第 1 次自己回帰過程の重ね合わせモデルによる 平均血圧変動ゆらぎの解析*

藤田 貴行^{*1}, 塚本 哲^{*2}, 多田 茂^{*2}

Noise Analysis of Average Blood Pressure in Terms of Aggregation of First-Order Autoregressive Process Models

Takayuki FUJITA^{*1}, Akira TSUKAMOTO and Shigeru TADA

^{*1} National Defense Academy, Graduate School of Science and Engineering
1-10-20 Hashirimizu, Yokosuka City, Kanagawa, 239-8686 Japan

Blood pressure fluctuations reflect the presence of a variety of dynamic response of the cardiovascular control systems to physiological perturbations to cardiovascular homeostasis. As in most biological processes, these fluctuations exhibit $1/f^\alpha$ characteristic of the power spectrum under physiologic conditions. In recent studies of human blood pressure variability (BPV), the slope α of the $1/f^\alpha$ relationship has been found to change in accordance with pathologic alternations of BPV, e.g. a selective loss of high frequency fluctuations associated with the inhibition of the control of arterial BP by means of autonomic nervous system. However, current experiments do not specifically address the origin of the corresponding change in the slope. In the present study, a time-discrete model of $1/f^\alpha$ fluctuation generator consists of the aggregation of first order autoregressive (AR(1)) processes with different values of process parameters was developed to analyze the relationship between pathological conditions and the values of the BPV spectral exponent α . Results show that the present model well reproduced inverse power-law spectrum lines shifted more negatively in high frequency components, those are specific for BPV spectrum of denerved arteries. Spectral analysis using the proposed model may provide a useful means of identify and/or diagnose diseases those are apparently unrelated to the pathologic states of cardiovascular system.

Key Words : $1/f$ Fluctuation, Autoregressive Process, Blood Pressure Variation, Numerical Simulation

1. 緒 言

血圧変動や心拍間隔、膜電位などの生体信号のゆらぎを Fourier 解析すると、パワースペクトル(Power Spectral Density: PSD)が周波数 f に反比例して現れる場合が多い^{(1)~(4)}。このような、ゆらぎの PSD が周波数 f に反比例して出現する現象は $1/f$ ゆらぎと呼ばれている。

近年、平均血圧変動の PSD を調べることで、生体システムの内部状態をモニター出来ることが示唆されている。例えば、従来、平均血圧変動のゆらぎでは $1/f^\alpha$ ゆらぎが出現することが知られており、健常な個体の場合では PSD のグラフの傾きの値 α が $\alpha=1$ 、すなわち PSD は $1/f$ ゆらぎ⁽⁵⁾を示す。ところが、心疾患を有する場合や拒食症が診断される場合などでは、PSD のグラフはこれより緩やかな傾きになり、傾きの値は $\alpha=0$ 、すなわち白色ノイズ($\sim 1/f^0$)に近づく傾向を示す^{(6),(7)}。また、自律神経系の働きに障害がある場合や高血圧⁽⁸⁾である場合では、傾きの値は $\alpha=2$ に近づく。つまり、疾病に罹患することで平均血圧変動の PSD のグラフの傾きが健常時の $\alpha=1$ の値から様々に変化する。逆に言えば、生体システムが器官・臓器の変調、若しくは機能不全により調和を失った状態が、平均血

* 原稿受付 2012 年 10 月 2 日

^{*1} 防衛大学校 理工学研究科 (〒239-8686 神奈川県横須賀市走水 1-10-20)

^{*2} 正員, 防衛大学校 応用科学群

E-mail: stada@nda.ac.jp

圧変動の PSD のグラフの傾きの変化として観測されるということを示している。

このことから、平均血圧変動の PSD のグラフの傾きと疾病との相関をより明確に定量化することが出来れば、簡便かつ非侵襲に行える新たな医療診断技術の確立が期待できる。

近年の血圧変動の測定技術について見た場合、まず、技術革新による測定機器の小型軽量化・高精度化により、日常生活に多大な支障をきたすことなく長期の高精度連続測定が可能となりつつある。また、血圧変動は、心拍間隔や膜電位など他の種類の生体信号に比較して簡便にモニター可能である。これらの事柄を考え合わせると、将来的には小型測定器を身体に装着したまま、普段の生活の中でデータサンプリング・Fourier 解析が行われ健康状態がモニターされるという、いわゆるリアルタイム健康診断も可能となる。

以上に鑑み、本研究では平均血圧変動のゆらぎに着目し、まず、健常な個体で観測される $1/f$ ゆらぎも含めた、 $1/f^\alpha$ タイプのゆらぎを自在に生成可能な平均血圧変動のモデルを第1次自己回帰(The 1st order Autoregressive: AR(1))過程を重ね合わせる手法により構築した。一方、平均血圧変動の制御には様々な時定数をもつ様々な生理的機構が関与している。本研究ではこれをモデル化するために、生理学的機構の時定数に相当するモデル係数を定義し、その値の分布として従来知られている時定数の分布と類似の分布を与えることで、健常な状態を含む疾病状態での平均血圧変動のゆらぎのシミュレーションを行った。

