



呼吸性不整脈の生体工学的解析

大阪大学工学部教授 宮 脇 一 男
大阪成人病センター 高 橋 隆

生体が適応制御機構の多くの集まりから成り立っていることは周知のとおりである。それは、古くから生体のホメオスタシスという言葉で表現され、その制御機構の巧みさに人々の目を奪うとともに、その解明に幾多の努力が費やされてきた。今日では、それら生体機構の解明には、従来の生理学的手法とあわせて、制御理論を中心とした工学理論が適用される。これは生体工学と呼ばれ、生体のシステムアイデンティフィケーションに対して成果を挙げつつある。その理由は、問題解決のための現象の数式化とブロック線図表示、およびその解析結果が、たとえ数式化の過程において現象の簡略化に伴う情報の損失があったとしても、他の方法では得られない洞察と明快さを与えてくれるからであろう。

筆者らは、呼吸性不整脈という循環器現象の解析を通じて、循環器系という複雑な制御系のアイデンティフィケーションの問題に対するアプローチを行っており、幾つかの成果を得ているので、御紹介したく思う。

1. 生体に対するシミュレーションの手法について

生体システムのアイデンティフィケーションを試みる場合、そのほとんどの場合、必然的にシミュレーションによって行なわれる。筆者らの場合も例外ではなく、呼吸性不整脈の成因に対する筆者らによる新しい仮説の検定をシミュレーションによって行なっている。そこで、生体に対して行なわれるシミュレーションの手法について、次に簡単に述べておきたい。

その手順は図1に示したようにして行なわれるが、同図を順を追って説明すると、

(1) 生体现象あるいは生体機能などの研究対象が決まると、それらに関連したなるべく多数の生体データ（文献引用を含む）を集め、統計的な考慮をはらってデータの SN 比を高め、研究対象に含まれる個々の要素の本質的なパターンを得る。

(2) 研究対象を1つのシステムとみなし、その生理学的なモデルを作る。つぎに、それに含まれる個々の要素のデータに基づいて数学的モデルを作製する。要素の特性を表わすデータが少ないか、あるいは全くない場合は、適当な仮定をおきながら数式モデルを作るか、または、事情がゆるせば、その部分に関する生体実験を行なった後、モデルを作る。一方、このように生理学的な個々の要素に対応させながら数式モデルを作るのではなく、種々な実験に基づくシステムの入出力間のパターンから、直接的に数式モデルを導くこともある。したがって、この場合には、そのモデルから生理学的な個々の要素への対応づけに困難な場合が多く、厳密な意味でのシステムアイデンティフィケーションとは言いがたいが、システムの機能の説明にはかえって好都合のこともある。

以上のようにして数式モデルができたならば、それをアナログ計算機やデジタル計算機、または、その他のハードウェア（流体力学系や機械系など）、また場合によっては化学プロセスなどに実現する。

(3) 想定した実験をモデルに対して行ない、なるべく多くの生体データとの比較を行なう。両者の差が最少になるまで、パラメータ変更とか、モデルへの新たな制御要素の追加、不要要素の除去などを行ない、モデルの改良を図る。このようにしても満足な結果が得られないときは、モデル（生理的モデルをも含めて）に根本的検討

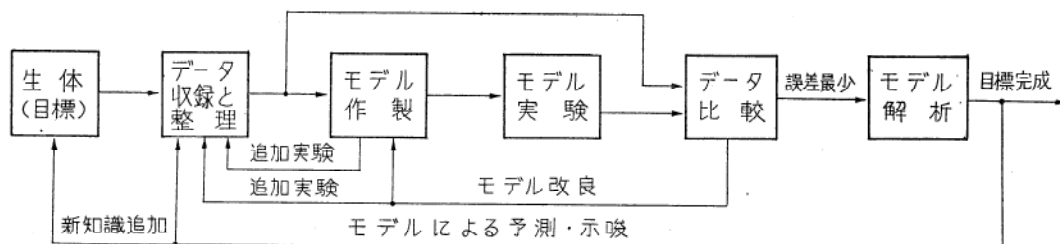


図1 シミュレーションの手順

が加えられ、新たなモデルに変えるか、あるいは、生体データの方に検討が加えられ、場合によっては生体に対して追加実験が行なわれて、モデルの改良が進められる。このような努力が所期の目的を達成するまで続けられる。

(4) さて、多くのデータについて、生体とモデルとの間で満足すべき一致が得られたならば、モデルが生理学的にも工学的にも解析され、生体システムのアイデンティフィケーションが行なわれる。

