

平成 30 年度  
交通運輸技術開発推進制度  
研究成果報告書

医学的知見に裏付けられた体調急変に関するメカニズムの解明  
によるドライバーの体調急変スクリーニングに資する基礎研究

平成 31 年 3 月  
(国立大学法人東京大学)

## 目次

和文要約	3
英文要約	4
研究開発の目的及び実施体制	5
研究開発の成果	6
1. 序論	6
2. 体調変化予測モデルの開発	8
3. 体表脈波センサを用いた運転者用無拘束生体情報モニタリングシステムの開発	6 1
4. バイタルサイン情報測定システムの開発	9 1
5. 結論	1 4 0
6. 知的財産権取得状況	1 4 0
7. 研究成果発表実績	1 4 0

## 和文要約

### 研究成果報告要約

作成年月	平成 31 年 3 月 29 日
研究テーマ名	交通・輸送システムの安全性・信頼性等向上 —事故未然防止等の輸送における安全性向上に係る技術開発—
研究課題名（課題番号）	医学的知見に裏付けられた体調急変に関するメカニズムの解明による ドライバーの体調スクリーニングに資する基礎研究(16809080)
研究代表者名	金子成彦（国立大学法人東京大学）
研究期間	平成 30 年 10 月 1 日～平成 31 年 3 月 29 日
研究の目的	ドライバーの健康状態に起因した事故等が社会的な問題になっていることを受けて、心筋梗塞等の体調の急変や居眠り運転の兆候等を察知し、事故を予防できるしくみの構築が求められている。このため、本研究では、体調急変のメカニズムや、覚醒度低下状態に至るまでのメカニズム、疲労回復のメカニズムを医学的な観点から研究・解明し、これらの成果を基に、実車に搭乗しているドライバーの体調を予測するシステムを構築するための基礎理論となる体調推定理論（数理モデルにより体調の推定を可能とする理論）を確立することを目的とする。また、確立した体調推定理論を活用して将来どのように事故予防につなげてゆくかにつき検討し、提案を行う。
研究成果の要旨	3 年目の平成 30 年度は、下記の 3 項目について研究を行った。 （1）体調推定理論の確立（東大チーム） 体調急変が予測できる数理モデルを活用し、心臓血管系モデル内で体調急変を想定したパラメータを変化させることにより、病変時の生体信号変動データをシミュレーションで作出し、病変分類に資する方法の提案を行った。 （2）体調急変確率予測モデルの検証（広大チーム） ドライバーの生体情報を無拘束で計測し、医療機器と同程度の精度を実現した。また、体表脈波から運転者の体調急変を事前に察知する体調急変確率予測モデルによって、急性低血圧症を発症する前に急変を予測可能にした。 （3）バイタル情報測定システム及びアラームの開発（デルタチーム） 従来の血圧計と体表脈波による推定値の比較を行い、良好な結果を得た。また、安静状態の体調急変シグナルと実車走行状態での血圧・心拍数の急変シグナルを見つけることに成功した。さらに、【危険警告】判定を、リアルタイムでドライバーに伝えるアラームを試作した。
知的財産権 取得状況	特許出願 1 件 著作権登録 0 件
研究成果発表実績	論文発表：国内 0 件，海外 1 件 口頭発表：国内 4 件，海外 1 件 その他：人とくるまのテクノロジー展 2018 横浜展示会に出展

英文要約

Summary of Research Report

Program for Promoting Technological Development of Transportation

Date of preparation	March 29, 2019
Title of subject	Improvement of traffic and transportation safety and reliability -Research and development related to preventive measures towards secure transportation system
Title of project (Project number)	Fundamental study contributing to driver's health condition monitoring based on the mechanism clarification of sudden physical condition change supported by the knowledge of medicine (16809080)
Name of research coordinator	Shigehiko KANEKO (The University of Tokyo)
Duration of project	October.1. 2018-March 29. 2019
Purpose of project	The purpose of this project is to establish the theory for estimating physical condition of a driver which is expected to become a basic theory capable of driver's health condition monitoring. This study covers wide area from the identification of the mechanism of sudden physical condition change and the process of awareness decrease to fatigue recovery. Based on the results of such fundamental studies, we will develop the theory for estimating physical condition of the driver.
Summary of results	In the third project term, we studied further investigation on the theory for estimating physical condition of a driver, validation of the proposed stochastic prediction model for estimating the sudden health condition change, and performed experiment. The University of Tokyo team successfully created biosignal variation data at the time of the lesion by simulation and suggested a method useful for the lesion classification. Hiroshima University team successfully measured the driver's biological information without restraint and realized the same accuracy as medical equipment. Delta Kogyo team succeeded in finding a signal of change in physical condition and a sudden change in blood pressure and heart rate while driving. In addition, they prototyped an alarm that informs the driver in real time of the [danger warning] judgment.
Patents, etc	Patent application:1
Publication, etc	Paper Publications: Domestic 0, Overseas 1 Oral Presentations: Domestic 4, Overseas 1 Others: Domestic 1, Overseas 0

## 研究開発の目的と実施体制

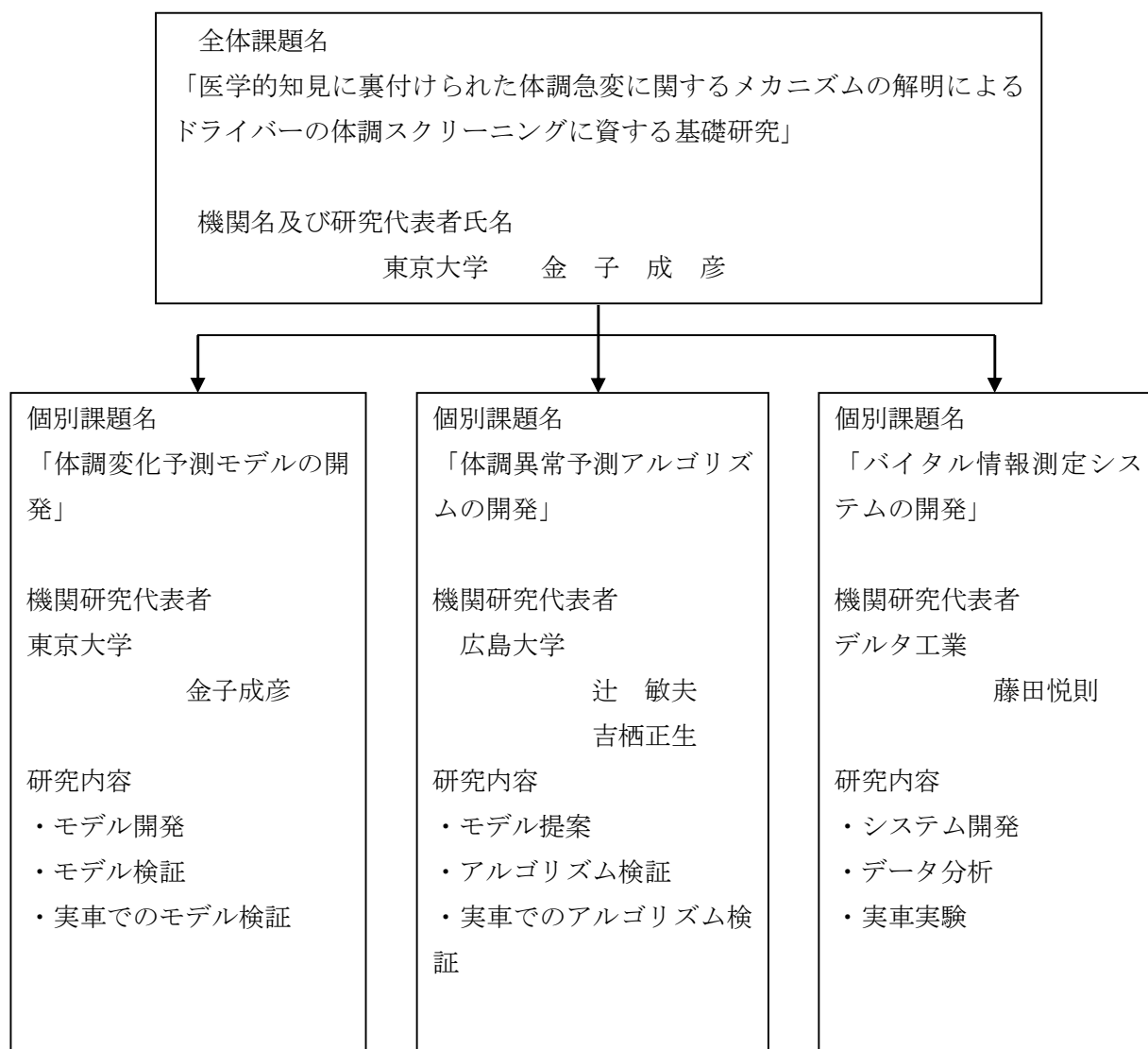
### 研究開発の目的

ドライバーの健康状態に起因した事故等が社会的な問題になっていることを受けて、心筋梗塞等の体調の急変や居眠り運転の兆候等を察知し、事故を予防できるしくみの構築が求められている。

このため、本研究では、体調急変のメカニズムや、覚醒度低下状態に至るまでのメカニズム、疲労回復のメカニズムを医学的な観点から研究・解明し、これらの成果を基に、実車に搭乗しているドライバーの体調を予測するシステムを構築するための基礎理論となる体調推定理論（数理モデルにより体調の推定を可能とする理論、以下同じ。）を確立することを目的とする。また、確立した体調推定理論を活用して、将来的にどのように事故予防につなげていくことができるのかについても検討し、提案を行う。

### 研究実施体制

本研究は、東京大学を総括研究機関とし、広島大学、デルタ工業と共同して実施する。担当機関の研究実施の流れを示すチャートは以下の通りである。



## 研究開発の成果

### 1. 序論

#### 1.1 背景

日本国内の交通事故死亡者数は、自動車の安全技術の向上により漸減傾向にあるが、未だ約4000人の方が交通事故で亡くなっている。交通死亡事故の第一の原因として挙げられるのが漫然運転である。漫然運転とは運転に意識が集中していない状態で運転していることを指しており、その代表的なものに居眠り運転がある。また近年、大きな社会問題となっているのが、ドライバーの疾病（心臓疾患や大動脈解離など）により自動車の運転を継続することができなくなった事故であり、その発生件数は増加傾向にある。ここで、居眠り運転による事故や疾病による事故のようなドライバーの体調急変に起因する事故の特徴として考えられるのが、危険を咄嗟に回避することができないため、多人数を巻き込む重大な事故につながりやすいということである。よって、交通事故による死者数を減少させるためには、体調急変の発生を推定するシステムが有効であると言える。

#### 1.2 研究方針

本研究は医学的な観点から体調急変に関するメカニズムを研究・解明し、現在発生している体調変動の測定を通じて覚醒度低下状態に至るまでのメカニズムの解明を行うとともに、これらの研究で得られた成果をもとに、実車に搭乗した状態でのドライバーの体調予測アルゴリズムの構築を行うことを目的とし、以下の3項目について実施する。

- (1) 体調推定理論（体調急変モデル）の提案
- (2) 体調急変アルゴリズムとシミュレーション
- (3) バイタル情報測定システムの開発

#### 1.3 研究成果の概要

初年度の研究成果を踏まえ、2年目のH29年度の研究では、体調急変モデルについては、体調急変が予測できる数理モデルの確立を目指し、計算に必要なパラメータのチューニングを行い、体調急変アルゴリズムについては、体調急変予測精度の観点からの検証と、線形/非線形動的モデルの導入による体表脈波から抽出した複数の生体情報を体調急変確率予測モデルに入力する方法について検討した。さらに、バイタル情報システムに関しては、体調推定理論のパラメータである体表脈波の10-2Hz成分の有用性についての検討を行った。

さらに、3年目の平成30年度は、下記の3項目について研究を行い、成果を挙げる事ができた。

- (1) 体調推定理論の確立（東大チーム）

体調急変が予測できる数理モデルを活用し、心臓血管系モデル内で体調急変を想定したパラメータを変化させることにより、病変時の生体信号変動データをシミュレーションによって作り出すことと、病変の分類に資する方法の提案を行った。

- (2) 体調急変確率予測モデルの検証（広大チーム）

ドライバーの生体情報を無拘束に計測し、医療機器と同程度の生体情報計測を実現した。また、体表脈

波から機械学習を用いて運転者の体調急変を事前に察知する体調急変確率予測モデルによって、急性低血圧症を発症する前に急変を高精度で予測可能なことを示した。

(3) バイタル情報測定システム及びアラームの開発 (デルタチーム)

従来の血圧計と体表脈波による推定値の比較を行い、良好な結果を得た。

また、安静状態の体調急変シグナルと実車走行状態での血圧・心拍数の急変シグナルを見つけることに成功した。さらに、【危険警告】判定を、リアルタイムでドライバーに伝えるアラームを試作した。

以下、各チームの研究内容と成果について詳しく記述する。

## 2. 体調変化予測モデルの開発

金子成彦（東京大学大学院工学系研究科）

### 2.1 研究背景

近年、ドライバーの体調急変による事故が多発している。2018 年中に発生したこのような事故を以下に取り上げる。

2018 年 6 月 10 日に群馬県渋川市のスーパーのドアを車が突き破り店内を 15 メートルほど走行したのちに停車した。この事故では 15 人が重軽傷を負い、車に乗っていた男性は自動車運転致死傷処罰法違反(過失運転致傷)で現行犯逮捕された。事故直後、加害者男性はアクセルを踏んだまま体が動かなくなり何もできなくなったと語っている。1 か月後の検査では男性の脳内に腫瘍があったことがわかった。男性は普段から血圧が高かったものの、このような事故になるとは思わなかったと話している。

図 2.1 は 2018 年 10 月 28 日に国道 16 号線で起きたバスの衝突事故である。この事故では運転手の意識が急に朦朧としはじめ、JR 桜木町駅付近で乗用車数台に衝突しながら走行し、最終的には電柱に衝突して停止した。運転手は当時、睡眠時無呼吸症候群を罹患しており、会社の診断によると高血圧を患っていたとされている。睡眠時無呼吸症候群に罹ると、睡眠時に呼吸が一定時間停止して体内の酸素が不足し、この状態を解消しようと体は心拍数を上昇させ、酸素を多く体内に取り込もうとすることによって睡眠時でも覚醒状態になり休息できなくなる。その結果、運転手は昼間の運転中に極度の疲れを感じてしまい居眠り運転を誘発する可能性があると言われている。



図 2.1 神奈川中央バスの事故

次に、2018 年 11 月 1 日の観光バスの事故を挙げる。この事故では成田市を走行していた観光バスの運転手が急に心筋梗塞を発症し意識を失い、蛇行運転したのちに衝突、運転手は病院に運ばれたも



の死亡した。心筋梗塞は血管が急に詰まり血液が運ばれなくなることで意識を失うという病気である。

以上のように、2018年だけでもかなり多くの体調急変による事故が発生している。このような体調急変による事故は、年間200件を超すとも言われており、早急な対策が必要である。図2.2は平成17年～平成27年までの交通事故及び健康起因事故の件数推移を示している。この図から分かるように、日本全体での事故は年々減少してきているものの、健康に起因した事故は年々増加傾向にある。高齢化が進む日本では今後ますます増えていくのではないかと予想される。図2.3にどのような病気が原因であったのかを示す。図より心臓血管疾患による事故の運転者数は全体の3割であるが、死亡した割合はなんと8割にも上る。つまり、ドライバーが心臓血管系の急病を患うと大事故が起きる確率も大きくなることを示している。

このような背景から、国土交通省は平成28年に「ドライバー異常対応システム基本設計書」を発表し、その中でこのような異常時の検知システムを要求機能の一つとして盛り込んだ。この機能が有効に働けば、ドライバーが急に疾患を起こしても検知システムによって自動運転に切り替えて車を止めることができる。しかしながら、運転中の急病検知のためのシステム構築は完成してはならず、喫緊の課題である。

一方、心臓血管系起因の病気による死亡確率は高血圧症と密接にかかわっていることが示されている。さらに、昨今では血圧サージと呼ばれる一瞬だけ血圧が高くなったり低くなったりする症状が注目されており、これが心臓疾患につながっているのではないかと考えられている。なお、ここで扱っている数理モデルの研究においては、運転中のドライバーの異常検知に必要な生体信号は血圧と心拍のみとする。生体信号を取り続けることで通常時と異常値の分布を把握し、機械学習などの手法を用いて異常状態の検知を目指すという流れである。しかし、この方法だと異常時の生体信号も取得しなければならない。ところが、異常時の信号は簡単に取得できるとは限らないうえに、昨今の個人情報データの取り扱いへの厳しさから、このような生体信号データの入手はかなり難しくなっている。

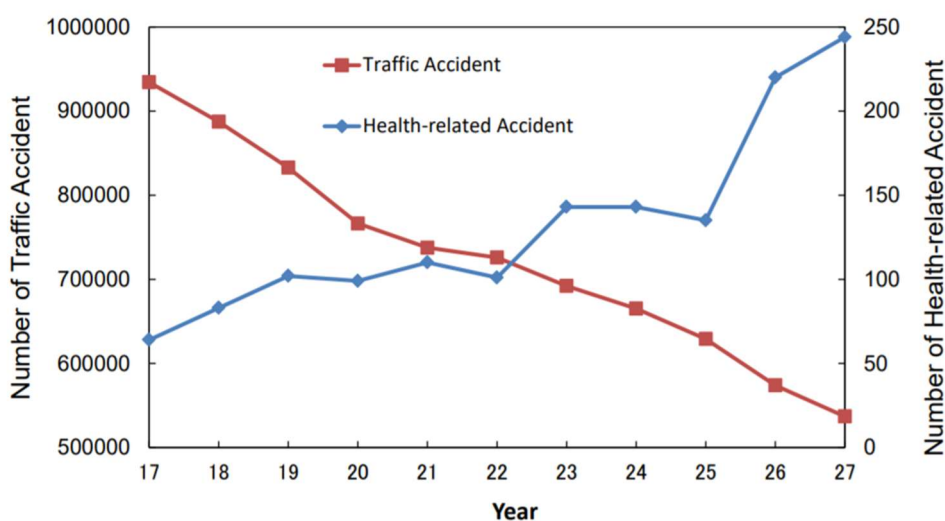


図 2.2 平成 17 年～平成 27 年の交通事故及び健康起因事故の件数推移

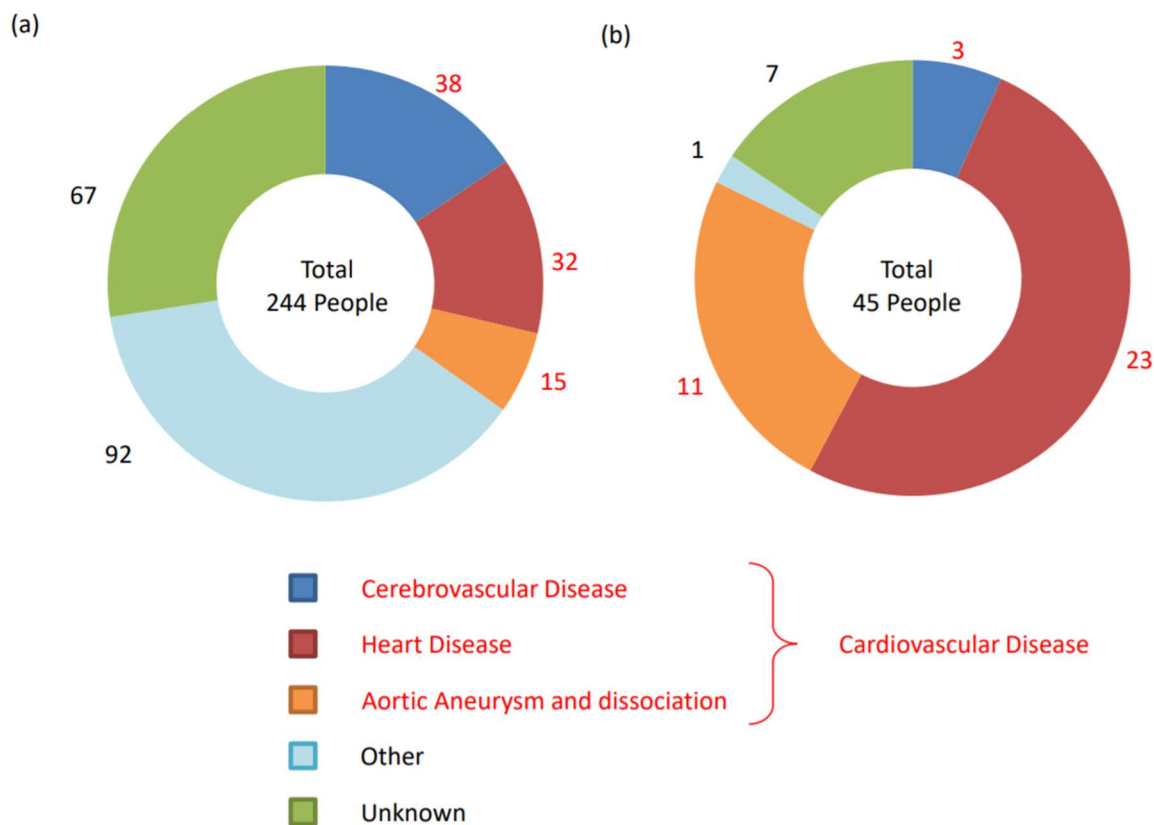


図 2.3 健康起因事故の病名別 (a)運転者数, (b)死亡運転者数

そこで、本研究ではデータドリブンな方式ではなく、数理モデルに基づいたシミュレーション結果を利用することで体調の急変を調べる。

## 2.2 従来の心臓血管系の概要

心臓血管系モデルは大きく 2 つの部分によって構成されている。一つが心臓系モデルで、もう一つが血管系モデルである。心臓系は自律神経系の働きに応じて血圧及び心臓の拍動間隔をきめているところで、血管系は心臓系から吐き出された血液を体全体の組織へと運ぶものである。このシステムは 2 つが単独で動くのではなくお互いが作用しあって働いている。

### 2.2.1 心臓系

心臓系では吐き出される血圧と拍動間隔 (1 拍当たりの時間) が決定される。この時、両者を制御しているのが自律神経系と呼ばれるものである。自律神経系の概要を以下の図 2.4 に示す。人間には神経と呼ばれる器官が存在する。神経とは体全体の組織と脳をつなげるもので、ここを様々な情報が通ることによって各臓器などを制御できている。

