

制御理論に基づく血圧制御系の解析

砂川賢二*, 杉町 勝*

背景

循環系の最も重要な役割は生体の内部環境の恒常性の維持にある。そのため循環系は末梢組織に必要な栄養素を送り、同時に不用なものを回収することを繰り返す。各種の物質の安定した輸送には血行動態を安定に保つことが不可欠である。とりわけ動脈圧を一定に保つことは極めて重要である。そのため生体には動脈圧の安定化機構がある。大動脈弓部や頸動脈洞には血管壁内に至み受容体（圧受容体）が組み込まれている。動脈圧情報はこの受容体で感知され求心性の神経活動となり循環調節中枢に送られる。そこで規準圧と比較され、昇圧あるいは減圧命令となり遠心性の神経に伝えられる。この遠心性の神経情報は標的器官で翻訳され、心収縮性の変化、心拍数の変化、血管抵抗の変化あるいは静脈容量の変化となり動脈圧を規準圧に近付ける。このように動脈圧の安定化機構は負帰環の原理に基づいている。

動脈圧の安定化機構に関してこれまで多くの研究が成されてきた(1-4)。しかしながら、実験手段や解析方法の限界から、その多くは定常応答あるいは特殊な過渡応答の解析に留まってきた。制御系の性質を決定する開ループの動特性は、最近に至るまで十分に検討されていない。そこで本稿では圧制御系を制御理論の立場で解析し、その生理学的な意味を検討してみたい。

圧受容体の transduction の動特性

圧受容体は動脈圧を感知する生体センサーである。その重要性から従来より多くの研究が成されてきた(1-4)。定常解析では圧受容体の圧の

上昇に伴って求心性の神経活動を増加させる。一方、圧受容体の transduction の過渡応答の解析によれば、圧受容体にステップ状に一定圧を負荷すると、その直後には神経活動は増加する。しかしながら、引き続いて圧を維持していても神経活動は次第に減少する。これがいわゆる adaptation である。受容体圧と神経活動の関係を $x-y$ にプロットすると（圧-神経活動関係）、その関係は定常圧のゆっくりとした変動に伴い左右に移動する。この現象は resetting として知られている。これらの圧受容体の定常的あるいは過渡的な特徴は制御系としてどのような性質を反映し、どのような生理的な意味があるのであろうか。これらの疑問に答えるために以下の実験を行なった(5)。

家兎を麻酔開胸し大動脈圧受容体から求心性に情報を伝える減圧神経を剝離した。減圧神経に神経活動を記録するための電極を装着した。大動脈弓に高忠実度の先端型の圧センサーを挿入した。ベーシング用の電極を心室に縫着した。圧受容体の伝達関数を広い周波数帯域にわたり推定するために、コンピューターで発生した2進値の白色乱数列に従い心室を間歇的に頻拍ベーシングした(6)。その結果、動脈圧のスペクトルは心拍周期以外の周期においても十分な振幅を持つようになった。頻拍ベーシングにより動脈圧が低下する様子を図1に示す。神経活動は両波整流したのち低域通過フィルターをとおし包絡線を求めた(図1)。このようにして得られた動脈圧と神経活動を200 Hzで量子化した。

動脈圧を入力、神経活動を出力とみなし両方の時系列をフーリエ変換した(図2)。各々のパワースペクトルおよびクロススペクトルを求め、対応する周波数毎に複数のセグメントにわたりアンサンブル平均をとった。クロススペクトルを動脈圧