この段階までで、システムアイデンティフィケーションを目的とするシミュレーションは一段落を迎えるが、この手法が、従来の生理学的手法のみによる生体機能解析に比べて一層すぐれている点は、次のような工学的理論応用による単純かつ明快なる数々の洞察が得られる点にある。すなわち、

(5) 生体には耐えられないような負荷実験をモデルで行なうことにより生体機能の限界について、あるいは各個要素のパラメータを任意に変更してその異常時(病気)における生体機能の特性などについての予測ないしは示唆を得ることができる。これはモデルから生体への帰還情報として、アイデンティフィケーションをより確かなものとするためのシミュレーション技術の重要な一環であり、とくに、後者は将来生体シミュレータが生体機能の定量診断装置あるいは人工臓器・自動麻酔装置などの制御装置となりうることを物語っている。したがって、生体工学の分野においてもシミュレーション技術が研究手段から実用(臨床)手段になることも可能である。

(6) 外科的に未処置な生体では計り得ない部位の情報をモデルから得ることができる。これは重要な意味を持っており、一般には、血圧や血流といったごくありふれた生体情報でさえも外科的処置なしでは計測困難であり、しかもその外科的処置を施す行為そのものが情報を歪めるのが常である。したがって、未処置の状態における生体情報の取得は、(5)における予測と示唆と共に、モデルから生体への帰還情報(新知識)として重要な意義をもつものと言える。

シミュレーションの効用としては、以上のほか、モデルにおけるタイムスケールを変更して、相当する生体現象の速度を任意に変換し、その把握・理解を助ける点などである。このように、シミュレーション技術は生体機能解析にあたって数々の偉力を発揮することから、生理学的解析手法を補なう手段としてはもちろん、生体に対する機能判定装置や効果器の制御装置などにも応用されて発展してゆくものと思われる。

さて、次に筆者らの研究を例にとって述べてみる。

2. 呼吸性不整脈のシミュレーション

心拍数は、平静時にはその平均値はほぼ一定であるが、心臓の一拍ごとについて注目するとさまざまに変化している。このうちでも、最も顕著なものが呼吸運動に同期して生ずる呼吸性不整脈と呼ばれるものである。図2にその典型的なものを示す。上段は心電図、中段はカルジオタコグラムと呼ばれる毎心拍(心電パルス)間の時間