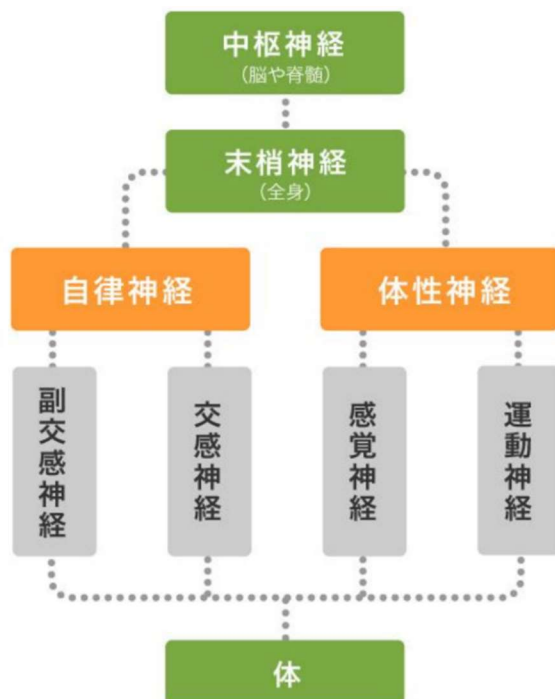


図 2.4 自律神経系の仕組み

人間の神経は中枢神経と末梢神経に分かれている。末梢神経は全身に伸びている神経で、この神経が中枢神経とのやり取りを行う。末梢神経は、自律神経と体性神経に分かれている。体性神経は運動神経などが含まれており人間が自分の意志で動かすことができる。それに対し、自律神経は自分の意志ではコントロールできない神経である。自律神経は心臓、肺、胃腸、肝臓、膀胱、唾液腺、内分泌腺、汗腺、瞳孔、血管などに分布しておりこれらの機能を制御している。また、自律神経は図 2.4 のように交感神経と副交感神経からできており、2 つの神経がバランスを保ちながら作用している。以下の図 2.5 に交感神経と副交感神経の関係性を示す。図のように交感神経は人間の活動が活発な時に交感神経の活動が支配的となり、副交感神経は休息しているときに活動が支配的となる。このことから基本的に昼は交感神経が活発で、夜は副交感神経が主に活発となる。

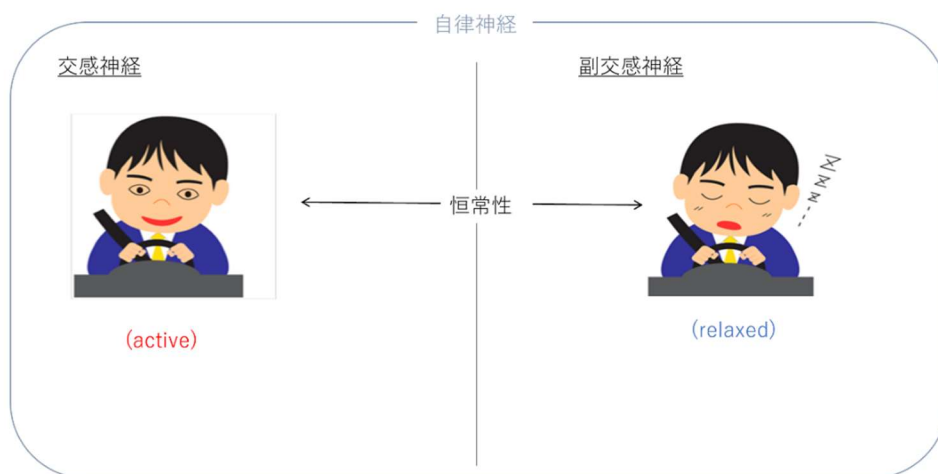


図 2.5 交感神経と副交感神経の関係

表 2.1 に交感神経と副交感神経が各器官に与える影響をまとめて示す。

表2.1 交感神経系と副交感神経系の働き				
臓器	交感神経系		副交感神経系	
	機能	神経	機能	神経
瞳孔	散大(+)	頸部交感神経	縮小(+)	頭部副交感神経
毛様体筋			収縮(+)	
涙腺	分泌(+)		分泌(+)	
唾液腺	分泌(+)		分泌(+)	
唾液腺血管	収縮(+)		拡張(+)	
顔面血管	収縮(+)		拡張(-)	
顔面汗腺	分泌(+)			
立毛筋	収縮(+)			
気管支平滑筋	弛緩(-)	胸部交感神経	収縮(+)	迷走神経
心拍	促進(+)		抑制(-)	
食道筋	弛緩(-)		収縮(+)	
胃、小腸の平滑筋	弛緩(-)	大内蔵神経	収縮(+)	
胃、小腸、膵臓の分泌腺	抑制(-)		促進(+)	
腎臓の分泌	弛緩(-)		促進(+)	
副腎髄質の分泌	促進(+)			
大腸	弛緩(-)	小内蔵神経	収縮(+)	
回盲括約筋	収縮(+)		弛緩(-)	
膀胱		下腹神経叢	収縮(+)	骨盤神経
内膀胱括約筋	収縮(+)		弛緩(-)	
内肛門括約筋	収縮(+)		弛緩(-)	
男性生殖器	射精		勃起	
子宮	収縮(+)		弛緩(-)	
外陰部血管	収縮(+)		拡張(+)	
体幹,四肢の血管、汗腺、立毛筋	収縮(+)	脊髄神経		なし
	分泌(+)			
	収縮(+)			

この表 2.1 の心拍に与える影響について説明する。心拍制御では制御対象となるのは血圧と拍動間隔である。これらの制御をおこなうために、交感神経と副交感神経から様々な物質の伝達が行われる。交感神経が優位の時には、ノルアドレナリンと呼ばれる物質が吐き出されて、心臓や血管に伝達され、副交感神経が優位なときには、アセチルコリンと呼ばれる物質が各臓器に伝達される。ノルアドレナリンは心臓における拍出量の増加を促し、また、動脈の抹消抵抗を増大し血管を収縮させることで血圧の上昇や拍動間隔の短縮を誘発させている。それに対し、アセチルコリンは心臓の興奮状態を抑え、血圧の抑制や拍動間隔を伸ばす働きをしている。なお、アセチルコリンは比較的早く心臓に働きかけるものの、ノルアドレナリンが心臓系に働きかける速度は比較的遅いとされている。

次に、ノルアドレナリンの増減に反応するアドレナリン受容体に関して説明する。ノルアドレナリンは上述したように心臓の拍出量増加と血管収縮の制御を行っている。それぞれの働きに対して 2 つの受容体が存在している。1 つ目は、 $\alpha$  受容体と呼ばれるもので、主に血管収縮( $\alpha$  作用)を担っている受容体である。2 つ目が、 $\beta$  受容体とよばれるもので、心拍出の増加( $\beta$  作用)を導く。これら 2 つの受容体にはさらに各々サブの受容体が存在する。

#### ・ $\alpha 1$ 受容体

全身の血管のほとんどに分布しており、ここで活性化された受容体は細胞膜の陽イオンおよび  $Cl^-$  の透過性を増加させる。それによって脱分極と呼ばれる現象がおき、毛細血管の収縮が起こる。

#### ・ $\alpha 2$ 受容体

皮膚の血管など一部の血管に多く分布している。これは  $G_i$  蛋白と呼ばれるものと連携しており、 $\alpha 1$  とは異なる伝達経路を介して作用する。 $G_i$  蛋白は血管拡張経路を抑制して血管収縮を導く。

#### ・ $\beta 1$ 受容体

心臓の洞結節および心筋に存在しているものである。これは  $G_s$  蛋白と連携しており、血管拡張経路を刺激することで心拍数と収縮力の増加を導いている。

#### ・ $\beta 2$ 受容体

基本的には  $\alpha 1$  受容体が数で優っているものの、一部の臓器では、この  $\beta 2$  受容体が豊富に存在している。それが心筋と骨格筋と肝臓の動脈で  $G_s$  蛋白と連携しており血管の拡張を導く。

### 2.2.2 血管系

血液は心臓を出た後に動脈、毛細血管、静脈というような経路をたどって心臓に戻ってくる。つまり血管系モデルを考えるには、血管だけではなく毛細血管や静脈も考慮する必要がある。まず、心臓から見てゆく。心臓は、図 2.6 に示すような形をしており、右心室、右心房、左心室、左心房から構成されている。全身を流れた血液は右心房に戻り、その後、右心房を通過して肺に行き、肺から戻ってきた血液は左心房に入り、左心室を通った後にまた全身へと運ばれてゆく。心臓は収縮と拡張を繰り返す、これにより周期的な拍動が生まれている。

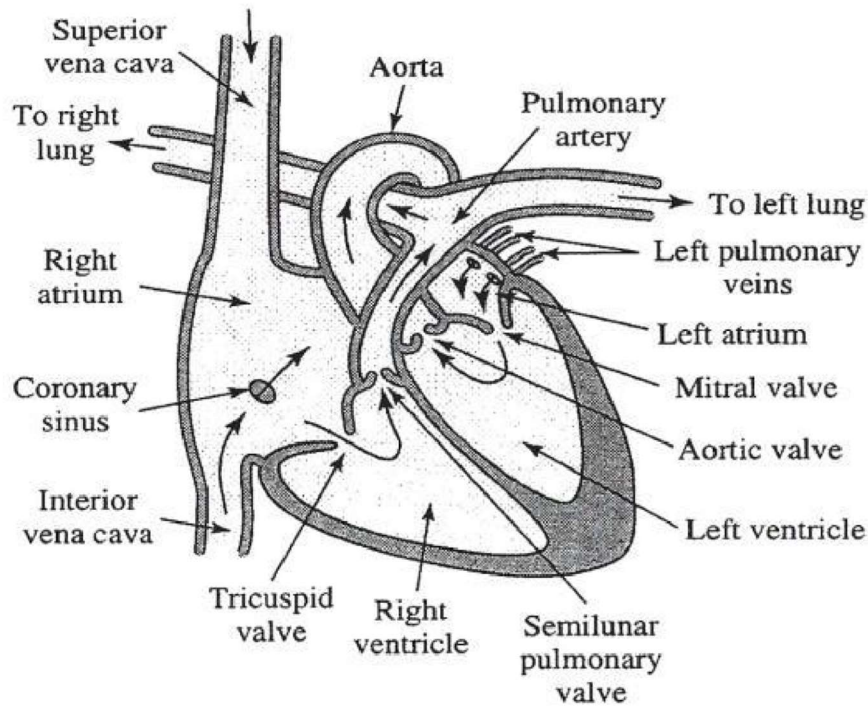


図 2.6 心臓の概要図

次に血管に関して見てゆく．ここでは，血管を動脈と毛細血管，静脈の 3 つを対象とする．動脈は主に全身の器官へ血液を運ぶ役割を果たしている．それに対して毛細血管は各器官において栄養分と老廃物の受け渡しをしており，静脈はその老廃物などを運ぶ役割をしている．また，静脈は管内の圧力が 10[mmHg]と，とても低いため血圧を観測するのが難しい．そのため，以後で述べるモデルでは動脈のみに注目する．

### 2.2.3 関連研究

心臓血管系モデルの関連研究は様々行われているが，まず，千葉大学の劉浩教授が研究しているモデルについて紹介する．このモデルでは心臓血管系を電気回路に変換しており，血流を電流に置き換えて計算を行っている．また，血流の中の抵抗などを回路抵抗やダイオード，コンデンサーなどを用いて表現している．次に，心臓血管系を流体力学の知見を利用したモデルで，本論文で用いるモデルともなっているものに東京大学の角谷によって提案されているモデルがある．このモデルは，詳細に心臓血管系モデルを表現できているものの，細かな部分の見直しやパラメータの見直しなどまだ改善できる部分が存在する．そこで，本論文ではこちらのモデルをもとに議論を進めてゆく．

### 2.2.4 研究目的

本研究では，上述したモデルを用いて議論を進めてゆく．着目したのは主に 2 点存在する．1 つはモデル内に存在するパラメータである．既存モデルには数多くのパラメータが含まれているが，各々のパラメータが出力のどの部分にどのくらい効いているのかが十分には調べられていない．そこで，最初の目的としては，パラメータを変化させたときの出力結果の違いを見てゆく．2 つ目としては，血管の分

岐点に着目する。既存モデルでは血管の分岐点に関しての検討が十分には行われてはいない。そのため、本論文ではその部分のモデルを考え直し、新たな分岐条件を構築し計算を行う。

## 2.3 心臓血管系モデル

ここでは、心臓血管系モデルの詳細と計算手法について説明する。心臓血管系モデルは、心臓系モデルと血管系モデルからできており、その 2 つを合わせて心臓血管系モデルを構築している。ここではまず、心臓系モデルと血管系モデルを各々説明し、その後、2 つを合わせた心臓血管系を説明する。最後に、このモデルの問題点やパラメータについて述べる。

### 2.3.1 心臓系モデル

#### 2.3.1.1 モデル化の方針

心臓系では、その恒常性を維持するために自律神経から制御を受けている。そのため本モデルでは自律神経の影響をモデル化し数式を立ててゆく。自律神経系は交感神経と副交感神経から成り、自律神経は心臓と血管に、副交感神経は心臓に主に作用しており、それらの働きは圧受容体と呼ばれる圧力センサーのような部分の情報にもとづいて決定される。図 2.7 にこの関係を示す。

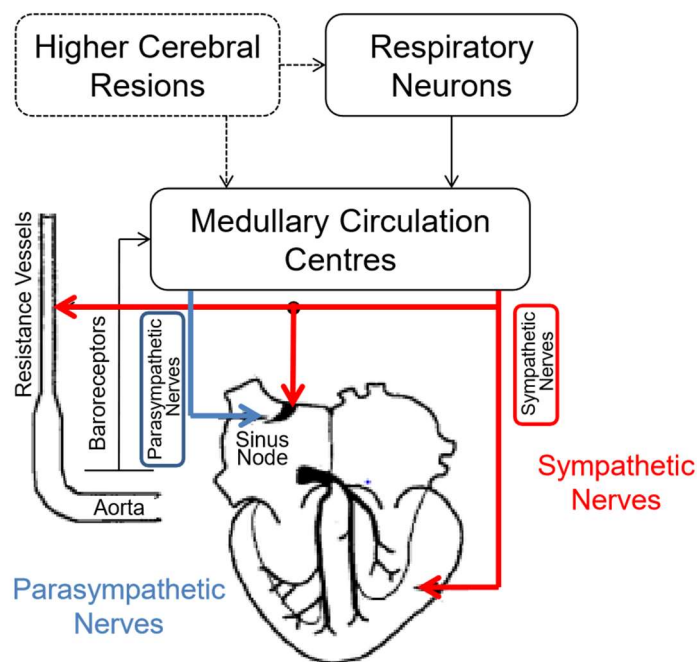


図 2.7 心臓系モデルの詳細

#### 2.3.1.2 心臓系モデルの構築

図 2.8 に心臓系モデルにおける計算の流れを示す。



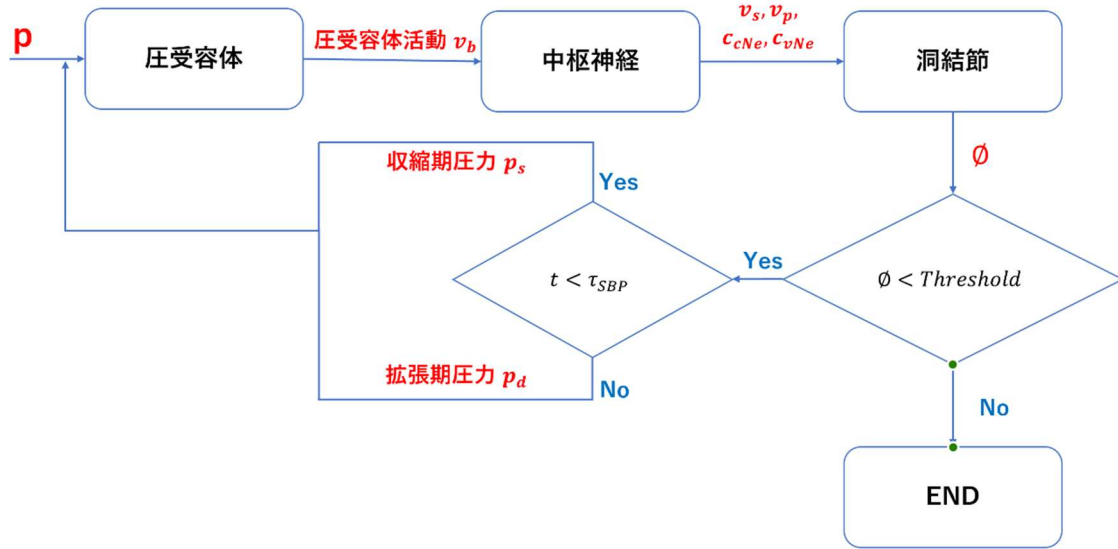


図 2.8 心臓系モデルの計算フロー

心臓系モデルは主に 3 つの器官から成り立っている。圧受容体、中枢神経、洞結節の 3 つである。基本的には、この 3 つの器官でそれぞれ計算された結果をもとに、最後に、洞結節で閾値(Threshold)を超えているかどうかを判断して、超えている場合にはその拍の計算を終了し、次の拍の計算を行う。以下、各器官での計算過程について説明する。

#### (1) 圧受容体

圧受容体は圧力センサーのような働きをしている。入力が圧力で出力が自律神経系への圧受容体活動となっている。計算式は以下のようになる。

$$v_b = k_1(p - p_0) + k_2 \frac{dp}{dt} + \xi \quad (2.1)$$

$$(k_1 = 0,02mmHg^{-1}, p_0 = 50mmHg, k_2 = 1.25 \times 10^{-3}s \text{ mmHg}^{-1}, \xi = 0.16)$$

ここで  $k_1$ ,  $p_0$ ,  $k_2$ ,  $\xi$  はモデル定数と呼ばれる定数である。

#### (2) 中枢神経

中枢神経は交感神経の活動と副交感神経の活動を決めるところである。それぞれの活動を定める入力として圧受容体から出力される圧受容体活動を用いる。出力は 4 種類あり、交感神経活動( $v_s$ )、副交感神経活動( $v_p$ )、心臓部ノルアドレナリン濃度( $c_{cNe}$ )、血中ノルアドレナリン濃度( $c_{vNe}$ )である。はじめに交感神経活動と自律神経活動について求める。

$$\begin{aligned} v_s' &= v_{s0} - k_s^b v_b + k_s^r (1 - R) \\ v_s &= \frac{v_s' [\tanh(v_s' \times 100) + 1.0]}{2.0} \end{aligned} \quad (2.2)$$



$$\begin{aligned}
v'_p &= k_p[v_{p0} + k_p^b v_b + k_p^r(1 - R)] \\
v_p &= \frac{v'_p[\tanh(v'_p \times 100) + 1.0]}{2.0}
\end{aligned} \tag{2.3}$$

$$(v_{s0} = 0.95, k_s^b = 0.8, k_s^r = 3.0 \times 10^{-4}, k_p = 1.1, v_{p0} = 0.01, k_p^b = 0.036, k_p^r = 4.5 \times 10^{-3})$$

なお,  $v_{s0}, k_s^b, k_s^r, k_p, v_{p0}, k_p^b, k_p^r$ はモデル定数である.

次に, 式(2.2)と式(2.3)中の  $R$  は呼吸活動を表している変数である. 既存モデルでは心臓系に対する呼吸中枢の影響も考慮しているため, この変数がここで加味されている. モデル定数の値を見ると交感神経活動よりも副交感神経活動への影響が大きい. この呼吸活動  $R$ は以下の式から求められる.

$$R = \cos(2\pi r) \tag{2.4}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dr'}{dt} &= \frac{1}{T_{resp}} - G \times (v_{trig} - v_b) \\
\frac{dr}{dt} &= \frac{dr'}{dt} \left[ \tanh\left(\frac{dr'}{dt} \times 100\right) + 1.0 \right] / 2.0 \\
(T_{resp} &= 3.5, G = 0.2, v_{trig} = 1.3)
\end{aligned} \tag{2.5}$$

なお,  $T_{resp}, G, v_{trig}$ はモデル定数である.  $r$ は, 呼吸位相と呼ばれるもので呼吸状態を示しており, 0 から 1 の間の値を取る.  $0 \leq r \leq 0.5$ のときは呼気を表し,  $0.5 \leq r \leq 1.0$ のときは吸気を表す. なお, この呼気の活動は式(2.5)のように圧受容体活動 $v_b$ と成人の平均呼吸間隔 $T_{resp}$ をもとに計算される.

次に, 中枢神経のもう一つの出力である交感神経伝達物質のノルアドレナリン濃度に関しては, ノルアドレナリンは交感神経が優位な時に多く分泌される物質で, 血管収縮や心拍出量増加によって昇圧を促している. また, ノルアドレナリンは副交感神経を刺激するアセチルコリンに比べると比較的作用するのが遅いので, モデル内においてもその分の時間遅れを考慮する必要がある. この時間遅れを心臓部の遅れと血中ノルアドレナリン濃度の遅れの 2 つに分け, それぞれ $\theta_{cNe}, \theta_{vNe}$ と書くと次式が成立する.

$$\frac{dc_{cNe}}{dt} = -\frac{c_{cNe}}{\tau_{cNe}} + k_{c_{cNe}}^s v_s(t - \theta_{cNe}) \tag{2.6}$$

$$\frac{dc_{vNe}}{dt} = -\frac{c_{vNe}}{\tau_{vNe}} + k_{c_{vNe}}^s [v_s(t - \theta_{vNe}) + k_v] \tag{2.7}$$

$$(\tau_{cNe} = 2.0, k_{c_{cNe}}^s = 0.7, \theta_{cNe} = 1.65, \tau_{vNe} = 2.0, k_{c_{vNe}}^s = 0.5, \theta_{vNe} = 2.0, k_v = 0.2)$$

なお,  $\tau_{cNe}, k_{c_{cNe}}^s, \theta_{cNe}, \tau_{vNe}, k_{c_{vNe}}^s, \theta_{vNe}, k_v$ はモデル定数である.

