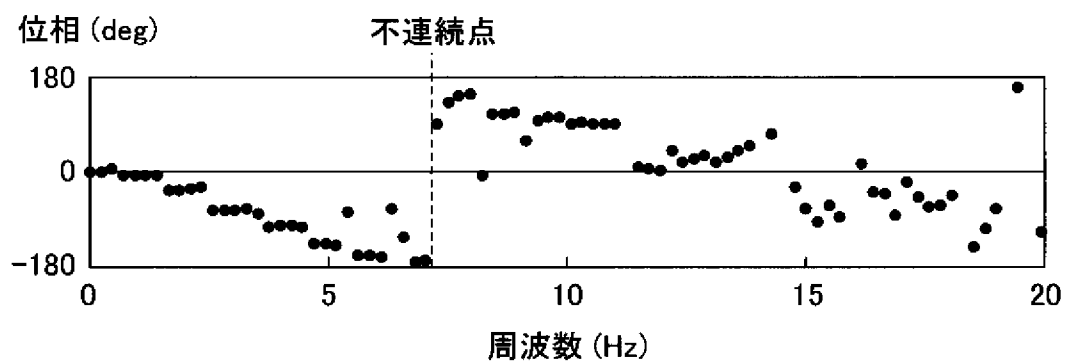


[図14]

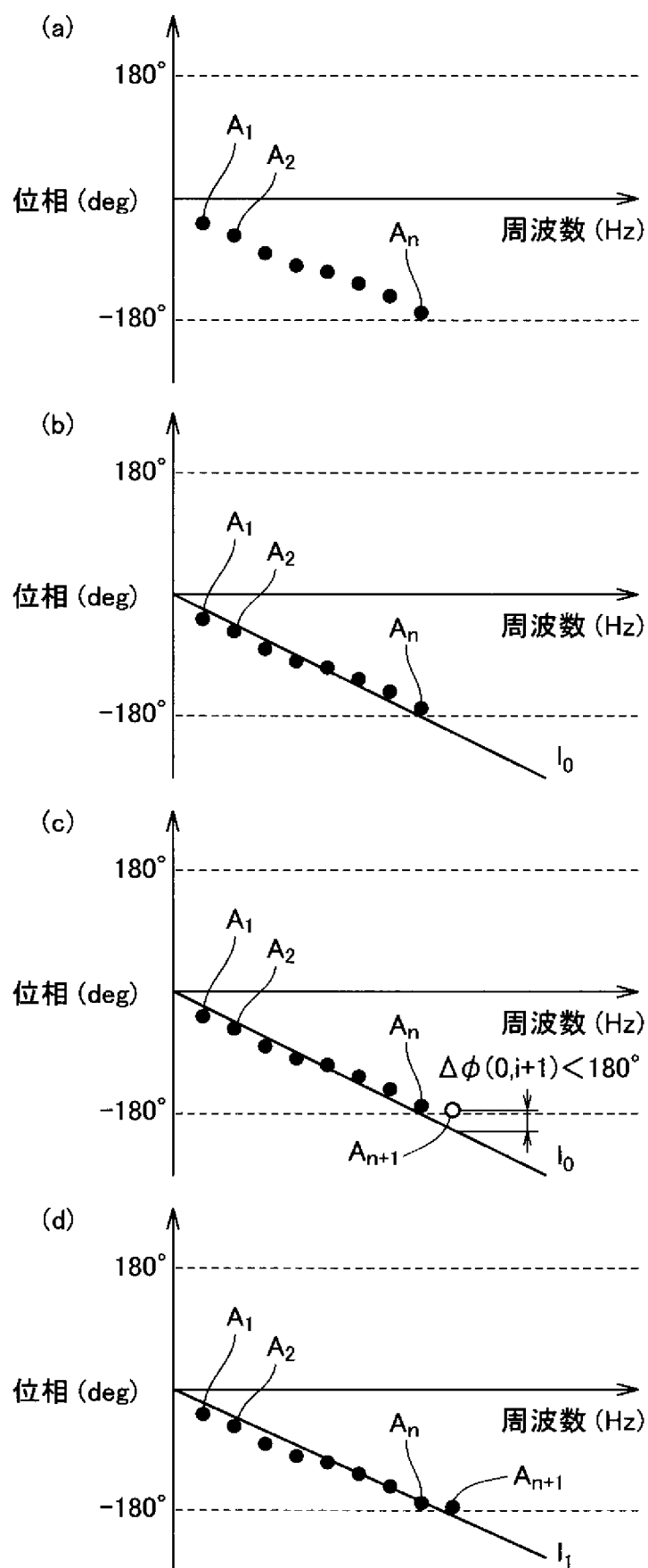
(a)



