

中山賞奨励賞

非線形動力学を用いた生体調節機構の解明と生活支援システムへの応用

小谷 潔

東京大学大学院新領域創成科学研究科人間環境学専攻准教授

## 1. はじめに

近年の計算機パワーおよび数理的な解析手法の向上を背景に、生命現象について、数理モデルを用いて明らかにする研究の重要性は増している。そのような研究は今後、医療、健康管理などにおいてますます必要になると考えられる。そこで、筆者はこれまでに生体計測・信号処理等工学技術の生活支援応用の立場から様々な研究を展開してきた。その例として、心臓・自律神経系の疾患メカニズムを解明するための循環器制御モデルの構築、机上作業中の作業負荷をリアルタイムに推定する技術の開発と作業環境の評価、国立障害者リハビリテーションセンターとの共同研究による脊髄損傷者に特有の循環器制御不全の解析、脳神経細胞集団の数理モデル構築、脳波リズム変調による情動評価、脳波から情報を読み取る BCI (Brain-Computer Interface) における文字入力システムの情報量増大などがある。

本稿では、それらの研究の中から非線形循環器モデルによる疾患ダイナミクスの解明、リアルタイム副交感神経活動推定手法の開発、について以下にそれぞれ概要をまとめる。

## 2. 非線形循環器モデルによる疾患ダイナミクスの解明

生体系は複雑な制御要素を組み合わせて恒常性の維持を行っている。その中でも循環器制御は生体制御系の最も一般的な例であり、自律神経を介して行われる。循環器制御の制御量の一つである心拍動の間隔のゆらぎ（心拍変動）について、長期相関過程を特徴づけるべき指数（大域的ハースト指数:  $H$ ）と局所ハースト指数の分布の広がり（マルチフラクタル性）が調べられ、健常者の心拍変動は大域的ハースト指数  $H \approx 0.1$  のマルチフラクタルであるが、交感神経系の緊張がみられる重症心疾患（CHF: Congestive Heart Failure）では  $H \approx 0.2$  のモノフラクタル（局所ハースト指数が大域的ハースト指数に一致するフラクタル構造）になることがわかった。さらに、交感神経系に変性がみられる神経学的疾患（PAF: Primary Autonomic Failure）では  $H \approx 0.23$  のマルチフラクタルが得られる事が示された。しかしながら、これらの統計物理特性のメカニズムは明らかではない。メカニズムを考察する上で、実験データのみでの解析では測定時間や実験条件等の限界があるので、モデルによる検証が必要となる。また、モデルによる検証は実験の方針や臨床的な意義を見つけるのに役立つと考えられる。

そこで、我々は生理学的な心臓血管/呼吸系のモデルを構築し（図 1）、健常者にみられるそれらの統計物理特性の再現を目指した。さらに、その病態による統計物理特性の変化を生理学的に妥当なパラメータの変化で再現する事を目指す。本モデルは神経系の伝達遅れ、非線形特性、洞結節（心臓ペースメーカー細胞）での積分発火特性などが入った連立常微分方程式で表されている。

ここでは、病態および自律神経系薬理遮断の再現を果たすため、副交感神経活動のゲイン、交感神経の心臓枝のゲイン、交感神経の血管枝のゲインを変動パラメータとしてシミュレーションを行う。その結果、健常者を想定した自律神経活動

のゲインにおいては  $0.3\text{Hz}$  近辺の呼吸性の変動と  $0.1\text{Hz}$  近辺の血圧性の変動の 2 峰性の周期成分を持ち、さらに  $H \approx 0.1$  のハースト指数および、マルチフラクタル性が得られた。そこで大域的に自律神経活動に関わるパラメータを動かし、大規模シミュレーションを行った。シミュレーションの結果、得られた大域的ハースト指数を図 2A に、マルチフラクタル性を図 2B に示す。副交感神経遮断剤 (atropine) と  $\beta$  ブロッカー (metoprolol)、CHF および PAF に相当するパラメータを図中に表示した。実験からは、atropine 投与によってハースト指数  $H$  は上昇しモノフラクタルになること、 $\beta$  ブロッカーによって局所および大域的フラクタル特性は変わらないことも知られているが、図 2 からはそれらの結果が再現されている。さらに、CHF, PAF についても、心拍変動の病態変化に関する実験結果と一致する。

全体的な傾向としては、ハースト指数  $H$  が高くなる条件は、副交感神経活動のゲイン減少、交感神経活動心臓枝のゲイン上昇、交感神経活動血管枝のゲイン減少である。本モデルによって、心拍変動の病態変化の要素とモデルの神経系の時間遅れ、多重フィードバック、非線形特性、確率的ゆらぎのバランス変化から内在するダイナミクス変化を予測することが可能となった。