### (3)洞結節

洞結節は心臓のペースメーカーと呼ばれるところで、電氣的な信号を1分間に60~80回作り、それを心臓の筋肉(心筋)に送っている。つまり、入力 of 自律神経系の活動に応じて心筋への電氣信号を決めており、交感神経が優位なときは心臓が速く鼓動するような電氣信号を、副交感神経が優位な時は心臓がゆっくりと鼓動するような電氣信号を送ることになる。今回のモデルでは洞結節の出力は洞結節位相と呼ばれる変数を取っており、これによって拍動間隔が管理されている。以上の計算は、式(2.8)で表される。なお、 $f_s, f_p$ はそれぞれノルアドレナリンおよびアセチルコリンが洞結節に及ぼす影響を表す変数である。最後に得られた位相 $\phi$ が閾値(=1)を超えるかどうかで条件分岐を行う。

$$f_s = 1 + k_{\phi}^{cNe} \left[ c_{cNe} + (c'_{cNe} - c_{cNe}) \frac{c_{cNe}^{n_{cNe}}}{c'_{cNe}{}^{n_{cNe}} + c_{cNe}{}^{n_{cNe}}} \right]$$

$$f_p = 1 - k_{\phi}^p \left[ v_p(t - \theta_p) + (v'_p - v_p(t - \theta_p)) \frac{v_p(t - \theta_p)^{n_p}}{v'_p{}^{n_p} + v_p(t - \theta_p)^{n_p}} \right] \quad (2.8)$$

$$\frac{d\phi}{dt} = \frac{1}{T_0} f_s f_p$$

$$(k_{\phi}^{cNe} = 1.6, c'_{cNe} = 2.0, n_{cNe} = 2.0, k_{\phi}^p = 9.5, \theta_p = 0.5, n_p = 2.0, T_0 = 0.7[s])$$

なお、 $k_{\phi}^{cNe}$ ,  $c'_{cNe}$ ,  $n_{cNe}$ ,  $k_{\phi}^p$ ,  $\theta_p$ ,  $n_p$ ,  $T_0$ はモデル定数である。

#### < $\phi$ が閾値よりも小さい場合>

圧受容体に入力する圧力を更新する。そのあとにもう一度、図 2.8 に沿った計算を行い、洞結節位相 $\phi$ を更新する。また新たな血圧を計算するときは収縮期血圧と拡張期血圧に分けて計算を行う。モデル内では収縮期の継続時間 $\tau_{SBP}$ を 0.125[s]と一定にしており、この時間を境にして収縮期と拍動期を切り替えていく。

まずは、収縮期の血圧値( $p_s$ )の計算方法を述べる。この収縮期血圧( $p_s$ )は前拍の拡張期血圧( $P_{d(i-1)}$ )と心臓の収縮力 $S_i$ によって表される。また、心臓の収縮力 $S_i$ は前拍の拍動間隔( $RR_{i-1}$ )およびノルアドレナリン濃度によって決まる。 $t_i$ を計算対象とする拍動の収縮開始時刻として上述のことを数式化すると以下のような関係が成り立つ。

$$S'_i = S_0 + k_s^c c_{cNe} + k_s^t RR_{i-1} + k_s^v c_{vNe}$$

$$S_i = S'_i + (\hat{S} - S'_i) \frac{S_i^{m_s}}{S_i^{m_s} + \hat{S}^{m_s}} \quad (2.9)$$

$$p_s = P_{d(i-1)} + S_i \frac{t - t_i}{\tau_{SBP}} \exp\left(1 - \frac{t - t_i}{\tau_{SBP}}\right)$$

$$(S_0 = -13.8[mmHg], k_s^c = 10.0[mmHg], k_s^t = 45[mmHg \ s^{-1}], k_s^v = 20[mmHg], \hat{S} = 70[mmHg], n_s = 2.5)$$

次に、拡張期の血圧値( $p_d$ )の計算手法を述べる。拡張期血圧はノルアドレナリンの血中濃度 $c_{cNe}$ により定める抹消抵抗を時定数とした微分方程式より指数関数的に減少する。

$$\tau_v(t) = \tau_{v0} - \bar{\tau}_v \left[ c_{vNe} + (\hat{c}_{vNe} - c_{vNe}) \frac{(c_{vNe})^{n_{vNe}}}{(\hat{c}_{vNe})^{n_{vNe}} + (c_{vNe})^{n_{vNe}}} \right]$$

$$\frac{dp_d}{dt} = -\frac{p_d}{\tau_v(t)} \quad (2.10)$$

$$(\tau_{v0} = 2.8, \bar{\tau}_v = 1.2, \hat{c}_{vNe} = 1.0, n_{vNe} = 1.5)$$

#### <Φが閾値よりも小さい場合>

Φが閾値を超えた時点でΦは 0 に戻って、その拍数の計算は終了する。その拍数の計算時間はそれまでに要したループ数をもとに算出される。

#### 2.3.1.3 心臓系モデルの計算手法および計算条件

式(2.6),(2.7),(2.10)は微分方程式で書かれているので、数値計算を用いて解を求める。本論文では 4 次ルンゲクッタを用いて計算する。

### 2.3.2 血管系モデル

#### 2.3.2.1 血管系モデル方針

血管系のモデル化について説明する前に、人体の血管の仕組みを簡単に述べる。図 2.9 に人間の血管網を示す。人間の血管は上行大動脈から始まり、その後、抹消部に向かう。なお、血管は抹消部に向かって細くなっている。また、人間の血管は抹消部に向かってどんどん分岐している。これをもとにモデルを立ててゆく。ところが、無数にある血管すべてをモデル化して計算するのは困難であるため本研究では 55 本の動脈と木構造でモデル化される細い血管の組み合わせとする。図 2.10 に定義した 55 本の動脈の詳細図を示し、表 2.2 にそれぞれの動脈の寸法(管長さ、入り口半径および出口半径)を示す。

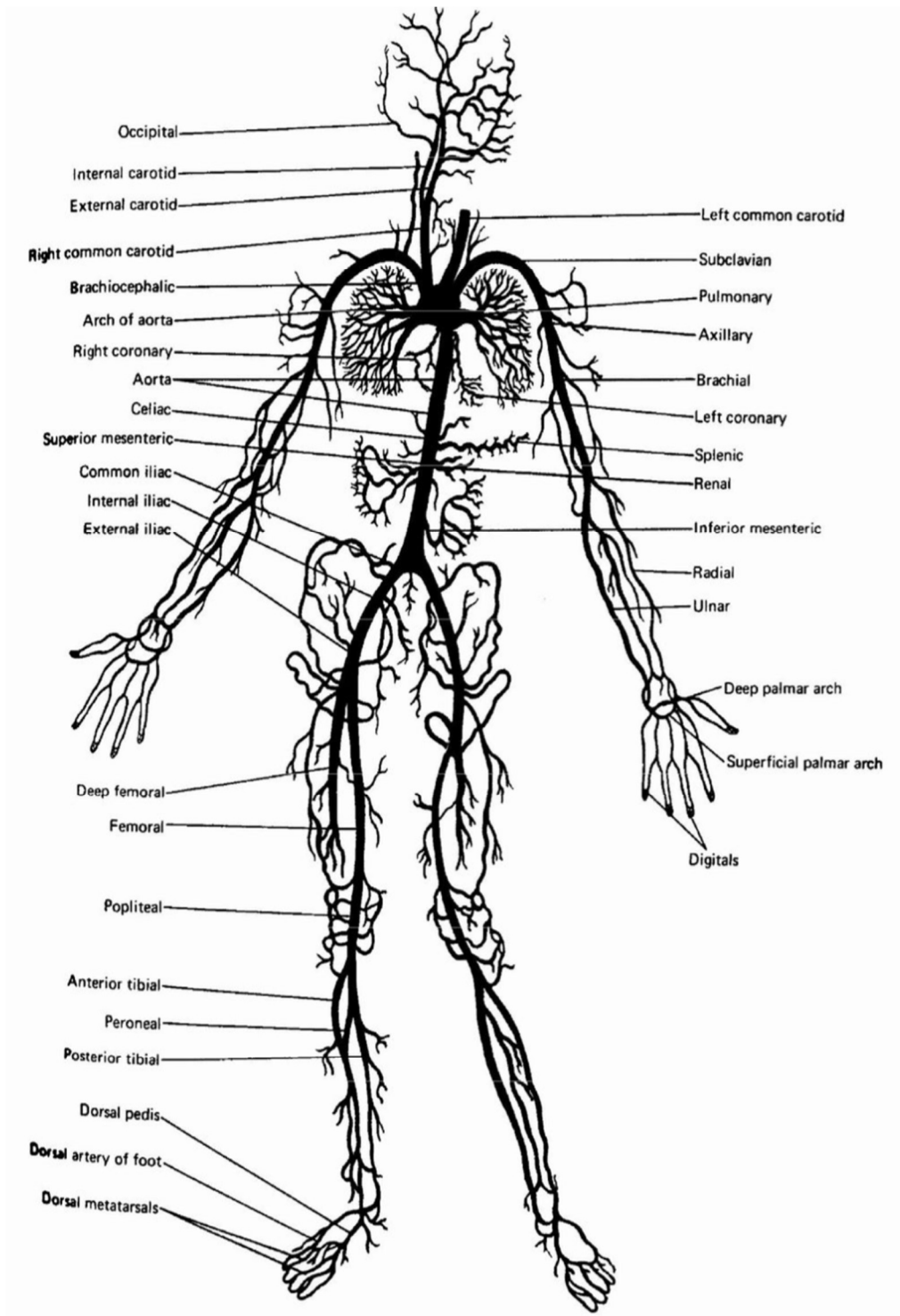


図 2.9 人間の血管網

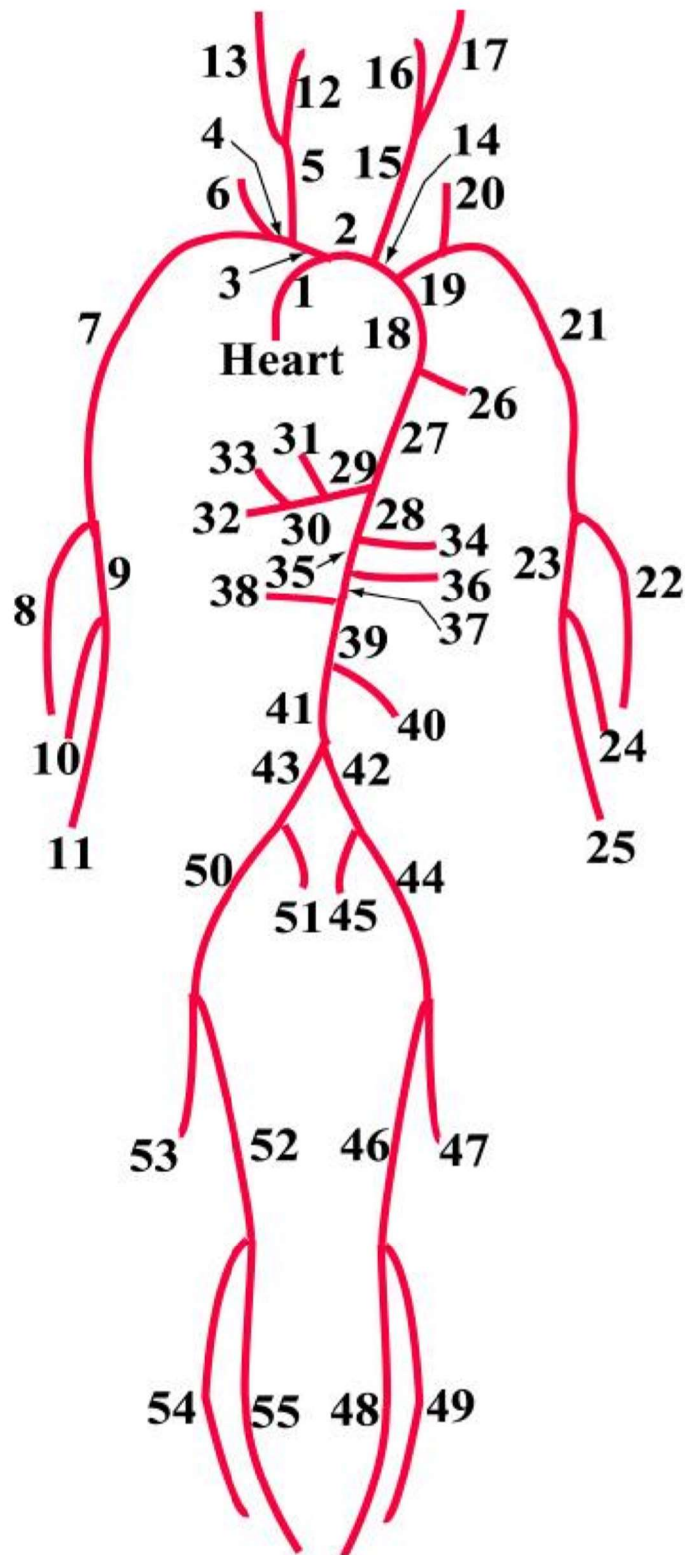


図 2.10 モデル化の対象とする動脈網

表2.2 モデル化を行う動脈の寸法

Segment	Name	L[cm]	$r_{top}$	$r_{top}$ [cm]	$r_{bottom}$ [cm]
1	Ascending Aorta	4		1.47	1.44
2	Aortic Arch A	2		1.12	1.12
3	Innominate	3.4		0.62	0.62
4	R.subclavian A	3.4		0.423	0.423
5	R.carotid	17.7		0.37	0.37
6	R.vertebral	14.8		0.188	0.183
7	R.subclavian B	42.2		0.403	0.236
8	R.radial	23.5		0.174	0.142
9	R.ulnar A	6.7		0.215	0.215
10	R interosseous	7.9		0.091	0.091
11	R.ulnar B	17.1		0.203	0.183
12	R.internal carotid	17.7		0.177	0.083
13	R.external carotid	17.7		0.177	0.083
14	Aortic Arch B	3.9		1.07	1.07
15	L.carotid	20.8		0.37	0.37
16	L.internal cartoid	17.7		0.177	0.083
17	L.external carotid	17.7		0.177	0.083
18	Thoracic Aorta A	5.2		0.999	0.999
19	L.suclavian A	3.4		0.423	0.423
20	Vertebral	14.8		0.188	0.183
21	L.suclavian B	42.2		0.403	0.236
22	L.radial	23.5		0.174	0.142
23	L.ulnar A	6.7		0.215	0.215
24	L.interosseous	7.9		0.091	0.091
25	L.ulnar B	17.1		0.203	0.183
26	Intercostals	8		0.2	0.15
27	Thoracic Aorta B	10.4		0.675	0.645
28	Abdnominal Aorta A	5.3		0.61	0.61
29	Celiac A	1		0.39	0.39
30	Celiac B	1		0.2	0.2
31	Hepatic	6.6		0.22	0.22
32	Gastric	7.1		0.18	0.18

33	Splenic	6.3	0.275	0.275
34	Superior mesenteric	5.9	0.435	0.435
35	Abdnominal Aorta B	1	0.6	0.6
36	L.Renal	3.2	26	0.26
37	Abdnomal Aorta C	1	0.59	0.59
38	R.Renal	3.2	0.26	0.26
39	Abdnominal Aorta D	10.6	0.58	0.548
40	Inferior mesenteric	5	0.16	0.16
41	Abdominal Aorta E	1	0.52	0.52
42	L.common iliac	5.8	0.368	0.35
43	R.common iliac	5.8	0.368	0.35
44	L.external iliac	14.4	0.32	0.27
45	L.internal iliac	5	0.2	0.2
46	L.femoral	44.3	0.259	0.19
47	L.deep femoral	12.6	0.255	0.186
48	L.posterior tibial	32.1	0.247	0.141
49	L.anterior tibial	34.3	0.13	0.13
50	R.external iliac	14.4	0.32	0.27
51	R.internal iliac	5	0.2	0.2
52	R.femoral	44.3	0.259	0.19
53	R.deep femoral	12.6	0.255	0.186
54	R.posterior tibial	32.1	0.247	0.141
55	R.anterior tibial	34.3	0.13	0.13

(L:管長さ,  $r_{top}$ :入口半径,  $r_{bottom}$ :出口半径)

### 2.3.2.2 血管系モデルの構築

以降では、血管系モデルの構築に関して述べる。人間の血管の形状は血管単位で見ると入口から出口に向かって細くなる構造(テーパ構造)をとっている。この時、血管に圧力作用していない自然状態を考え、管路の入口を  $x$  座標の原点とし、座標  $x$  での半径を  $r(x)$  とすると、半径は式(2.11)のように計算できる。

$$r(x) = r_{top} \exp\left(\log\left(\frac{r_{bottom}}{r_{top}}\right) \frac{x}{L}\right) = r_{top} \left(\frac{r_{bottom}}{r_{top}}\right)^{\frac{x}{L}} \quad (2.11)$$

式中にある  $L$ ,  $r_{top}$ ,  $r_{bottom}$  は表 2.2 中で定義されたものである。このようにして局所的な血管径を求めることができることになったため、血管径から算出される管断面積を初期条件として与えることができるようになる。

次に、血管系モデルで用いる支配方程式について述べる。本モデルでは、血液を非圧縮性かつニュー

トン流体であると仮定しており、このもとで、連続の式と運動量保存の式を立てる。また、図 2.11 のように動脈を壁が時間的に変動する管路として扱い、管内流体の圧力および流速が半径方向に一様であると仮定すると式(2.12)と式(2.13)が成立する。

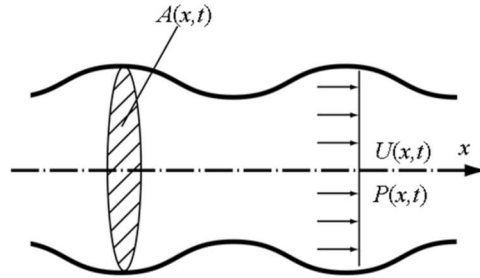


図 2.11 モデル化した管路

$$\frac{\partial A}{\partial t} + \frac{\partial(UA)}{\partial x} = 0 \quad (2.12)$$

$$\frac{\partial U}{\partial t} + U \frac{\partial U}{\partial x} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} + \frac{F}{pA} \quad (2.13)$$

ここで、 $U, P, A$ はそれぞれ血液の流速、圧力及び管断面積を示しており、 $\rho$ は血液の密度を示している。また、式(2.13)の右辺の  $F$ は流れに作用する摩擦力を示している。この摩擦力は、流れの半径方向の流速分布を仮定したときにその流れによって生じるものである。また、本モデルでは図 2.6 に示すような流速分布を考えており、式(2.14)がこの流れの分布を表す式となっている。式(2.14)の中の  $R$ は管の半径を表しており、 $u_r$ は半径  $r$ の位置における流速を表している。なお、 $\gamma$ は定数でありその値は 9 である。

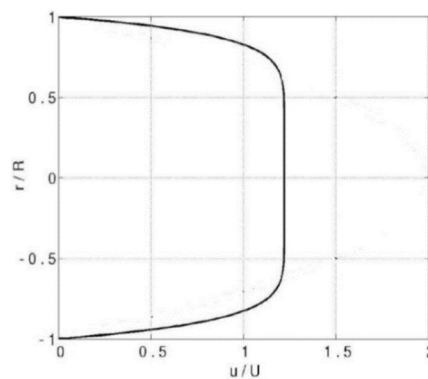


図 2.12 血管中の流速分布

$$u_r = U \frac{\gamma + 2}{\gamma} \left(1 - \left(\frac{r}{R}\right)^\gamma\right) = \frac{11}{9} U \left(1 - \left(\frac{r}{R}\right)^\gamma\right) \quad (2.14)$$



また、式(2.13)の中の摩擦力  $F$  を以下のように表す。

$$F = 2\mu \frac{A}{R} \left( \frac{\partial u}{\partial r} \right)_{r=R} \quad (2.15)$$

式(2.14)を式(2.15)に代入することで、摩擦力  $F$  の式は次のように書ける。

$$\begin{aligned} F &= 2\mu \frac{A}{R} \frac{\partial}{\partial r} \left( \frac{11}{9} U \left( 1 - \left( \frac{r}{R} \right)^\gamma \right) \right)_{r=R} \\ &= 2\mu \frac{UA}{R} \left( -\frac{11}{9} \times 9 \left( \frac{r}{R} \right)^8 \times \frac{1}{R} \right)_{r=R} \\ &= -22\mu\pi U \end{aligned} \quad (2.16)$$

これらを用いると、運動量保存の式(2.13)は式(2.17)のようになる。

$$\frac{\partial U}{\partial t} + U \frac{\partial U}{\partial x} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} - \frac{22\mu\pi U}{\rho A} \quad (2.17)$$

なお、血液密度  $\rho$  は  $1.055[g/cm^3]$ 、粘性係数  $\mu$  は  $0.049[g/(cm \ s)]$  とする。

現在までの未知数と式を見ると、未知数が3つ(圧力  $P$ , 流速  $U$ , 断面積  $A$ )で式が連続の式と運動量保存の式の2つとなっている。よって、解を求めるにはもう一本式が必要となる。ここで、血管断面積が血圧と血管外圧によって決まるということを用いて式(2.18)を立てる。なおこの式の中に出てくる  $r_0, A_0$  は自然状態における断面半径と断面積を示しており、 $E$  はヤング率、 $h$  は血管壁厚さを示している。また、 $P_e$  は血管外圧を示しており、このモデルでは  $5[mmHg]$  とする。

$$P = P_e + \frac{4Eh}{3r_0} \left( 1 - \sqrt{\frac{A_0}{A}} \right) \quad (2.18)$$