さらに、そのモデルを用いて生成される健常状態での $1/f$ ゆらぎ、疾病状態でのブラウンノイズ($1/f^2$ ゆらぎ)、および白色ノイズの生成機構と疾病との関連について、過去の動物実験や臨床測定例との比較も含め、生理学的な視点からの考察を行い、平均血圧変動の PSD のグラフの傾きと疾病との因果関係について明らかにすることを試みた。

2. 数値シミュレーションモデルおよび方法

2・1 ゆらぎ生成の数学モデル

平均血圧変動の時系列を Y_t とするとき、 Y_t を平均値である直流成分 d と、 d を中心に変動するゆらぎ成分 z_t の和として

$$Y_t = d + z_t \quad (1)$$

と表すことにする。ここで、平均血圧変動とは、ある時間間隔 t_p ごとの血圧の平均値の変動を指す。図1に $t_p=10$ s のときの血圧の変動と平均血圧変動との関係を示す。式(1)の右辺第2項のゆらぎ成分 z_t については、過去に Brown ら⁽⁹⁾がランダムウォークをモデル化し、さらにそのモデルを用いて平均血圧変動のシミュレーションを行っている。しかしながら、彼らのモデルでは、平均血圧変動に特有の $1/f$ ゆらぎを生成するまでに至っていない。そこで、本研究ではこのゆらぎ成分 z_t についてはランダムウォークも範疇に含んだ、より一般的な離散的確率過程モデルである第1次自己回帰(AR(1))過程を重ね合わせたモデル⁽¹⁰⁾を用いた。重ね合わせのモデルを用いたのは、Granger⁽¹¹⁾により AR(1)モデルの PSD の和(重ね合わせ)の表現が、 $1/f$ ゆらぎを生成する上で重要となる長期記憶性を満足することが示されていることによる。

Fig.1 Schematic views of (a) the transient of blood pressure variation, and (b) the definition of the time sequence of the mean blood pressure.

モデル化の手順については、まず、 n 個の AR(1)過程の時系列を重ね合わせることを考える。時刻 t における k 番目の AR(1)過程 $y_{k,t}$ は

$$y_{k,t} = a_k y_{k,t-1} + \xi_{k,t} \quad (1 \leq k \leq n) \quad (2)$$

と表すことができる。ここで、 a_k はモデル係数 ($0 \leq a_k \leq 1$) であり、AR(1)過程の確率微分方程式の表現である Langevin 方程式では拡散係数に相当する量である。また、このモデル係数は、生理学的には平均血圧変動機構の時定数に相当する。すなわち、AR(1)過程はモデル係数 a_k の値が大きい程、式(2)から予想されるように、過去の情報を長期にわたり残す、時定数が大きい長期記憶的な時系列の振る舞いを示す。 $\xi_{k,t}$ は時刻 t における平均血圧の変動を与える確率変量であり、任意に与えられる量である。以上より、式(1)のゆらぎ成分 z_t は式(2)の AR(1)過程 $y_{k,t}$ を重ね合わせることで

$$\begin{aligned} z_t &= \sum_{k=1}^n y_{k,t} \\ &= \sum_{k=1}^n (a_k y_{k,t-1} + \xi_{k,t}) \end{aligned} \quad (3)$$

となる。

2・2 数値シミュレーション条件および方法

平均血圧変動の数値シミュレーションには MATLAB (MathWorks, R2009b, Ver7.9.0.529) を使用した。モデル係数 a_k の値には乱数検定(頻度検定・系列相関検定)に合格した乱数を用いた。乱数の周期は $2^{19937}-1$ とし、Mersenne-Twister 法^{(12),(13)}で発生させた。一方、平均血圧の変動幅 $\xi_{k,t}$ には、Ziggurat 法⁽¹⁴⁾により生成した白色ガウスノイズ(正規乱数)を与えた。

