

複雑系モデルを用いた生体循環系ダイナミクスの解析

Chaotic analysis of human circulatory systems dynamics

成田 大気¹, 本間 経康¹, 酒井 正夫¹, 田中 明², 吉澤 誠¹, 阿部 健一³

Taiki Narita¹, Noriyasu Homma¹, Masao Sakai¹, Akira Tanaka², Makoto Yoshizawa¹,
and Kenichi Abe³

1 東北大学, 2 福島大学, 3 日本大学

1 Tohoku University, 2 Fukushima University, 3 Nihon University

キーワード : カオス現象(Chaotic phenomenon), 生体循環系(Human circulatory system),
3要素Windkesselモデル(Windkessel model)

連絡先 : 〒980-8576 仙台市青葉区荒巻字青葉05 東北大学大学院工学研究科 電気・通信工学専攻 吉澤研究室
成田 大気 Phone: (022)795-7130, E-mail: narita@yoshizawa.ecei.tohoku.ac.jp

1. はじめに

生体循環系を考えたときに, まず第一に挙げられる特徴は, 大規模・多変数・非線形の複雑系であるということである. 生体における, ゆらぎやカオス的な振舞いの原因はこの特徴にある. さらに, 循環系は体液性・神経性のフィードバックループを有し, 解析が非常に困難であり, それゆえ, 生体のダイナミクスは未だ明らかにはされていない.

二つ目の特徴として, 生体における心拍数や血圧などのダイナミクスは様々な内的, 外的因子および覚醒や, 睡眠, 運動といった生理学的状態(モード)により変化するということが挙げられる²⁾. 直感的に理解できる例として, 運動により心拍数が上昇する, 睡眠により体温が下がるということなどが挙げられる.

生体循環系には上記のような特徴があるにもかかわらず, 既存の循環系を模擬したモデルの多くは血行力学的側面のみから構築されたものであり,

生体のカオス的な振舞いを考慮したものはほとんど無い. その結果, 生体の持つ様々な生理学的状態(モード)に対応できず, 安静状態にしか対応することができないということが課題となっている¹⁾. この課題を解決し, 生体のもつ複雑さ, ダイナミクスの状態依存性を考慮し, 生体制御機構の性質を明らかにするためには, モードごとの信号ダイナミクスの差異を明確にできるようなモデル構築が有効であると考えられる.

本研究では, 複雑系の観点から生体をとらえる意味で, 生体循環系をカオスの側面から定量的に解析し, その解析結果を基にした複数の生理学的状態(モード)に対応可能な新しいモデルを提案する. 提案モデルは, 血行力学的側面・複雑系的側面・神経系的側面からの視点から構築されており, より生体のダイナミクスに適したモデルである. さらに, シミュレーションの結果と実際の生体のデータを比較することによりモデルの妥当性

を評価する。

2. 生体循環系ダイナミクス解析

体温，心拍数，血圧などの生体の特徴量は，睡眠，運動，休息といったモードごとに異なるダイナミクスを示す．この章では生体循環系の振舞いをカオスを含む決定論的な非線形力学系として捉え，実際にその振舞いを観測した時系列データを基にモードごとの特徴について詳しく解析する．

2.1 実験プロトコル

生体循環系におけるモード毎のダイナミクスの差異を明確化するために運動負荷実験を行った．実験は，被験者10人に対し，安静15分の後に自転車エルゴメータ運動を一定負荷のもと20分行う，計35分の実験である．計測量は血圧 BP ，心拍数 HR ，一回拍出量 SV ，の3状態量で，その値から拍出量 CO ，末梢血管抵抗 TPR の値を計算より求める．拍出量 CO ，末梢血管抵抗 TPR は以下の式から導かれる．

$$CO = HR \times SV \quad (1)$$

$$TPR = \frac{BP}{CO} \quad (2)$$

これらの血行力学的な状態量のほかに，本解析では，交感神経信号として LF/HF ，複雑さの指標として最大リアプノフ指数 λ_{max} を用いる．

LF/HF とは心拍数の周波数スペクトルに見られるMayer波と呼ばれる，低周波(Low-frequency)成分と，呼吸性洞性不整脈と呼ばれる，高周波(High-frequency)成分の比で表され，交感神経信号を表す指標として考えられている⁴⁾．

リアプノフ指数 λ はある系における誤差の伸展度を数値化したもので，複雑さを示す指標としてカオス力学系において用いられている．また，最大リアプノフ指数 λ_{max} とはリアプノフ指数 λ の最