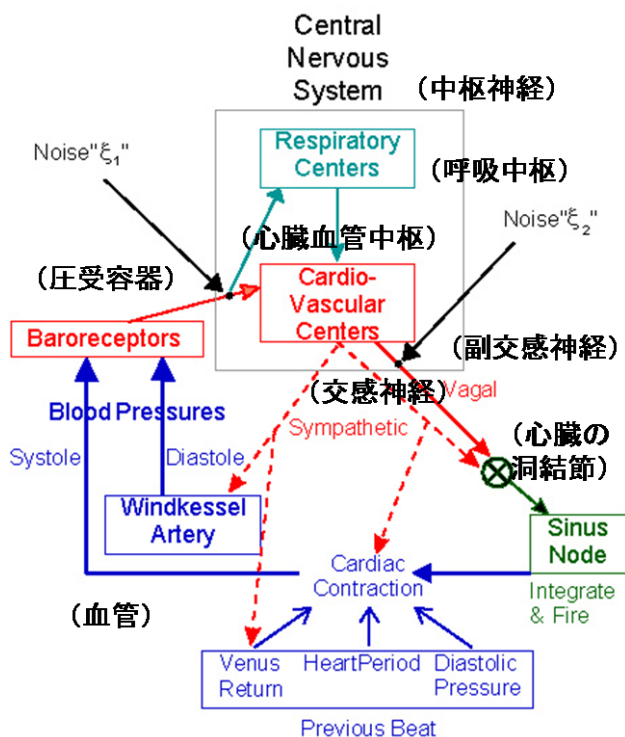
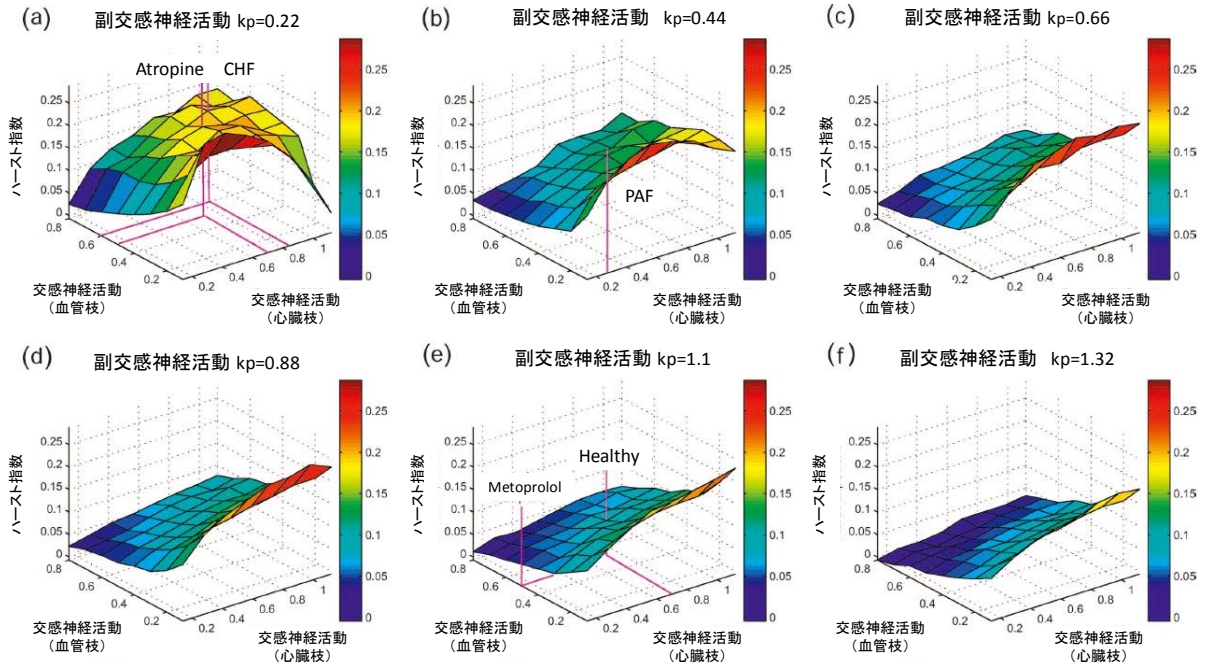


図1 心臓血管系モデルの概念図(文献[1]内の図を改編)

