

原 著

## 心拍変動のゆらぎ解析 II

品川佳満<sup>1)</sup> 田中昌昭<sup>2)</sup>

川崎医療福祉大学大学院 医療技術学研究科 医療情報学専攻<sup>1)</sup>

川崎医療福祉大学 医療技術学部 医療情報学科<sup>2)</sup>

(平成10年5月20日受理)

## Analysis of Heart Rate Fluctuations II

Yoshimitsu SHINAGAWA<sup>1)</sup> and Masaaki TANAKA<sup>2)</sup>

1) *Master's Program in Medical Informatics  
Graduate School of Medical Professions  
Kawasaki University of Medical Welfare  
Kurashiki, 701-0193, Japan*

2) *Department of Medical Informatics  
Faculty of Medical Professions  
Kawasaki University of Medical Welfare  
Kurashiki, 701-0193, Japan*

(Accepted May 20, 1998)

**Key words** :  $1/f$  fluctuation, fractal, local fluctuation, global fluctuation, phase model

### Abstract

Since  $1/f$  fluctuations have been found in the RR intervals of electrocardiograms (ECG), much research has been done on  $1/f$  fluctuations in biological rhythms. In particular, how  $1/f$  fluctuations of heart rate vary with diseases and aging has been studied. But, neither the generative mechanism nor the functional meaning of  $1/f$  fluctuations have been elucidated. To elucidate the mechanism by which the heart rate variability shows  $1/f$  fluctuations, we have been studying various factors which can generate  $1/f$  fluctuations. We have already confirmed that  $1/f$  fluctuations originated from fractal natures in biological organs. In this paper, a phase model is proposed which associates local fluctuations originating from the fractal structure with global fluctuations, such as heart rate variability. The model is simulated numerically. The phase model reflects the fractal structure of the nervous system. As a result, it is suggested that  $1/f$  fluctuations of heart rate variability originate from the fractal nature of structures

in the nervous system.

## 要 約

心電図の RR 間隔に $1/f$  ゆらぎがみられることが発見されて以来、生体リズムの $1/f$  ゆらぎに関する様々な研究がなされてきた。特に心拍変動の $1/f$  ゆらぎに関しては加齢や疾病との関連が注目されているが、未だにその発生メカニズムや機能的意義は明らかになっていない。我々は、心拍変動が $1/f$  ゆらぎを示すメカニズムを解明するために、様々な要因について検討し、すでに生体組織のフラクタル性に起因する $1/f$  ゆらぎを計算機シミュレーションにより確認している。本研究ではそのフラクタル構造に起因する局所的なゆらぎを心拍変動のような大域的なゆらぎに関連づける位相モデルを構築し、計算機シミュレーションを行うことで心拍変動の $1/f$  ゆらぎのメカニズムを説明した。位相モデルは神経系のフラクタル性を反映したモデルであり、これは心拍変動の $1/f$  ゆらぎが神経系などの生体組織のフラクタル構造に帰因している可能性があることを示唆している。

## 1 はじめに

生体には、心拍、呼吸、血圧など多くのリズムが存在しているが、それらリズムのほとんどには微妙なゆらぎが存在している。それらは規則的でもなく、全くランダムなゆらぎでもない、ちょうどその中間にあたる性質を持っている。ゆらぎの周波数特性からそれらは「 $1/f$  ゆらぎ」と呼ばれている。 $1/f$  ゆらぎとはパワースペクトル密度が周波数 $f$ の逆数に比例しているゆらぎの総称であるが、小鳥のさえずり、小川のせせらぎなど<sup>1)</sup>人間が心地よいと感じる自然界のさまざまな現象などにもみることができる。近年、この生体リズムにみられる $1/f$  ゆらぎが生体を調節する上で重要な役割を担っているのではないかと考えられている。直感的には、若くて健康な人の生体リズムは規則正しく、疾病や老化によってその周期性が崩れ、ゆらぎが生じるように思われる。しかし、最近の生体リズムによる研究では、その予想とは逆に、若くて健康であるほどゆらぎが顕著に存在し、老化や疾病に伴ってそのゆらぎが減少し周期性が強まることが報告されている<sup>2)</sup>。また、心拍変動については若くて健康であるほど $1/f$  様なゆらぎを示すことも報告され<sup>3,4)</sup>、ゆらぎ解析が将来臨床分野において疾病の発生機構の解明や治療法の効果判定の方法として利用されることが期待されている。