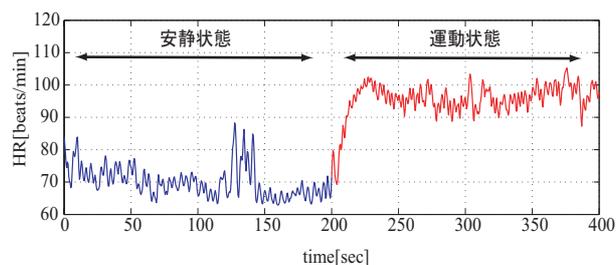


図1 生体循環系における心拍数 HR の時間変化

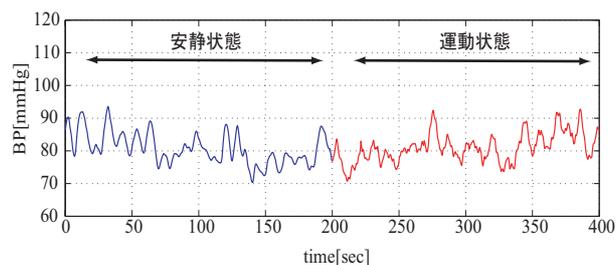


図2 生体循環系における血圧 BP の時間変化

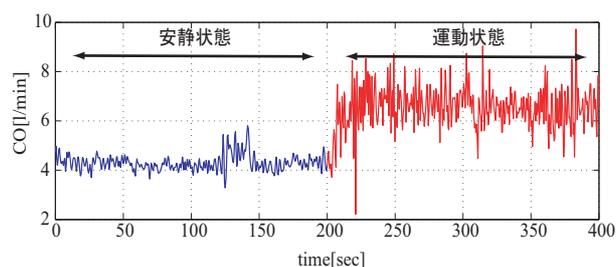


図3 生体循環系における拍出量 CO の時間変化

大値で，その値が負ならば軌道が安定なことを示し，正ならば軌道が不安定，すなわちカオスであるということを示している³⁾．

2.2 実験結果

ある被験者の心拍数 HR ，血圧 BP ，拍出量 CO を図1，2，3に示す．図では前半200秒が安静状態，後半200秒が運動状態となっている．心拍数，拍出量は運動開始に伴い急激に上昇することが分かるが，血圧にはあまり変化が見られない．また，系のダイナミクス表現するアトラクタの振舞いは安

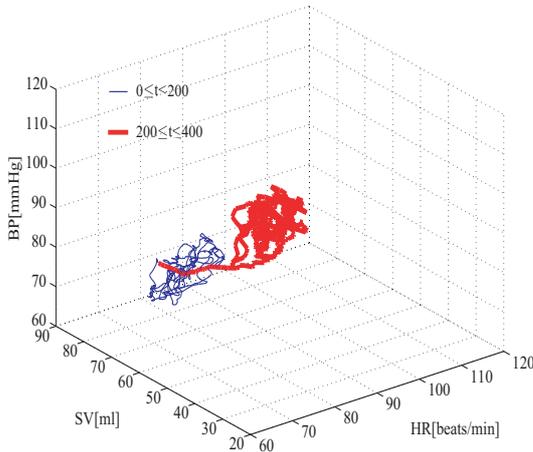


図4 生体循環系におけるアトラクタ

	状態変化に伴う変動 (安静状態 → 運動状態)	変化の個人差
心拍数 (HR)	急激に上昇	小
血圧 (BP)	少し上昇	大
一回拍出量 (SV)	振幅は大きくなるが、平均値はほぼ変化なし	小
拍出量 (CO)	急激に上昇	小
末梢血管抵抗 (R)	急激に降下	小
交感神経信号 (LF/HF)	上昇	大
最大リアプノフ指数 (λ_{max})	降下	小

図5 運動負荷実験における各状態量の変化

静状態と運動状態ではっきり分かれていることが分かる(図4)。さらに、最大リアプノフ指数は安静状態で $\lambda_{max} = 0.124$ 、運動状態で $\lambda_{max} = 0.109$ と、どちらの状態においても正の値をとっていてカオスであるが、安静状態のほうがより大きい値になっていることが分かる。これは、運動状態に遷移することにより、生体において血圧の上昇を抑えるという一定の目標に向かうような制御がかかり、結果としてゆらぎ成分が抑えられ、複雑さが小さくなっていると考えられる。以上のデータから生体循環系においてはモードによりダイナミクスが明確に変化していることが分かる。実験の結果をまとめた表を図5に示す。