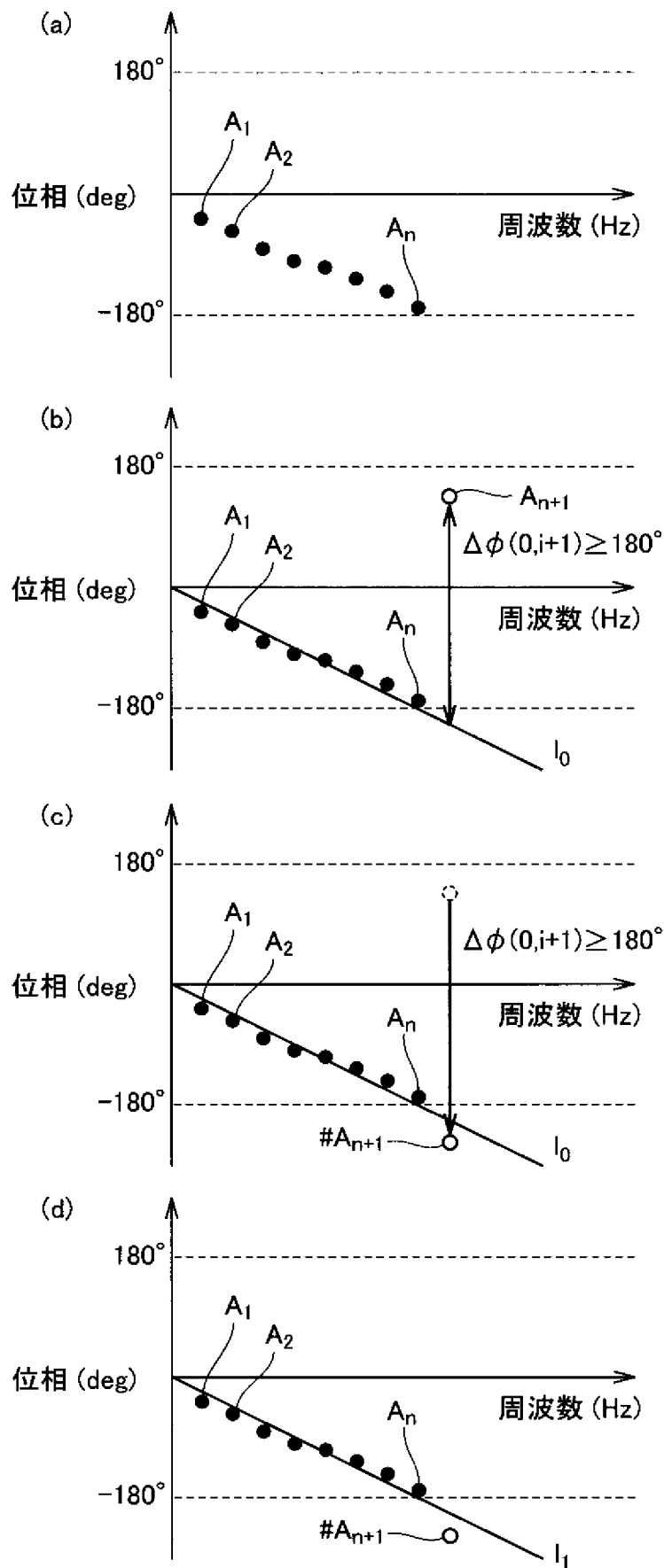
(b)