A



B

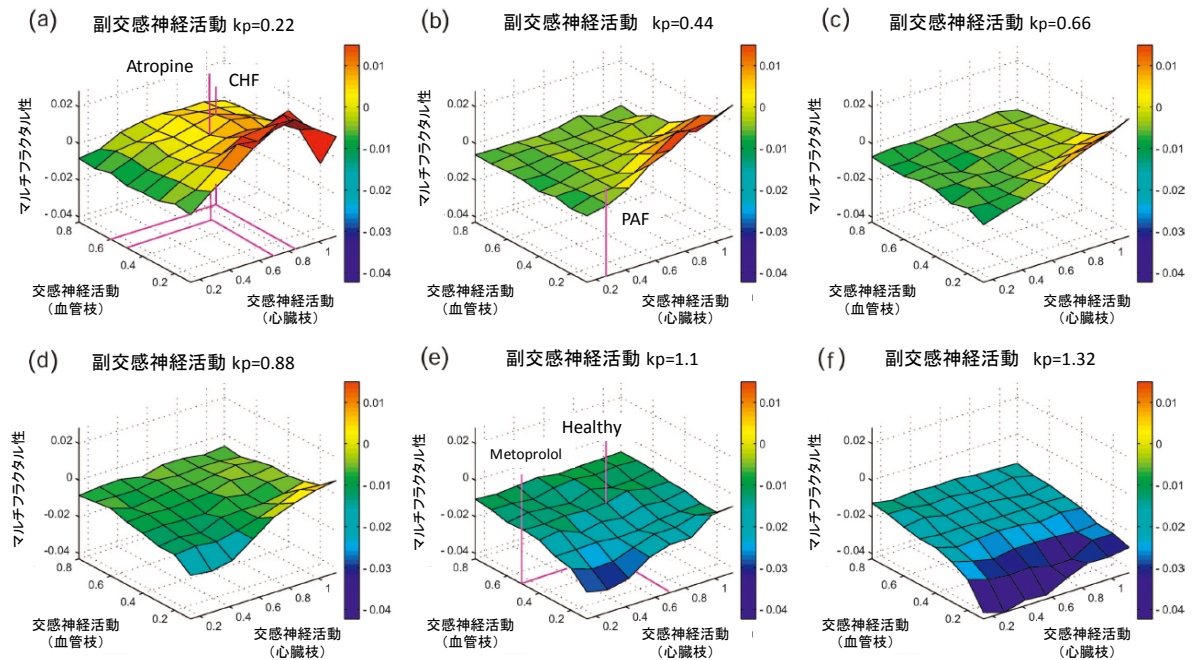


図 2 A:自律神経バランスを変化させた際の大域的フラクタル指数の変化. B: 自律神経バランスを変化させた際のマルチフラクタル性(局所的なフラクタル特性)変化. 自律神経活動を亢進/抑制することで, 数理モデルで再現する心拍変動は大きく変化し, さらにその変化は病態変化や薬理遮断の結果と一致する. (文献[1]内の図を改編)

### 3. リアルタイム副交感神経活動推定手法の開発

近年では予防医学の観点から、仕事場を含めた様々な実生活環境下でヒトにかかる負荷を管理し、体の異常を防ぐ技術が必要とされている。作業者にかかる負荷については、精神的負荷が増加している。本研究では、心拍変動と呼吸信号から、心拍動の呼吸性の変動成分（RSA：Respiratory Sinus Arrhythmia）を抽出する。RSA の振幅は心臓副交感神経活動の指標とされている。自律神経活動の評価に RSA を用いる理由として、連続的なデータがとれる、無侵襲、かつ無拘束化が容易、などの利点が挙げられる。ここでは、これまでに提案・検討を行ってきた呼吸位相領域の RSA 解析手法をリアルタイム処理に変更し(図 3A)、リアルタイムで RSA の振幅を抽出する。さらに、得られた情報をもとに、作業負荷の制御を行った。

具体的には、安静座位において自発的な課題回答実験とリアルタイム負荷制御実験の 2 つを行った。自発的な課題回答実験においては、被験者には回答を行う時期と休憩時期の区別を明確につけることと、1分程度の休憩を 2 回とることを指示した。図 3B から、休憩時に RSA の振幅が上昇していることがわかる。次に暗算作業中に RSA の振幅が閾値以下になると 1 分間休憩とする課題制御実験を行い、作業負荷を配慮して休憩を取り、その間に RSA 振幅が回復することを示した(図 3C)。また、このようなシステムは AWB (Attentive Work Bench) として作業者配慮型の生産システムに用いられている。組立作業において、作業者が図 3D のような自走式部品トレイを用いて作業を行っている際に、リアルタイム RSA 振幅を算出して前面のプロジェクタに表示し、またその値に応じて作業休憩の指示を与えるシステムとして使用されている。