*国立循環器病センター研究所・循環動態機能部

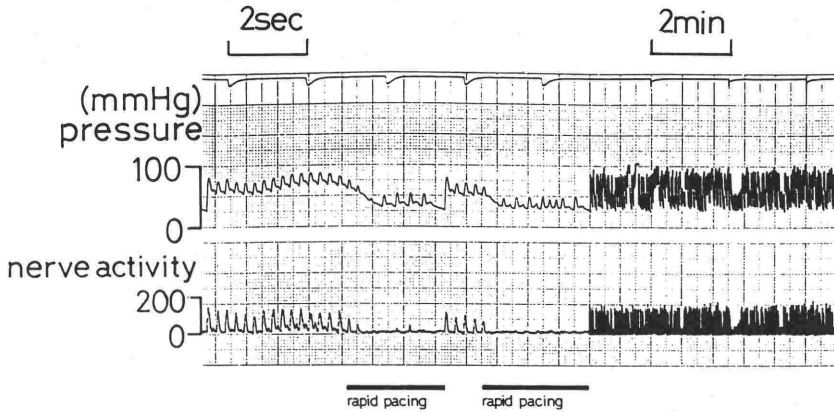


図1 Aortic blood pressure (top) is randomly lowered by intermittent rapid pacing. Nerve activity (bottom) responds to changes in arterial pressure (5).

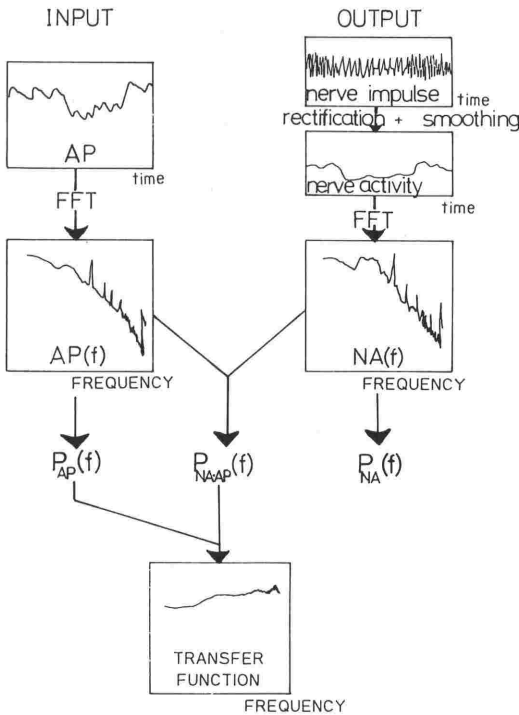


図2 Estimation of transfer function. We Fourier-transformed (FFT) both aortic pressure (AP) and the envelope of nerve activity. The spectra of aortic pressure (AP (f)) and nerve activity (NA (f)) were used to estimate power spectrum of aortic pressure (P_{AP} (f)) and cross-power spectrum (P_{NA PA} (f)) between aortic pressure and nerve activity. The ratio of P_{NA PA} (f) to P_{AP} (f) gives the transfer function of the baroreceptor transduction (5).

のパワースペクトルで除すことにより伝達関数を求めた。伝達関数はシステムの入出力関係を各周波数毎の振幅および位相特性で示したものである(6-9)。制御理論では最も基本的なシステムの評価法になっている。さらにクロススペクトルの2乗を動脈圧および神経活動のパワーで除すことにより関連度関数 (coherence) を求めた。関連度関数は出力の入力に対する線形依存を表す定量的な指標であり、0-1の間の値をとる。線形性が高い程1に近づく。

図3左に伝達関数の一例、右に全17例の平均およびその標準偏差を示す。圧受容体の transduction の伝達関数は右上がりの傾向を示し、周波数が高ければ高いほど神経活動の応答が大きいたことが示された。標準偏差の中が全帯域ではほぼ一定であることから、伝達関数の形は動物間で大きな違いが無かったものと思われる。5 Hz におけるゲイン (moduli) は0.005 Hz 時のそれのおよそ3倍であった。位相は常に正であり、神経活動の変化が圧変動よりも進む傾向にあった。この伝達関数の性質は、圧受容体の transduction は圧の絶対値のみならずその変化速度に追随する傾向があることを示している。関連度関数は1に近く、transduction は基本的には線形であることを示している。圧受容体の transduction の閾値や飽和現象などの非線形特性はよく知られている。しかしながら、本研究では入力圧の変動が比較的狭い範囲に抑えられていたためか、強い非線形性は観察されなかった(10)。