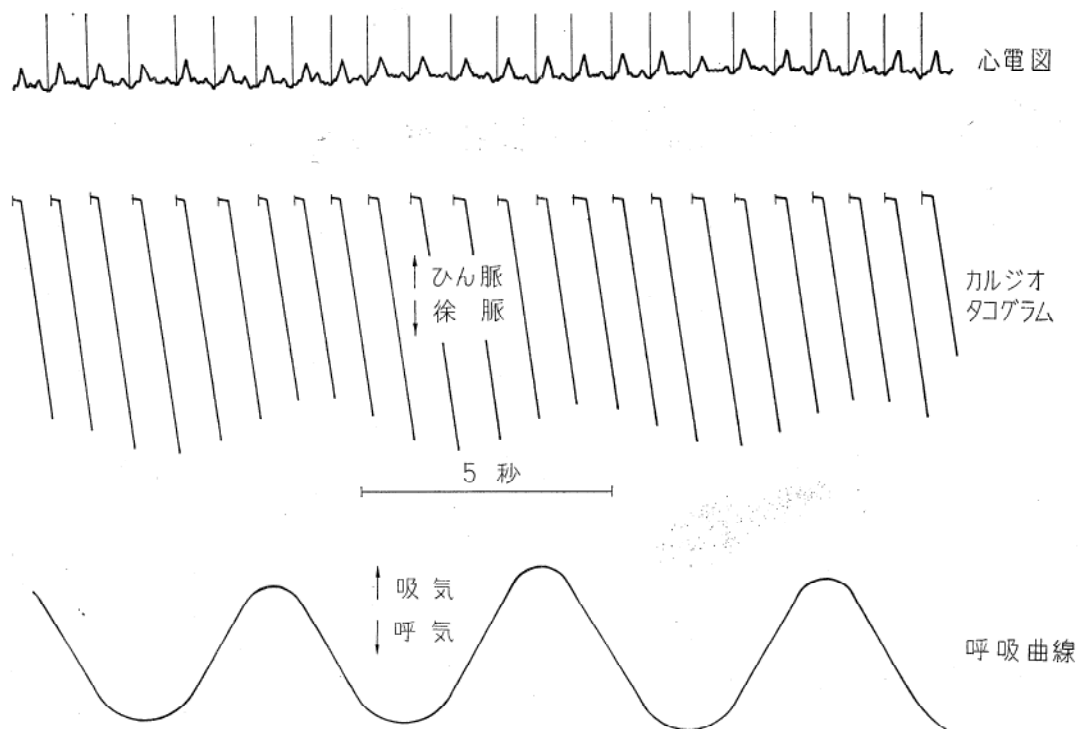


図2 典型的な呼吸性不整脈

間隔を直線掃引電圧の高さで表わしたもので、下段は胸壁トランスデューサによる呼吸曲線である。同図から明らかのように、吸気時にひん脈（掃引波高値が低い）化し、呼気時に徐脈化している。この原因については、従来いろいろな説がたてられてきたが、いずれも生理学的に呼吸と心拍の間の1価関係の追求に終始するものが多く、決定的なものとは言いがたい。そこで筆者らは、循環器系の血圧調節機構という大きなシステムに着目し、これに呼吸性（とくに吸気性）の血圧外乱が印加されるのがその原因であるとの仮説をたて、シミュレーションによってそれを確かめた。

まず、生理学的に血圧調節の機構をモデル化すると図3のごとくなる。すなわち、圧受容器と呼ばれる検出器によって検知された血圧Pは、信号（求心性神経興奮） F_{af} となって心臓抑制中枢と呼ばれる延髄の一部に達する。ここで出力信号（遠心性迷走神経興奮） F_{ver} に変換されて心臓の右心耳にある洞結節に到る。この洞結節は、その1回の出力電気インパルスによって心臓に1回の拍動を誘起させるところから、またの名をペースメーカーとも呼ばれているが、そのくり返し周波数HRなる出力によってポンプから心拍出量Qが動脈を流れ、血管抵抗によって血圧Pとなって閉ループを形成する。そし

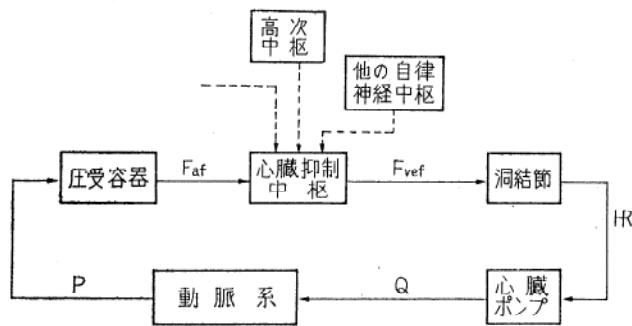


図3 血圧調節の概念

て、これらの信号がある値で平衡して定常状態が保たれるものと考えられる。

そこで、各ブロックの機能を、個々の生理的データを基にして適当な仮定と省略の下に数式化し、それらをブロック線図に描くと図4のようになる。同図を順を追って簡単に説明すると、

(1) 圧受容器の動作は、その不感帯特性と微分動作とを考慮して、次式のように表わされる。

$$\left. \begin{aligned} F_{af}(s) &= k'_b \tau_b s P(s) / (1 + \tau_b s) + k_b (P(s) - P_0) \\ \text{または} & & P(s) > P_0 \\ F_{af}(s) &= k'_b \tau_b s P(s) / (1 + \tau_b s) & P(s) \leq P_0 \end{aligned} \right\} (1)$$

ただし、 s はラプラス演算子、 $k_b \cdot k'_b \cdot \tau_b$ は正定数である。また、 P_0 は閾値圧を表わす。

(2) 心臓抑制中枢は、他の自律神経中枢や高次中枢からの影響がなければ、比較的簡単な比例変換動作をするものとする。すなわち、

$$F_{ver} = k_v F_{af} \quad (2)$$

ただし、 k_v は正定数であり、1つの現象について興奮している求心性神経繊維の数と、それと同内容に興奮している遠心性神経繊維の数との比、すなわち、中枢における活性度を表わすと考えられる。

(3) 洞結節は、迷走神経の興奮（緊張）が増すとその出力HRを減ずる。その故に、迷走神経中枢は心臓抑制中枢とも呼ばれているが、両者の定量的関係は次式のごとく表わされる。

$$HR(s) = HR_0 \{1 - F_{ver} G(s) / (a + b F_{ver})\} \quad (3)$$

$$G(s) = 1 / \{(s / \omega_{n1})^2 + 2\zeta_1 s / \omega_{n1} + 1\} \quad (4)$$

ただし、 $a \cdot b \cdot \omega_{n1} \cdot \zeta_1 \cdot HR_0$ は正定数である。式(3)括弧内第2項は、 $G(s) = 1$ とすると、 F_{ver} に対し双曲線的に増大する関数（図4で洞結節内の定常利得曲線として示されているもの）であるが、心臓の自走周波数 HR_0