[図15]

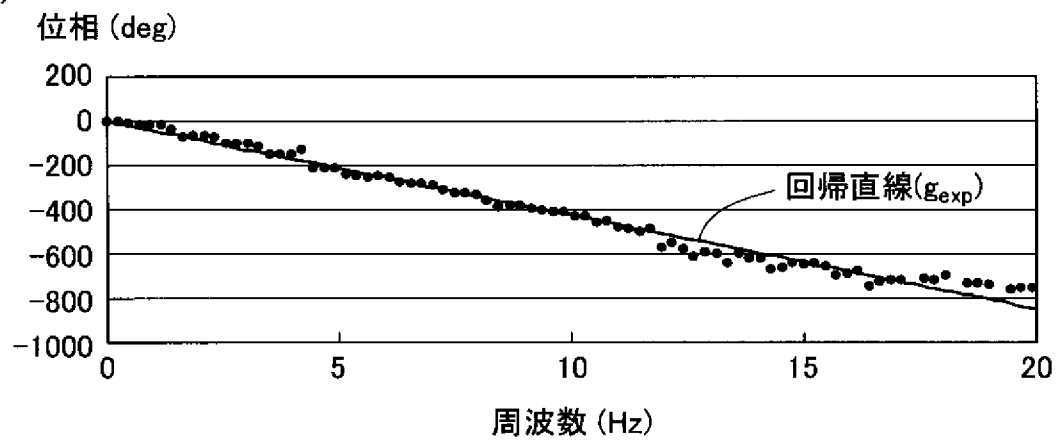


[図16]

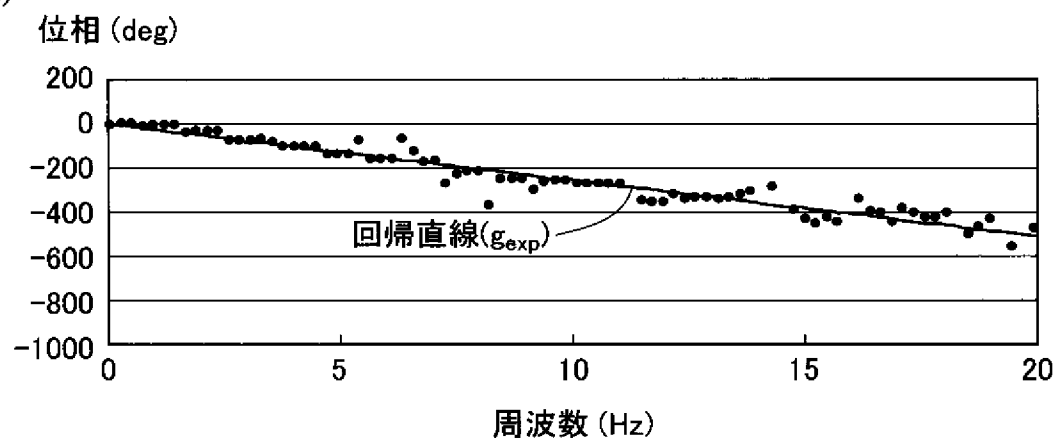


[図17]