一旦伝達関数が同定されると、それから trans-

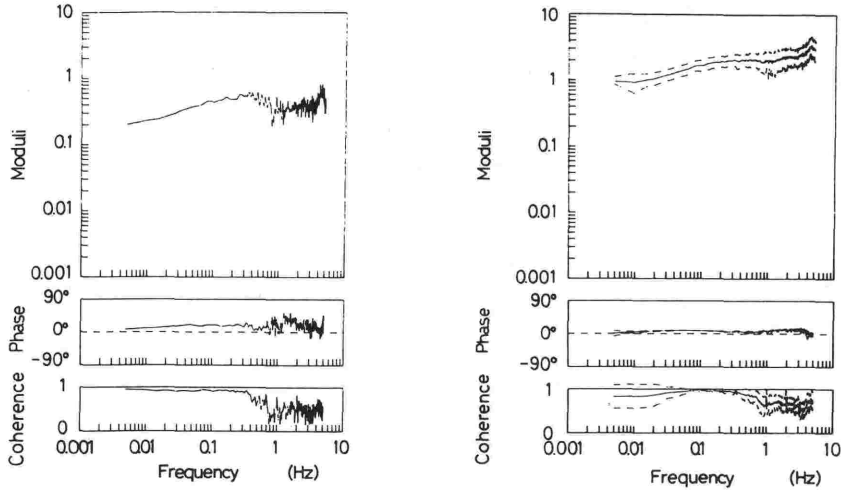


図3 Transfer function of a representative rabbit (left) and that of pooled data (right). In the left panel, the solid line represents mean and 2 broken lines are \pm SD (5).

ductionの多くの性質を類推することができる。図4に伝達関数を基に算出した圧の矩形波入力に対するtransductionを示す。動脈圧がステップ状に変化すると、受容体からの神経活動は一過性に著しく増加する。引き続き動脈圧を維持しても、神経活動は次第に低下する。いわゆる圧受容体のadaptationである。理論的にはステップ応答の初期の応答は伝達関数の最大周波数のゲインに依存し、後期の定常応答は最低周波数のゲインに依存する。実測した圧受容体の伝達関数のゲインは周波数の増加とともに増加し、最大でおよそ3倍になる。従って、transductionのステップ応答の初期の最大応答と後期の最低応答の比も3:1になる。adaptationの程度は伝達関数の右上がりの度合を定量的に反映している。

図5に伝達関数を基に算出した圧受容体の正弦波に対する応答を示す。低い定常圧のところ受容体圧を正弦波状に変化させた場合の圧変動と神経活動の時間経過を示す(図5左、波形1)。この時の圧—神経活動関係を右図(ループ1)に示す。血圧の増大にともない神経活動も増加している。図5左、波形2に定常圧がステップ状に変化して十分に時間がたった後の圧変動と神経活動の関係を示す。この時の圧—神経活動関係を図5右の2つ目のループで示す。圧—神経活動関係は明らかに右に移動しており、圧受容体の

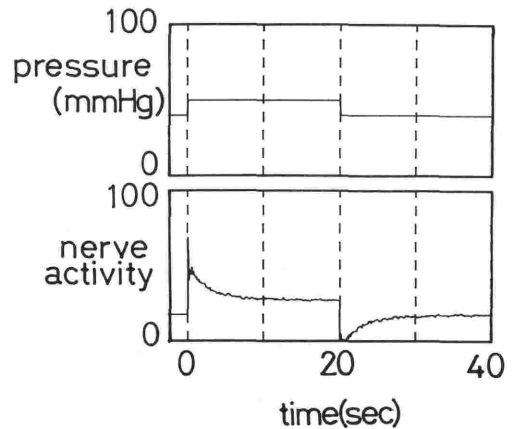


図4 Predicted response to pressure steps (5). The nerve activity decays quickly.