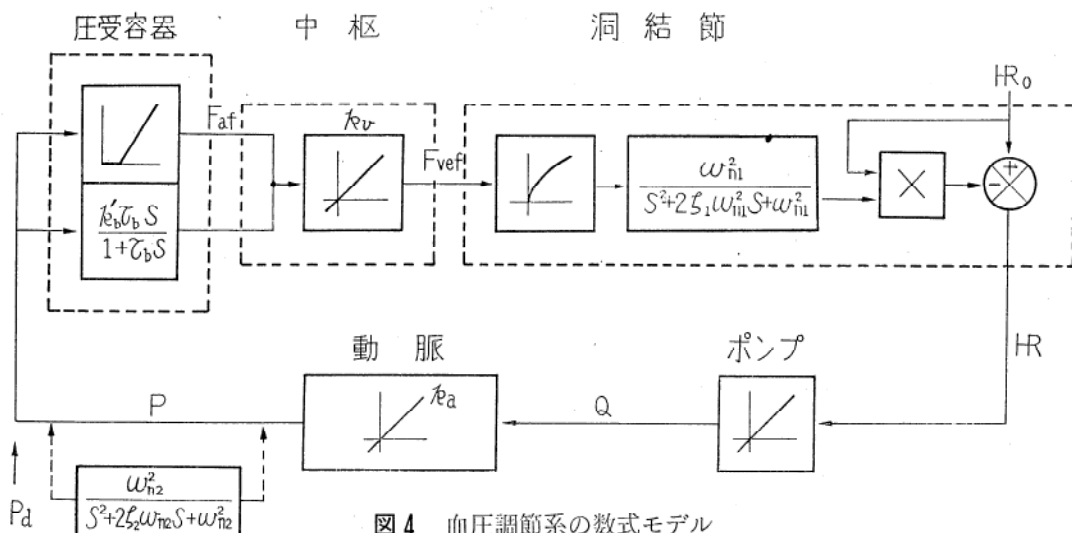


図4 血圧調節系の数式モデル

(後述) に対して負に作用することから、迷走神経興奮による心拍数抑制の大きさを表わしている。さて、 HR_0 は $F_{vef}=0$ のときの心拍数であるから、洞結節が迷走神経支配を全く受けないときの心臓の自走周波数と考えられ、したがって平常の心拍数よりもかなり高い値をとる。現実には、圧受容器などからの求心性刺激によって F_{vef} は常にある正值に保たれているから、迷走神経切断でも行なわれないかぎり、心拍数が HR_0 となることはない。これは工学的に考えた場合、一種の fail-safe とも考えられ、その自走性ならびに前記式(3)の負符号は、後述するように循環器閉ループ系における血圧保持に対して非常に重要な役割を果たすものである。

(4) 心臓ポンプは1回の拍出量を一定として、心拍出量 Q が洞結節の出力 HR_0 に比例するものとする。

$$Q = k_q HR \quad (5)$$

(5) 動脈系は血流を得て血圧を発生する点で一種のインピーダンスであるが、ここでは、血流・血圧に平均値を用いるので、単純な抵抗と考えることにする。

$$P = k_a Q \quad (6)$$

なお、この動脈系は、図4では心臓から圧受容器迄の血管と受け取れるが、血圧 P は末梢動脈系を含んだ総合的な血管抵抗によって決定されるから、実際には、そのような総合的な動脈系を表わすものと考えられる。

以上で、血圧調節モデルの閉ループが完成するはずであるが、現実には、生理学的にまだ解き明されていない、かつ、血圧調節系にとって重要な現象である「血圧の第3級動揺」と呼ばれるものを考慮する必要がある。そこで、その現象の上での効果を求めるために、モデルの血管系の後に2次系を挿入することにする。これでモデルの閉ループが完成する。

そこで、この系の平衡状態について考えてみると、まず、図4からこの系の定常的な平衡に直接関与できる力は HR_0 しかないことがわかる。ところで、通常的心拍数 HR は遠心性迷走神経興奮 F_{vef} による等価的な血圧 P の帰還を受けて、常に HR_0 に比べてかなり低い。この事実は、この血圧調節系が常に心臓の自走性を抑えるという形で平衡を得ていることを意味する。これは重要な意味をもっており、もし心臓に自走性がなければ、この系はなんら機能を発揮し得ないということになる。したがって、 HR_0 は循環器系全てが作用を営むための起源の力とすることができる。