平均血圧変動の時系列 Y_t は、式(1)~(3)を用いて生成し、34560 個の時系列データを生成した。これは 10 秒間隔の平均血圧変動を 4 日間連続してサンプリングする場合のデータ量に相当する。平均血圧変動の時系列の生成に用いた各パラメータとその値を表 1 に示す。過去に行われた実験⁽⁹⁾により、血圧変動の平均値は $107 \pm 11 \text{ mmHg}$ であり、時刻 t における平均血圧の変動幅の範囲は $1.87 \pm 0.21 \text{ mmHg}$ であることが知られている。従って、数値シミュレーションで与えるパラメータの値として、血圧変動の平均値を $d=110 \text{ mmHg}$ とし、時刻 t における平均血圧の変動幅 $\xi_{k,t}$ については $\xi_{k,t}=2.00 \text{ mmHg}$ の範囲に収まるゆらぎとして、平均 0、分散 0.6 のガウスノイズ ($N[0, 0.6]$) を用いて時系列で与えた。 n 個の AR(1)過程の初期値 $y_{k,0}$ には全て 0 を与えた。モデル係数 a_k は定常性を保つために $0 \leq a_k \leq 1$ の範囲で一様な分布を与えた。 n の値については、 $n=10, 50, 100, 150, 200, 500$ の 6 通りについて時系列を生成させ、それらの結果と過去の時系列データ⁽⁶⁾との比較を行った。得られた結果は $n \leq 100$ に対しては時系列は単調で平坦な波形に漸近し、 $n \geq 200$ に対しては波形にうねりが生じ、 $n=150$ で過去のデータと比較的類似した結果が得られた。このことより $n=150$ 個を仮定した。また、 $n=150$ を選択した理由については、Guyton ら⁽¹⁵⁾が、神経系、ホルモン内分泌系などによる制御を考慮した循環器の血圧調節機構を模擬するために、147 個の RC 等価回路を組み合わせた回路モデルを用いたことにもよる。すなわち、一つの RC 回路は一つの AR(1)過程によって表現出来るためである⁽¹⁶⁾。

次に、神経系やホルモン内分泌系に疾患を有する個体の平均血圧変動を再現するために、以降に述べるモデルを構築した。

まず、神経系による血圧制御機構はおおよそ数秒から数分程度の応答時間を持ち、自律神経系が切断された場合や、自律神経系による制御を受けない指先などの末梢血管における平均血圧変動では、PSD の分布が $1/f^2$ ゆらぎに近づくことが知られている^{(17),(18)}。すなわち、自律神経系による制御を受ける場合の支配的な応答機構は短期記憶型であると考えられる。従って、自律神経の切断あるいは消失等による非健常状態の平均血圧変動を模擬するため、モデル係数 a_k に $a_{\min} \leq a_k \leq 1$ の範囲で一様分布を与えることで、PSD の高周波成分側に重み付けを行ったモデルを用いた。

モデル係数 $a_{\min}$ の値については、 a_k の値をパラメタライズしたシミュレーション結果(図 2)より、 $a_{\min}=0.7$ と決定した。図 2 は、モデル係数 a_k ($k=1, 2, \dots, n$) の分布を

$$a_1 = a_2 = \dots = a_k = \dots = a_n = A \quad (4)$$

Table 1 Values of model parameters used in the simulations.

Parameter	Experiment ⁽⁹⁾	Present
D	107 ± 11 mmHg	110 mmHg
$\zeta_{k,t}$	1.87 ± 0.21 mmHg	$N[0, 0.6]$ mmHg
a_k	—	$0 < a_k < 1, 0 < a_k < 0.7, 0.7 < a_k < 1$
N	—	150

Fig.2 Power spectrum densities (PSDs) for different values of the model coefficient A . The line #1 is white noise.

Lines of #2-4 are Lorentzian PSDs. The line #5 is $1/f^2$ fluctuation. The line #6 is $1/f$ fluctuation.

と単純化し、 A の値を $0 \leq A \leq 1$ の範囲で変化させてシミュレーションを行ったときの PSD の分布を示している。 A の値が 0 に近く、小さい値の場合では生成されたゆらぎは白色雑音に近くなるが、 A の値が大きくなり、1 に近づくに伴い、ゆらぎは PSD の高周波域から次第に $1/f^2$ 型の分布を持ち始め、Lorentz 型の分布になることがわかる。ここで、Lorentz 型の分布とは、コーナー周波数 f_c を境に低周波領域で白色ノイズ、高周波領域でブラウンノイズ($1/f^2$ ゆらぎ)を呈する PSD の分布である。また、 A の値が最大値 $A=1$ の場合ではグラフの平坦部は消失し、PSD は幅広い周波数域に渡りブラウンノイズに移行する。これらの様々な特徴を持つ Fourier 波形の PSD が、 $0 \leq a_k \leq 1$ の範囲の一様な a_k の分布に対し重ね合わされた結果が図 2 に示す 6 番の波形であり、 $1/f$ ゆらぎを生成していることがわかる。

モデル係数 $a_{\min}$ の決定については、神経系による血圧制御機構の時定数の上限値がおよそ 300 s 程度と見積もれることから⁽¹⁹⁾、短期記憶型の PSD が $f_c = 10^{-2.5}$ Hz ($=1/300$ Hz) 以上の高周波域でカットされるように、図 2 で $f_c = 10^{-2.5}$ Hz を与える $a_k = 0.7$ を $a_{\min}$ の値とした。