transductionのresettingが起きていることがわかる。どの程度圧—神経活動関係が右に移動するかは、伝達関数の右上がりの性質と入力する圧変動の条件で定まる。定性的にはresettingは伝達関数の右上がりの性質が強ければ強いほど大きくなる。まだ定常圧を変化させてからの時間が長ければ長い程大きくなる。さらに、圧—神経活動関係を定めるための圧変動の周波数が高ければ高い程大きくなる。

従来から多くの研究が圧受容体のadaptationやresettingについて成されてきた。現象論的には

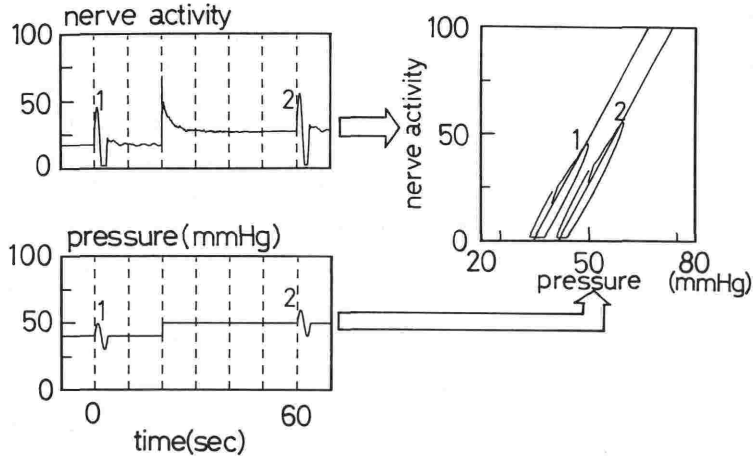


図5 Prediction of acute resetting. The left lower panel shows changes in aortic pressure. The left top panel shows predicted nerve activity. The parallel shift of aortic pressure vs. nerve activity loop is shown in the right panel (5).

この両者は全く異なったものである。しかしながら、上述のようにこれらの現象は伝達関数の右上がりの性質、即ち圧受容体は圧の絶対値のみならずその変化速度にも応答するという性質で十分に説明することができる。従って、adaptation や resetting は transduction の基本的な性質を異なった現象として観察しているものと思われる。

圧受容体が圧の絶対値のみならず、その変化速度にも応答するという性質（微分的な性質）の生理学的な意味は明らかでない。圧受容体で感知された血圧情報は最終的には動脈圧の変動をもたらす。動脈圧の変動には多くの因子が関与する。心臓血管系の物理的な広がりや、個々の構成要素の性質のため、血圧の応答速度は極めて緩徐なものとなる。圧の感知装置に微分的な性質が組み込まれていると、系全体としての応答速度をある程度高めることができる。その結果、圧調節系の安定性を上げることができる。しかしながら、単に圧反射全体の応答速度を上げるために圧受容体に微分的な性質が組み込まれているのか、あるいは、他の理由で必然性があるのか明らかでない。この微分的な性質の必然性を解明することは今後の重要な検討課題と思われる。

頸動脈洞圧反射の開ループ伝達関数

それでは、圧受容体で感知された血圧はどのような機能的な特徴を持って動脈圧を制御している

のであろうか。この問いに答えるためには圧反射全体の開ループの伝達関数を評価しなければならない。そこで次の実験を行なった(11)。

雑種成犬を麻酔し迷走神経を遮断した。両側の頸動脈洞を分離し圧制御系を開ループとした。頸動脈洞内に先端型の血圧センサーを挿入した。頸動脈洞にサーボポンプを持続し、頸動脈洞圧が任意に制御できるようにした。大動脈弓および左室に先端型の血圧センサーを挿入した。大動脈基部に電磁流量計のセンサーを装着した。広い帯域にわたり圧反射の開ループ伝達関数を評価するため、頸動脈洞圧を2進値の白色雑音に従って変動させた。図6に不規則に変動する頸動脈洞圧および動脈圧、左室圧、大動脈血流を示す。頸動脈圧の変動にともない動脈圧や血流が変化しているのがわかる。これらのデータを200 Hzで量子化し、前述と同様な方法で伝達関数を算出した。