つぎに、この系の圧調節動作について考えてみると、図4の洞結節ブロックの差動機能によりループの負帰還が達成されて、外乱を抑えていることがわかる。すなわち、式(3)括弧内の負符号は、この系が血圧調節系として負帰還を遂行するうえで非常に重要な役割を果たしてい

ると言える。

さて、このようにして完成したモデルをアナログ計算機の回路に組み、想定した呼吸性血圧外乱をモデルに印加して、いよいよ呼吸性不整脈のシミュレーションを行なってみる。ただし、呼吸運動と血圧外乱の関係は単純に次式で表わされるものとする。すなわち、

$$P_d(s) = \tau_p s k_p R_s(s) / (1 + \tau_p s) \quad (7)$$

ただし、 R_s は呼吸運動を表わす胸郭の伸び、 P_d は胸腔内血圧変動を表わす。 τ_p は正定数、また、 k_p は吸気時のみ呼吸性不整脈が現われ、呼気時には現われないという事実を考慮して、 k_p は負 ($\tau_p s R(s) / (1 + \tau_p s) > 0$) または 0 (同 ≤ 0) とする。上式 P_d の作用点が図4の左下段に描かれている。

図5は、ステップ吸気運動に対する典型的な心拍数応答を生体(人間)とモデルとで比較したものである。生

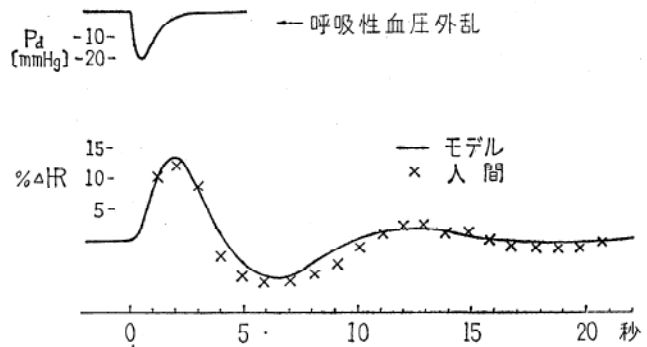


図5 ステップ吸気による典型的な心拍数応答

体では、急速なる吸気後、その吸気状態を保持して、その時の心拍数変動を描いたものであり、モデルでは、呼吸入力として生体のステップ吸気運動と同程度の時定数で立ち上る指数関数入力を用い、の変化を描かせている。両応答はかなりよい一致を見ており、吸気が始まると直ちに次の一拍から心拍変動が起る。これが13%程度まで速くなって次第に元にもどり、約4秒で最初の半サイクルが終る。その後は約10~12秒の周期で減衰振動する。この特徴ある非線形な振動はモデルによって巧みに再現されており、最初の半サイクルは主に P_d と圧受容器および洞結節の動特性によるものと思われる。次の半サイクルからは血圧調節系閉ループの振動特性に支配されて長い周期になるものと思われる。この長周期の振動が血圧調節系自体のもつ周波数特性に大いに依存していることは、次に示すように呼吸性不整脈の周波数特性をとればさらに明白となる。

図6は、生体とモデルとの呼吸性不整脈の周波数特性を示したものである。生体実験では、一定の呼吸深度のもとに、メトロノームで呼吸周波数を整えながらできるだけ正弦波様に呼吸を行なわせ、得られた不整脈句絡線