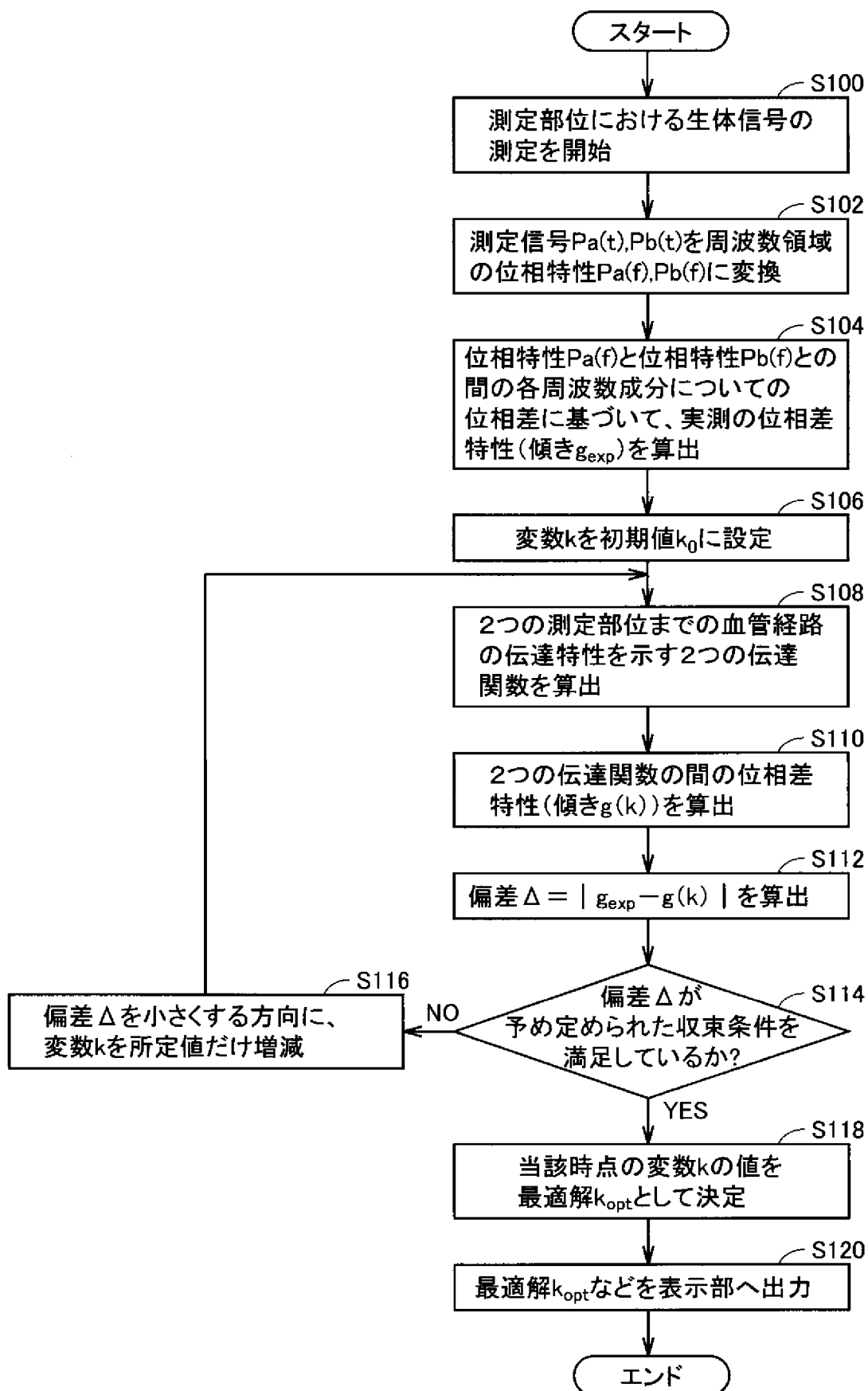
(a)