図6に頸動脈洞圧反射の開ループ伝達関数を示す。伝達関数は基本的には低域通過フィルターの性質を示した。0.02 Hz以下のゲインはほぼ一定で0.8前後であった。0.02 Hz以上ではゲインは-12 db/octに近い傾きで低下した。位相は低周波数域ではほぼ逆相であり、頸動脈洞圧が増加すると動脈圧は低下することを示した。即ち、圧反射は負帰還として動作していることを示している。図中には示していないが、関連度関数は0.8以上であった。従って、頸動脈洞圧反射の開ループ伝達

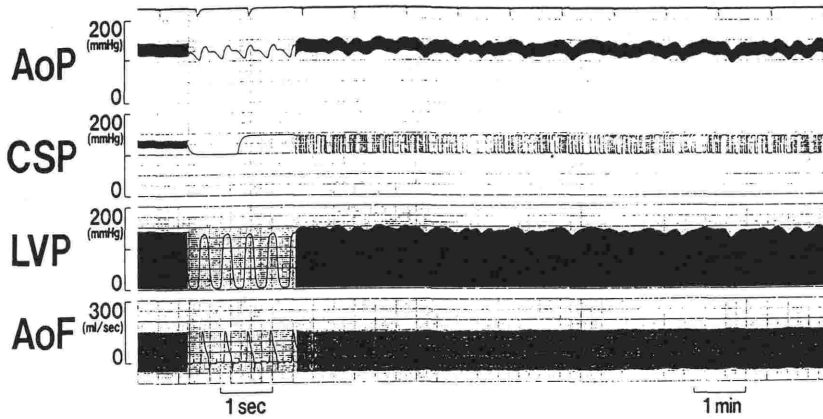


図 6 Changing carotid sinus pressure (CSP) at random, we measured aortic pressure (AoP), left ventricular pressure (LVP) and aortic flow (AoF) (11).

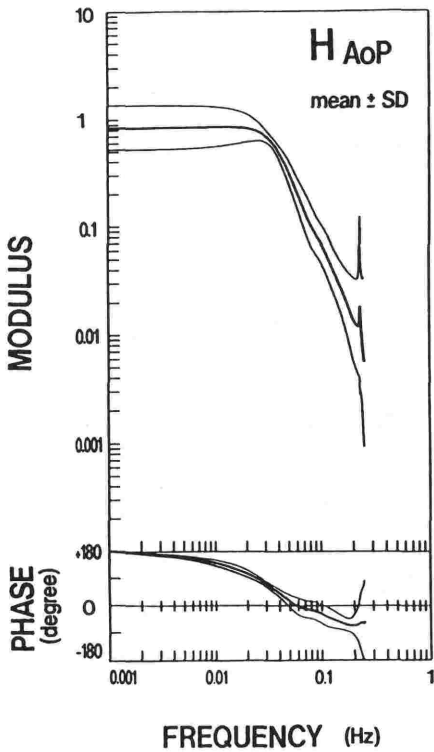


図 7 Open-loop transfer function from carotid sinus pressure to aortic pressure (H_{AoP}) (11). The bold lines are means, and the accompanying two thin lines indicate $\pm SD$. Note that both frequency and modulus axes were logarithmically scaled.

関数はその線形部のみで十分な精度で定量化できるものと思われた。

図 8 に圧制御系のブロック線図を示す。H は開ループの伝達関数、 P_c は規準血圧、 P_d は圧を変動させる外乱、 P_a は制御されている動脈圧である。圧反射系の閉ループにおける入出力外乱関係は次の式で示される。

$$P_a = \frac{H}{1+H} P_c + \frac{1}{1+H} P_d \quad (1)$$

右辺の第 1 項の係数 $H / (1 + H)$ はいわゆる閉ループの伝達関数である。規準血圧 P_c と動脈圧の違い (定常偏差) は $P_c / (1 + H)$ となる。従って、開ループの伝達関数のゲインが高ければ