なお、このモデルでは動脈の剛性をただヤング率  $E$  であらわすのではなく、血管半径  $r_0$  が小さく、血管壁  $h$  が厚くなるごとに血管剛性が大きくなるという特徴を書き表すために  $\frac{Eh}{r_0}$  を血管剛性として定義する。ただし、血管壁の厚さを実際に測定することは難しいため、次の式(2.19)と図 2.13 の実測データをもとに曲線をフィッティングさせることで血管半径から血管剛性を求めこととする。

$$\frac{Eh}{r_0} = a_1 \exp(a_2 r_0) + a_3 \quad (2.19)$$

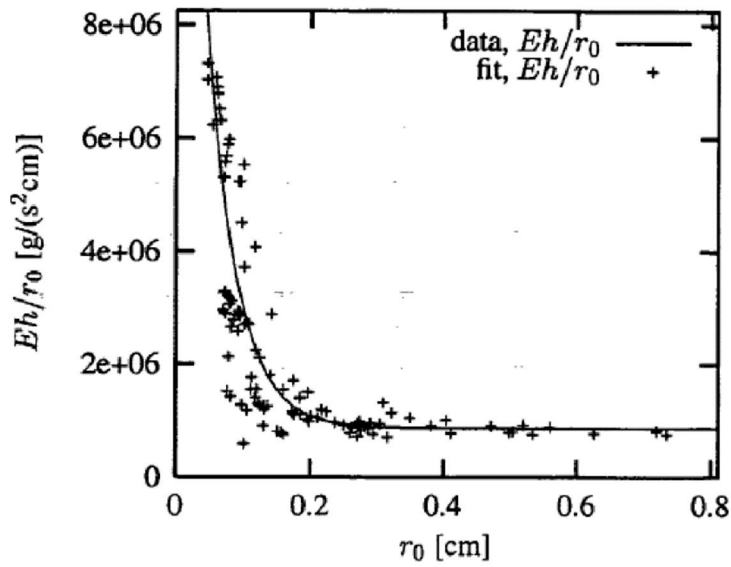


図 2.13 血管半径と血管剛性

この時、式(2.19)の各係数は以下のように求められた。

$$a_1 = 2.00 \times 10^7 [g/(s^2 \text{ cm})], a_2 = -22.53 [cm^{-1}], a_3 = 8.65 \times 10^5 [g/(s^2 \text{ cm})]$$

以上により、3本の式ができたので、局所的な流速、圧力、管断面積を求めることができる。

次に、血管モデルの境界条件に関して述べる。境界としては入口、分岐、抹消の3つが存在する。

入口境界条件として、図 2.14 に示すような実測データに基づいた心臓の拍出量を与える。実際の計算では、これをスプライン補間して入口境界条件として与える。

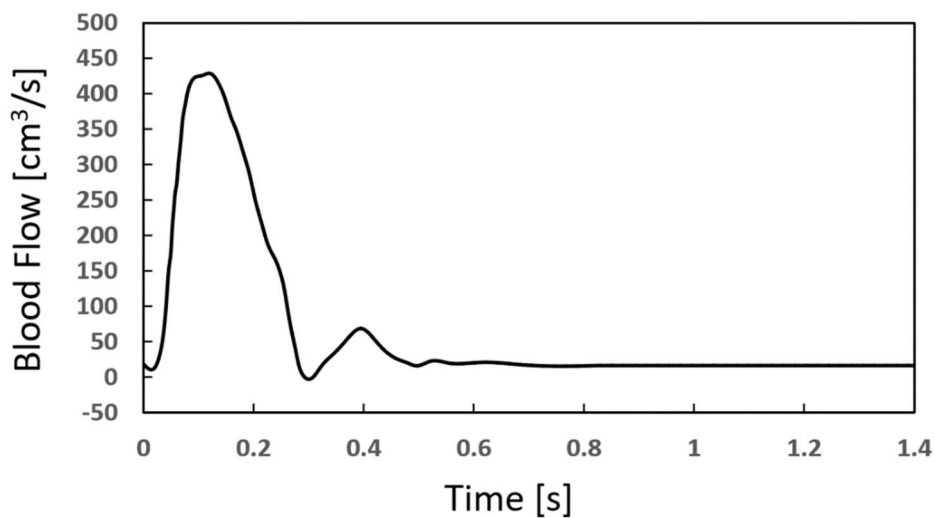


図 2.14 心臓部における拍出流量波形(入口における境界条件)

次は、分岐部分の境界条件に関して考えてゆく。今回定義した 55 本の動脈網には 27 か所の分岐箇所があり、図 2.15 に示すような形でモデル化される。分岐境界条件では、式(2.20)に示している質量保存の式と式(2.21)に示すベルヌーイの式を用いている。ベルヌーイの式の中には圧力損失項が存在し、 $K_{bif}$ は損失係数を示している。なお、分岐での損失は分岐部反力による損失と考える。また、各境界の分岐角度は 45 度としている。

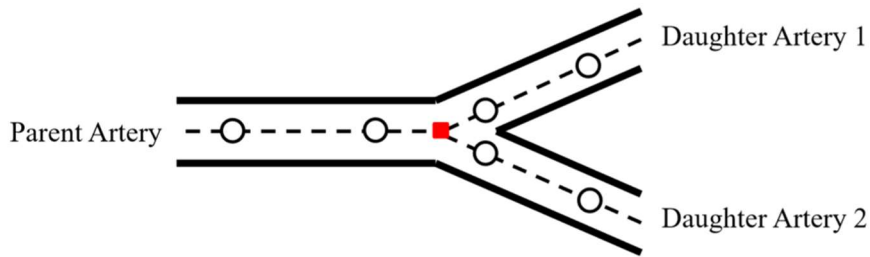


図 2.15 分岐部分のモデル化

$$Q_{parent} = Q_{daughter1} + Q_{daughter2} \quad (2.20)$$

$$\begin{aligned} P_{parent} + \frac{\rho}{2} U_{parent}^2 - K_{bif} U_{parent}^2 &= P_{daughter1} + \frac{\rho}{2} U_{daughter1}^2 \\ &= P_{daughter2} + \frac{\rho}{2} U_{daughter2}^2 \end{aligned} \quad (2.21)$$

$$K_{bif} = 1 - \frac{A_{parent}}{A_{daughter1} + A_{daughter2}} \cos \theta \quad (2.22)$$

さらに、抹消部の境界条件について説明する。血液は抹消部に至ると小動脈、細動脈という順にその径を細くしながら静脈へと流れてゆく。ここで、抹消動脈は脈波伝播では減衰や抵抗といった働きを表しており、生理学的知見を用いてモデル化する。このモデル化には木構造と呼ばれるモデルを用いる。木構造の概要を図 2.16 に示し、木構造における親管と娘管の分岐の様子を図 2.17 に示す。

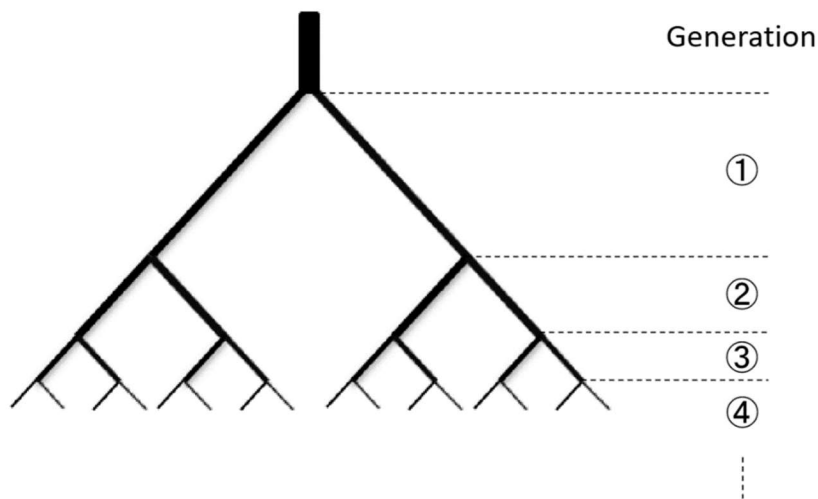


図 2.16 木構造の概要

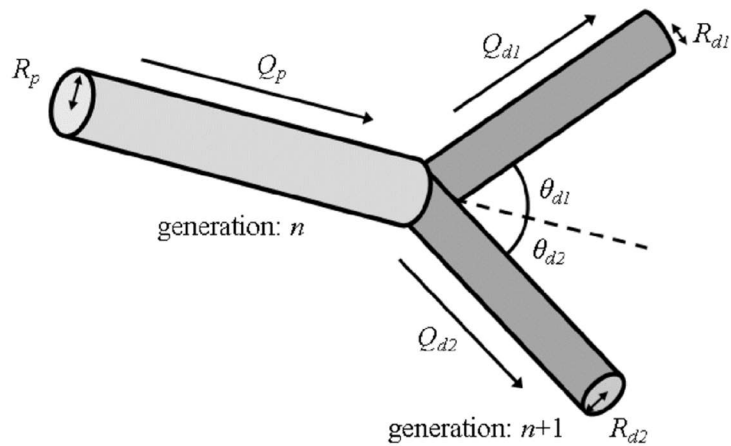


図 2.17 木構造の分岐の様子

図 2.16 に示すように木構造は第一世代から分岐していき第  $n$  世代まで続いてゆく. ここで, 親管から娘管への流量分配比を  $\alpha (0 < \alpha < 1)$  とすると次の連続の式が成り立つ.

$$Q_p = Q_{d1} + Q_{d2} \qquad Q_{d1} = \alpha Q_p \qquad Q_{d2} = (1 - \alpha) Q_p \qquad (2.23)$$

また, 血液粘性による圧力損失が最小になるような構造をとっていると仮定すると, 親管と娘管の管半径の関係は次の式(2.24)であらわすことができる.

$$R_{d1}^\varphi = \alpha R_p^\varphi, \qquad R_{d2}^\varphi = (1 - \alpha) R_p^\varphi \qquad (2.24)$$

本論文では  $\varphi = 2.76$  とする. これらの関係から図 2.17 の分岐角度を求めることができる.

$$\frac{R_p^2}{\sin(\theta_{d1} + \theta_{d2})} = \frac{R_{d1}^2}{\sin \theta_{d1}} = \frac{R_{d2}^2}{\sin \theta_{d2}} \quad (2.25)$$

この式(2.24)と式(2.25)を連立させると、以下の式(2.26)が成立する。

$$\cos \theta_{d1} = \frac{1 + \alpha^2 - (1 - \alpha)^{\frac{4}{\phi}}}{2\alpha^{\frac{2}{\phi}}}$$

$$\cos \theta_{d2} = \frac{1 + (1 - \alpha)^2 - \alpha^{\frac{4}{\phi}}}{2(1 - \alpha)^{\frac{2}{\phi}}} \quad (2.26)$$

ここで、 $\alpha = 0.5$ とする(等量分配)と、分岐角度は約 $43.1^\circ$ となる。なお木構造でモデル化する血管はすべて円柱管とし、各管の長さは管半径との比で与える。この比は $L_{rr} = \frac{L}{R_0} = 50$ とする。また、このままだと永久に分岐し続けてしまうため、分岐の終端条件として $R_{out} = 0.02[cm]$ を与える。さらに、最終世代の出口部分には出口圧力として $P_{out} = 60[mmHg]$ を与える。

以上の条件のもとで式を離散化して計算を進めてゆく。

### 2.3.3 心臓血管系モデル

図 2.18 に血管心臓系モデルの計算フローを与える。まず、心臓系モデルから血管径モデルに与える状態量に関して述べ、その後に血管系モデルから心臓系モデルに与える状態量について述べる。

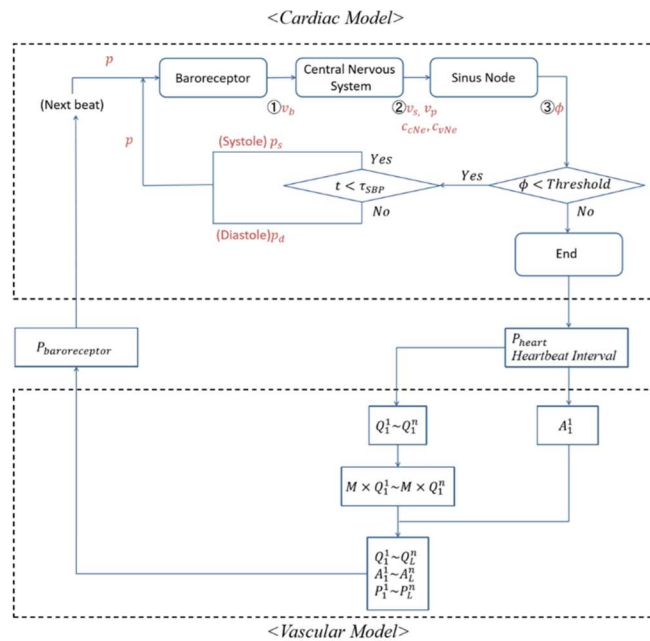


図 2.18 心臓血管径モデルの計算フロー

### 2.3.3.1 心臓系モデルから血管系モデルへ渡す状態量

心臓系モデルから血管系モデルへ渡す状態量としては初期位置断面積 $A_1^1$ と初期位置の拍出流量 $Q_1^1 \sim Q_1^n$ がある. ここで  $n$  は時間ステップの最終時刻であり,  $dt$  を計算ステップ,  $RR$  を 2.1 で計算した拍動間隔とすると式(2.27)のような関係式が成立する.

$$n \times dt = RR \quad (2.27)$$

初期の断面積は心臓の収縮開始時の血圧値を $P_{heart}$  とすると, 以下のような式で表すことができる.

$$A_1^1 = \frac{A_0}{\left(1 - \frac{P_{heart} - P_e}{f}\right)^2} \quad (2.28)$$

ここで,  $P_e$ は血管外圧で $f$ は血管剛性である. 次に拍出流量を求めてゆく. このモデルでは一回の拍出流量(SV 値)を毎回変えており,  $N$  拍目の拍出流量は  $N-1$  拍目の状態量に依存するとしている. 図 2.19 に  $N$  拍目の SV 値決定方法を示す.

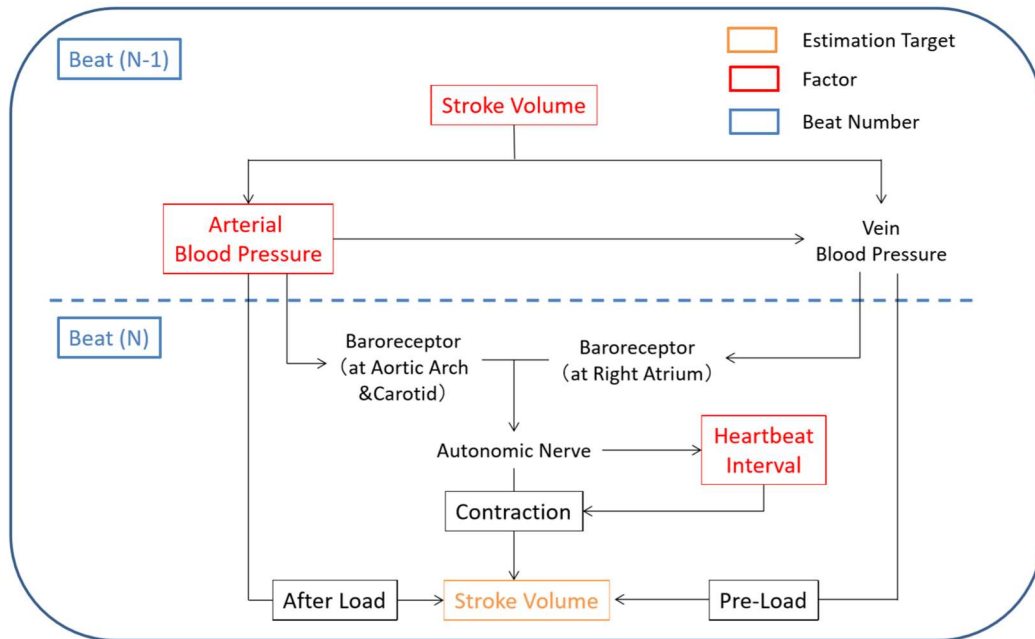


図 2.19 N 拍目の拍出量決定方法

なお, このモデルでは  $N$  拍目の拍出量決定に  $N-1$  拍目の収縮期血圧と  $N-1$  拍目の拍出量, さらに  $N$  拍目の  $RR$  間隔を用いている. これを式(2.29)で表す.

$$[SV_{(N)}] = A_1 \times [SBP_{(N-1)}]^{A_2} \times [SV_{(N-1)}]^{A_3} \times [RR_{(N)}]^{A_4} \quad (2.29)$$

式(2.29)の中のパラメータ $A_1 \sim A_4$ を実測値からフィッティングを行い、最小二乗法を用いて計算する。

### 2.3.3.2 血管系モデルから心臓系モデルへ渡す状態量

血管系モデルから心臓系モデルへは血压値を返さなければならない。心臓系モデルの血压センサーは圧受容体が担っており、ここに次の拍の血压の初期値が与えられる。そこで圧受容体がどこに存在するかを考える。基本的に圧受容体は大動脈弓と頸動脈洞に存在している。図 2.10 でいうと血管番号が 2, 5, 15 である。この事実から、次拍の血压の初期値としてこの 3 つの血管の拡張期血压の平均値を与えることにする。

### 2.3.3.3 心臓血管系モデルを用いた計算結果

図 2.20 に心臓血管系モデルを用いた血压波形の結果と実測結果をのせたものを示す。この図は人間の手首の動脈(橈骨動脈)の実測結果と計算結果である。

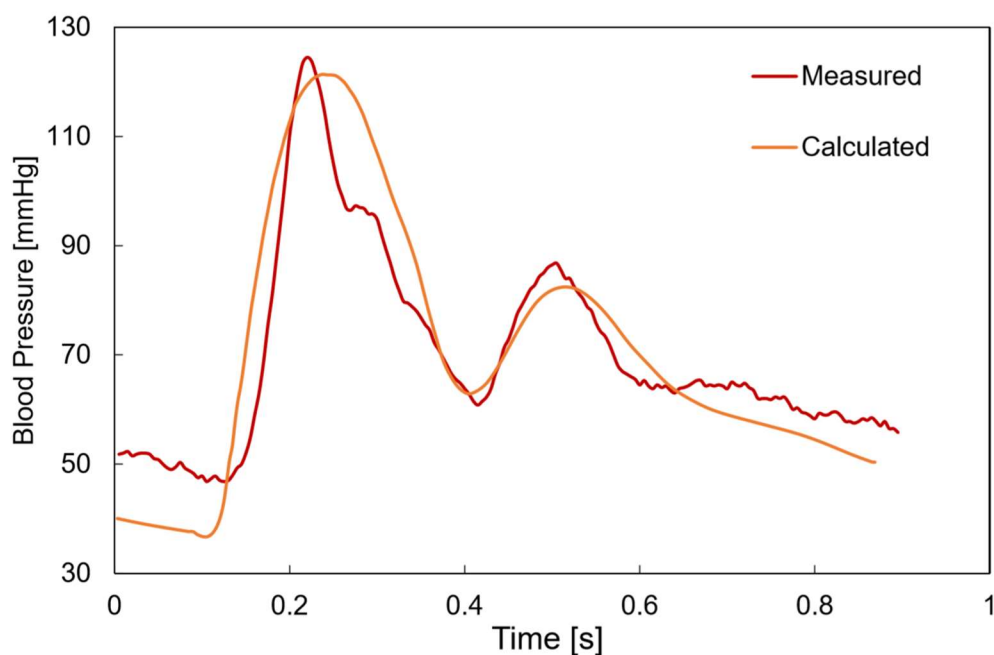


図 2.20 心臓血管系モデルの橈骨動脈における計算結果

この図からわかるように心臓血管系モデルを用いるとかなりの精度で血压値を再現できていることがわかる。ただし、初期値と収束値がすこし低くなってしまっている。以下ではこのような現状の課題をとりあげ、以降でモデルの修正を行う。

### 2.3.4. 実測値の測定方法

図 2.20 では実測値を用いているが、その測定方法に関して説明する。血压情報としてすべての血管の血压値を測定するのは現実的に厳しいので今回は指の血压を測る。手首の血压は橈骨動脈の血压と

なり,血管番号 8 の血管に該当する. 測定には連続血圧計 FINOMETER MIDI(Finapres Medical Systems 社製)を用いて行う. 連測血圧計とその測定時の様子を図 2.21 と図 2.22 に示す.



図 2.21 連続血圧計



図 2.22 連続血圧計を用いた測定の様子

なお, 連続血圧計を用いて測定したデータから脈波を取り出してみると脈波毎に差が生じていること



が認められる。そこで今回は代表拍のようなものを一つ決めてそれを用いて比較する。なお、図 2.20 で測定データとして用いていたものがその代表拍である。

### 2.3.5 現状の心臓血管系モデルの課題

図 2.20 から、心臓血管系モデルでは下の血圧値をうまく再現できていない。また、これまでに登場した多くのパラメータに関してどのパラメータが出力に対してどのくらい反応しているのかを議論できていない。そこで以降では、心臓血管系モデルの各パラメータの値を変化させ、どのパラメータが何にどのくらい反応するのかを探っていく。さらに、血管系モデルの分岐条件を見直し、より精密なモデルを立てていく。

## 2.4 パラメータ調査と精度改善手法

ここでは、既存の心臓血管系モデルのパラメータ調査と分岐部の改善計算手法を提案する。

### 2.4.1 パラメータ調査

これまで述べたように、既存モデルには多くのパラメータが存在している。しかしながら、各々のパラメータがどのように出力結果に影響を及ぼすかは調べられていない。そこで、このパラメータを $\pm 10\%$ 変化させ、各々のパラメータが出力にどれくらいの感度を持つかを調べる。まず表 2.3 に前節で述べたモデルのパラメータを示す。既存モデルにはすでに多くのパラメータが含まれておりこれらすべてに関してやみくもにパラメータを変化させるとどうしてそのような変化が起きたのかがわかりにくい。そのため、本研究ではまずは係数の働きを持つパラメータを優先して調査を行い、そのあと、残りのパラメータについても調査を行うという方針をとった。

表2.3 モデル内パラメータ

モデル	式番号	パラメータ
心臓系モデル	(2-1)	$k_1$
		$p_0$
		$k_2$
		$\zeta$
	(2-2)	$v_{s0}$
		$k_s^b$
		$k_s^r$
	(2-3)	$k_p$
		$v_{p0}$
		$k_p^b$
	(2-3)	$k_p^r$
		$T_{resp}$
		$G$
	(2-5)	$v_{rig}$
		$\tau_{cNe}$
		$k_{cNe}^s$
	(2-6)	$\theta_{cNe}$
		$\tau_{vNe}$
		$k_{vNe}^s$
	(2-7)	$\theta_{vNe}$
		$k_v$
		$k_\phi^{cNe}$
	(2-8)	$c'_{cNe}$
		$n_{cNe}$
		$k_\phi^p$
		$\theta_p$
		$n_p$
		$T_0$
	(2-9)	$S_0$
		$k_s^c$
		$k_s^t$
		$k_s^v$
		$\hat{S}$
		$n_s$
	(2-10)	$\tau_{v0}$
		$\bar{\tau}_v$
		$\hat{c}_{vNe}$
		$n_{vNe}$

血管系モデル	(2-17)	$\rho$
		$\mu$
	(2-18)	$P_e$
	(2-22)	$\theta$

### 2.4.2 心臓系モデルのパラメータ

心臓系モデルでは主に拍動間隔などの計算をおこなっており、ここのパラメータは拍動間隔を変化させるのではないかと考えられる。

まず、圧受容体(Baroepter)の式(2.1)を再掲し、式中のパラメータについて検討する。

$$v_b = k_1(p - p_0) + k_2 \frac{dp}{dt} + \xi \quad (2.1)$$

この式中の $k_1, k_2$ を変化させてゆく。

さらに、中枢神経関連のパラメータを変化させてゆく。この時中枢神経のパラメータで自律神経系のパラメータに関しては先行研究ですでに調べられていたため本研究ではまだ調べられていないパラメータに着目する。式(2.6)、式(2.7)の $\tau_{cNe}, \theta_{cNe}, \tau_{vNe}, \theta_{vNe}$ の4つを調べる。このパラメータのうち $\theta_{cNe}, \theta_{vNe}$ は心臓部と血中のノルアドレナリンの効果が効くまでの遅れ時間である。また、残りの2つはその式における係数部分となる。

中枢神経の計算式の次は、洞結節の中の式のパラメータを変化させてゆく。式(2.8)~(2.10)が洞結節での計算である。この式の中のパラメータを変化させ出力結果への影響度を調べる。

### 2.4.3 血管系モデルのパラメータ

血管系モデルでは基本的にすでに血管のパラメータなどが決まっていたり、すでに以前の研究でパラメータが決まっていたり、変化させられるパラメータには限りがある。そこで、本研究では血管外圧に値する $P_e$ と人間の血液のパラメータである血液密度 $\rho$ 、血液の粘性係数 $\mu$ についてもパラメータを変更して様子を見る。

## 2.5 血管系モデルの分岐条件の再考

以下では血管系モデルの分岐条件に関して再考する。現在のモデルは、図 2.15 に対応した式(2.20)~式(2.22)で書き表したものとなる。この式を用いて分岐角度 45 度の条件の下で計算を行うと、計算される損失係数 $K_{bif}$ の一部がマイナス値になってしまう。つまり、このまま計算を進めると初期に与えられた血圧が減衰せずに末端までに伝わってしまう。それゆえ、従来のモデルで計算を行うと計算結果が測定結果よりも大きくなってしまっていた。そこで、この分岐箇所に関しても見直しを行うこととした。

### 2.5.1 分岐部の角度に関して

まず, 人体の動脈の分岐部に関して再検討する. 図 2.23 に実際の人体血管の分岐箇所に関する図を示す.