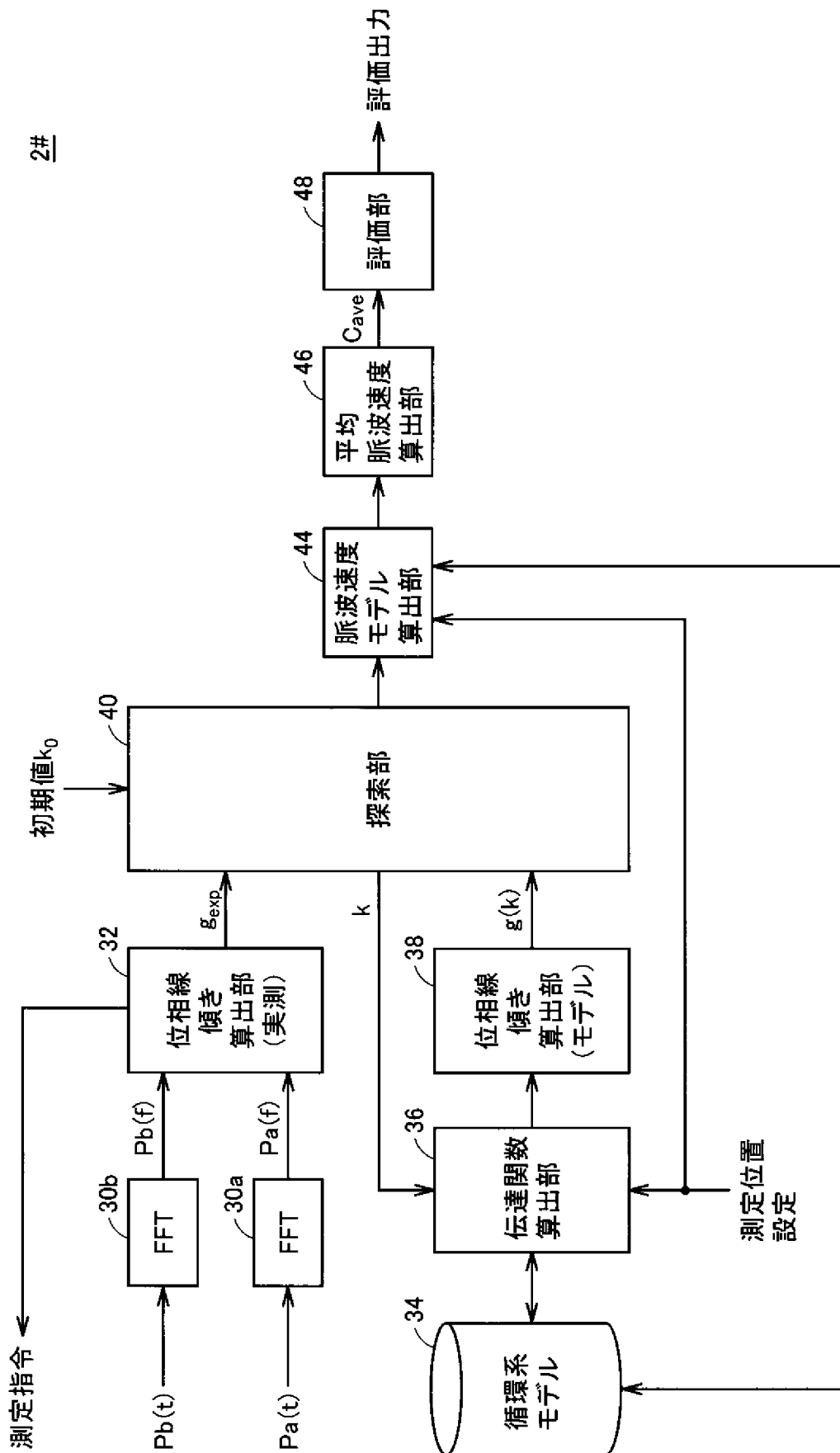
(b)



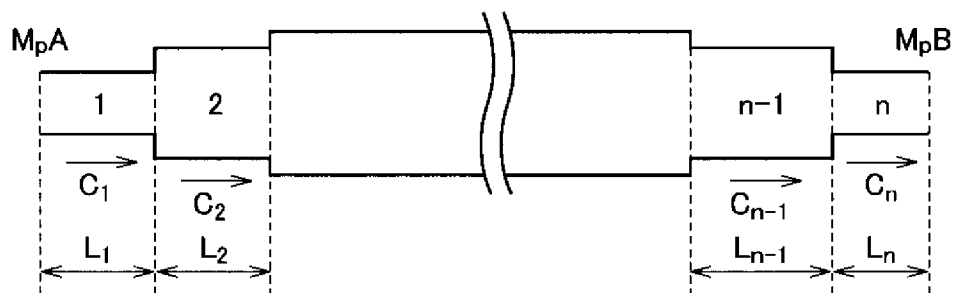
[図18]