一方、ホルモン内分泌系による血圧制御機構はおよそ数時間から数日程度の応答時間を持つため^{(20),(21)}、長期記憶型の応答機構が支配的であると考えられる。従って、ホルモン内分泌系の異常により、圧受容体などによる血圧制御の活動が低下した状態を模擬するため、モデル係数 a_k の値に $0 \leq a_k \leq 1$ の範囲で減衰タイプの指数関数($\sim e^{-a_k}$)分布を、また、ある種のホルモン内分泌系が、臓器の切除や機能不全によりほぼ機能を失ってしまった状態を模擬するため、係数 a_k に $0 \leq a_k \leq a_{\max}$ の範囲で一様分布を与え、それぞれ PSD の低周波成分側に重み付けを行ったモデルを用いた。 a_k に指数型の減衰分布を与えたのは、PSD の波形分布を特徴づけるコーナー周波数が、図 2 から分かるように a_k の値と線形に対応していないためである。モデル係数 $a_{\max}$ の値につい

では、神経系による血圧制御機構のモデル係数 a_k の範囲($a_{\min} \leq a_k \leq 1$)を除く a_k の全範囲を対象と考え、 $a_{\max}=0.7$ と決定した。これは、応答時間がおおよそ5分以上の血圧制御機構が消失した状態を模擬している。

以上述べた、(A)健全な状態、(B)自律神経の機能が障害された状態、(C) ホルモン内分泌系の機能が低下した状態、(D) ホルモン内分泌系の機能が障害された状態、の4つの場合についてシミュレーションを行い、それぞれ得られた時系列 Y_t から、Cooley-Tukey アルゴリズムによるFFTを用いてPSDを求めた。さらに、得られたPSDの分布からグラフの傾き α を求めるため、最小二乗法を用いて近似直線を求めた。その際、分散を減少させるために10回の平滑化を実施した。得られた α の平均と分散の値と、過去に行われた実験による実測値との比較・検討はt検定を行うことにより実施した。

3. 結 果

AR(1)過程の重ね合わせにより、ゆらぎ生成の数理モデルを構築し、そのモデルを用いて平均血圧変動の時系列 Y_t を求めた。さらに、得られた時系列 Y_t のPSDをFFTにより求め、グラフの傾き α を求めた。

図3 (a)~(d)は、それぞれ、(A)健全な状態、(B)自律神経の機能が障害された状態、(C)ホルモン内分泌系の機能が低下した状態、(D)ホルモン内分泌系の機能が障害された状態を模擬したモデルを用いて生成された平均血圧変動の時系列 Y_t を示したものである。グラフの横軸は時間(s)を、縦軸は10 s ごとの平均血圧 (mmHg)をそれぞれ表す。図4 (a)~(d)は、上に挙げた状態(A)~(D)に対応する平均血圧変動の時系列 Y_t のPSDをそれぞれ示したものである。グラフの横軸は周波数(Hz)を、縦軸はパワー(mmHg²/Hz)をそれぞれ表す。また、時系列 Y_t のPSDのグラフの傾き α については、10個のサンプリングデータから最小二乗法によりPSDの近似直線を決定し、 α をMean $\pm$ SDで示した。まず、(A)の健全な状態を模擬した場合($0 \leq a_k \leq 1$)では、図3 (a)に示すように平均血圧変動の変動幅はおおよそ70~150 mmHgの範囲となり、PSDの分布は図4 (a)に示すようにグラフの傾き α が $\alpha=1.015 \pm 0.003$ とな

Fig.3 Time sequences of mean blood pressure Y_t for arteries (a) of intact, (b) of denerved, (c) with the disorder of hormonal regulation, and (d) with the inhibition on hormonal regulation.

る典型的な $1/f$ ゆらぎが生成された. (B)の自律神経の機能が阻害された状態を模擬した場合($0.7 \leq a_k \leq 1$)では, 図 3(b)に示すように平均血圧変動の変動幅はおよそ 60~160 mmHg の範囲となり, グラフの傾き α は図 4 (b)に示すように, 低周波領域では $\alpha=1.098 \pm 0.030$ となる $1/f$ ゆらぎを示し, 高周波領域では $\alpha=1.480 \pm 0.005$ となるブラウンノイズ($1/f^2$ ゆらぎ)が現れた. また, $1/f$ ゆらぎとブラウンノイズが交差する周波数(コーナー周波数) f_c はおよそ $f_c = 1.0 \times 10^{-2.5}$ Hz になった. (C)のホルモン内分泌系の機能が低下した状態を模擬した場合($0 \leq a_k \leq 1$; a_k は定義域内で指数分布)では, 図 3 (c)に示すように平均血圧変動の変動幅はおよそ 70~150 mmHg の範囲となり, グラフの傾き α は図 4 (c)に示すように $\alpha=0.748 \pm 0.018$ となり, グラフの傾きが緩やかになり白色ノイズ($\alpha=0$)に近づいた. さらに (D)のホルモン内分泌系の機能が阻害された状態を模擬した場合($0 \leq a_k \leq 0.7$)では, 図 3 (d)に示すように平均血圧変動の変動幅はおよそ 90~130 mmHg の範囲となり, PSD の分布は図 4 (d)に示すように Lorentz 型の PSD になり, $1/f$ ゆらぎは生成されなかった.