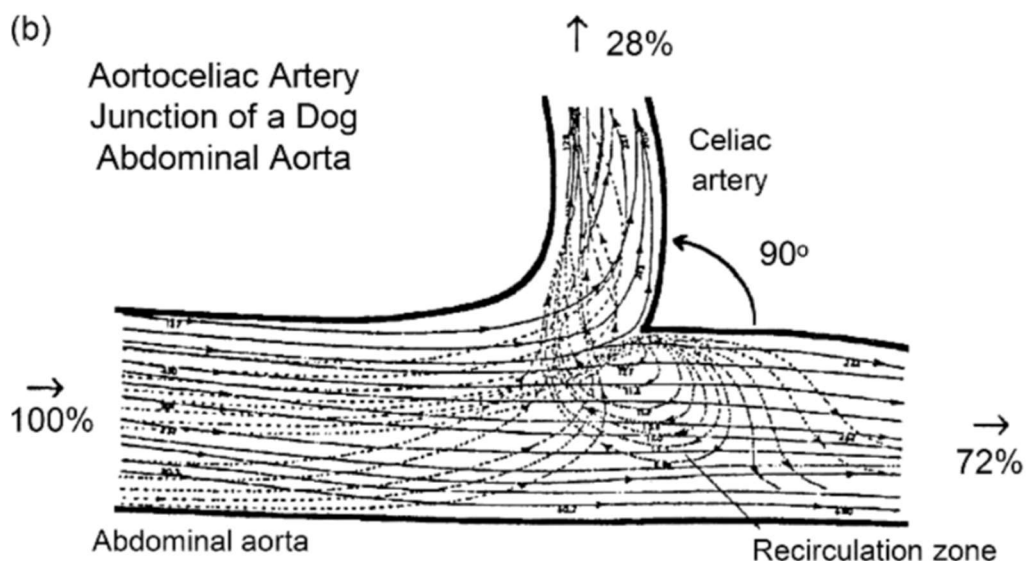


図 2.23 人体の分岐箇所に関して

次に, 現在の分岐箇所の様子を示す.

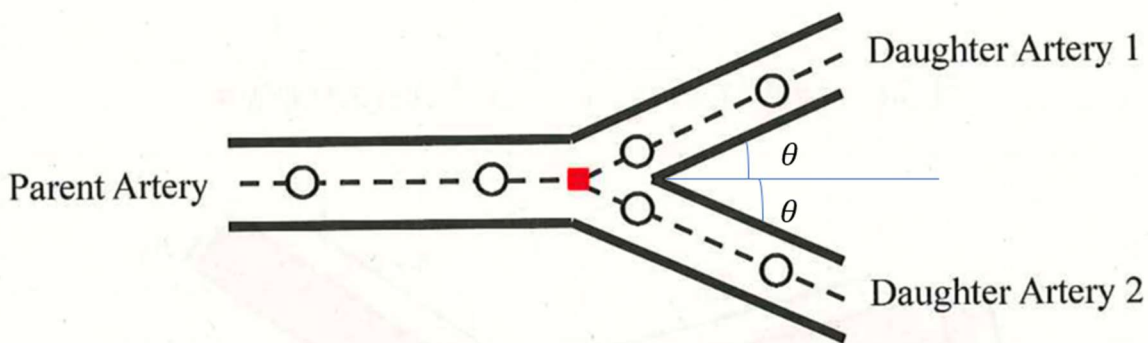


図 2.15 従来モデルの分岐条件 (再掲)

なお,  $\theta$  は 45 度に設定されている. ここで図 2.23 と図 2.15 を比較すると, 分岐先 1,2 への分岐角度が同じであるとするとなりの正しいモデルを反映できないことがわかる. そこで本研究では分岐先の角度を分岐先 1,2 によって値を変更できるようにした. 図 2.24 に新しい分岐条件を示す.

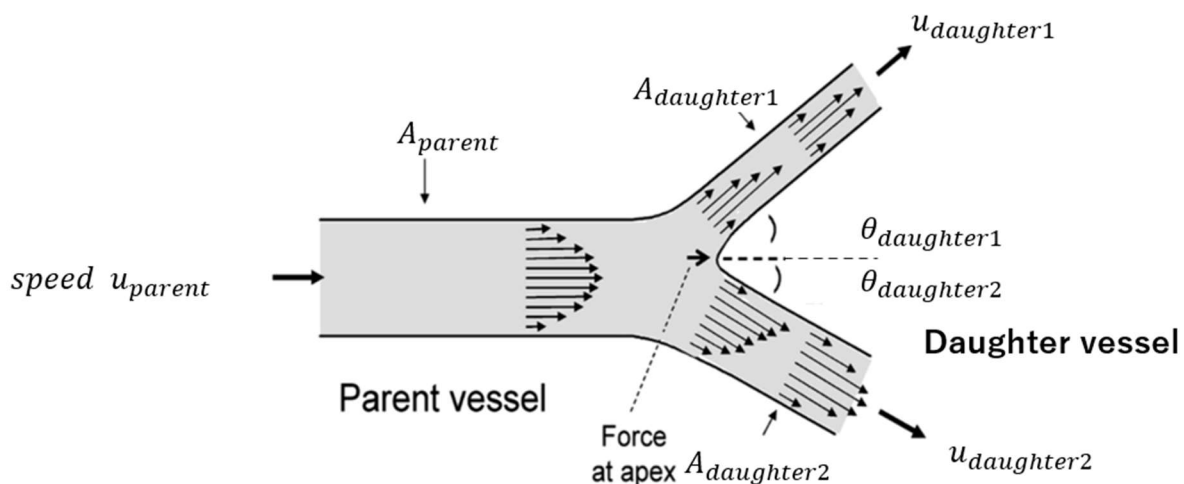


図 2.24 新規分岐条件

この新しい分岐条件を用いることで設定するパラメータは増えたものの、より柔軟なモデルの構築をすることが可能になった。

### 2.5.2 新分岐条件の計算式

新しい分岐条件における損失係数の計算式を考える。損失は分岐部の反力によって生じるものと仮定しているので、ここから計算を始める。なお、式は図 2.24 中のものに準拠している。まずは図中の変数から説明してゆく。

$u_{parent}$  を親管の速度、 $u_{daughter1}$  を分岐先 1 の速度、 $u_{daughter2}$  を分岐先 2 の速度とする。次に断面積の変数を定める。親管の断面積を  $A_{parent}$ 、娘管である分岐先 1 の断面積を  $A_{daughter1}$ 、分岐先 2 の断面積を  $A_{daughter2}$  とする。また、分岐角度をそれぞれ  $\theta_{daughter1}$ 、 $\theta_{daughter2}$  とする。

実際に式を立てると、連続の式から次が成立する。

$$Q = u_{parent}A_{parent} = u_{daughter1}A_{daughter1} + u_{daughter2}A_{daughter2} \quad (2.30)$$

また各血管の仮想断面の流れ方向にかかる力は次のようになる。

$$F_{parent} = \rho u_{parent} Q_{parent} \quad (2.31)$$

$$F_{daughter1} = \rho u_{daughter1} Q_{daughter1} \cos \theta_{daughter1} \quad (2.32)$$

$$F_{daughter2} = \rho u_{daughter2} Q_{daughter2} \cos \theta_{daughter2} \quad (2.33)$$

$$F_{daughter} = F_{daughter1} + F_{daughter2} \quad (2.34)$$

$\rho$  は血液の密度である。また、 $Q_{parent}$ 、 $Q_{daughter1}$ 、 $Q_{daughter2}$  は各々の血管での流量とし、 $F_{parent}$ 、 $F_{daughter1}$ 、 $F_{daughter2}$  は各々の血管の仮想断面にかかる力である。この時、壁にかかる力は式

(2.35)のような形で書くことができる.

$$F_{wall} = F_{daughter} - F_{parent} = F_{daughter1} + F_{daughter2} - F_{parent} \quad (2.35)$$

壁にかかる応力は式(2.36)でかける.

$$P_{wall} = \frac{F_{wall}}{A_{parent}} \quad (2.36)$$

この式を変数 $u, A, \theta$ で表していく.

$$\begin{aligned} P_{wall} &= \frac{F_{wall}}{A_{parent}} = \frac{F_{daughter1} + F_{daughter2} - F_{parent}}{A_{parent}} \\ &= \frac{\rho u_{daughter} Q_{daughter} \cos \theta_{daughter1} + \rho u_{daughter2} Q_{daughter2} \cos \theta_{daughter2} - \rho u_{parent} Q_{parent}}{A_{parent}} \\ &= \frac{\rho u_{daughter}^2 A_{daughter1} \cos \theta_{daughter} + \rho u_{daughter2}^2 A_{daughter2} \cos \theta_{daughter2} - \rho u_{parent}^2 A_{parent}}{A_{parent}} \\ &= -\rho u_{parent}^2 \left[ 1 \right. \\ &\quad \left. - \left\{ \left( \frac{u_{daughter1}}{u_{parent}} \right)^2 \left( \frac{A_{daughter1}}{A_{parent}} \right) \cos \theta_{daughter1} + \left( \frac{u_{daughter2}}{u_{parent}} \right)^2 \left( \frac{A_{daughter2}}{A_{parent}} \right) \cos \theta_{daughter1} \right\} \right] \end{aligned} \quad (2.37)$$

これが実際の圧力損失となる. 次に, 分岐部での圧力方程式を考える.

$$\begin{aligned} P_{parent} + \frac{\rho}{2} u_{parent}^2 - K_{bifNew} \rho u_{parent}^2 \\ = P_{daughter1} + \frac{\rho}{2} u_{daughter1}^2 + P_{daughter2} + \frac{\rho}{2} u_{daughter2}^2 \end{aligned} \quad (2.38)$$

ここで,  $K_{bifNew} \rho u_{parent}^2 = P_{wall}$  となることから  $K_{bifNew}$  は次のように書き直すことができる.

$$K_{bifNew} = 1 - \left\{ \left( \frac{u_{daughter1}}{u_{parent}} \right)^2 \left( \frac{A_{daughter1}}{A_{parent}} \right) \cos \theta_{daughter1} + \left( \frac{u_{daughter2}}{u_{parent}} \right)^2 \left( \frac{A_{daughter2}}{A_{parent}} \right) \cos \theta_{daughter1} \right\} \quad (2.39)$$

$$K_{bifOld} = 1 - \frac{A_{parent}}{A_{daughter1} + A_{daughter2}} \cos \theta \quad (2.40)$$

式(2.39)が新しい損失係数で式(2.40)が従来のモデルの損失係数である. 新しい損失係数を用いることで各分岐先への面積比や分岐角度を詳細に計算できることがわかる.

### 2.5.3 損失係数の更新方法

次に、損失係数の更新方法について説明する。従来の分岐条件では静的に決められていたが、新しい分岐条件における損失係数の計算では流速  $u$  を用いるため損失係数を静的に決めることができない。そこで新しい分岐条件では損失係数を繰り返し計算が行われるたびに更新する必要がある。本モデルでは血管系モデルの計算において Newton-Rapson 法を用いて順次血管系モデルの状態量を更新している。そこで、血管系モデルの状態量が更新されるたびに損失係数も更新してゆく。以下では Newton-Rapson 法に関して説明する。

### 2.5.4 Newton-Rapson 法

各状態量の離散化の詳細は従来研究の手法に準じている。なお、用いている離散化手法は two-step Lax-Wendroff 法である。今回は心臓系モデルから与えられた条件の下で最適な血管の状態量を定めることが目的である。求めたい状態量を  $\mathbf{x}$  とし、解くべき式を

$$f(\mathbf{x}) = 0 \quad (2.41)$$

とする。分岐部のみに注目すると求める状態量は、親管の流量と面積、分岐先の流量と面積となる。この時 Newton-Rapson 法は以下の図 2.25 のようにして計算してゆく。なお、この図では 1 次元の時の様子を表している。

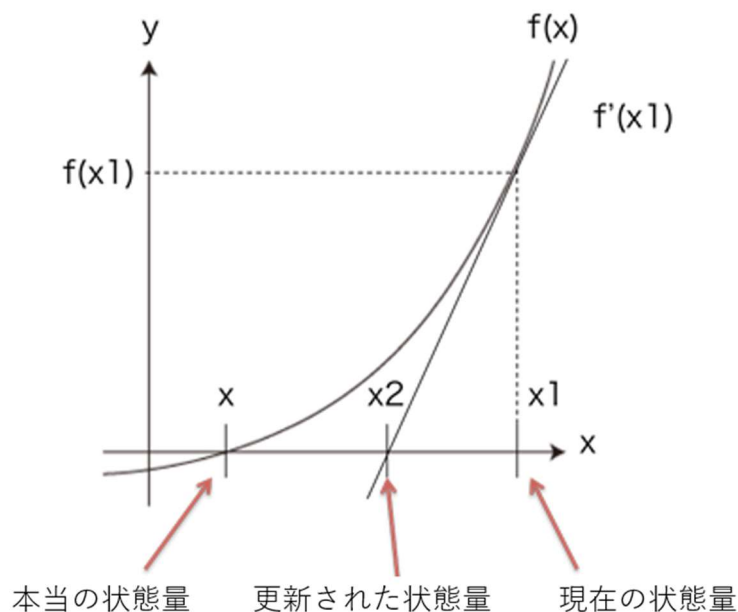


図 2.25 Newton-Rapson 法

これを式で書き下すと以下のようなになる。

$$\mathbf{x}^{n+1} = \mathbf{x}^n - J(\mathbf{x}^n)^{-1}f(\mathbf{x}^n) \quad (2.42)$$

これによって新しい状態量である $\mathbf{x}^{n+1}$ が計算される。この状態量の更新の度に、損失係数も更新する。つまり、損失係数を動的に決められるようになる。なお、式(2.42)において $J(\mathbf{x}^n)$ は $\mathbf{x}^n$ のヤコビ行列であり次のように定義される。

$$J(\mathbf{x}^n) = \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{x}^T} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_m}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_m}{\partial x_n} \end{bmatrix} \quad (2.43)$$

このとき、 $n$  は状態量の数とし、 $m$  は満たすべき式の本数とする。なお、今回の計算条件では式(2.44)を満たしたときに計算を終了させる。

$$\begin{aligned} |\mathbf{x}^{n+1} - \mathbf{x}^n| &< \varepsilon \\ (\varepsilon &= 1.0 \times 10^{-7}) \end{aligned} \quad (2.44)$$

## 2.6 結果と考察

前節では変更するパラメータと新規分岐条件に関して述べた。本節では実際にパラメータを変化させた結果と新しい分岐条件で計算を行った結果に関して述べる。

### 2.6.1 パラメータの変更結果と考察

今回は数多くのパラメータを変化させたが実際に出力結果に変化が起きたものは少なかった。そこで変更させたパラメータの中で出力が大きく変わったもののみを載せ、それに関して議論していく。

#### 2.6.1.1 心臓系モデルの結果と考察

心臓系モデルで大きく変化したパラメータは圧受容体の式(2.1)の中のパラメータ $k_1$ であった。図2.26に結果を示す。



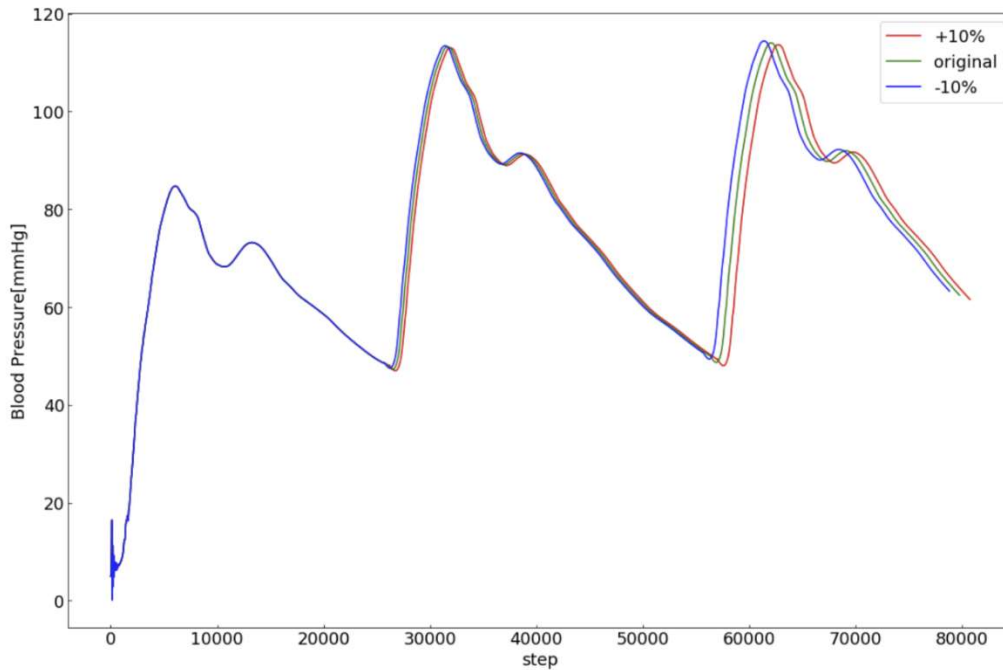


図 2.26 圧受容体のパラメータ変更

図 2.26 からわかるようパラメータを増加させると一拍当たりのステップ数が増加していることが分かる。また、式(2.1)の中に出てくるパラメータ $k_2$ は変化させても出力は全く変化しなかった。さらに前節で述べたそのほかのパラメータについても感度がかかなり低く、出力に変化を及ぼすことがなかった。

パラメータ $k_1$ がこのような影響を及ぼした原因について考察する。心臓系モデルの計算の流れに沿って考えると、圧受容体では入力圧力 $p$ から圧受容体活動 $v_b$ を計算するという流れである。このとき圧受容体活動は式(2-1)よりパラメータ $k_1$ が大きければ大きく、パラメータ $k_1$ が小さければ小さくなる。これが中枢神経にわたり、式(2-2)~(2-7)の各項目が計算される。この時、圧受容体活動 $v_b$ が大きければ交感神経活動が下がり、副交感神経活動が上がるため、ノルアドレナリンの濃度が下降する。反対に圧受容体活動 $v_b$ が低ければ交感神経活動が上がり、副交感神経活動がさがるため、ノルアドレナリンの濃度が上昇する。このとき、ノルアドレナリンの濃度が上昇すると人間は興奮しやすくなり、拍動間隔が短くなる。ノルアドレナリン濃度が下がると人間は落ち着きはじめるので拍動間隔は長くなる。つまり、パラメータ $k_1$ が大きくなると拍動間隔が伸び、パラメータ $k_1$ が小さくなると拍動間隔は短くなる。

### 2.6.1.2 血管系モデルのパラメータ変更の結果

次に血管系のパラメータを変更した結果を示す。血管外圧 $P_e$ を変化させた結果を図 2.27 に示す。

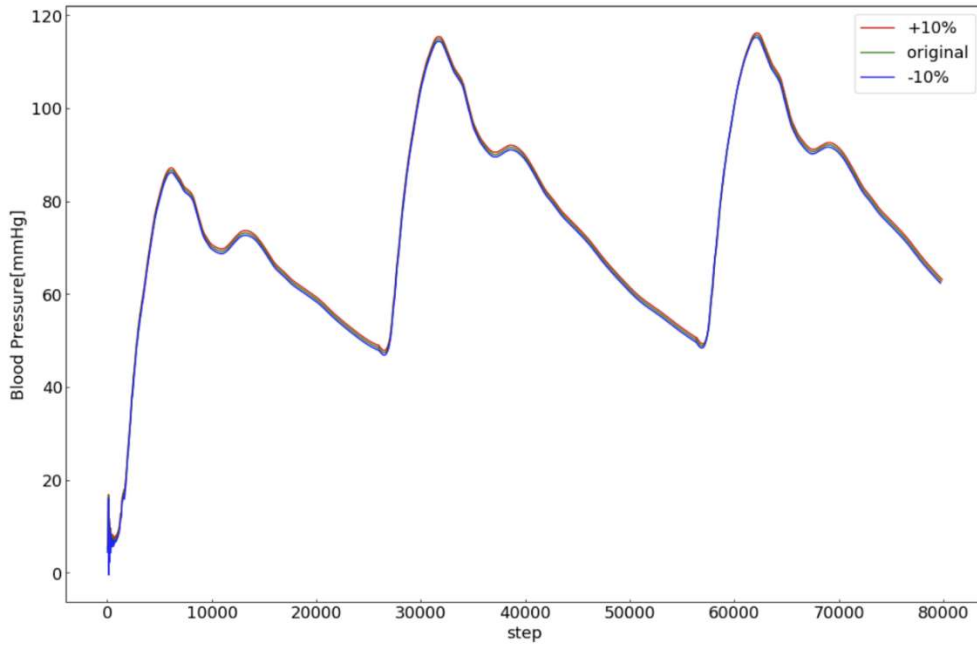


図 2.27 血管外圧の変更結果

この図のように血管外圧を $\pm 10\%$ 変化させただけではグラフにあまり大きな変化は表れない。ただし、図からもわかるように血管外圧を変化させることで増やしたときにグラフは真上に平行移動、減らしたときグラフは真下に平行移動していることがわかる。これは式(2-18)より局所的な圧力は外圧と血管剛性の和となっている。このとき、外圧 $P_e$ はバイアス項となっている。つまり、この外圧項を変化させたことで血圧波形を平行移動させることができたというわけである。