3. 提案モデル

前章の結果からも分かるように、生体循環系はモード毎に異なるダイナミクスを示す。一方、循環系のモデル化の分野においては循環系の持つ大規模・多変数・非線形の複雑系という特徴により複数のモードに対応可能なモデルは未だなく、安静状態のみを示すものしかない。生体の圧受容体反射系をモデル化した3要素Windkesselモデルも安静状態のみを模擬したモデルである⁵⁾。

本章では、まず、提案モデルの基となる3要素Windkesselモデルについて説明し、さらに、前章の解析結果を基に3要素Windkesselモデルを改変した複数のモードを示す新しいモデルを提案する。

3.1 3要素Windkesselモデル

3要素Windkesselモデルとは、末梢血管抵抗 R 、動脈コンプライアンス C 、および大動脈特性インピーダンス r の3要素で表現され、入力を大動脈流量 Q 、出力を大動脈圧 P とする電気回路モデルで循環系を近似したものである。この3要素Windkesselモデルにおいて成立する式は(3)式および(4)式である。

$$\frac{dP_s(t)}{dt} = -\frac{1}{RC}P_s(t) + \frac{1}{C}Q(t) \quad (3)$$

$$P(t) = P_s(t) + rQ(t) \quad (4)$$

$$R = 1.2 \times 10^3 [\text{dyns/cm}^5]$$

$$C = 1 \times 10^{-3} [\text{dyns/cm}^5]$$

$$r = 52 [\text{dyns/cm}^5]$$

ただし、 $P_s(t)$ は3要素Windkesselモデルの状態変数である。

また、圧反射の動作である動脈圧 BP から心周期 T および一回拍出量 SV の決定には、それぞれ以下の(5)式および(6)式のようにシグモイド関数的な非線形曲線を使用している。各定数については

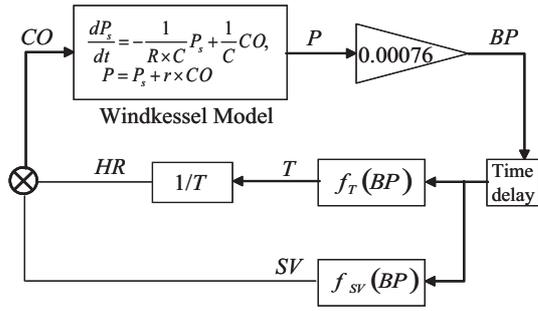


図6 3要素Windkesselモデルを用いた循環系モデル

生理学的に妥当な数値を用いている⁵⁾。

$$T = f_T(BP) = T_s + \frac{T_m - T_s}{1 + \gamma e^{-\alpha \frac{BP}{P_n}}}, \quad (5)$$

$$SV = f_{SV}(BP) = \frac{SV_{max}}{1 + \beta \left(\frac{BP}{P_v} - 1\right)^{-k}}, \quad (6)$$

$$T_s = 0.66[s],$$

$$T_m = 1.2[s],$$

$$P_n = 89[\text{mmHg}],$$

$$\alpha = 31,$$

$$\gamma = 6.7 \times 10^{13},$$

$$SV_{max} = 86[\text{cm}^3],$$

$$P_v = 25[\text{mmHg}],$$

$$\beta = 72,$$

$$k = 7.$$

シミュレーションにあたっては時間 $\tau = 2.5$ だけ遅れて次の要素に入力されるよう、むだ時間をフィードバックループ枝に含めた(図6)⁶⁾。

3.2 提案モデル

前述したように、既存の生体循環系モデルにおいて複数の状態を表現できるものはなく、3要素Windkesselモデルも例外ではない。本節では前章の解析結果を基に3要素Windkesselモデルを改変した複数のモードを示す新しいモデルを提案する。

3要素Windkesselモデルを用いた循環系モデルにおいて、複数のモードを実現できない理由としては以下のものが挙げられる。

- 1) モード変化により変化する状態量である末梢血管抵抗 R が定数である
- 2) モード変化と密接な関係がある神経活動が考慮されていない
- 3) 血圧 BP から拍出量 CO を求める関数が運動状態の拍出量に対応していない
- 4) 複雑さの変化を実現する要因がない

特に、3)は重大な問題で、運動状態のような安静状態より大きな拍出量 CO を必要とするモードにおいては、システムが発散の方向に向かう。これらの問題を解決して複数のモードを実現するためにモデルシステムを改変した新しいモデルを提案する。変更点を以下に示す。