以上のシミュレーションで得られた結果を表 2 にまとめて示した. 表 2 は, (A)健康な状態, (B)自律神経の機能が阻害された状態, (C)ホルモン内分泌系の機能が低下した状態, (D)ホルモン内分泌系の機能が阻害された状

Fig.4 PSD of Blood Pressure Y_t for arteries (a) of intact, (b) of denerved, (c) with the disorder of hormonal regulation, and (d) with the inhibition on hormonal regulation.

Table 2 Fluctuation ranges of time sequences of Y_t and the slopes of PSD, α .

State	Range (mmHg)	Slope α (mean $\pm$ SD)
A	70-160	1.015 $\pm$ 0.003
B	60-160	1.098 $\pm$ 0.030 , 1.480 $\pm$ 0.005
C	70-150	0.748 $\pm$ 0.018
D	90-130	0.022 $\pm$ 0.010 , 0.699 $\pm$ 0.012

態, の4つの状態におけるそれぞれの平均血圧変動の変動幅とそれぞれの波形の Fourier スペクトルのグラフの傾きの値を示している。

4. 考 察

まず始めに, 本数理モデルで得られたデータの妥当性について検証するために, PSD のグラフの傾き α の値について実験値との比較を行った. Brown ら⁽⁹⁾がラットを用いた腹部大動脈での平均血圧変動測定の実験で得た α の値は表3に示すように, 周波数 f が $f=2.3 \times 10^{-5} \sim 2.8 \times 10^{-4}$ Hz の範囲では $\alpha=0.32 \pm 0.28$, 周波数 f が $f=2.8 \times 10^{-4} \sim 1.6 \times 10^{-3}$ Hz の範囲では $\alpha=1.80 \pm 0.16$, そして周波数 f が $f=1.6 \times 10^{-3} \sim 1.6 \times 10^{-2}$ Hz の範囲では $\alpha=1.27 \pm 0.08$ である. これらの値と本研究(A)の健常な状態のシミュレーションで得た α の値とを比較するために, t 検定を実施した. すなわち, Brown らの値を仮説の基準値とし, 3つの周波数域の各区間において統計的仮説検定を行った. その結果, 両者の α の値の間では3つの全ての周波数域において有意水準 5% で有意の差が認められ, Brown らの結果と本研究の結果が一致しないという結論を得た.

一方で, Burgess ら⁽²²⁾が6匹のラットを用いた大動脈での平均血圧変動測定の実験で得た α の値は表4に示すように, それぞれ $\alpha=1.10 \pm 0.02$, 0.96 ± 0.02 , 1.21 ± 0.03 , 1.15 ± 0.06 , 1.34 ± 0.05 , 0.97 ± 0.06 であり, 周波数域はいずれも $f=1.0 \times 10^{-3} \sim 1.0 \times 10^1$ Hz という幅広い範囲である. これらの値と本研究(A)の健常な状態のシミュレーションで得た α の値とを比較するために, t 検定を実施した. その結果, Burgess らが得た α の値と本研究で得た α の値との間では, 有意水準 5% で有意の差は認められず, Burgess らの結果と本研究の結果は一致すると見なしてもよいという結論を得た.

Brown らと Burgess らの実験結果との比較で, それぞれに対し異なる結論が得られた理由として主に考えられる事は, 両者のデータ取得に要した時間の長さの違いである. Brown らは 10~16 日費やしてデータを取得しているのに対し, Burgess らはデータ取得におよそ 2~5 時間を費やしている. 10 日以上にわたる観察では, 時定数が大きいホルモン内分泌系による血圧調節機構以外にも様々な時定数を持つ生理的機能が発現することが予想され, スペクトル波形をより複雑なものにしている可能性が考えられる. 一方, Brown ら自身も実験と併行してランダムウォークを用いた数理モデルでのシミュレーションを行い実験結果と比較しているが, シミュレーションでは $1/f$ ゆらぎは生成されず, 実験との一致もあまりよくない. シミュレーションで $1/f$ ゆらぎが生成されなかった理由としては, 彼らのモデルでは血圧変動幅を反復計算の途中で外挿し直しているため, 結果として長期記憶型の波形情報をその時点でカットしたシミュレーションになっていたためではないかと考えられる.