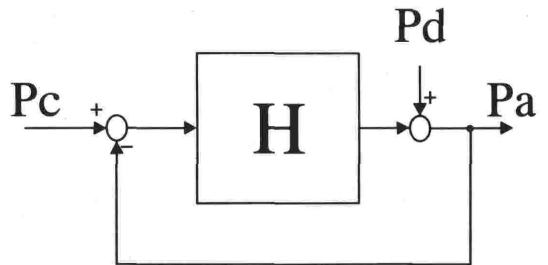


図 8 Block diagram of baroreflex system. P_c : reference pressure, P_d : pressure disturbance, P_a : arterial pressure, H: transfer function.

高い程、閉ループの伝達関数のゲインは1に近づいていく。同時に圧制御の定常偏差も小さくなる。諸家の報告によれば圧反射の開ループゲインは1-4前後である。開ループゲインが1では閉ループゲインは0.5、定常偏差は規準血圧の50%となる。開ループゲインが4であれば閉ループゲインは0.8となる。この時の定常偏差は規準血圧の20%になる。

外乱に対する閉ループの圧変動も式(1)の第2項から推定できる。外乱による圧変動は $1/(1+H)$ に減少することを示している。即ち十分に開ループゲインが大きいと第2項目は限りなくゼロに近づき、動脈圧は外乱の影響を受け難くなる。開ループゲインが1では外乱による圧変動は $1/2$ に減少する。開ループゲインが4では $1/5$ に減少する。従って、原理的には開ループゲインが高ければ高いほど圧制御の定常偏差も外乱に対する圧変動も小さくなることになる。

これらの圧反射の閉ループの性質は、開ループ伝達関数の低周波域のゲインにのみ注目して論議した。しかしながら、制御系が実際に動作するためには安定性の評価が必要である。制御系の安定性はその開ループ伝達関数のゲインと位相関係で決まる。ゲインが1になる周波数における位相が180度未満の遅れに留まっていれば、閉ループは安定に動作する。あるいは位相が180度遅れる周波数におけるゲインが1未満であればその閉ループ系は安定に動作する。今回の開ループの伝達関数から系の安定度を評価した。その結果、この制御系では動特性を変化させずにゲインを2.5以上に上げると不安定になることが示される。従って、頸動脈洞圧反射の閉ループの安定性はそれ単独では必ずしも高くないことになる。しかしながら、実際の圧反射には迷走神経系も大きく関与しており、その応答は交感神経系よりも速いことが知られている。迷走神経系の関与で高周波数域の位相特性が改善すれば、交感神経単独より安定した圧制御ができることになる。迷走神経系が定量的にどの程度開ループ特性に影響を与えるか、今後の検討が期待される。

圧反射はどの程度外乱による動脈圧の変動を抑制するか

これまでの解析は圧制御系の開ループ特性に注

目し、制御系としての性質を議論してきた。それでは実際に圧反射はどの程度外乱による圧変動を抑制するのであろうか。このような圧制御系の能力を評価するため次の実験を行なった(12)。

成犬を麻酔し迷走神経を切断した。両側の頸動脈洞を剝離しシリコンチューブを挿入した。シリコンチューブの他端は動脈に挿入した。このシリコンチューブをクランプすることで、圧反射を開ループとすることができる。静脈に太いカニューラを挿入し、そのカニューラの他方をサーボポンプに接続した。血液量はこのサーボポンプを用い2進値の白色雑音を命令信号とし不規則に変動させた。実際の血液量の変動範囲は ± 20 mlであった。

図9に血液量の変化に対する動脈圧の変動を示す。閉ループでは血液量が増えると一過性に血圧が上昇するが直ちに前値に向かって低下する傾向を示す(図9上)。血液量が減少すると血圧は一過性に下がり直ちにある値までは回復してくる。一方、開ループでは血液量の増加にともない血圧も上昇し前値に戻る傾向はない(図9下)。血液量の減少に対して血圧は低下し回復する兆を示さない。圧反射が圧の安定化に貢献していることは明白である。