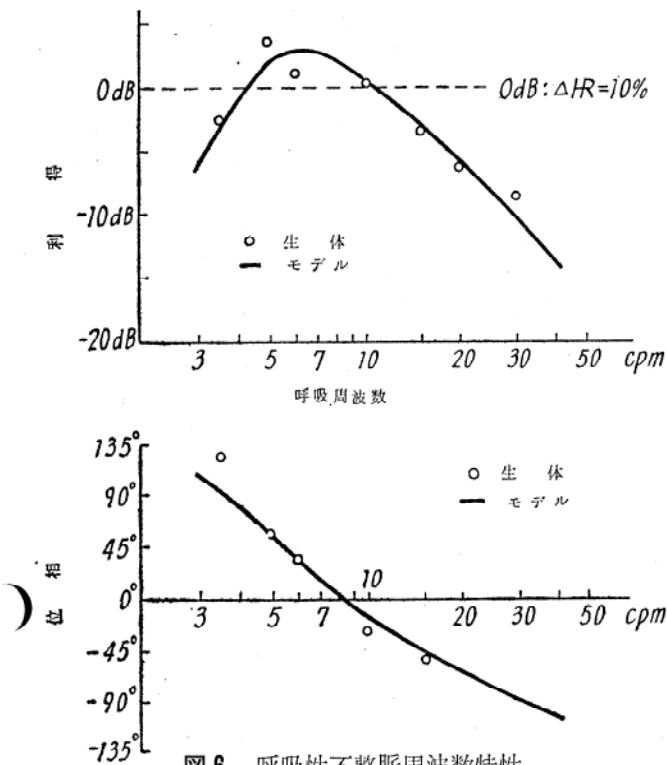


図6 呼吸性不整脈周波数特性

の振幅 (peak to peak) を、その時の脈拍の平均値で徐して利得曲線をプロットしてある。位相は、同時記録した呼吸曲線の吸気相と不整脈曲線のひん脈相とのピークが一致した場合を 0° としている。そして + は不整脈の位相が呼吸よりも進むことを示し、- は遅れることを示している。この場合のモデルの呼吸入力是一定振幅の正弦波を用いている。この実験においても、モデルと生体とはかなり、よい一致を見ており、さきの過渡応答が示唆した周波数附近に共に振動のピークがあり、呼吸性不整脈と血圧との関係の深さがよく語られていると言える。すなわち、呼吸性血圧変動 (第2級動揺) の周期が、 ΔF_{ver} 系に固有な振動 (第3級動揺) 周期に一致したとき、系のループ利得が最大となり、一種の共振現象を呈するのである。

また、同図からわかることは、呼吸性不整脈は一般には吸気時ひん脈化・呼気時徐脈化と言われているが、これは通常の呼吸周波数近傍のことであり、それより周波数がずっと上下すると、呼吸と心拍数変動の位相関係はほぼ逆転し、呼気時ひん脈化・吸気時徐脈化という現象が現われることがわかる。

以上のように、このモデルは満足すべき結果を与えてくれたので、少なくともこのかぎりにおいては、筆者らのたてた仮説は妥当であり、呼吸性不整脈は吸気性血圧変動だけでも充分説明

することができるといえる。

そこで次に、筆者らのモデルを少し解析してみる。

3. 血圧調節モデルの解析

図4のシステムを制御系の基本的回路 (図7) と対比しながら少し検討してみる。図4の制御量が血圧であることは圧受容器 (検出器) の存在から考えても疑問のないところであろう。それでは設定値はどれであるか? 洞結節内の差動機能から考えて HR_0 と考えられなくもないが、いささか無理が生ずる。何となれば、通常、制御量を改変したい場合設定値を操作するが、 HR_0 は前述したように、心臓に固有な値であり、任意に変え得ないからである。したがって、洞結節の差動機能は閉ループの負帰還が完成されるという点では基本的回路の誤差検出器に似ているが、設定値との比較という点では誤差検出器の機能を持ち合わせていない。それでは、図4のモデルで、設定値および誤差検出器をどこに求めればよいのであろうか? 一般には、血圧調節ループの中の中枢部に直接的に F_{ar} を受けて F_{ver} を操作するような形で入ると考えられがちであるが、これは危険であろう。なぜならば、洞結節自身にループ内の符号を反転する機能があるゆえ、もし中枢部に誤差検出器を置けば、 $\Delta F_{ar} \rightarrow \Delta F_{ver}$ で符号が反転し、血圧調節系全体として正帰還がかかることになるからである。

そこで、無理なく考えられ、かつ実際の血圧調節系においても矛盾しないモデルとして、図8のように従来のものを拡張すると都合がよい。すなわち、パラメータ制御の概念を持ち込むことである。この大きなループをもつ系は、制御対象 (これまで扱ってきた系) 自身で内部負帰還ループをもち調節機能を有するゆえ、血圧に対して2重制御を行なっていることになる。おそらく、 ΔF_{ar} の設定と大まかで緩慢な圧調節とをパラメータ操作で行ない、制御量に生じた軽微な変動は制御対象自身で処理するのではないかと思われる。

