

動脈圧反射中枢弓の静特性及び動特性の一元的モデル化

川田 徹*, 上村和紀*, 宮本忠吉**
杉町 勝*, 砂川賢二*

要 旨

動脈圧反射は圧受容器入力から遠心性交感神経活動 (SNA) までの中枢弓と, SNA から体血圧までの末梢弓に分けて記述できる。これまでの研究で中枢弓の動特性は微分的な線形フィルター, 静特性はS字状の非線形入出力関係で近似できることが知られている。本研究では動脈圧反射中枢弓の伝達関数が入力振幅によってどのように変化するかを調べることにより, 中枢弓をモデル化するのに適した微分特性とS字状非線形特性の並びを決定した。麻酔下のウサギにおいて2値白色雑音を頸動脈洞圧受容器に入力し, SNA を出力とする伝達関数を計算したところ, 入力振幅の増大によって伝達関数のゲインが低下すると同時に微分特性も減弱した。伝達関数のこのような入力振幅依存性は, 微分要素の前にS字状非線形要素を配置したモデルよりも, 微分要素の後にS字状非線形要素を配置したモデルの特性に一致した。静特性及び動特性を含む中枢弓のモデルを利用して, ステップ状の圧変化に対する閉ループ血圧応答をシミュレーションしたところ, S字状非線形特性の存在は, 血圧応答の安定化に役立つことが分かった。

緒 言

動脈圧反射は血圧調節を担う最も重要な負帰還系である。交感神経性の動脈圧反射は, 血圧入力から遠心性交感神経活動 (SNA) までの中枢弓と, SNA から体血圧 (AP) までの末梢弓に分けて記

述できる。中枢性の動脈圧反射失調は重篤な起立性低血圧などを来し, 日常生活を大きく制限する。近年の医工学の進歩とともに, 障害された血管運動中枢の機能を人工的に代行することで, 動脈圧反射機能を再建するバイオニック医学が現実味を帯びてきた^{1,2)}。動脈圧反射中枢弓の伝達特性を同定し, その生理的意義を解明することは, バイオニック圧反射システムの合理的な設計に役立つと考えられる。

これまでに静特性及び動特性の観点から動脈圧反射中枢弓の機能が同定されている。静特性は広い動作範囲で入力圧を変化させたときのSNAの定常応答から得られる入出力関係である。動脈圧反射中枢弓の静特性は, 入力圧の上昇に対してSNAがS字曲線状に低下する非線形特性を示す³⁻⁵⁾。一方, 動特性は入力圧の変化に対するSNAの応答の過渡的変化を定量化したものである。動脈圧反射中枢弓の動特性は, 圧受容器への入力周波数が高くなるにつれて, SNAの応答が大きくなる微分特性を示す^{5,6)}。これらの静特性と動特性は動脈圧反射を記述するのに欠かすことのできない要素であるが, これまでに両者を組み合わせて動脈圧反射中枢弓を一元的にモデル化する研究はない。

動脈圧反射中枢弓の静特性と動特性を最も簡単に組み合わせるには, ①S字状非線形要素-微分要素の並びで表現されるモデル (Static Nonlinear-Dynamic Linear モデル; 図1A), ②微分要素-S字状非線形要素の並びで表現されるモデル (Dynamic Linear-Static Nonlinear モデル; 図2A) が考えられる。Static Nonlinear-Dynamic Linear モデルでは2値白色雑音の入力振幅を増大させた場合, 中枢弓の伝達関数は下方に平行移動する (図