次に、血液密度と粘性係数を変更した結果をそれぞれ図 2.28 と図 2.29 に示す。

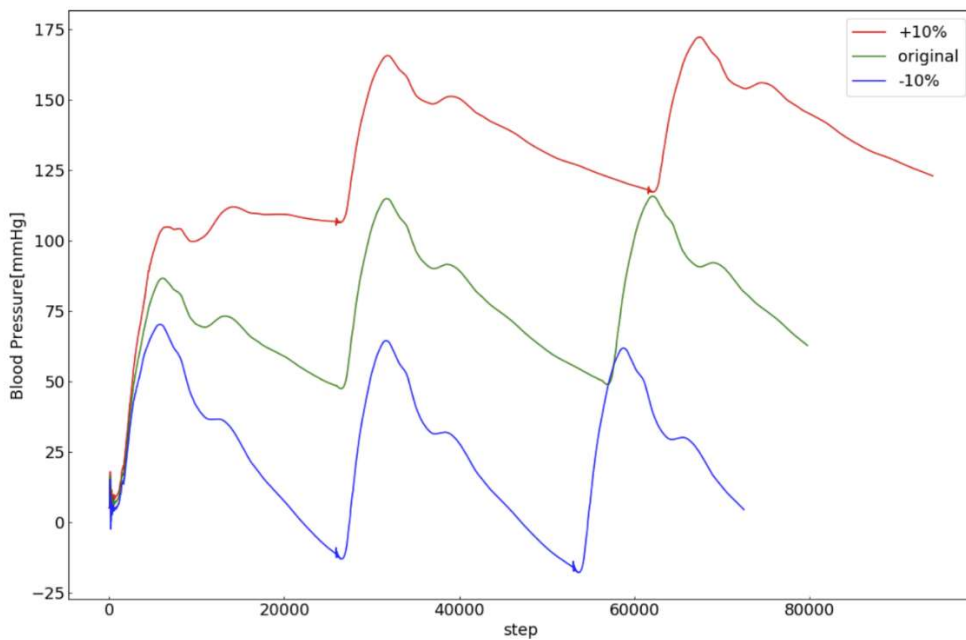


図 2.28 血液密度を変化させた結果

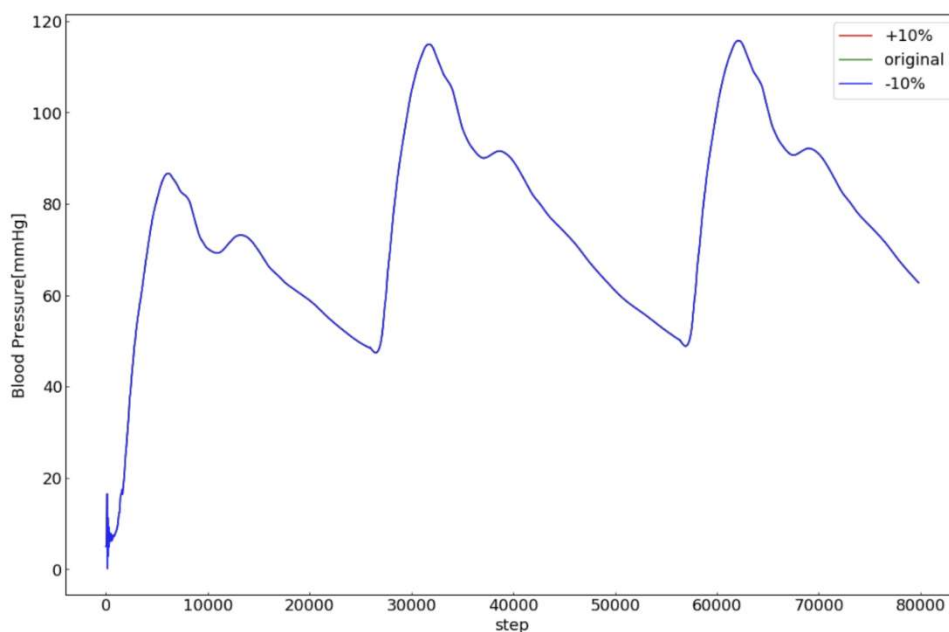


図 2.29 血液の粘性係数の変更結果

図 2.28 を見ればわかるように血液密度を変化させたときに血圧が大きく変化していることがわかる。また、図 2.29 から血液の粘性係数を変化させても出力の血圧に大きな変化は起こらなかった。血液密度を変化させたときにこのような変化が起きる原因を考察する。血液密度は血管系モデルの支配方程式の一つである運動量保存の式に登場する(式(2-13))。このとき、血液密度 $\rho$ が増加すると運動量が増加する。つまり、同じ量の血液を運ぶのに大きなパワーが必要となってくる。よって血液密度が増加するにつれて圧力が増加すると考えられる。ただし、実際の人間の血液密度がここまで変化することはないため、実際の計算でこの血液密度が及ぼす影響はここまで大きくないと考えられる。

## 2.7 新分岐条件の結果

次に新しい分岐条件で行った計算結果を示す。なお計算時に 28 か所存在する分岐箇所に分岐角度を設定する必要があるがその設定角度は表 2.4 に示す角度とした。図 2.30 に 10 拍分の計算を行った結果を示す。

表2.4 分岐先角度の設定

親管番号	姫管番号1	姫管番号2	$\theta_{daughter1}$ [°]	$\theta_{daughter2}$ [°]
1	2	3	90	0
2	14	15	90	90
3	4	5	45	0
4	6	7	18	18
5	12	13	18	18
7	8	9	18	18
9	10	11	18	18
14	18	19	0	90
15	16	17	9	9
18	26	27	0	90
19	20	21	60	0
21	22	23	15	15
23	24	25	9	9
27	28	29	0	30
28	34	35	45	0
29	30	31	0	30
30	32	33	60	90
35	36	37	90	0
37	38	39	90	0
39	40	51	60	0
41	42	43	45	45
42	44	45	0	30
43	50	51	0	30
44	46	47	0	60
46	48	49	15	15
50	52	53	0	60
52	54	55	15	15

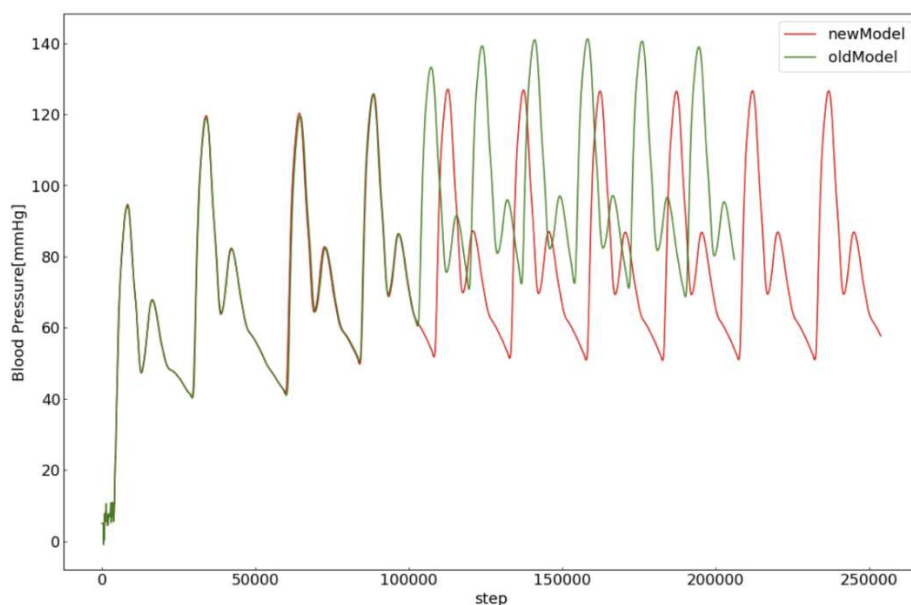


図 2.30 新分岐条件の計算結果

図 2.30 に示すように新しいモデルは古いモデルにくらべて一拍当たりの計算ステップ数が伸びている。さらに古いモデルに比べて血圧の値も下がっている。血管分岐の損失係数を正しく計算できたことにより、正しい損失係数が算出され、末端に行くまでに血圧が減少するようになったことに起因していると考えられる。また、各拍自体のステップ数や 1 拍当たりの時間も安定してきている。表 2.5 に新しい分岐条件と既存の分岐条件の各拍の計算ステップ数と 1 拍当たりの時間をまとめたものを示す。

beat	旧分岐条件ステップ数	旧分岐条件経過時間	新分岐条件ステップ数	新分岐条件時間
1	25941	0.81065625	25830	0.8071875
2	30646	0.9576875	30396	0.949875
3	23885	0.74640625	24240	0.7575
4	19189	0.59965625	24196	0.756125
5	16831	0.52596875	24706	0.7720625
6	17298	0.5405625	24956	0.779875
7	17518	0.5474375	24924	0.778875
8	17951	0.56096875	24799	0.77496875
9	18746	0.5858125	24824	0.77575
10	19697	0.61553125	25105	0.78453125

この表より、4 拍目以降のデータを見ると旧分岐条件のもとでは 4 拍目以降のステップ数が急変しましたそのあともステップ数が大きく変化している。逆に新規分岐条件の下ではステップ数は 4 拍目以降も大きく変わらず安定している。通常人間は 1 分間あたり 60 拍～70 拍ほどの脈拍数をもっており、これは 1 分間当たりになおすとおよそ 0.8 秒～1.0 秒となる。この事実と表 2.5 を比べると 1 拍当たりの

時間が改善しており、より正確な脈拍時間になっていることがわかる。

次に実際の実測値との比較をした結果を図 2.31 に示す。

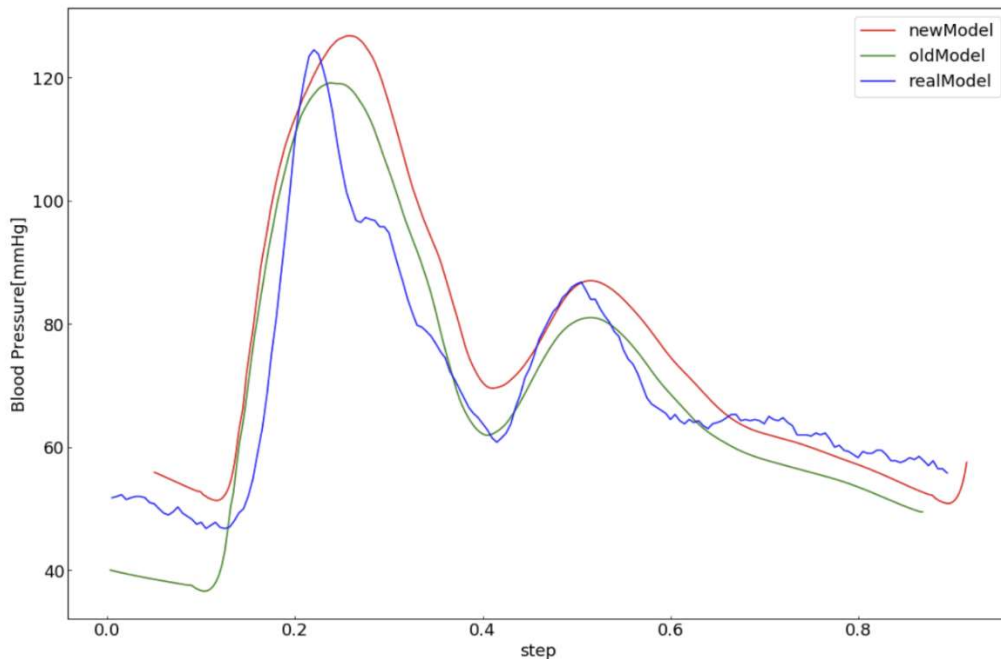


図 2.31 実測値との比較。

この図では新分岐条件では計算が落ち着いた 6 拍目のデータを用いている。また、拍動間隔の関係で既存分岐条件のものと脈拍は第 3 拍を用いている。この図から新しい計算条件のほうでは古いモデルのものよりも初期値や収束値が改善し、より測定データに近づいていることがわかる。

## 2.8 算出されるデータを用いた体調急変検知手法

次に、心臓血管系モデルに基づくシミュレーションによって算出された体調急変時の生体データを活用した体調急変検知手法を構築について説明する。モデルにより得られたデータを用いて体調急変検知手法を構築することで、実測データがない異常現象に対して、その手法が実際に検知を行う場面において適切に作動するかどうか、また検知するために用いたアルゴリズムや生体信号が有効かどうかを検証することができる。

一般的に、あるシステムに異常が生じたことを検知するための手法には、「教師あり学習」と「教師なし学習」の 2 つの流派が存在する。教師あり学習とは、予め正常時と異常時のラベル付けがされた過去のデータを教師データとして学習器を作成し、その学習器により新データが正常か異常かを判別する手法である。一方で教師なし学習とは、システムが正常に働いているデータを集めた正常データ群から現在のデータがどれだけ逸脱しているかを異常度として数値化し、その異常度が閾値を超えた時点で異常であると判断する手法である。

本研究では、後者の「教師なし学習」で体調急変検知を行う。まず、本研究で用いる異常検知アルゴリズムである「k 近傍法」と「LOF 法」について説明し、次に、対象とする体調急変の症状およびモデル内での再現方法について述べる。最後に、k 近傍法および LOF 法を用いた体調急変検知手法の構築を行

う。

## 2.8.1 異常検知アルゴリズム

本節では広く異常検知に用いられる教師なしアルゴリズムである  $k$  近傍法および  $k$  近傍法の問題点を解決するために考案された局所外れ値因子 (Local Outlier Factor: 以下, LOF) 法について説明する<sup>[44]</sup>。まず,  $k$  近傍法について述べた後に LOF 法について説明する。

### 2.8.1.1 $k$ 近傍法

$k$  近傍法とは, 予め得られた正常データ群と新たに観測されたデータを比較することで, その新データが正常か否かを判定する手法であり, ある自然数  $k$  をパラメータとして新データと  $k$  近傍 (新データから見て正常データ群の中で最も近い  $k$  個のデータ) との距離の平均値が閾値を超えた場合に新データが異常であるとみなす。  $k$  近傍法ではこの距離を異常度  $a_k$  として定義する。例として, 図 2.32 に  $k=3$  の場合の  $k$  近傍法の模式図を示す。

ここで本研究では,  $k$  近傍法の距離の考え方として異常検知において広く用いられるマハラノビス距離を用いる。マハラノビス距離は, ユークリッド距離に変数間の相関と位置関係による影響を加えた標準化距離<sup>[45]</sup>であり, 平均ベクトルが  $\boldsymbol{\mu}$ , 共分散行列が  $\Sigma$  であるデータ群と, あるデータ  $\boldsymbol{x}$  とのマハラノビス距離  $d$  は, 式(2.45)で与えられる<sup>[45]</sup>。例えばデータが一次元の場合, マハラノビス距離は平均からの差を標準偏差で正規化した形状を取る。

$$d = \sqrt{(\boldsymbol{x} - \boldsymbol{\mu})^T \Sigma^{-1} (\boldsymbol{x} - \boldsymbol{\mu})} \quad (2.45)$$

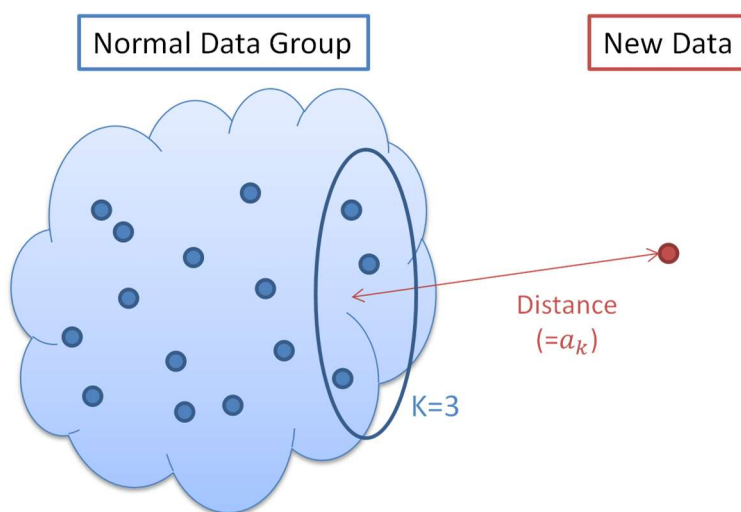


図 2.32  $k$  近傍法の模式図 ( $k=3$  の場合)

しかし,  $k$  近傍法にはデータの分布する領域に濃淡がある場合, 正常に異常判定を行うことができない可能性があるという問題点がある。その例を図 2.33 に示す。まず青丸で示した正常データ群を見てみるとデータの分布領域は右上の方が密で左下の方が疎になっている。この時, 橙丸と赤丸で示した新データに対し, 単純に  $k$  近傍との距離  $d$  だけに着目すると, 本来正常である橙丸のデータを異常と判定し, 逆に本来異常である赤丸のデータを正常であると判定してしまう可能性がある。このような弱点を解決する手法が次項で述べる LOF 法である。

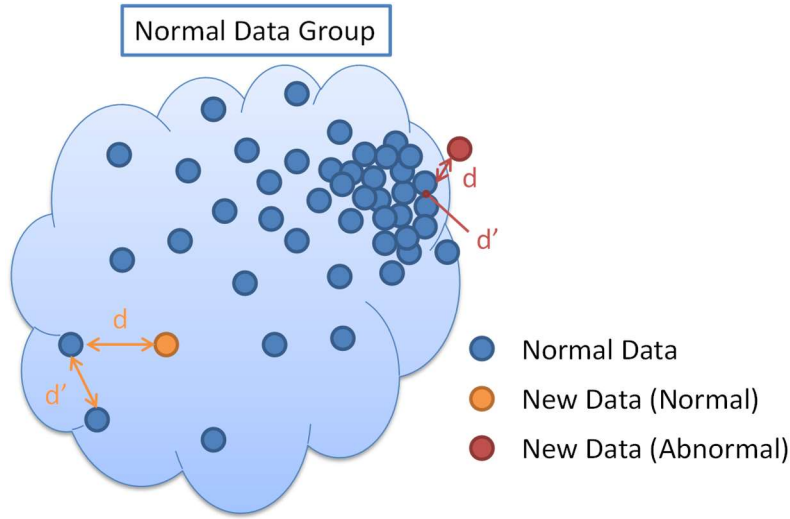


図 2.33 k 近傍法が上手くいかない例

### 2.8.1.2 LOF 法

LOF 法では、前項で述べた問題点を解決するために、新データから見た  $k$  近傍までの距離  $d$  だけでなく、 $k$  近傍に該当する正常データから見て近傍にある正常データまでの距離  $d'$  も考慮する<sup>[45]</sup>。そして、距離  $d$  と距離  $d'$  の比（距離  $d$  / 距離  $d'$ ）を異常度  $a_{LOF}$  として定義し、 $a_{LOF}$  に基づき異常判定を行う。図 2.33 の例で考えると、橙丸の方は  $a_{LOF}$  は 1 に近い値を取るが、赤丸の方は距離  $d$  が距離  $d'$  に比べて遥かに長いので  $a_{LOF}$  は非常に大きくなり、適切な異常判定を行うことができる。

ここで一般的な自然数  $k$  に対して、新データ  $\mathbf{x}$  の  $k$  近傍を  $N_k(\mathbf{x})$  と表すこととすると、正常データ  $\mathbf{x}'$  に対する異常度  $a_{LOF}(\mathbf{x})$  は以下の式(2.46)のように定義される。

$$a_{LOF}(\mathbf{x}) = \frac{1}{k} \sum_{\mathbf{x}' \in N_k(\mathbf{x})} \frac{d_k(\mathbf{x})}{d_k(\mathbf{x}')} \quad (2.46)$$

ただし、一般的に  $d_k(\mathbf{x})$  は、式(2.47)で与えられる。

$$d_k(\mathbf{x}) = \frac{1}{k} \sum_{\mathbf{x}' \in N_k(\mathbf{x})} l_k(\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{x}') \quad (2.47)$$

ここで、式(2.47)中の  $l_k(\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{x}')$  は近傍有効距離と呼ばれ、距離  $d$  が定義された空間において、 $\mathbf{x}$  から  $\mathbf{x}'$  への近傍有効距離は式(2.48)のように定義される。また、近傍有効距離の考え方を図 2.34 に示す。なお、 $\epsilon_k(\mathbf{x})$  とは、 $N_k(\mathbf{x})$  の要素をすべて含み  $\mathbf{x}$  を中心とする最小の球の半径を意味する。また距離の定義には、同じくマハラノビス距離を用いる。

$$l_k(\mathbf{x} \rightarrow \mathbf{x}') = \begin{cases} \epsilon_k(\mathbf{x}) & (\mathbf{x} \in N_k(\mathbf{x}') \text{ かつ } \mathbf{x}' \in N_k(\mathbf{x}) \text{ のとき}) \\ d(\mathbf{x}, \mathbf{x}') & (\text{それ以外の場合}) \end{cases} \quad (2.48)$$