次に, (B)~(D)で得た結論について考察する. 過去に Wagner ら⁽¹⁷⁾は犬の平均血圧変動のゆらぎ成分について調べており, 動脈の神経を切除した場合では, 平均血圧変動の PSD の高周波領域で $1/f^2$ ゆらぎを呈し, 低周波領域では $1/f$ ゆらぎを呈することを報告している. 彼らが得た結果と, 本研究でのそれに相当する(B)の結果との比較を行うと, まず, 両者の間では高周波域での $1/f^2$ ゆらぎと低周波域での $1/f$ ゆらぎ, それぞれの領域でのグラフの傾きと, それぞれの曲線が交差する周波数(コーナー周波数) f_c の値とが共に異なっている. さらに詳しくグラフの傾きを比較すると, Wagner らは, 高周波領域では $1/f^2$ ゆらぎよりもやや急峻な傾きのグラフを得ているのに

Table 3 Slopes of PSD obtained by Brown et al.⁽⁹⁾. (mean $\pm$ SD)

Frequency (Hz)	2.3×10^{-5} Hz - 2.8×10^{-4} Hz	2.8×10^{-4} Hz - 1.6×10^{-3} Hz	1.6×10^{-3} Hz - 1.6×10^{-2} Hz
Slope of PSD	0.32 ± 0.28	1.80 ± 0.16	1.27 ± 0.08

Table 4 Slopes of PSD for six rats obtained by Burgess et al.⁽¹⁸⁾. (mean $\pm$ SD)

Rat #	I	II	III	IV	V	VI
Slope	1.10 ± 0.02	0.96 ± 0.02	1.21 ± 0.03	1.15 ± 0.06	1.34 ± 0.05	0.97 ± 0.06

対し、本研究では、 $1/f^2$ ゆらぎと $1/f$ ゆらぎとの中間程度の傾き ($\alpha=1.480\pm0.005$) のグラフを得た。また、 f_c の値を比較すると、Wagner らの結果ではおよそ $f_c=1.0\times10^{-1.5}$ Hz であるのに対し、本解析結果ではおよそ $f_c=1.0\times10^{-2.5}$ Hz である。このように、定量的にはいくつかの相違点は認められるものの、PSD の分布が高周波域と低周波域でそれぞれ $1/f^2$ ゆらぎと $1/f$ ゆらぎを呈すること、コーナー周波数が出現することなど、定性的な特徴については両者はよい一致を示しており、また、先の Brown らと Burgess らの実験結果との比較で得られた結論と併せて考えると、本数理モデルは当該の現象の機構をある程度合理的に説明し得るモデルであると考えられる。

一方、本解析結果の妥当性は従来の平均血圧変動の生理学的な調節機構に関する報告例からも裏付けられる。過去の研究で、自律神経系の機能が阻害された状態の心拍間隔のゆらぎは、ブラウンノイズに近づくことが知られている^{(23)~(25)}。また、健常な状態での比較的大きな動脈でサンプリングされる平均血圧変動は $1/f$ ゆらぎを呈する⁽²²⁾が、指先等の末梢部でサンプリングされる平均血圧変動はブラウンノイズを呈する⁽¹⁸⁾ことも報告されている。これらの違いは、比較的大きな動脈では多数の自律神経系が分布する一方で、末梢血管にはそれらが分布していないことから生じると考えられる。

上の2・2節で述べたように、時定数が数秒から数分程度である神経系による平均血圧変動の制御機構は、短期記憶型の確率過程でモデル化することが可能であると考えられる。短期記憶型の確率過程を AR(1)過程でモデル化する場合、式(2)の漸化式の形から分かるように、時系列の過去の値の影響を少なくするため、モデル係数 a_k を小さな値にとる必要がある。従って、本研究の(B)のケースで a_k の範囲を $0.7\leq a_k\leq 1$ とし、モデル係数 a_k の小さな値($a_k\leq 0.7$)を除外することは、全ての Fourier 波形成分のうち短期記憶型の確率過程のみを除去することに相当している。すなわち、本数理モデルは、時定数の小さい神経系の制御機構が関与する高周波成分が減少することで、PSD の高周波成分側の分布が $1/f$ ゆらぎからブラウンノイズへ移行するという機構を再現したものである。

神経系による平均血圧変動の制御機構の研究と並び、ホルモン内分泌系の機能障害が平均血圧変動に与える影響についても調べられている。Brown ら⁽²⁶⁾や Just ら⁽²⁷⁾は、ホルモン内分泌系の機能障害が、平均血圧変動の PSD の低周波領域の分布に影響を与え、高周波領域の分布には影響を与えないことを示唆している。

時定数が数時間から数日程度であるホルモン内分泌系による平均血圧変動の制御機構は、長期記憶型の確率過程でモデル化することが可能であると考えられる。先の議論とは逆に、長期記憶型の確率過程を AR(1)過程でモデル化する場合、モデル係数 a_k を大きな値にとる必要がある。従って、本研究の(D)のケースで a_k の範囲を $0\leq a_k\leq 0.7$ とし、モデル係数 a_k の大きな値($0.7\leq a_k$)を除外することは、全ての Fourier 波形成分のうち長期記憶型の確率過程のみを除去することに相当している。すなわち、本数理モデルは、時定数の大きいホルモン内分泌系の制御機構が関与する低周波成分が減少することで、PSD の低周波領域の分布が $1/f$ ゆらぎから、短期記憶型のブラウンノイズ等に特徴的な、白色ノイズへ移行するという機構を再現したものである。

