

循環器疾患とカオス

大坂元久*

ここ数年間『複雑系』が科学の分野ではトピックスで、いわゆる話題を提供し続けている。『複雑系』とはあるものを観察して一見予測不能のゆらぎの挙動を示していてもその挙動は数式で記述可能なものをさす。しかし、この数式は必ずしも簡単に解けるとは限らない。すでに100年前に数学者 Poincare が『複雑系』の近代的非線形理論の礎を築いていたが、応用までは到底いたらなかった。それを可能にしたのはこの10年間のコンピュータの革新的進歩である。スーパーコンピュータに頼らなくても手軽に高速パソコンで計算が可能になって爆発的に多分野に応用され、成果をもたらしてきている。

そこで、医学の領域ではどのように応用されているのかを私自身の研究から述べてみたい。心拍数の変動、すなわち心拍変動を『窓』として循環調節の全体像を覗き込んでみることにする。正常者の心拍は常に一定というわけではなく1拍毎にたえずゆらいでいる。これは当たり前のことのようであるが、ただ変動していることが重要なのではない。ある範囲内で心拍がたえず変動しているところに深い意義がある。すなわち、恒常性を維持しようとしてフィードバックがペースメーカーである洞結節に作用し、心拍変動がカオスになっていると想像されるからである。カオスとは一見無秩序のように見えるが、その変化は制御されたものである。瞬間的心拍数は心電図 RR 間隔の逆数として定義されるが、この RR 間隔は交感・副交感神経活動、血圧、末梢血管抵抗、心拍出量などによって逐次決定される多変量関数として捉えることができる。この関数の独立変数がいくつかというのは異論のあるところであるが、Babloyantz

らや筆者の報告では6個である¹⁾。そうすると瞬間的心拍数の計測は本来目にも見ることのできない6次元空間の軌道(アトラクタ)を1次元上で観測しているにすぎないことになる。この結果は心電図の RR 間隔の時系列データだけから導きだしたものである。いっけん荒唐無稽のようであるがこの計算は非線形理論の成果に裏打ちされて実行されている。従来であれば生理学的に様々な実験を積み重ねたうえで心拍のコントロール系の解明を進めてきたが、昨今の非線形理論はまったく別の観点からそのコントロール系の構造解明に迫れるところが強みであると同時に驚異である。

心拍変動の臨床的意義は交感・副交感神経活動のある程度定量化できるところにあるが、これには最近活発な反論がある。この混乱は心拍のコントロール系を従来の線形理論の枠のなかに想定したことによるのであって、非線形解析ではこれが妥当であることを相互情報量という指標を用いて報告した²⁾。

さらに、カオスといえばフラクタル、すなわち相似構造は $1/f$ ゆらぎに通じる概念である。心拍変動に $1/f$ ゆらぎがみられ、この傾きが心筋梗塞後の予後の指標になるといわれている。また、カオスを示す時系列は多様な周期成分を含んでいるが、2つの周期はカオスの前兆といわれ、その点からも T wave alternans は興味深い現象である。しかも、最近では心室細動がランダムな現象ではなくカオスの可能性を探る段階にきている。

自律神経活動は心拍のコントロール系の主要な決定因子であるが、この変化が心室頻拍・細動の発生に関与するという症例があり報告した³⁾。これなどは心拍変動のアトラクタを想像したとき、アトラクタの遷移としてとらえたほうが考えやすいのではと考える。たまたまあるアトラクタに

*日本医科大学老人病研究所・情報科学センター

なった場合を『病態』とよんでいると考えられるのである。これは近年 Mackey, Glass らによって提唱されている『力学的疾病』の概念による考え方である。これは正常な系と病的な系という2分法を脱却して、ある系が正常な系と病的な系の間を移行しようという考え方である。これも非線形理論に端を発している。

遺伝子レベルの異常が心拍変動に及ぶ例を心臓特異的Gs-alpha過剰発現マウス (transgenic mouse) を用いて筆者らは初めて報告したが⁴⁾, DNAの塩基配列の解析にも非線形理論が応用されて盛んに研究され始めている。DNAの塩基配列に一見無駄とも見える繰り返し構造, すなわちフラクタル性が近年注目されている。筆者らはこれに関するモデルを考案し, 進化上DNAの組み替えがフラクタル性の成因のひとつであることを示唆した⁵⁾。近年Liらは非線形モデルによって1/fゆらぎを示すDNAは進化の途上で伸張するときに変異が主役であることを提唱してきたが, 著者らのモデルは従来分子生物学的に主役と想定されていた組み替えが1/fゆらぎの成因であることを示した。すなわち, 心拍変動同様に循環調節のおおもとであるDNAにも1/fゆらぎがある。将来的にどう決着するか未定であるが, ゆらぎ解析は分子生物学に門外漢であるものにもその探索

手段を提供している。これはゆらぎ解析がやはり複雑性を解明するひとつの武器になっていることを示唆している。

なお, 講演内容の概要は国際高等研究所から電子出版されているので, 興味のある方はそちらを見ると参考になるだろう。

国際高等研究所のホームページ (<http://www.iiias.or.jp>) の学術出版>文献一覧>複雑系の秩序と構造>大坂元久>生命現象のゆらぎ

文 献

- 1) Osaka M, Saitoh H, Atarashi H, et al : Correlation dimension of heart rate variability: a new index of human autonomic function. *Front Med Biol Eng* 5 : 289-300, 1993
- 2) Osaka M, Yambe T, Saitoh H, et al : Mutual information discloses relationship between hemodynamic variables in artificial heart-implanted dogs. *Am J Physiol* 275 : H 1419-1433, 1998
- 3) Osaka M, Saitoh H, Sasabe N, et al : Changes in autonomic activity preceding onset of nonsustained ventricular tachycardia. *Annal Noninv Electrocardiol* 1 : 3-11, 1996
- 4) Uechi M, Asai K, Osaka M, et al : Depressed heart rate variability and arterial baroreflex in conscious transgenic mice with overexpression of cardiac G_{sα}. *Circ Res* 82 : 416-423, 1998
- 5) Osaka M, Gohara K, Ishii S, et al : Symbolic Strings and spatial 1/f spectra. *Physica D* 125 : 142-154, 1999