[図19]



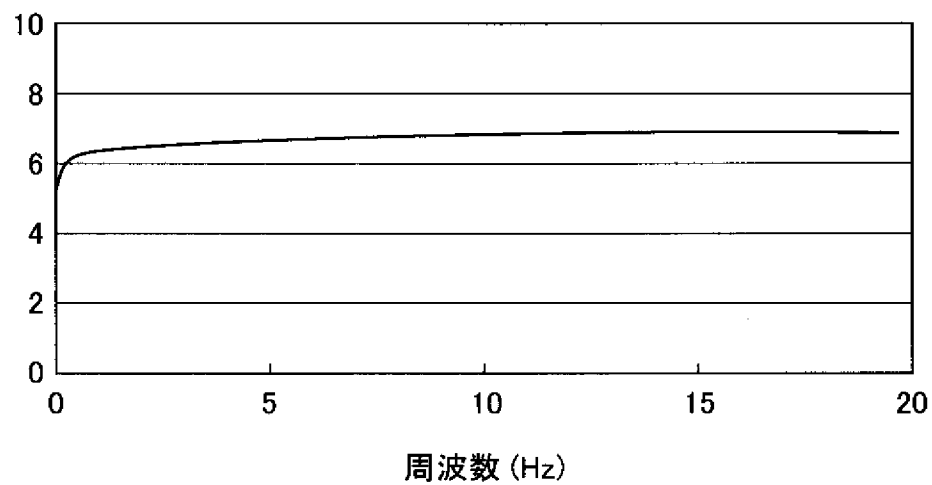
[図20]



[図21]

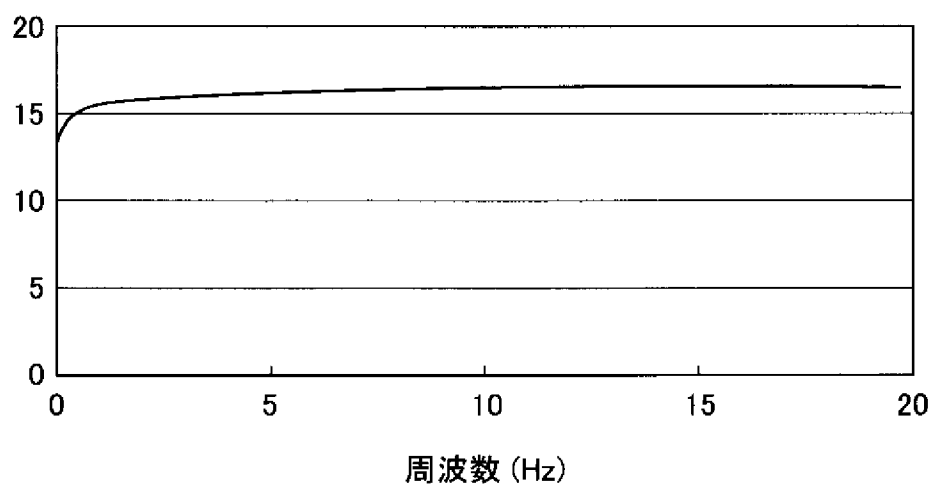
(a)

平均脈波速度 (m/s)