この $1/f$  ゆらぎは生体リズムに限らず様々な

自然現象に存在し、そこには普遍的なメカニズムが存在すると考えられ、様々な角度からその発生メカニズムについて精力的な研究<sup>5)6)7)</sup>がなされているが、決定的な原因は未だに分かっていない。生体リズムの場合、ゆらぎ解析の臨床面における有効性を保証するためには、ゆらぎの発生メカニズムの解明は極めて重要である。我々は、心拍変動が $1/f$  ゆらぎを示すメカニズムを解明するために、 $1/f$  ゆらぎ発生の様々な要因について検討している。現在、心拍変動が $1/f$  ゆらぎを示す起源として、①生体組織のフラクタル性<sup>8)</sup>、②生体にみられるフィードバック制御<sup>9)</sup>、③種々の生体リズム成分の周期とパワーの関連性<sup>10)</sup>などが主に考えられている。すでに、我々は①の生体組織のフラクタル性に起因する $1/f$  ゆらぎを計算機シミュレーションにより確認した<sup>11)</sup>。しかしながらそのモデルは一回の心室の収縮によって生み出されるフラクタル構造の末端に現れる局所的なゆらぎを記述するものであったため、心拍変動のような大域的なゆらぎと結びつけるために位相モデルを考案した。今回は、その位相モデルによるシミュレーション結果を報告する。

本論文の構成は以下の通りである。第2章では文献<sup>11)</sup>で報告したフラクタルモデルについて簡単に述べ、続く3章では位相モデルについて詳しく述べる。第4章では、その位相モデルのシミュレーション結果を示し、最後の5章で考察と今後の課題について述べる。

## 2 生体組織のフラクタルモデル

生体組織のフラクタルモデルとして図1に示すような樹状構造を考え、各世代の枝がそれぞれ  $p$  個に分岐し、その長さは前の世代の  $\gamma$  倍になるものとする。しかし  $\gamma$  は変動幅  $a$  をもつ平均  $\bar{\gamma}$  ( $<1$ ) の確率変数である。ここで図1を神経系のフラクタル構造だと仮定すると、ある刺激により一つのインパルスが神経系の根本から発せられた場合、そのインパルスは樹状構造に沿って次々と分岐し、末端へと伝播することになる。モデルを簡単にするためインパルスの伝播速度は一定と仮定すると、インパルスが末端に到達する時刻は伝播する経路長によって決まる。インパルスの伝播速度を  $s$ 、 $j$  番目の経路長を  $l_j$  とすれば、インパルスが末端に到達する時刻は  $t_j = l_j/s$  となる。ここでインパルスが根本を発する時刻を時間座標の原点にとっている。このように考えると樹状構造の末端に現れるインパルスの総和は

$$V(t) = \sum_j \delta(t-t_j) \quad (1)$$

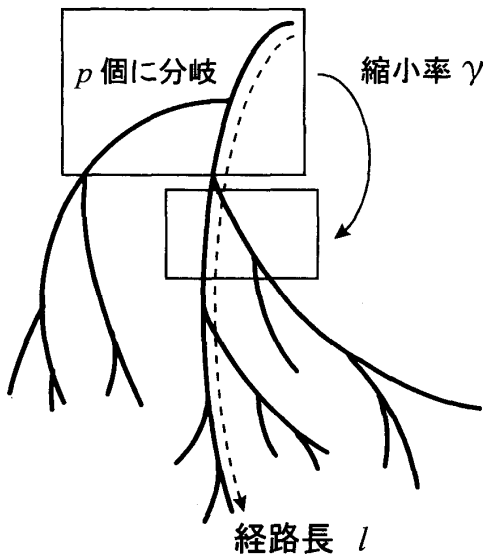


図1 フラクタルモデル

縮小率  $\gamma$  は平均  $\bar{\gamma}$  ( $<1$ ) の確率変数であり  $\bar{\gamma}-a \sim \bar{\gamma}+a$  の範囲の変動幅をもっているのでインパルスの伝播するフラクタル構造の各経路長には差が生じることになる。