圧反射による動脈圧の安定化作用を定量化するため、血液量の変動を入力、動脈圧を出力とみなし両者間の伝達関数を算出した。図10左に閉ループの伝達関数、右に開ループの伝達関数を示す。閉ループでは低周波数域のゲインは低くおよそ 0.17 mmHg/mlであり、 0.02 Hzあたりまではほぼ一定の値である。それ以上の周波数ではゲインは急激に高くなり、 0.6 Hz付近では 0.6 mmHg/mlに達する。位相は基本的には同相であり、血液量の増加にともない血圧も増加することを示している。一方、図10右は開ループにおける動脈圧の血液量の変動に対する応答を示す。ゲインは低周波数域から 0.6 Hz付近まではほぼ一定で、およそ 0.6 mmHg/mlである。高周波数域においては両者の間に有意な差を認めない。従って圧反射が作動する周波数帯域は 0.02 Hz以下ということになる。圧反射はこの周波数帯域において血圧変動を $1/3 - 1/4$ に減少させている。実測の開ループ伝達関数のゲインは 0.02 Hz以上で急激に低下することから、閉ループの圧反射が有効であるのは 0.02 Hz以下である。従って、ここで得られた閉

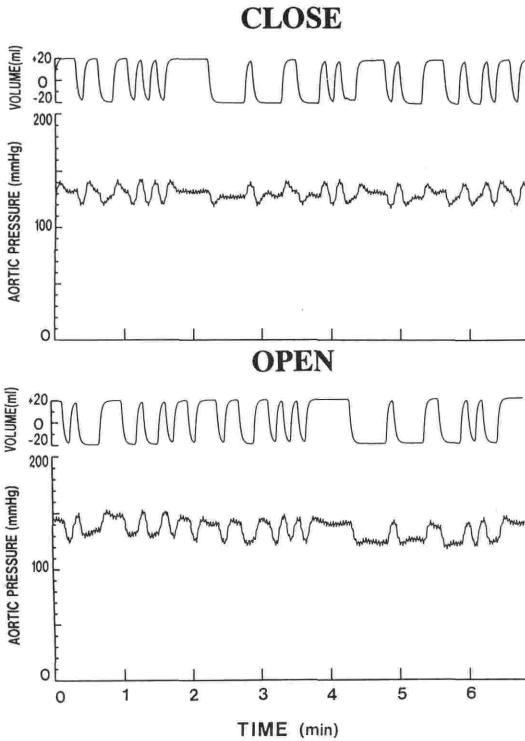


図 9 Changes in arterial pressure in response to changes in blood volume. Close: with baroreflex, Open: without baroreflex (12).

ループの特性は開ループ特性から推定されたものに一致する。動脈圧の変動が $1/3 - 1/4$ に抑えられていることから、低周波数域での伝達関数の開ループゲインは 2-3 前後であったものと思われる。

実際の生体における圧調節は迷走神経やその他の体液性の因子も関与しており極めて複雑である。健全な状態ではこれらの諸因子の働きにより圧反射のゲインはさらに高く、位相の遅れも少ないことが予想される。従って、健全な状態では本研究で実験的に示された以上に圧反射は強力に動脈圧の安定化に貢献している可能性が考えられる。

結 語

本稿では解析対象を単純にするために、麻酔し迷走神経を切除した動物を用いた実験結果を報告した。しかしながら生理的な状態では明らかに迷走神経も関与しており、その他の液性因子の関与もある。従って、真に圧制御系の特徴を理解するためには、より生理的な状態での実験が不可欠である。幸い本稿で紹介した白色雑音を入力に用いた伝達関数法は、複数入力で複数出力を持つシステムを一入力一出力のシステムと全く同様に解析