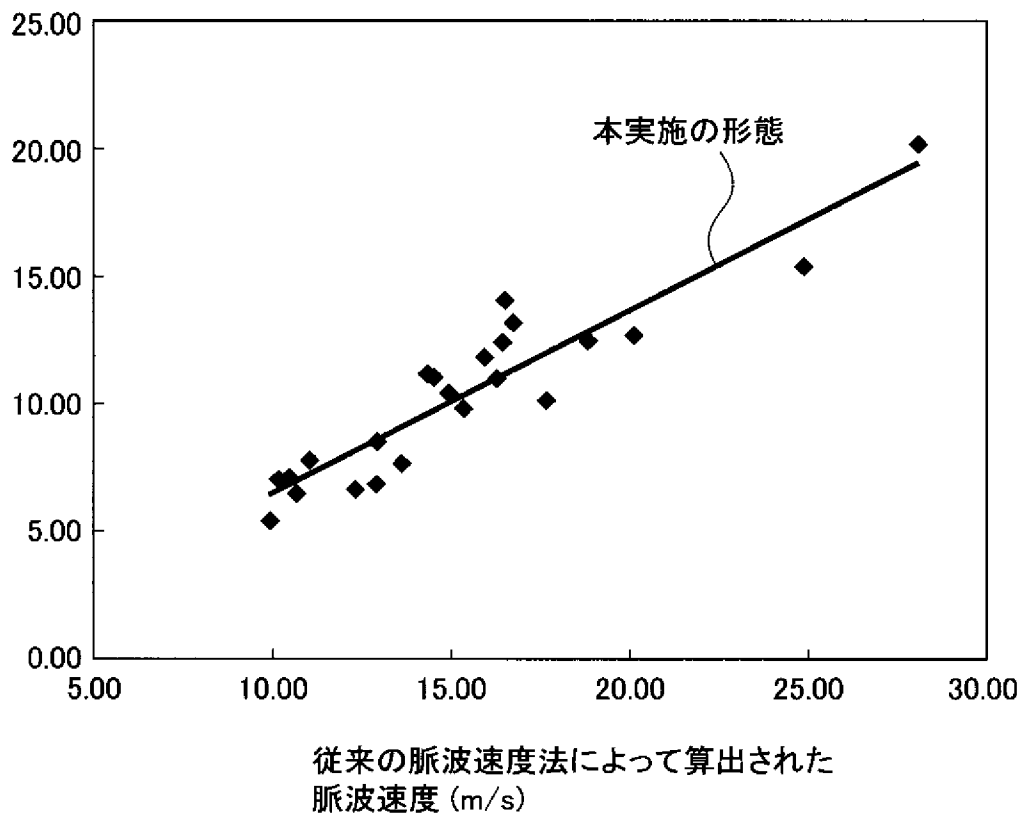
(b)

平均脈波速度 (m/s)