### 参考文献

- [1] K. Kotani, Z. R. Struzik, K. Takamasu, H. E. Stanley, and Y. Yamamoto : Model for complex heart rate dynamics in health and diseases, Physical Review E, 72, pp.041904-1-8, 2005
- [2] 小谷 潔, 斎藤 毅, 立花 誠, 高増 潔: リアルタイム呼吸性洞性不整脈抽出法を用いた作業負荷の制御, 生体医工学, 43-2, pp. 252-260, 2005
- [3] 飯田 文明, 小谷 潔, 杉正夫, 太田 順, 新井 民夫, 高増 潔 : 作業時における生体負荷の評価 (第 5 報) —動きのある作業環境での評価方法の構築—, 2007 年度精密工学会春季大会学術講演会講演論文集, A75, 2007

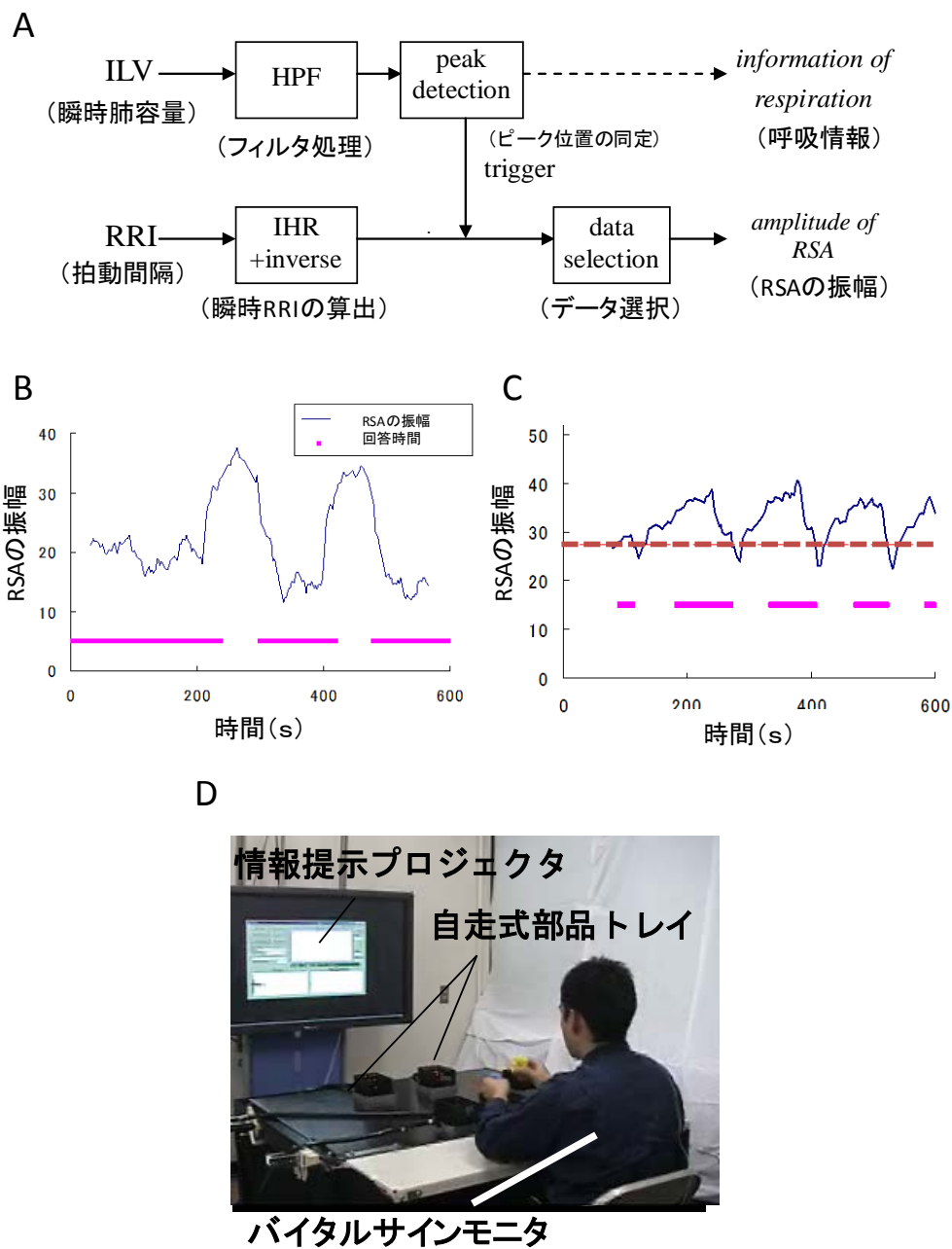


図3 A: リアルタイム RSA 抽出手法の信号処理の流れ. B: 自発的な課題遂行時の RSA 振幅の推移. C: RSA 振幅に応じて作業指示を行った場合の応答. 赤点線は休憩指示を与えるための RSA 振幅の閾値. D: Attentive Work Bench における組立作業支援の様子. (A-C は文献[2]内の図を改編. D は文献[3]内の図を改編.)