- a) 末梢血管抵抗 R を(2)式に基づき計算し変数とする
- b) 交感神経信号 LF/HF を計算する
- c) a), b)の変数を用いて血圧 BP から拍出量 CO を求める関数を変化させる

これにより、問題点の1), 2), 3)は解決されモード変化の実現が可能であると考えられる。さらに、3要素Windkesselモデルにおけるカオスの原因は血圧 BP から拍出量 CO を求める関数にのみ依存し、関数の変化によりダイナミクスの複雑さも変化することが証明されており、システム改変により問題点の4)も解決されることも予想される⁸⁾。関数の改変は血圧 BP から心周期 T を導出する関数 $f_T(BP)$ 内の定数部分を変数化するもので、交感神経信号 LF/HF が優位になると心周期 T が小さくなり、末梢血管抵抗 R が大きくなれば血圧 BP が下がるという生理学的知見に基づいている。改変式を以下に示す。

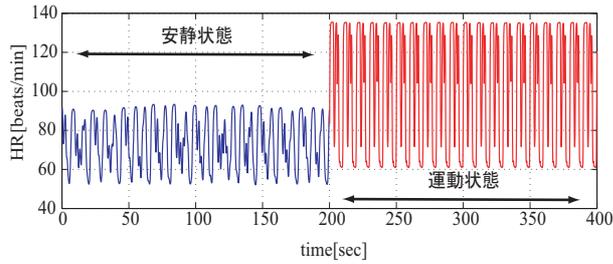


図 7 提案モデルにおける心拍数 HR の時間変化

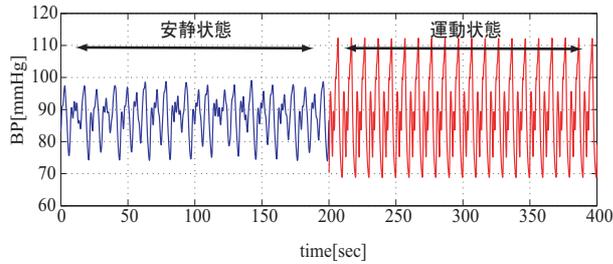


図 8 提案モデルにおける血圧 BP の時間変化

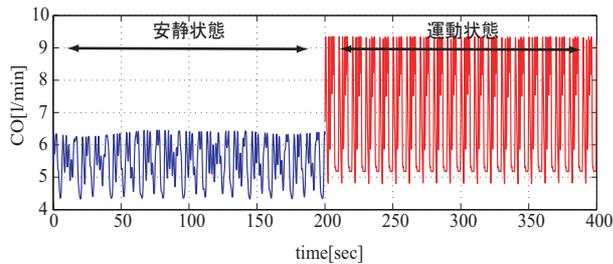


図 9 提案モデルにおける拍出量 CO の時間変化

$$T_s = 0.66 - 0.2616 \left(\frac{LF}{HF} - 0.343 \right) [s] \quad (7)$$

$$T_m = 1.2 - 0.2616 \left(\frac{LF}{HF} - 0.343 \right) [s] \quad (8)$$

$$P_n = 89 - 0.005(R - 1200) [mmHg] \quad (9)$$

改変式内の定数は実験結果により決定されたものである。

4. 計算機シミュレーション

本章では、提案モデルのモード毎の振舞いを確認し、実際の生体循環系のデータとの比較検討を行う。

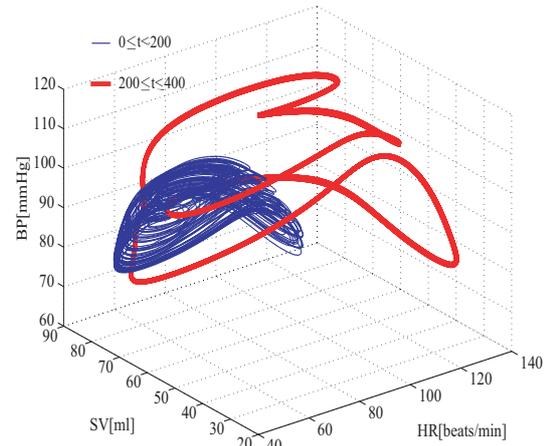


図 10 提案モデルにおけるアトラクタ

	実データ	シミュレーション結果
心拍数 (HR)	急激に上昇	急激に上昇
血圧 (BP)	少し上昇	少し上昇
一回拍出量 (SV)	振幅は大きくなるが、平均値はほぼ変化なし	振幅は大きくなるが、平均値はほぼ変化なし
拍出量 (CO)	急激に上昇	急激に上昇
末梢血管抵抗 (R)	急激に降下	急激に降下
交感神経信号 (LF/HF)	上昇	上昇
最大リアプノフ指数 (λ_{max})	降下	降下