となる。ここで  $\delta(t)$  は Dirac のデルタ関数で

$$\delta(t) = 0 \quad (t \neq 0), \quad \int_{-\infty}^{\infty} \delta(t) dt = 1 \quad (2)$$

によって定義される。したがって、 $V(t)$  のパワースペクトルは

$$S(\omega) = \frac{1}{2\pi} \left| \sum_j e^{-i\omega t_j} \right|^2 \quad (3)$$

となる。

このモデルを計算機シミュレーションによってフラクタル構造を伝播する信号が  $1/f$  様のゆらぎを示すことはすでに確認している<sup>11)</sup>。Goldberger らは心臓の刺激伝導系である His-Purkinje 繊維のフラクタル性から QRS 波が  $1/f$  様のゆらぎを伴うことを実験データによって裏付けたが<sup>8)</sup>、我々は計算機シミュレーションによってそれを確認した。このモデルをフラクタル的な樹状構造をもつ生体組織に適用すれば、それぞれ末端において  $1/f$  様のゆらぎを生じることを予測することができる。しかし、本モデルを直接心拍変動の  $1/f$  様のゆらぎに結びつけることはできない。なぜなら、たとえ心拍変動が神経系などのフラクタル構造を反映したものとしても本モデルは一回の心拍によって引き起こされる  $1/f$  様のゆらぎを記述しているのみであり、次の心拍との関係は説明することができない。つまり、このモデルが生み出すのは一度の心拍に伴う局所的なゆらぎである。しかるに心拍の  $1/f$  様ゆらぎは現時点での心拍間隔が遠い過去の心拍間隔と相関を持つことを意味している。いわば心拍にまたがる大域的なゆらぎである。この大域的なゆらぎが、いかにして局所的なゆらぎから生成されるかを説明しなければならない。そこで、生体のフラクタル構造に起因する局所的なゆらぎと心拍間隔に現れる大域的なゆらぎを結びつけるために心拍変動の位相モデルを考案した。

## 3 心拍変動の位相モデル

多くの生体のリズム運動（血圧リズム、呼吸リズム、心拍リズムなど）は脳の CPG (Central Pattern Generator) と呼ばれる中枢神経のパタ

ーン発生器の生成する基本的なパターンに感覚性フィードバックによる修飾が加わることによって形成されている(図2参照)<sup>12)</sup>。このCPGは延髄にあると考えられているが、このCPGによる心拍リズムを非線形振動子(リミットサイクル)と考えてモデルを構築する。非線形振動子は相互作用によって「引き込み現象」を示すが、このような非線形振動子集団の信号が相互引き込みによってマクロなリズムを発生させる例は、心拍、概日性生理リズムなどの生命現象を中心として広く自然界にみられる。