ここで、中枢からの強制を受けるパラメータには種々考えられるが、中でも重要な動脈系の抵抗 k_a と心臓抑制中枢の活性度 k_o について、系の静特性との関係を調

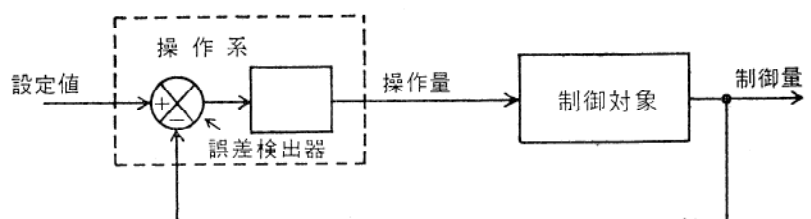


図7 制御系の基本的回路

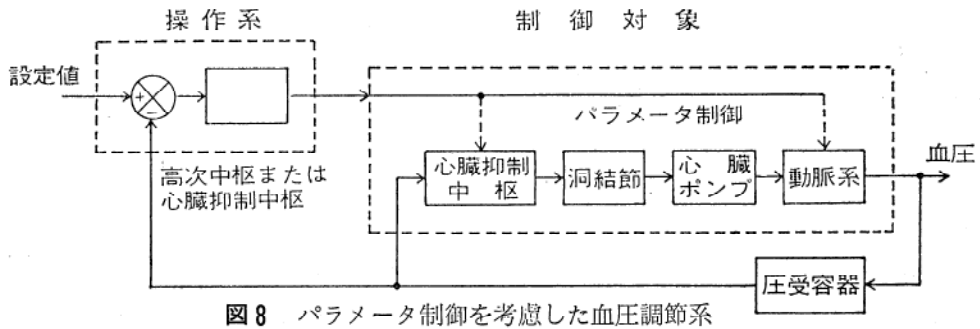
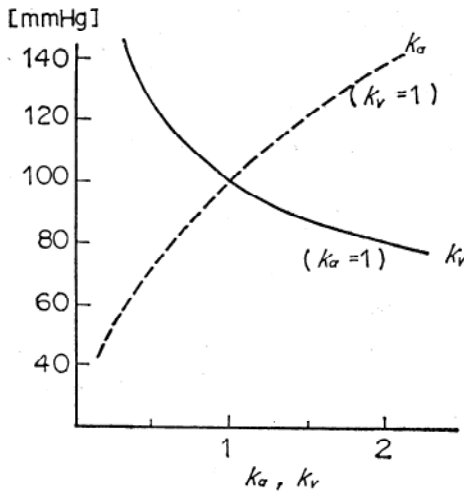
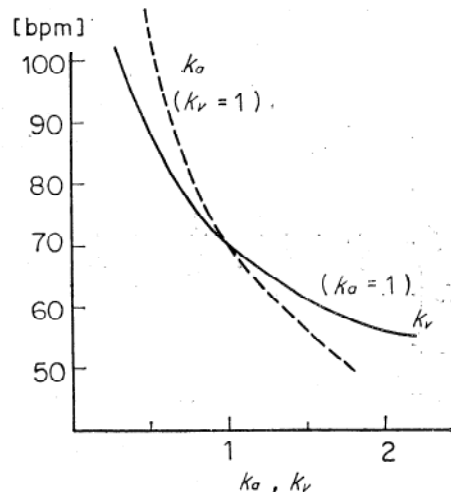