また、本研究の(C)のケースでは、モデル係数 a_k の範囲を $0\leq a_k\leq 1$ とし、指数型の減衰分布を与えている。これは、全ての Fourier 波形成分のうち、確率過程が長期記憶型であればあるほど減衰率を連続的に増加させるモデルである。つまりこのモデルは、ホルモン内分泌系の機能低下により、長期記憶型を中心として様々な血圧制御機構が全般的に機能低下した状態を想定したものである。図4に示されるように、その波形は(B)、(D)どちらの波形にも類似しておらず、 $1/f$ ゆらぎの傾きが低周波域を中心に全体的に白色ノイズ側へシフトした分布が得られている。現時点では、(C)の PSD に相当するゆらぎは生体内では観測されているものの、平均血圧変動で見出された報告例はない。この理由としては、ホルモン内分泌系の機能低下により血圧制御機構に障害が生じたとしても、生体は、その後、それをある程度補う別の機構を自律的に発現させる機能を有しているのではないかと考えられる。

5. 結 論

平均血圧変動のパワースペクトル(PSD)に現れる $1/f$ ゆらぎ、ブラウンノイズ($1/f^2$ ゆらぎ)、および白色ノイズの生成機構と疾病との関連について明らかにするため、PSD が $1/f^\alpha$ タイプのゆらぎ ($0\leq\alpha\leq 2$) を自在に生成可能な数理モデルを第1次自己回帰(AR(1))過程を重ね合わせる手法により構築し、(A)健常な状態、(B)自律神経の機能が阻害された状態、(C)ホルモン内分泌系の機能が低下した状態、(D)ホルモン内分泌系の機能が阻害された状態、の4つの場合について平均血圧変動を模擬した数値シミュレーションを行った。その結果、(A)については $1/f$ ゆ

らぎが生成され、(B)~(D)についてはモデル係数 a_k の条件の与え方の違いで $1/f$ ゆらぎを始めとして、ブラウンノイズ、白色ノイズが生成されたが、いずれの場合においても過去の実験結果とは矛盾しない結果が得られた。

従来判明している事実として、生体の平均血圧変動の制御には様々な時定数をもつ様々な生理的機構が関与していることが挙げられる⁽¹⁶⁾。本研究ではこの点に着目し、当該モデルのモデルパラメーターに生体を持つこれらの生理学的な特徴を再現できるような類似の条件を与えることにより、健常な状態を含む疾病状態での平均血圧変動のゆらぎを生成することが出来た。その結果、自律的に機能する幾多の血圧制御機構の応答時間(時定数)が幅広い範囲で分布するときに、平均血圧変動の PSD に $1/f$ ゆらぎが生成されること、あるいは逆に、この応答時間の値が偏った分布を持つとき、例えば神経機能の活動が低下した状態などのときでは、PSD は $1/f$ ゆらぎから $1/f^2$ ゆらぎに近づく。この生理学的な機構について本研究で提案した数理モデルは合理的な説明を与えることが出来た。

文 献

- (1) Moolenaar, W. H., de Guede, J., and Verveen, A. A., "Membrane Noise in Paramecium", *Nature*, Vol. 260, No. 5549 (1976), pp. 344-346.
- (2) Kobayashi, M., and Musha, T., "1/f Fluctuation of Heartbeat Period", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 29, No. 6(1982), pp. 456-457.
- (3) 田中昌昭, 品川佳満, "心拍変動のゆらぎ解析 I", 川崎医療福祉学会誌, Vol. 7, No. 2(1997), pp. 335-341.
- (4) Goldberger, A. L., and West, B. J., "Applications of Nonlinear Dynamics to Clinical Cardiology", *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 504, No. 1(1987), pp. 195-213.
- (5) Nakao, M., Takizawa, T., Nakamura, K., Katayama, N. and Yamamoto, M., "An Optimal Control Model of 1/f Fluctuations in Heart Rate Variability", *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, Vol. 20, No. 2(2001), pp. 77-87.
- (6) Bellapart J., Chan, G. S. H., Tzeng Y. C., Ainslie P. N., Dunster K. R., Barnett A. G., Boots R., and Fraser J. F., "The Effect of Ventricular Assist Devices on Cerebral Blood Flow and Blood Pressure Fractality", *Physiological Measurement*, Vol. 32 (2011), pp. 1361-1372.
- (7) Ishizawa, T., Yoshiuchi, K., Takimoto, Y., Yamamoto, Y. and Akabayashi, A., "Heart Rate and Blood Pressure Variability and Baroreflex Sensitivity in Patients with Anorexia Nervosa", *Psychosomatic Medicine*, Vol. 70 (2008), pp. 695-700.
- (8) Holstein- Rathlou, N. H., He, J., Wagner, A. J. and Marsh D. J., "Patterns of Blood Pressure Variability in Normotensive and Hypertensive Rats", *American Journal of Physiology Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Vol. 269, (1995), pp. 1230-1239.
- (9) Brown, D. R., Cassis, L. A., Silcox, D. L., Brown, L. V., and Randall, D. C., "Empirical and Theoretical Analysis of the Extremely Low Frequency Arterial Blood Pressure Power Spectrum in Unanesthetized Rat", *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 291,(2006), pp. 2816-2824.
- (10) 藤田貴行, 塚本哲, 多田茂, "第一次自己回帰モデルによるゆらぎの解析", 日本機械学会論文集 C 編, Vol. 77, No. 780 (2011), pp. 3017-3024.
- (11) Granger, C.W.J., "Long Memory Relationships and the Aggregation of Dynamic Models", *Journal of econometrics*, Vol.14(1980), pp.227-238.
- (12) Matsumoto, M. and Nishimura, T., "Mersenne Twister: A 623-dimensionally equidistributed uniform pseudorandom number generator", *ACM Trans. on Modeling and Computer Simulation*, Vol. 8, No. 1 (1998), pp.3-30.
- (13) Matsumoto, M., "Mersenne Twister Home Page", <http://www.math.sci.hiroshima-u.ac.jp/~m-mat/MT/emt.html>
- (14) Marsaglia, G., and Tsang, W. W., "The ziggurat method for generating random variables." *Journal of Statistical Software*, Vol.5, (2000), pp.1-7. 2000.
- (15) Guyton, A. C., Coleman, T. G. and Granger, H. J., "Circulation: Overall Regulation", *Annual Review of Physiology*, Vol. 34, (1972), pp. 13-44.
- (16) Rezaeyan, R., Farnoosh, R., "Stochastic Differential Equations and Markov Processes in the Modeling of Electrical Circuits", *Journal of Mathematical Expression*, Vol. 4, No. 2 (2010), pp.15-16.