ここでは、図3に示すように心臓から拍出された血液が時間遅れを生じて圧受容器などの末梢受容器で感知され、フラクタル構造をもつ神

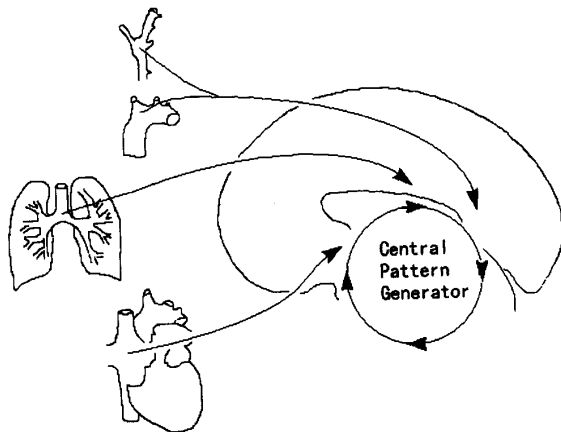


図2 リズムの形成

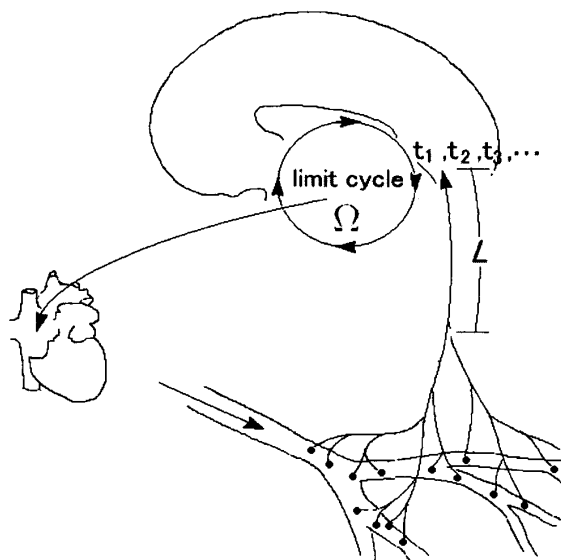


図3 位相モデル

経系を介して延髄にある CPG にフィードバックされるモデルを考える。この神経系のフラクタル構造はちょうど2章で述べたモデルの逆の過程に相当する。つまり、信号が発生するのは樹状構造の根本ではなく、末梢受容器に接する末端である。しかし、議論を逆順に適用することにより結果はそのまま保証される。ただし、この場合は $1/f$  様のゆらぎが生じるのは樹状構造の根本の部分である。図3に示した神経系に適用した場合、これは脳の中枢神経に集まるインパルスの到着時刻が $1/f$  様のゆらぎをしていることになる。

ここで CPG によって生成される心拍リズムを固有振動数  $\Omega$  の非線形振動子として、次式によってその挙動が記述されるものとする。

$$\frac{d\theta}{dt} = \Omega + \Delta\Omega \quad (4)$$

ここで  $\theta$  は振動子の位相で、 $\Delta\Omega$  は末梢受容器からくる信号等の外部から振動子に伝わる摂動である。もし、 $\Delta\Omega = 0$  であれば  $d\theta/dt = \text{一定}$  となり、図4に点線で示したように心臓の鼓動は自律神経から等間隔のペーシング信号を受け取り一定間隔で拍動することになる。 $\Delta\Omega \neq 0$  であれば、図4の実線に示すように CPG に末梢受容器で感知されたインパルスが到着するたび

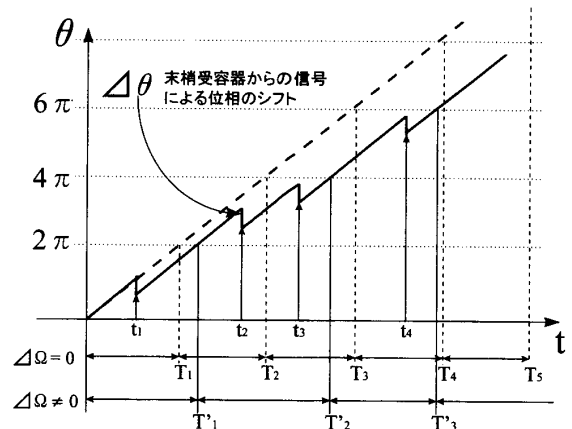


図4 インパルスによる位相の変化

点線は(4)式の  $\Delta\Omega = 0$  の場合を示し、この場合心臓の鼓動は一定で拍動することになる。実線は  $\Delta\Omega \neq 0$  の場合を示し、末梢受容器で感知されたインパルスが到着するたびに位相が  $\Delta\theta$  だけシフトし、その結果、心拍間隔には  $-2\pi\Delta\Omega/\Omega^2$  のゆらぎが生じることになる。

に位相が  $\Delta\theta$  だけシフトするものとする。その結果、心拍間隔には  $-2\pi\Delta\Omega/\Omega^2$  のゆらぎが生じ、図中の  $T'_1, T'_2, \dots$  に示すように不定間隔で鼓動する。

#### 4 シミュレーション

上記に述べた位相モデルを計算機シミュレーションにより確認した。シミュレーションでは心拍リズムの固有振動数を  $\Omega=2\pi$ 、インパルスによる位相シフトを  $\Delta\theta=0.001$  として心拍発生時刻  $T'_n$  を求めた。神経系のフラクタル構造は図3に示すように第一分岐点までの長さが  $L$  の二股分岐 ( $p=2$ ) を考え、分岐回数  $n=10$ 、平均縮小率  $\bar{\gamma}=0.5$ 、縮小率に対するゆらぎの変動幅を  $a=0.3$  とした。ただし、今回心臓から拍出