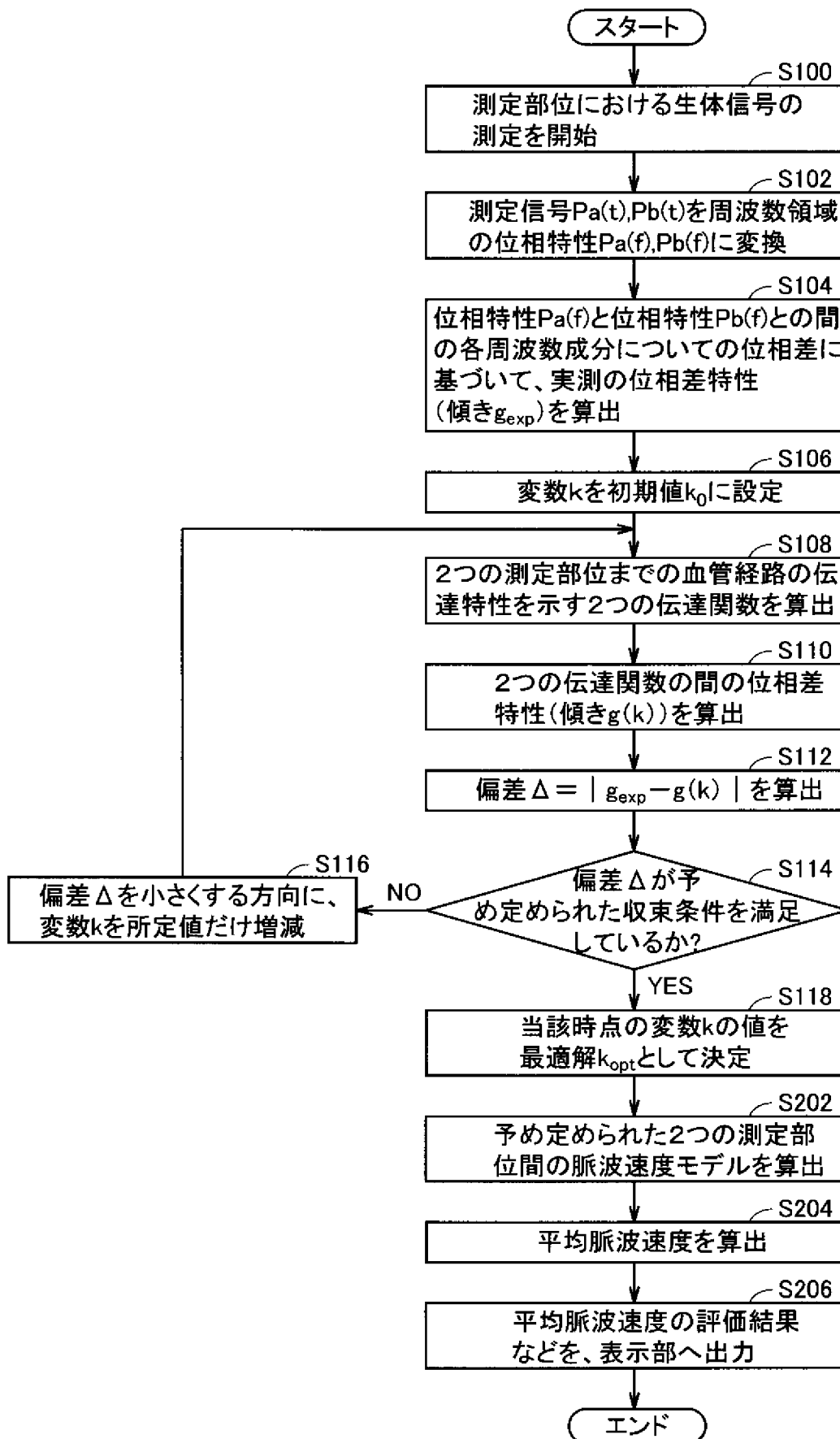


[図22]

本実施の形態に従う方法によって
算出された平均脈波速度 (m/s)



[図23]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/055677

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61B5/02(2006.01) i, A61B5/0245(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)

A61B5/02, A61B5/0245

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	1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2008	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2008

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

JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII), JST7580 (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Hideo UTSUNO et al., "Kekkan o Tsutawaru Myakuha no Denpan Sokudo Sokutei Hoho no Kenkyu", The Japan Society of Mechanical Engineers Dynamics and Design Conference 2006 CD-ROM Ronbunshu, The Japan Society of Mechanical Engineers, 06 August, 2006 (06.08.06), No.340	1-13, 15

☐ 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
 10 April, 2008 (10.04.08)

Date of mailing of the international search report
 22 April, 2008 (22.04.08)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/055677

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 14 is directed to a blood vessel state evaluating method including a step of measuring a biosignal, and the invention relates to a diagnostic method. Therefore, the subject matter is not required to be searched by this International Searching Authority (Continued to the extra sheet.)
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest
the

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/055677

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet (2)

under PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))
Int.Cl. A61B5/02(2006.01)i, A61B5/0245(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. A61B5/02, A61B5/0245

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 0 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 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)

JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の 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 請求の範囲の番号
A	宇津野秀夫 他 3 名, 「血管を伝わる脈波の伝搬速度測定方法の研究」, 日本機械学会 Dynamics and Design Conference 2006 CD-ROM 論文集, 社団法人日本機械学会, 2006.08.06, NO.340	1-13, 15

☐ 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

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 0 . 0 4 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

2 2 . 0 4 . 2 0 0 8

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)

伊藤 幸仙

2 Q

9 6 0 4

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

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 1 4 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲 1 4 は、生体信号を測定するステップを有する血管状態評価方法であり、診断方法に該当し、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。