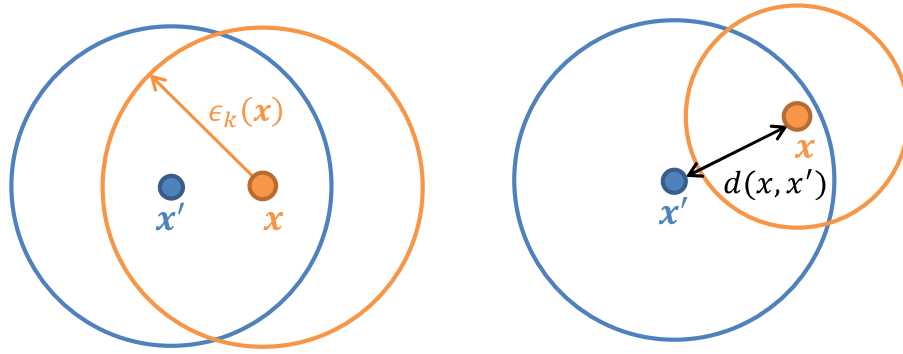


図 2.34 近傍有効距離の考え方

(左:  $x \in N_k(x')$ かつ $x' \in N_k(x)$ のとき, 右: それ以外の場合)

## 2.8.2 体調急変について

本研究では、体調急変の中でも自動車運転中に発生頻度が高く、運転手が死亡するケースが多い心疾患を扱う。心疾患は心機能不全に起因するが、一般的に心機能不全には、①ポンプ機能の不調（急性心不全）、②調律の不調（心室性不整脈）、③その混合状態（心室細動）の3つに大別できる<sup>[46]</sup>。本節では、それぞれの疾患に関して、発生メカニズムおよび症状に関して述べた後に構築した心臓血管系モデルにおいてそれらの疾患を再現するためのパラメータ設定について述べる。ここでは、入口境界条件である流量波形を更新する際には、一回拍出量推定式ではなく、以下の各項で述べる手法に基づく処理を行う。これは、推定式は正常状態下で求められたが、各疾患時にはそれとは異なるプロセスで拍出量が定まると考えたからである。

### 2.8.2.1 急性心不全

急性心不全とは、「心臓に器質的および／あるいは機能的異常が生じて急速に心ポンプ機能の代償機転が破綻」している状態のことを指し、慢性心不全の急性増悪だけでなく新規に発症するケースもあり得る<sup>[47]</sup>。心ポンプ機能の不全により心臓の血液拍出能力が著しく低下し人体の臓器が必要とする血液や酸素を供給することができないため、重要臓器に不可逆的な変化をきたす可能性があり、最悪の場合、意識障害そして死につながる<sup>[48]</sup>。

次に、心臓血管系モデル内で急性心不全を再現する方法を考えるために、急性心不全時の一回拍出量係数に着目する。一回拍出量係数とは、1回の拍動における体表面積  $1 \text{ m}^2$ あたりの血液の拍出量を意味し、急性心不全時に  $20 \text{ ml/beat/m}^2$ を下回ると死につながる確率が急増するとされている<sup>[48]</sup>。ここで、日本人の体表面積の代表値として、富田ら<sup>[49]</sup>によって計測された  $1.7895 \text{ m}^2$ を用いると、一回拍出量が約  $35 \text{ ml}$ を下回るかどうかが基準となる。以上を踏まえ、急性心不全を心臓血管系モデルで再現する際には、一回拍出量を  $35 \text{ ml}$ と設定することで拍出流量波形を更新することとする。

### 2.8.2.2 心室性不整脈

心室性不整脈とは、心臓のペースメーカーである洞結節から心筋へと流れる電気信号の異常により心拍数が急増したために拡張および収縮というポンプ機能の基礎部分に十分な時間が費やされない症状のことを指し、あたかも心室が痙攣しているかの状態に至る<sup>[47]</sup>。このような状態が継続すると冠動脈血流の減少を引き起こし、意識低下につながる。

心室性不整脈の際、心拍数は 200 bpm 以上となり通常時の約 3 倍の値を示す<sup>[50]</sup>。よって、心室性不整脈を再現するために、心臓系モデル内の洞結節位相  $\phi$  の更新速度を式(2.50)のように 3 倍にする。また同時に、心臓の収縮拡張の速度を 3 倍にするために、図 2.35 のように入口境界条件である拍出流量波形の時間スケールの比を通常時と比較して 3:1 にする。

$$\frac{d\phi}{dt} = \frac{1}{T_0} f_s f_p \quad \rightarrow \quad \frac{d\phi}{dt} = 3 \times \frac{1}{T_0} f_s f_p \quad (2.50)$$

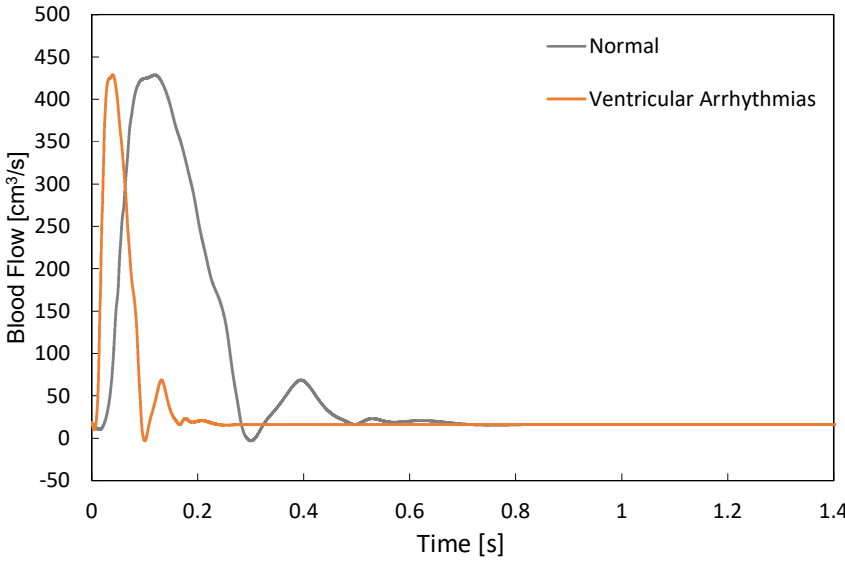


図 2.35 通常時と心室性不整脈時の拍出流量波形

### 2.8.2.3 心室細動

心室細動とは、心室性不整脈が悪化した症状のことを言い、心臓は完全に収縮力を失っているため拍出量は 0 となり、最終的に心停止に至る<sup>[50]</sup>。

モデル内で心室細動を再現するために、式(2.50)の調律異常だけでなく一回拍出量を毎拍 0 ml と設定して計算を行う。

### 2.8.3 k 近傍法および LOF 法を用いた体調急変検知

本節では、k 近傍法および LOF 法を用いて 0 節で挙げた体調急変の検知を行う。生体信号をどのような条件で準備するかを図 2.36 に示す。まず、正常データ群として連続血圧計により測定された被験者 A の 60 分間の実測データを用いる。ここで前処理として、実測データに対しては Savitzky-Golay フィルター（平滑化データ点数：5 個）<sup>[51]</sup>を掛け平滑化を行った。その後、正常データ群に対する異常度を算出するための判定用データを心臓血管系モデルにより作成する。図 2.37～図 2.39 は各疾患時を想定した 10 秒分の橈骨動脈血圧波形であり、最初の 5 拍は通常時を想定した計算を行い、5 拍目から 6 拍目に移行する際に 0 節で述べたパラメータ変化を施すことで各体調急変の発生を仮定した波形となっている。そしてこの血圧波形において、最初の 10 拍分（つまり正常時 5 拍＋疾患時 5 拍）を判定用データとして

用いることとした。最後に、判定用データに対して異常度を算出し、正常時と疾患時で異常度がどのように異なるかを確認する。また、本研究では生体信号として橈骨動脈の収縮期血圧（SBP）と拍動間隔を用いることとしたため、各データは 2 次元である。なお、心室細動の際は心臓が収縮拡張の機能を失っており脈動は存在しないことから、各拍における血圧の最大値を SBP と定義した。ここで、本研究では正常時と疾患時を線引きするための閾値の決定に際して、正常データ群に存在するデータ（＝実測データ）の異常度がどの程度の値を示すかを考慮した。具体的には、正常データ群に存在する各拍のデータが示す異常度を k 近傍法または LOF 法により求め、その最大値を閾値として設定した。両手法の異常度の閾値を表 2.6 に示す。

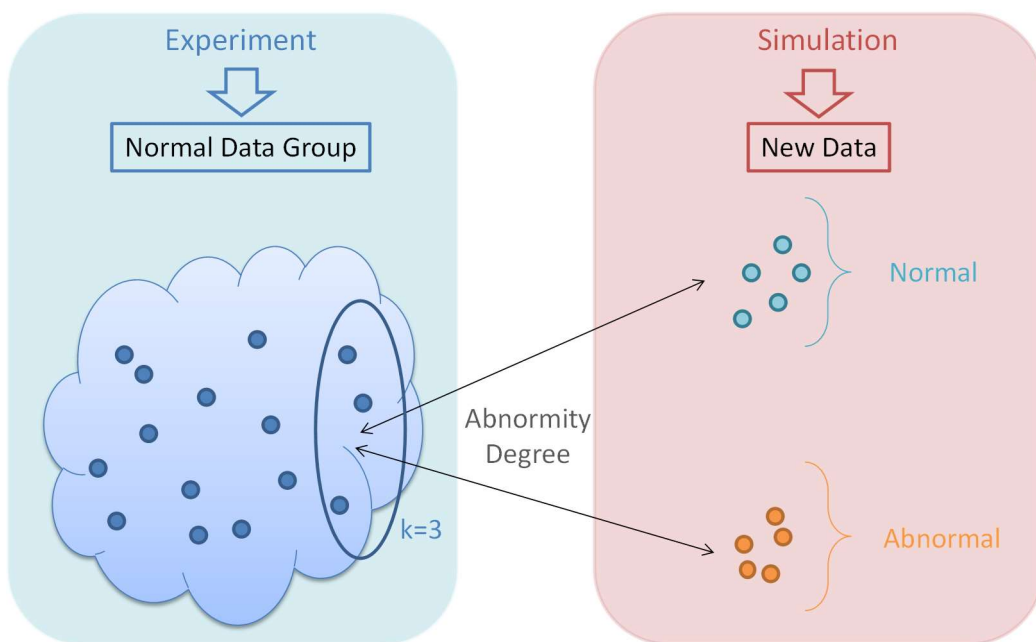


図 2.36 体調急変検知に用いる生体信号の準備方法

表 2.6 k 近傍法と LOF 法の異常度の閾値

k-nearest of neighbor algorithm	LOF method
0.799	0.901

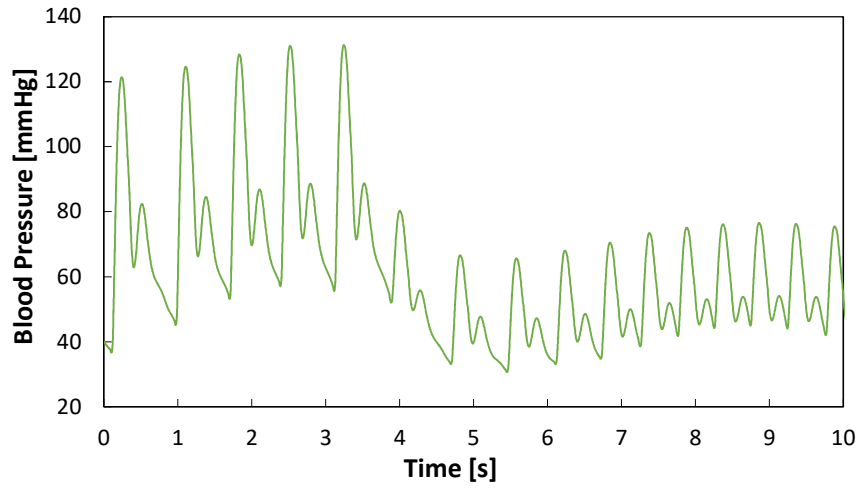


図 2.37 急性低血圧時の橈骨動脈血圧波形

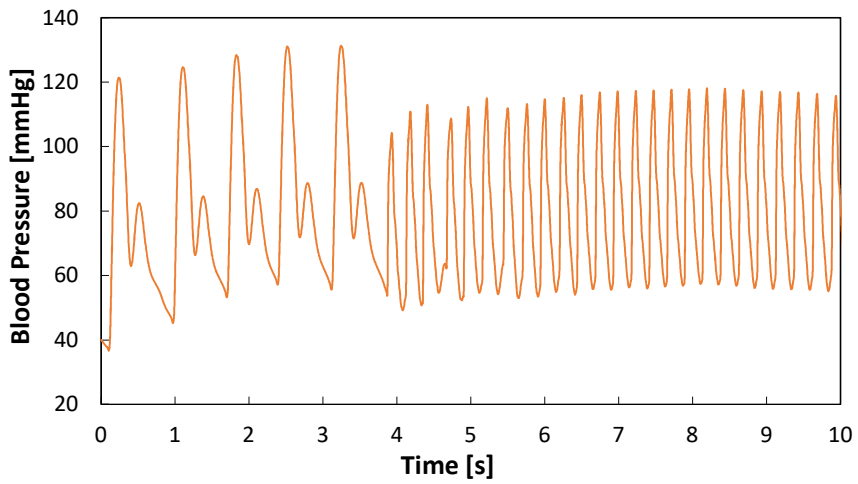


図 2.38 心室性不整脈時の橈骨動脈血圧波形

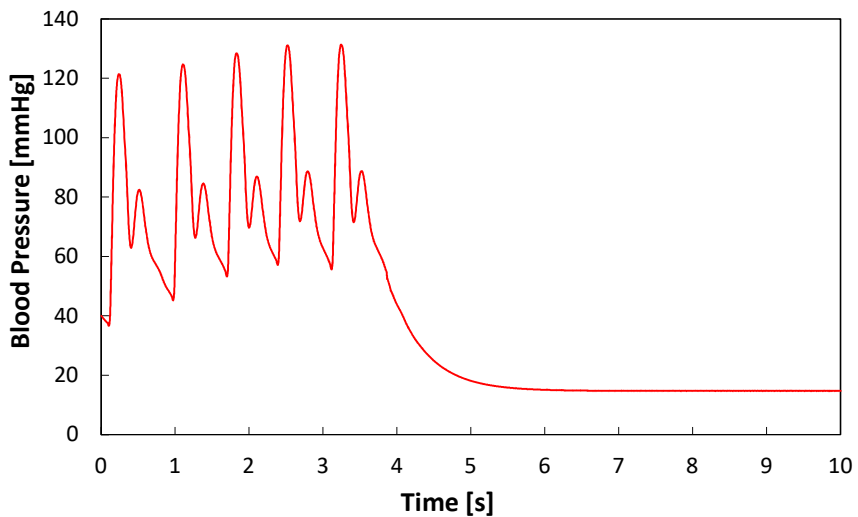


図 2.39 心室細動時の橈骨動脈血圧波形

図 2.40 は正常データ群および判定用データに関して、横軸に SBP、縦軸に拍動間隔を取った散布図で

ある。また、図 2.41 には、正常データ群と判定用データに関して正規化された SBP と拍動間隔を示す。なお、正規化の際は正常データ群の各変数の平均値と標準偏差（表 2.7）を用いた。正規化後のグラフを見ることで、SBP と拍動間隔の平均および分散を統一した上で、各データの位置関係を比較することができる。まず、心臓血管系モデルで算出した判定用データに着目すると、正常時を想定したデータ（水色）は実測値である正常データ群（青色）内に存在している一方で、異常時つまり体調急変時のデータは正常データ群とは離れた位置にプロットされていることがわかる。ここで体調急変時のデータの傾向を疾患ごとに考察する。まず、急性低血圧（Acute Hypotension）のデータ（緑色）に着目すると、心ポンプ機能の低下により一回拍出量が急減したことで、血圧の低下が確認できる。一方で急性低血圧の際は洞結節のペースメーカー機能は正常に働いているので、拍動間隔は正常時と差はない。次に心室性不整脈（Ventricular Arrhythmias）のデータ（オレンジ）に着目すると、洞結節位相の更新速度を 3 倍にしたことで拍動間隔も約 1/3 倍に減少している。また、拍動間隔短縮により心臓の収縮、拡張時間も短縮したため、その分拍出量も減少し、血圧低下も同時に観察できる。一般的に不整脈は心臓のポンプ機能に重篤な影響を与える<sup>9</sup>ため、この結果は生理学的知見と一致している。最後に心室細動（Ventricular Fibrillation）のデータ（赤色）に着目すると、心室性不整脈の場合と同様に拍動間隔が短くなっているのと同時に、心臓がポンプ機能を失い血液が拍出されなくなり脈動が発生しなくなったことで血圧が単調減少している。

次に、各判定用データ（5 拍正常+5 拍異常）に関して、収縮期血圧と拍動間隔を入力因子とし、k 近傍法と LOF 法により求められた正常データ群に対する異常度の遷移の様子を図 2.42 と図 2.43 に示す。これらの図より、k 近傍法、LOF 法のどちらの場合でも体調急変が発生した 6 拍目以降、異常度が増加していることから、収縮期血圧と拍動間隔を用いることで異常度遷移をもとに体調急変検知が可能であることがわかる。

表 2.7 正常データ群における収縮期血圧と拍動間隔の平均値および標準偏差

	Average	Standard Deviation
Systolic Blood Pressure [mmHg]	125.476	7.826
Heartbeat Interval [s]	1.045	0.087

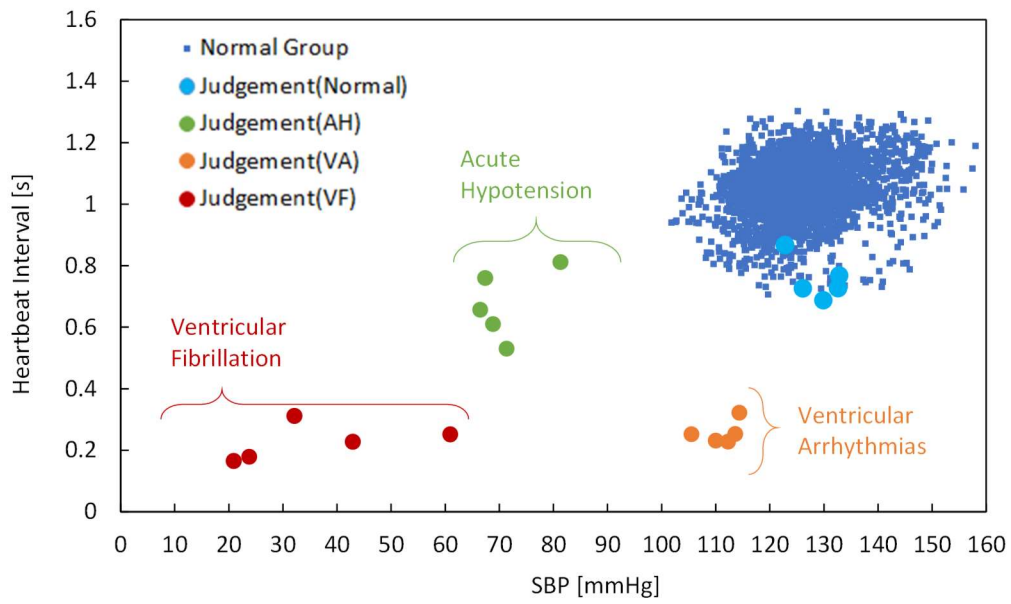


図 2.40 正常データ群および判定用データに対する SBP と拍動間隔

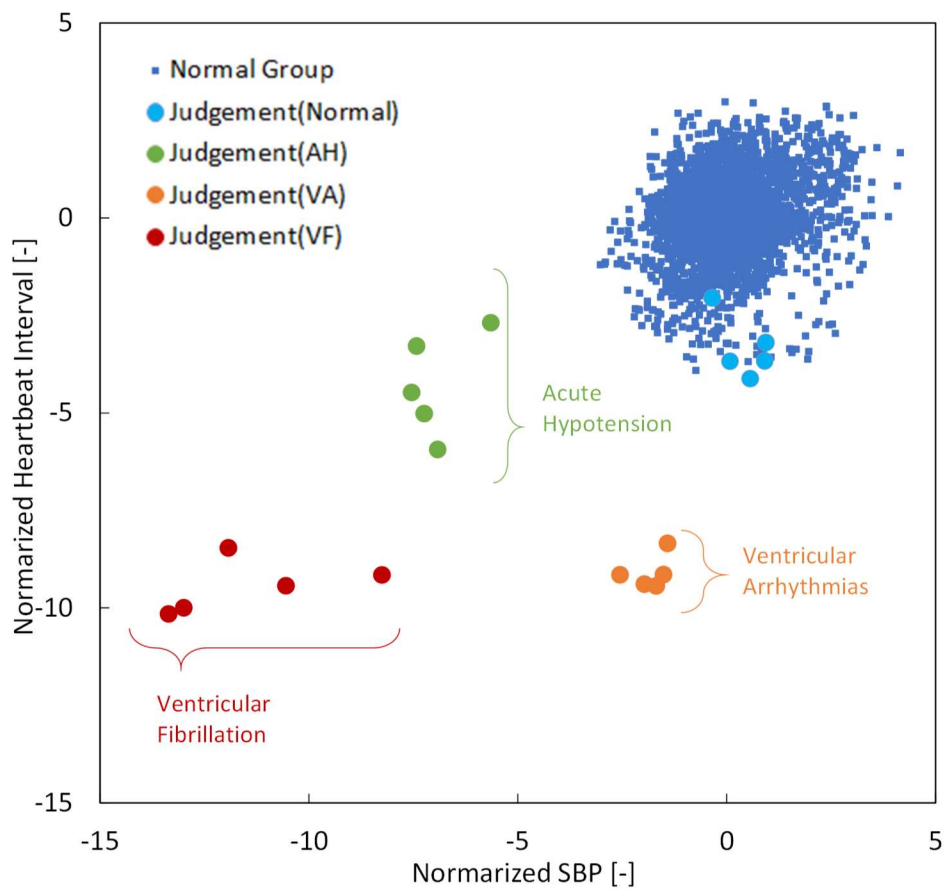


図 2.41 正規化後の正常データ群および判定用データに対する SBP と拍動間隔

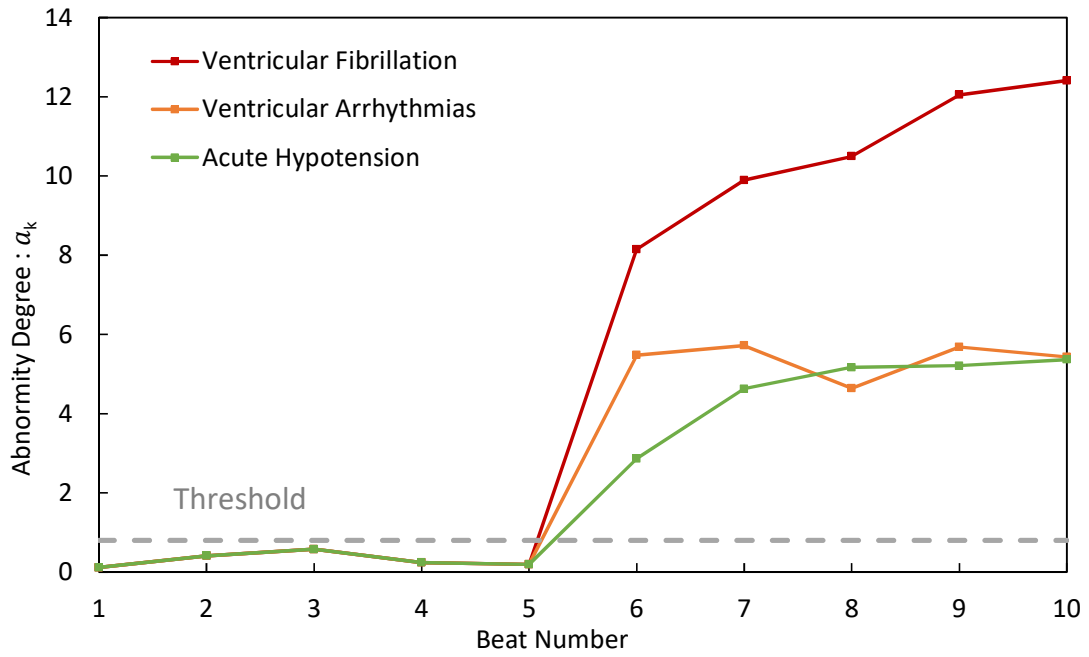


図 2.42 判定用データの異常度遷移 (k 近傍法)