図 11 実験結果とシミュレーション結果のデータ比較

4.1 実験結果

提案モデルにおいて前半 200 秒を安静状態、後半 200 秒を運動状態としたときの心拍数 HR 、血圧 BP 、拍出量 CO のシミュレーション結果を図 7, 8, 9 に示す。モデルの性質上、実データよりも振動は大きいものの、平均値はほぼ等しく、心拍数、拍出量は運動をはじめることにより急激に上昇し、血圧も若干、上昇するという実験結果と同様の結果が得られた。また図 10 から分かるようにアトラクタの振舞いは安静状態と運動状態ではっきり分かれていることが分かる。さらに、最大リアプノフ指数は安静状態で $\lambda_{max} = 0.274$ 、運動状態で $\lambda_{max} = 0.228$ と、運動状態で小さく、複雑さの変化が実現されていて、これも実験結果と同様

の結果が得られた。実験結果とシミュレーション結果の比較をまとめた表を図11に示す。他の状態量についても実験結果と同様の結果が得られていることが分かる。

5. おわりに

本研究では、生体の循環系の特徴量のダイナミクスがモードごとに変化する様子をふまえた上で、実際の生体におけるモード毎の振舞いを基にモデルを構築した。さらに、計算機シミュレーションにより、モード毎の振舞いの違いを確認し、生体の振舞いととの比較、検討を行った。

生体循環系ダイナミクスの複数のモードを実現したモデルはこれまでに提案されていない。また、現存するモデルの中で、運動による必要拍出量の変化など、刻々と変化する生体の要求に十分な応答速度で対応できるものは存在しない。そういった意味では、今回提案したモードを考慮したモデルは生体ダイナミクス解析の新しい方針として興味深いものである。しかし、生体の状態量におけるモードごとの振る舞いや状態量間の関係はまだあまり解明されておらず更なる解析が必要である。この解析が進めば今回の提案モデルと組み合わせることで複数のモードに対応可能なより実際の循環系に近い生体モデルの構築も不可能ではない。

参考文献

- 1) 阿部裕輔, 鎮西恒夫, 磯山隆, 満洲邦彦, 松浦弘幸, 馬場一憲, 河野明正, 小野俊哉, 望月修一, 孫艶萍, 今西薫, 吉澤誠, 田中明, 内山賢一, 藤正巖, 渥美和彦, 井街宏: 完全人工心臓1/R制御による532日生存ヤギの血行動態と病体生理, 人工臓器, 26, 21/26(1997)
- 2) 成田大気, 本間経康, 酒井正夫, 吉澤誠, 阿部健一: 循環系におけるモード遷移ダイナミクスのカオス的遍歴モデル, 東北大学医学部保健学科紀要, 13-2, 101/112(2004, 7)
- 3) 合原一幸: カオス時系列解析の基礎と応用, 産業図書(2000)
- 4) 宮田洋: 新生理心理学, 北大路書房(1998)

- 5) S. Cavalcanti and E. Belardinelli: Modeling of cardiovascular variability using a differential delay equation, *IEEE Trans Biomed Eng.*, 43(10), 982/989(1996)
- 6) 井田智剛: 循環系の動特性推定に関する研究, 東北大学工学部電気工学科学士学位論文(1996)
- 7) M. Yano, N. Homma, M. Sakai, and K. Abe: Phase-space reconstruction from observed time series using Lyapunov spectrum analysis, *Proc. SICE Annual Conference 2002*, 1702/1707(2002.8)
- 8) T. Narita, N. Homma, M. Sakai, A. Tanaka, M. Yoshizawa, and K. Abe: Nonlinear Analysis of chaotic dynamics in human circulatory systems, *Proc. SICE Annual Conference 2005*, 488/493(2005.8)
- 9) 吉澤誠, 田中明, 阿部健一, 竹田宏, 山家智之, 仁田新一, 阿部裕輔, 井街宏: 人工心臓の制御, 計測と制御, 38-5, 328/333(1999)
- 10) 矢野操: 時系列信号のリヤブノフスペクトル解析に関する研究, 東北大学大学院工学研究科修士学位論文(2001)