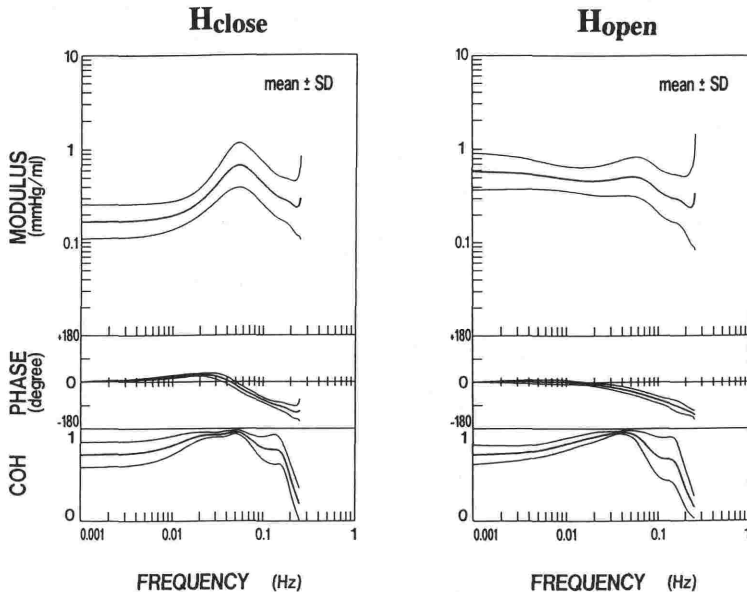


図 10 Transfer function from blood volume to aortic pressure. Hclose: with baroreflex, Hopen: without baroreflex (12).

できる。一旦系統的に伝達関数が評価されると、制御理論に基づきより深い解釈や生理的な意味付けが可能である。循環制御系をより正確に評価することは各種の循環器疾患の病態を理解する上で極めて重要である。この目的のために、制御工学、システム工学あるいはシステム同定工学は極めて強力な手段であり、今後の益々の応用が期待される。

参考文献

- 1) Sagawa K. Baroreflex control of systemic arterial pressure and vascular bed. In: Handbook of Physiology. The Cardiovascular System. Peripheral Circulation and Organ Blood Flow. Bethesda, MD: Am Physiol Soc 1983, sect 2, vol III, pt. 2, chapt 14, p. 455-496
- 2) Brown A. Receptors under pressure. An update on baroreceptors. *Circ Res* 46 : 1-10, 1980
- 3) Burke SL, Dorward PK, Korner P. Rapid resetting of rabbit aortic baroreceptors and heart rate responses by directional changes in blood pressure. *J Physiol Lond* 378 : 391-402, 1986
- 4) Franz GN. Nonlinear rate sensitivity of the carotid sinus reflex as a consequence of static and dynamic nonlinearities in baroreceptor. *Ann NY Acad Sci* 811-824, 1969
- 5) Sugimachi M, Imaizumi T, Sunagawa K, et al. A new method to identify dynamic transduction properties of aortic baroreceptors. *Am J Physiol* 258 (Heart Circ Physiol 27): H887-H895, 1990
- 6) Bendat JS, Piersol AG. Random data: Analysis and measurement procedure. New York: Wiley-Interscience, 1971
- 7) Marmarelis PZ, Marmarelis VZ. Analysis of physiological systems: The white noise approach. New York: Plenum, 1978
- 8) Soederstroem T, Stoica P. System identification. New York: Prentice Hall International, 1989
- 9) Johansson R. System modeling and identification. New York: Prentice Hall International, 1993
- 10) Alexander J Jr, Kubota T, Itaya R, et al. Identification of the nonlinear subsystem of carotid sinus baroreflex (abstract). *Med Biol Eng Comput* 29 (suppl 2): 682, 1991
- 11) Kubota T, Alexander J Jr, Itaya R, et al. Dynamic effects of carotid sinus baroreflex on ventriculoarterial coupling studied in anesthetized dogs. *Circ Res* 70 : 1044-1053, 1992
- 12) Kubota T, Chishaki H, Yoshida T, et al. How to encode arterial pressure into carotid sinus nerve to invoke natural baroreflex. *Am J Physiol* 263 (Heart Circ Physiol 32): H307-H313, 1992