- (17) Wagner, C. D., Persson, P. B., "Two Ranges in Blood Pressure Power Spectrum with Different 1/f Characteristics", *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 267, No. 2 (1994), pp. H449-H454.
- (18) Bulter, G. C., Yamamoto, Y. and Hughson, R. L., "Fractal Nature of Short-term Systolic BP and HR Variability during Lower Body Negative Pressure", *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Vol. 267, (1994), pp. R26-R33.
- (19) Guyton A. C., *Circulatory Physiology III: Arterial Pressure and Hypertension* (1980), pp. 1-9, W. B. Saunders Company.
- (20) Guyton A. C., "Blood Pressure Control - Special Role of the Kidneys and Body Fluids", *Science*, Vol. 252, No. 5014 (1991), pp. 1813-1816.
- (21) Akselrod, S., Gordon, D., Madwed J. B., Snidman, N. C., Shannon, D. C., and Cohen, R. J., "Hemodynamic Regulation: Investigation by Spectral Analysis", *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 249, No.4 (1985), pp. H867-H875.
- (22) Burgess, D. E., Zimmerman, T. A., Wise, M. T., Li, S. G., Randall, D. C., and Brown, D. R., "Low-Frequency Renal Sympathetic Nerve Activity, Arterial BP, Stationary "1/f noise," and the Baroreflex", *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Vol. 277, No. 3 (1999), pp. R894-R903.
- (23) Pomeranz, B., Macaulay, R. J. B., Caudill, M. A., Kutz, I., Adam, D., Gordon, D., Kilborn, K. M., Barger A. C., Shannon, D.C., Cohen, R. J. and Benson, H., "Assessment of Autonomic Function in Humans by Heart Rate Spectral Analysis", *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 248, No.1 (1985), pp. H151-H153.
- (24) Hayano, J., Sakakibara, Y., Yamada, A., Yamada, M., Mukai, S., Fujinami, T., Yokoyama, K., Watanabe, Y. and Takata, K., "Accuracy of Assessment of Cardiac Vagal Tone by Heart Rate Variability in Normal Subjects", *American Journal of Cardiology*, Vol. 67, No. 2 (1991), pp. 199-204.
- (25) Sands, K. E. F., Appel, M. L., Lilly, L. S., Schoen, F. J., Mudge, G. H. and Cohen, R. J., "Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability in Human Cardiac Transplant Recipients", *Circulation*, Vol. 79, No. 1(1989), pp. 76-82.
- (26) Brown, D. R., Yingling, J. D., Randall, D. C., Aral, H. M., Evans, J. M., Charles, J. B., Knapp, C. F., Raisch, R. and Ott, C. E., "Angiotensin II does not Contribute to Rapid Reflex Control of Arterial Pressure", *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, Vol. 261, No. 2 (1991), pp. R473-R477.
- (27) Just, A., Kirchheim, H. R. and Ehmke, H., "Buffering of Blood Pressure Variability by the Renin-Angiotensin System in the Conscious Dog", *Journal of Physiology*, Vol. 512, No. 2 (1998), pp. 583-593.