された血液が末梢受容器により感じ取られるまでの時間遅れは無視した。

求めた  $T'_n$  から心拍間隔を求め、IHR法（隣り合う心拍発生時刻の間で、瞬時心拍数をその心拍間隔の逆数とする方法）<sup>13)</sup> によって瞬時心拍数に変換し、4 Hz のリサンプリング周波数で時系列データを求めた。こうして生成した瞬時心拍数データを FFT (4096 points) によりパワースペクトルを計算し、4組のサンプルについてアンサンブル平均をとった。図5に  $L=10, 20, 40, 80, 100$  に対するパワースペクトルを両対数座標軸で描いたものを示す。

$L$  が大きくなるにつれ低周波領域のパワーが増加し、 $L=100$  の時にはほぼ  $1/f$  様のスペクトルとなっている。 $L, \bar{\gamma}, a$  は樹状構造の各経路

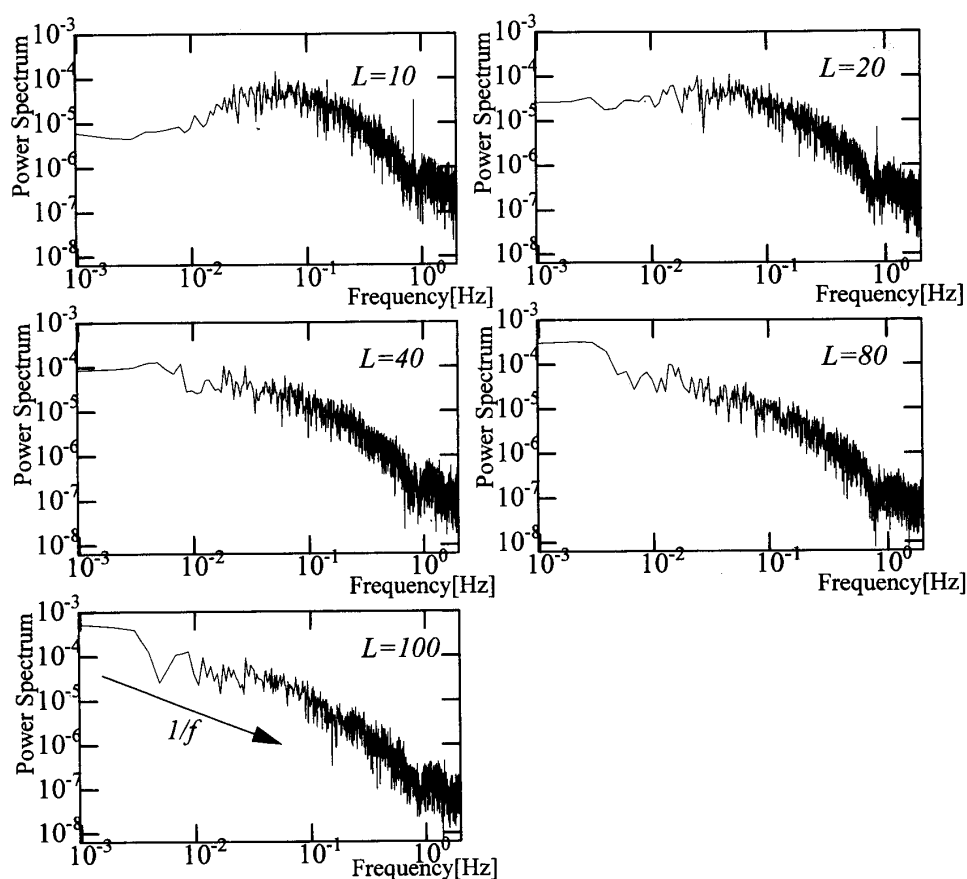


図5  $L=10, 20, 40, 80, 100$  に対するパワースペクトル

フラクタル構造の  $L$  の値 (図3参照) を変化させ計算機シミュレーションにより得られた値を IHR法により瞬時心拍数 (リサンプリング周波数 4 Hz) に変換し、FFT (4096 points) によりパワースペクトルを求めた。パワースペクトルは4組のアンサンブル平均をとって描いてある。 $L$  の値が増大するにつれ  $1/f$  様のスペクトルに漸近する。これはフラクタル構造を伝播するインパルスが何拍もの心拍にまたがってフィードバックされるためである。