図8 パラメータ制御を考慮した血圧調節系

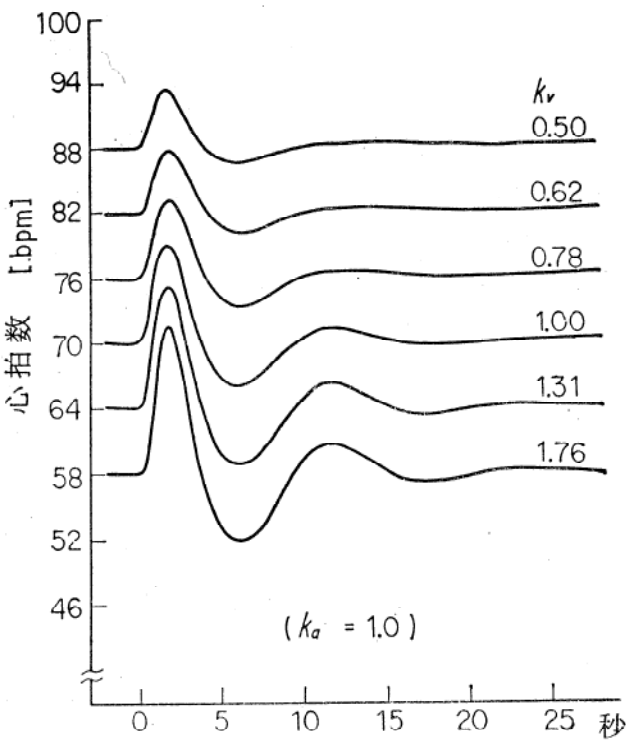


(a) $k_a \cdot k_v$ による血圧制御

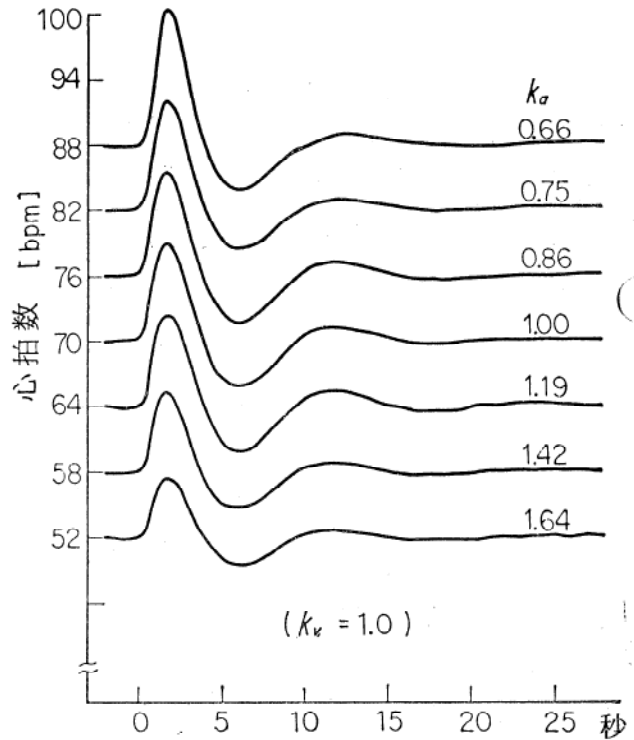


(b) $k_a \cdot k_v$ による心拍数制御

図9 パラメータ $k_a \cdot k_v$ と血圧調節モデルの静特性



(a) 心臓抑制中枢感度 k_v 変化による呼吸性不整脈の変化



(b) 動脈抵抗 k_a 変化による呼吸性不整脈の変化

図10 モデルによる呼吸性不整脈の示唆

べてみると、図9のようになる。(a),(b)両図から、 k_a による制御では、心拍数が低いときには血圧が高く、血圧が低いときには心拍数が高くなっていることがわかり、動脈抵抗が少々変化しても心拍数（したがって心拍出量 Q ）で代償して末梢循環が確保される仕組みであることがよく表われている。一方、 k_v に対しては、(b)図から、一般に迷走神経緊張形 ($k_v > 1$) の人は心拍数が低いと言われる事情を定量的に裏づけると共に、その増大時には、血圧も心拍数も共に低下することから、生体の消費エネルギーを最少に保つような、たとえば睡眠状態などを表わすのではないかと思われる。逆に、 k_v の減少時には、心拍数も血圧も上昇するが、これは多量の末梢循環が要求される場合などを表わすのではないかと思われる。

さて、現在、心拍数は何ら特別な処置を施さずに比較的簡単に連続計測しうる生体情報である。しかも、これが閉ループ循環器系の作動状態を表わす1つの変数であることから、呼吸性不整脈という心拍数変動の動態を解析することによって、循環器系内部の状態を推察することができるはずである。したがってこのような行為を助ける手段として、モデルにおけるパラメータを種々に変えて、呼吸性不整脈の種々なパターンをあらかじめ得ておくことはきわめて有意義なことであろう。

図10はそれらの一部を示したものである。(a)図はステ

ップ吸気による呼吸性不整脈と k_v との関係であり、 k_v が大きくなるに従って不整脈は顕著に現われ、最大変動振幅と平均心拍数との比は次第に大きくなる。これは、一般に迷走神経緊張形の人は呼吸性不整脈を検知しやすいと言われていることを定量的に裏づけするものである。

(6)図は k_a と呼吸性不整脈との関係を示したものである。 k_v の場合とは対照的であり、 k_a が増大するにつれて不整脈の最大変動振幅が低下する。この場合には、最大振幅と平均心拍数との比は k_a の増減に対してほぼ一定であり、呼吸性不整脈をとくに検知しやすいという領域はない。現在までのところ、動脈抵抗と呼吸性不整脈との関連についての論議は聞かれないうように思うが、それは、上のようなモデルの示唆によるものかもしれない。

以上、簡単に筆者らの研究を御紹介したが、1でもふれたように、このような研究がこの段階で終るとすれば、あくまでも生理学の補助でしかないであろう。筆者らの例で言えば、図10に示したような結果を生かして、モデルから循環器系の定量診断装置などを作ってゆくことが、生体工学発展のための今後の1つの課題であると思われる。