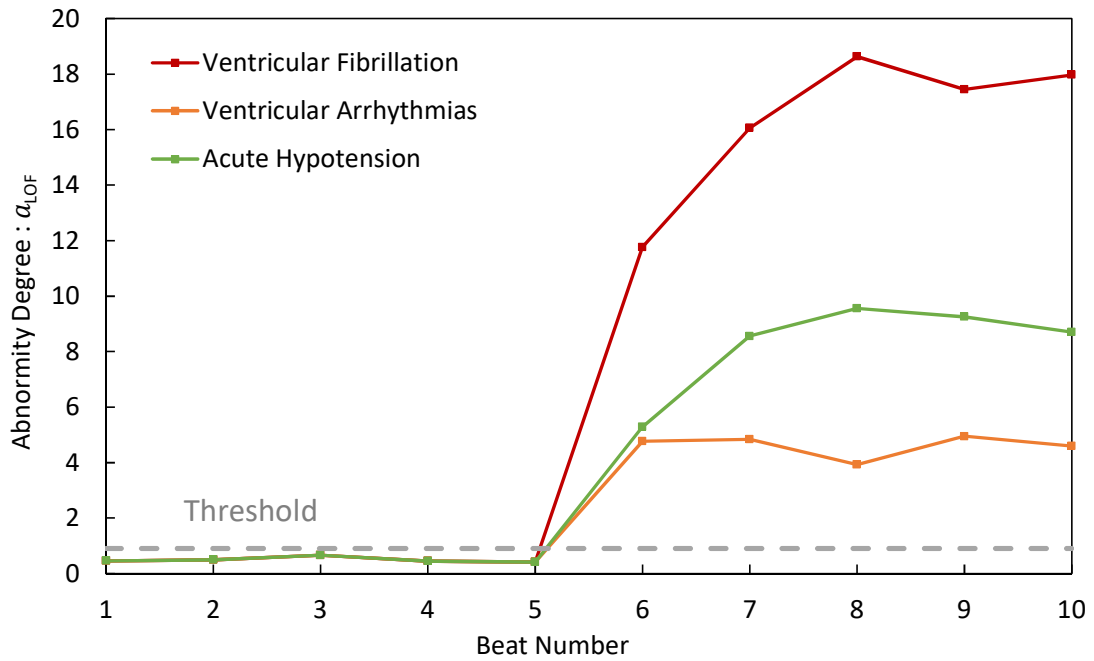


図 2.43 判定用データの異常度遷移 (LOF 法)

一方で、各疾患時に異常度が取りうる値の範囲に着目すると、 $k$  近傍法の場合には急性低血圧と心室性不整脈が同程度の値を取るのに対して、LOF 法の場合は、疾患ごとに値の範囲が異なり、心室細動>急性低血圧>心室性不整脈の順で異常度が大きい。疾患によって異常度の値が異なることで、ドライバーがどの疾患を発症したかを識別できるため、この点に関して LOF 法の方が有効であることがわかる。ここで、 $k$  近傍法と LOF 法でこのような差が表れた理由について、二点に分けて考察する。

まず一点目は、LOF 法の場合に疾患により異常度の値が異なった理由について考える。 $k$  近傍法の場合には、図 2.41 を見て分かるように、急性低血圧時のデータと心室性不整脈時のデータが正常データ群に対しておおよそ同じ距離だけ離れた箇所に位置しているため、単に距離だけに着目すると、両者を識別することはできない。一方、LOF 法の場合には、0 節で述べたように  $k$  近傍（判定用データから見て正常データ群の中で最も近い  $k$  個のデータ）からの距離だけでなく、 $k$  近傍の疎密度も異常度を算出する際に考慮に入れる。この  $k$  近傍の疎密度は、式(2.46)中の  $d_k(x')$  により評価でき、 $k$  近傍が密であるほど、 $d_k(x')$  は小さくなる。そこで、図 2.44 に疾患を想定した 6~10 拍目における急性低血圧および心室性不整脈時の  $d_k(x')$  を示す。図より、全拍で急性低血圧時の方が  $d_k(x')$  が小さく  $k$  近傍が密であり、その分異常度が大きくなることがわかる。以上が LOF 法の場合に、疾患により異常度の値が異なる理由であると考えられる。

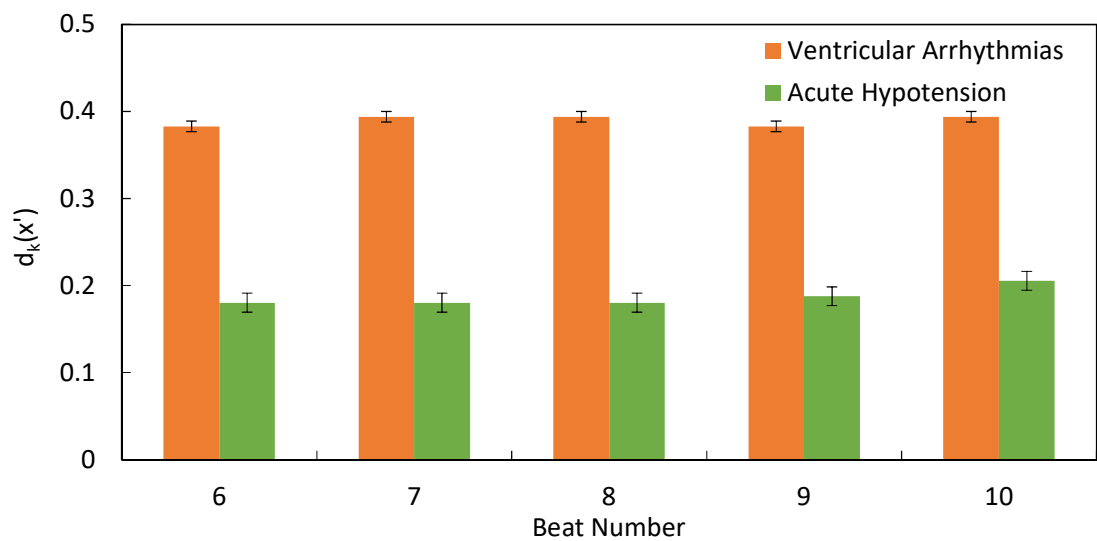


図 2.44 急性低血圧および心室性不整脈時の  $d_k(x')$

次に二点目は、急性低血圧の方が LOF 法の異常度が大きくなる理由について考察する。急性低血圧の方が異常度が大きいということは、上述したように、急性低血圧の  $k$  近傍の方が心室性不整脈の  $k$  近傍に比べて密であるということである。ここで図 2.41 およびそれぞれの疾患の特性から、急性低血圧は収縮期血圧、心室性不整脈は拍動間隔の通常時からの変化の影響が異常度に顕著に表れると言える。よって、急性低血圧の  $k$  近傍の方が密になるのは、正常データ群において収縮期血圧の方が拍動間隔に比べて密、つまり変動が小さいことが原因であると考えられる。この点に関して調査するために、正常データ群における収縮期血圧と拍動間隔の変動係数を表 2.8 に示す。なお、変動係数とは各変数の標準偏差を平均値で除した値である。表 2.8 から、収縮期血圧の方が変動が小さく、正常データ群において密であるこ



とがわかる.

表 2.8 正常データ群における収縮期血圧と拍動間隔の変動係数 (被験者 A)

Systolic Blood Pressure	Heartbeat Interval
0.062	0.083

#### 2.8.4 体調急変検知に有効な生体指標のまとめ

ここでは、体調急変検知のために有効な生体指標を明らかにすることを目的として、心臓血管系モデルで算出された疾患時のデータを用いた体調急変検知手法を構築した。体調急変として、心疾患である急性心不全、心室性不整脈、心室細動を対象とし、心臓血管系モデルにおける適切なパラメータの変化により各疾患時の生体データを算出した。また体調急変を検知するためのアルゴリズムとして  $k$  近傍法と LOF 法を用い、疾患時に算出される異常度がどのような遷移を示すかを調査した。その結果、データの要素として収縮期血圧値と拍動間隔を用いることで、体調急変発生時の異常度遷移を利用した体調急変の検知が可能であることがわかった。また LOF 法で体調急変検知を行うことで、疾患ごとに異常度の値が異なることから、どの疾患が発生したかを識別できることがわかった。これは収縮期血圧が拍動間隔に比べて正常時の変動が小さいことに起因している。以上より、橈骨動脈の収縮期血圧と拍動間隔が、LOF 法における異常度に基づき体調急変検知を行うため、また異常度の値をもとに発症した疾患を識別するための生体指標として有効であると言える。

## 2.9 結論

本研究では既存の心臓血管系の数理モデルのパラメータ調査と分岐条件の見直しを行った。そこで各パラメータがどの出力にどのくらいの感度で反応するかを調べることで、既存モデルの分岐条件を見直し、新規の分岐条件を立てることでより正確なモデルを構築することを目的として研究を行った。さらに、得られた知見を活かして、心臓血管系モデルにより算出されるデータを用いた体調急変検知手法を構築した。以下では、東大チームの研究によって得られた結論を述べる。

### 2.9.1 パラメータ変更

本研究では心臓血管系のモデルに含まれるパラメータの変更を行った。一部のパラメータの中には大きく出力に影響するものが含まれていた。また、基本的に心臓系モデル中のパラメータは血圧波形(横軸)の拍動間隔に影響を及ぼし、血管系モデル中のパラメータは血圧波形の血圧値(縦軸)に影響を及ぼすことが分かった。人によって心臓血管系モデル内のパラメータは異なるため、特に今回の調査で判明した感度の大きなパラメータに関してはしっかりとした同定が個人個人に対して必要であるだろう。

### 2.9.2 新分岐条件

本研究で構築した新しい分岐条件からより正確な結果をみちびき出すことができた。これは損失係数を正確に計算し、血圧が末端に届くまでの損失を詳細にモデル化できたことに起因する。さらにそれに伴い拍動時間が短くなるという現象を抑えることができ、計算を安定して行えるようになった。これ

により、長い拍数でも安定して計算を進めることができることになる。

### 2.9.3 算出されるデータを用いた体調急変検知手法

心臓血管系モデルにより算出されるデータを用いた体調急変検知手法を構築した。その際にデータの要素として用いた橈骨動脈の収縮期血圧と拍動間隔が LOF 法により算出される異常度の遷移をもとに体調急変を検知するため、また異常度の値をもとにどの疾患を発症したのかを識別するために有効であることがわかった。

### 参考文献

- [1]. 厚生労働省, “平成 28 年人口動態統計月報年計 (概数) の概況”, p. 10,  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai16/index.html> (最終アクセス日: 2018/1/13) .
- [2]. 産経 WEST, “停車中に体調急変, 意識失う? 現場手前 1 分停車後に急発進…防犯カメラに写る”,  
<http://www.sankei.com/west/news/160226/wst1602260039-n1.html> (最終アクセス日: 2018/1/13) .
- [3]. 警視庁交通局, “平成 28 年中の交通死亡事故の発生状況及び道路交通法違反取締り状況等について”, 2017, p. 2,  
[https://www.npa.go.jp/publications/statistics/koutsuu/H28\\_siboujko.pdf](https://www.npa.go.jp/publications/statistics/koutsuu/H28_siboujko.pdf) (最終アクセス日: 2018/1/14) .
- [4]. 国土交通省自動車局, “自動車運送事業に係る交通事故対策検討会報告書”, 2017, pp. 52-53,  
<http://www.mlit.go.jp/jidosha/jikotai> (最終アクセス日: 2018/1/14) .
- [5]. 国土交通省自動車局, “ドライバー異常時対応システム (減速停止型) 基本設書”, 2016, pp. 5-6, <https://www.mlit.go.jp/common/001124853.pdf> (最終アクセス日: 2018/1/14) .
- [6]. 楽木宏美, “高血圧”, 生産と技術, 2010, vol.62, no. 3, pp. 59-65.
- [7]. 檜垣實男, 超高齢者高血圧の血圧管理の意義と方策, 日本老年医学会雑誌, 2006, vol.43, no. 6, pp. 697-699.
- [8]. 井上博他, “循環器疾患と自律神経機能”, 医学書院, 2010.
- [9]. 苅尾七臣, 島田和幸, “高血圧と血栓症—心血管リスクの日内変動の視点より—”, 心臓, 2009, vol. 41, no. 2, pp. 250-258.
- [10]. 岡田隆夫他, “心臓・循環の生理学”, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2013.
- [11]. 岡田泰伸他, “医科生理学展望”, 丸善株式会社, 2002, p.628.
- [12]. 真島英信, “生理学”, 文光堂, 2011, pp.119-136.
- [13]. P. Herman, “Physics of the Human Body”, Springer-Verlag (Berlin), 2007.
- [14]. Wilmer W. Nichils, Michael F. O' rourke, “McDONALD' S BLOOD FLOW IN ARTERIES THEORETICAL, EXPERIMENTAL AND CLINICAL PRINCIPALES”, Hodder Arnold, 2005, pp.67-93, pp.193-213.
- [15]. H. Seidel, H. Herzog, “Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex”, Physica D, 1998, vol. 115, pp. 145-160.
- [16]. K. Kotani, K. Takamasu, Y. Ashkenazy, H. E. Stanley, and Y. Yamamoto, “Model for cardiorespiratory synchronization in humans”, Physical review E, 2002, vol. 65, no.

051923.

- [17]. K. Kotani, Zbigniew R. Struzik, K. Takamasu, H. Eugene Stanley, and Y. Yamamoto, “Model for complex heart rate dynamics in health and disease”, *Physical review E*, 2005, vol. 4, no. 72, pp. 1-8.
- [18]. 坂本真, 杉田典大, 吉澤誠, 阿部誠, 狩野佑介, 山家智之, “生体信号の移動エントロピー解析に基づく自律神経活動の評価”, 計測自動制御学会東北支部, 2012, no. 271.
- [19]. J. R. Womersley, “Oscillatory flow in arteries: the constrained elastic tube as a model of arterial flow and pulse transmission”, *Physics in Medicine and Biology*, 1957, vol. 2, pp. 178-187.
- [20]. N. Westerhof, et al., “Analog studies of the human systemic arterial tree”, *Journal of Biomechanics*, 1969, vol. 2, pp. 121-143.
- [21]. N. Westerhof, A. Noordergraaf, “Arterial viscoelasticity: A generalized model: Effect of input and wave travel in the systemic tree”, *Journal of Biomechanics*, 1970, vol. 3, pp. 357-370.
- [22]. P. J. Blanco, M. R. Pivello, S. A. Urquiza, R. A. Feijóo, “On the potentialities of 3D-1D coupled models in hemodynamics simulations”, *Journal of Biomechanics*, 2009, vol. 42, no. 7, pp. 919-930.
- [23]. M. S. Olufsen et al., “Numerical simulation and experimental validation of blood flow in arteries with structured-tree outflow conditions”, *Annals of Biomedical Engineering*, 2000, vol. 28, pp. 1281-1299.
- [24]. K. S. Matthys et al., “Pulse wave propagation in a model human arterial network: assessment of 1-D numerical simulations against in vitro measurements”, *Journal of Biomechanics*, 2007, vol. 40, pp. 3476-3486.
- [25]. K. Yasuda, S. Kaneko, “Numerical simulation of pulse wave propagation arteries with structured-tree outflow conditions”, *ASME*, 2012.
- [26]. 角谷健斗, 斉藤聡平, 坂上聡, 金子成彦, “RR 間隔を用いた眠気推定に向けた数理モデルの構築”, 日本機械学会 Dynamics and Design Conference, 2016.
- [27]. E. Solomon, R. Smidt, P. Adragna, “*Human Anatomy & Physiology*”, second international edition, Saunders College Publishing, Philadelphia, 1990, USA.
- [28]. 河井裕介, “動脈網モデルによる脈波伝播シミュレーション”, 東京大学修士論文, 2011.
- [29]. N. Stergiopoulos, “Computer simulation of arterial blood flow”, Ph. D. Thesis, 1990.
- [30]. M. S. Olufsen, “Modeling the arterial system with reference to an anesthesia simulator”, Ph. D. Thesis, 1998, no. 345
- [31]. N. P. Smith, A. J. Pullan, P. J. Hunter, “An anatomically based model of transient coronary blood flow in the heart”, *Journal of Applied Mathematics*, 2001, vol. 62, pp. 990-1018
- [32]. 沖野遙他, “心臓血管系の力学と基礎計測”, 講談社サイエンティフィク, 1989, pp. 156-263.
- [33]. M. S. Olufsen, C. S. Peskin, W. Y. Kim, E. M. Pedersen, A. Nadim, J. Larsen, “Numerical

- Simulation and Experimental Validation of Blood Flow in Arteries with Structured-Tree Outflow Conditions”, *Annals of Biomedical Engineering*, 2000, vol. 28, pp. 1281-1299.
- [34]. M. Zamir, “Nonsymmetrical bifurcations in arterial branching”, *Journal of General Physiology*, 1978, vol. 72, pp. 837-845.
- [35]. C. D. Murray, “The physiological principle of minimum work: I. The vascular system and the cost of blood volume”, *Proceedings of the national academy of sciences USA*, 1926, vol. 39, pp. 509-520.
- [36]. 大塚邦明, 大森啓義, 鈴木真由美, 渡邊晴雄, “血圧の日内変動”, *呼吸と循環*, 1989, vol. 37, no. 10, pp. 1045-1054.
- [37]. Pagani M1, Somers V, Furlan R, Dell’Orto S, Conway J, Baselli G, Cerutti S, Sleight P, Malliani A, “Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension”, *Hypertension*, 1988, Vol.12, No.6, pp.600-610.
- [38]. 角谷健斗, 金子成彦, “体調急変検知に向けた心臓血管系モデルの構築”, 東京大学修士論文, 2018
- [39]Fuyon LIANG, Hao LIU, “A Closed-Loop Lumped Parameter Computational Model for Human Cardiovascular System”, *JSME International Journal series C Mechanical Systems, Machine Elements and Manufacturing*, 2005年48巻4号, pp.484-493
- [40]. 劉浩, “循環器系のマルチスケールシュミレーション”, *精密工学会誌*, 2005, vol.71, pp1492-1497
- [41]. 朝日新聞デジタル, “バス2台と車1台が絡む事故,7人死傷 横浜桜木町”, <https://www.asahi.com/articles/ASLBX7SB0LBXULOB00N.html> (最終アクセス日:2018 1/10)
- [42]. 朝日新聞デジタル, “運転中,突然失った意識 相次ぐ体調急変による重大事故”, <https://www.asahi.com/articles/ASLCJ5D7YLCJUBQU00T.html> (最終アクセス日:2018 1/10)
- [43]. 花王ヘルスケアナビ, “自律神経の基礎知識[交感神経と副交感神経]”, [https://healthcare.kao.com/main\\_post/autonomicnerveskiso/](https://healthcare.kao.com/main_post/autonomicnerveskiso/) (最終アクセス日:2018 1/10)
- [44]. 井出剛, “入門 機械学習による異常検知—Rによる実践ガイド—”, コロナ社, 2015, pp. 72-77.
- [45]. 救仁郷誠, “マハラノビス距離入門”, *品質工学*, 2001, vol. 9, no. 1, pp. 13-21.
- [46]. 齋藤雄司, “心室性不整脈の治療総論:発生メカニズムと緊急性に応じた選択肢”, *INTENSIVIST*, 2009, vol. 1, no. 4, pp. 797-901.
- [47]. 和泉徹他, “急性心不全治療ガイドライン”, 日本循環器学会, 2011, p. 7.
- [48]. 齋藤宗靖, “臨床徴候と重症度把握のポイント”, *日本内科学会雑誌*, 1996, vol.85, no. 1, pp.21-26.
- [49]. 富田明美, 宮本征一, 堀越哲美, “日本人青年男女の体表面積に関する研究”, *日本生気象学会雑誌*, 1999, vol. 36, no. 1, pp.43-51.
- [50]. 八島正明, 小原俊彦, 平山悦之, 加藤貴雄, 水野杏一, “心室細動中に認められた Spiral Wave”, *日本医科大学医学会雑誌*, 2009, vol. 5, no. 2, p.74.
- [51]. A. Savitzky, M. Golay, “Smoothing and differential of data by simplified least squares procedures”, *Analytical Chemistry*, 1972, vol. 44, no. 11, pp. 1906-1909.