長を決定する重要なパラメタであるが、この $L$ の増加により末梢受容器で発せられた信号が中枢神経まで伝播する各経路長は大きな差を生じる。この経路差により中枢神経に到着する信号は大きな時間差を生じ、何拍もの心拍にまたがってフィードバックされるため図に示すような $1/f$ 様のスペクトルが現れたと考えられる。

## 5 考 察

生体組織のフラクタル性に関連づけたモデルから、生体に多くみられる $1/f$ 様ゆらぎの発生メカニズムを明らかにし<sup>11)</sup>、さらに今回、神経系のフラクタル構造に関連づけた位相モデルから心拍変動にみられる $1/f$ ゆらぎを確認した。これは心拍変動における $1/f$ ゆらぎが神経系などの生体組織のフラクタル構造に帰因している可能性を示唆している。

心拍間隔のゆらぎは、洞結節の発火周期を調節する自律神経活動によって生成される。例えば十分な量の自律神経遮断剤を投与すると心拍ゆらぎは消失し、心臓はメトロノームのように規則正しいリズムを刻むようになる<sup>14)15)</sup>。同様な現象は自律神経が完全に切断された状態で移植された心臓の拍動にもみられる<sup>16)</sup>。つまり心拍変動のゆらぎは、それを支配している自律神経活動のゆらぎに起因するものであり、自律神経による心臓の拍動周期のダイナミックな調節を反映する鏡でもある<sup>17)</sup>。自律神経は大きく交感神経と副交感神経の2つに分けることができ、心拍はそれら両自律神経活動の拮抗的支配を受けている。さらにその交感神経、副交感神経をコントロールしているのは脳幹部中枢であり、脳幹部中枢は末梢受容器で感じ取られた血圧の変化あるいは血液の化学成分の変化により、それら交感神経、副交感神経の作用を変えている。このように心拍変動のゆらぎの成因は複雑であり、本来はこれら様々な要因を考慮したモデルにより心拍間隔の $1/f$ ゆらぎを説明することが望ましい。したがって今回のモデルだけで現象をすべて説明することはできない。特に今回構築した位相モデルは圧受容器などの末梢受容器からのインパルスが神経系を伝播し中枢神経にフィードバックされる過程のみを考慮したモデルで

あった。心臓などに存在する圧受容器から発生したインパルスは、主として迷走神経を上行して脳幹部に到達するが、その伝達路は伝導の早い(8~30m/sec)有髄の迷走神経求心線維と伝達のおそい(2.5m/sec以下)無髄の求心性線維に分けることができる<sup>18)</sup>。いずれの場合にしてもこの伝達速度から考えると圧受容器で発生したインパルスが何拍もの心拍にまたがってフィードバックされているとは考えにくく、今後は圧受容器反射の神経活動を実際に計測して確かめる必要がある。また、自律神経の直接関与を位相モデルに取り入れることができなかった点についても改善の余地が残る。

ゆらぎが生体を調節する上で重要な役割を担っていることが明らかになってきたことはすでに1章でも述べたが、最近の研究では末梢血管抵抗のゆらぎから人工心臓の制御を行う「 $1/R$ 制御」が提案され、人工心臓山羊の長期生存の世界記録を更新したとの報告もある<sup>19)20)</sup>。このことは生体リズムのゆらぎが単なる雑音ではなく、ゆらぐことに何らかの機能的意義があることを示唆している。また神経痛や筋肉痛の治療に $1/f$ ゆらぎを利用した電気刺激を用いると除痛効果がある<sup>21)</sup>ことから、生体が $1/f$ ゆらぎを必要としていると考えることもできる。これらゆらぎが生体にとってどのような意義があるのかということも重要な課題であるから、今後はこれらの解明にも取り組まなければならない。

## 6 おわりに

フラクタル構造に現れる局所的なゆらぎと心拍変動のような大域的なゆらぎを結びつけるために神経系のフラクタル構造に関連づけた位相モデルを構築し、計算機シミュレーションにより心拍変動にみられる $1/f$ ゆらぎを確認した。これにより心拍変動にみられる $1/f$ ゆらぎは神経系などの生体組織のフラクタル性に起因しているように思われる。しかしながら心拍変動には神経系に限らず様々な生体組織のフラクタル構造が関与しているものと考えられる。したがって今回のモデルだけで現象をすべて説明することはできない。特に自律神経系の直接的関与をうまくモデルに取り入れることができなかった。

た点については改善の余地が残る。

## 文 献

- 1) 武者利光 (1980) ゆらぎの世界：自然界の $1/f$  ゆらぎの不思議，講談社。
- 2) 河原剛一 (1994) 生体リズムゆらぎの機能的意義と $1/f$  ゆらぎの個体発生，BME, **8**(10), 22–28.
- 3) 大塚邦明, 中島茂子, 菊池長徳 (1994) 心拍リズムのサーカディアン変動と $1/f$  ゆらぎ, BME, **8**(10), 17–21.
- 4) Goldberger AL and West BJ (1987) Applications of Nonlinear Dynamics to Clinical Cardiology. Perspectives in Biological Dynamics and Theoretical Medicine, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 195–213.
- 5) Montroll E and Slesinger MF (1982) On  $1/f$  noise and other distributions with long tails. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **79**, 3380–3383.
- 6) Furukawa H (1986) Universal spectra of quasirandom objects produced by offequilibrium space divisions. *Physical Review A*, **34**(3), 2315–2323.
- 7) Kai S, Higaki S and Imasaki M (1987)  $1/f$  noise, log-normal distribution, and cascade process in electrical networks. *Physical Review A*, **35**(1), 374–379.
- 8) Goldberger AL, Bhargava V, West BJ and Mandell AJ (1985) On a Mechanism of Cardiac Electrical Stability. *Biophys. J.*, **48**, 525–528.
- 9) 和田孝雄 (1995) ゆらぎ現象のフィードバックシステム解析，生体信号処理・解釈研究会研究報告集，日本ME学会専門別研究会，150–154.
- 10) 市丸雄平, 小笠原正彦, 片山宗一 (1994) 自律神経障害患者における心拍のリズムとゆらぎ，BME, **8**(10), 36–48.
- 11) 田中昌昭, 品川佳満 (1997) 心拍変動のゆらぎ解析 I，川崎医療福祉学会誌，**7**(2), 335–341.
- 12) Grillner S (1985) Neurobiological Bases of Rhythmic Motor Acts in Vertebrates. *Science*, **228**, 143–149.
- 13) 水田博久, 八名和夫 (1994) 心拍ゆらぎの $1/f$  スペクトル推定，BME, **8**(10), 13–16.
- 14) Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ and Benson H (1985) Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.*, **248**, H151–H153.
- 15) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, Yamada M, Mukai S, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y and Takata K (1991) Accuracy of Assessment of Cardiac Vagal Tone by Heart Rate Variability in Normal Subjects. *Am. J. Cardiol.*, **67**, 199–204.
- 16) Sands KEF, Appel ML, Lilly LS, Schoen FJ, Mudge GH and Cohen RJ (1989) Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability in Human Cardiac Transplant Recipients. *Circulation*, **79**(1), 76–82.
- 17) 井上 博 (1996) 循環器疾患と自律神経機能，医学書院。
- 18) Sheherd JT and Vanhoutte PM (1983) 人間の心臓血管系—病態生理とその理論的考察—，今井昭一，家森幸男，河合忠一，竹内 享監訳，西村書店。
- 19) 相沢真一, 八名和夫, 堤 昌文, 井街 宏 (1996) ゆらぎの科学 6，武者利光編，森北出版株式会社，pp 105–153.
- 20) 山家智之, 仁田新一 (1998) 人工心臓と生体信号，日本物理学会誌，**53**(1), 21–27.
- 21) 武者利光 (1994)  $1/f$  雑音—生体へのなじみよき—，別冊数理科学，27–31.