*国立循環器病センター研究所循環動態機能部

**日本宇宙フォーラム

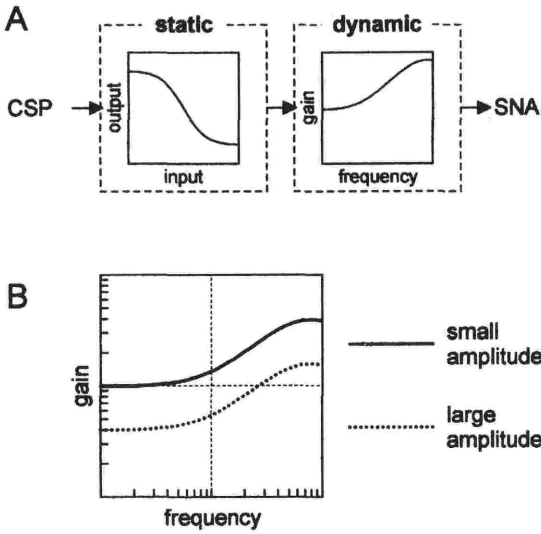


図1 動脈圧反射中枢弓の Static Nonlinear-Dynamic Linear モデル (A) 及びその伝達関数の入力振幅依存性 (B)

1 B). 言い換えると, 入力振幅を増大させても微分特性の程度は変化しない. これに対して, Dynamic Linear-Static Nonlinear モデルでは 2 値白色雑音の入力振幅を増大させた場合, 中枢弓の伝達関数において, 低周波数領域に比べて高周波数領域でのゲインの低下が著しい (図 2 B). すなわち, 入力振幅を増大させると微分特性の程度が減弱する. これは S 字状非線形要素の前に存在する微分要素によって, 2 値白色雑音の高周波数成分が増強され, 高周波数領域での中枢信号処理が飽和しやすくなるからである. 本研究の目的は動脈圧反射中枢弓の伝達特性の入力振幅依存性を調べることによって, Static Nonlinear-Dynamic Linear モデル, Dynamic Linear-Static Nonlinear モデルのいずれが動脈圧反射の中枢弓を一元的に記述するのに適しているかを決定することである.

方 法

日本生理学会による「生理学領域における動物実験に関する基本的指針」に従って, 日本白ウサギ 9 羽を用いて実験を実施した. α クロラロース (80 mg/kg) + ウレタン (500 mg/kg) 麻酔を施し, 人工呼吸を行った. 両側の外頸動脈, 内頸動脈, 後頭動脈を結紮し, 総頸動脈からカテーテルを挿入することで頸動脈洞を体循環から分離し

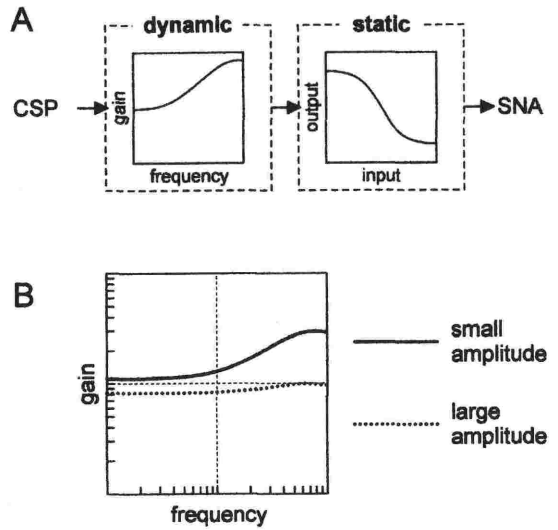


図2 動脈圧反射中枢弓の Dynamic Linear-Static Nonlinear モデル (A) 及びその伝達関数の入力振幅依存性 (B)

た. 頸動脈洞圧受容器にかかる内圧 (CSP) はサーボポンプで自在に制御できるようにした. 両側の迷走神経及び大動脈減圧神経を除神経し, 心肺領域及び大動脈弓領域からの圧受容器反射の影響を除外した. 開胸下に左心臓交感神経を剖出し SNA を記録した. AP は右大腿動脈から挿入したカテーテル先端血圧計で測定した.

CSP をサーボ制御で AP に一致させ, 通常に達したときの平均 AP を頸動脈洞圧反射の動作点血圧とした. 動作点血圧を中心として 500 ms 毎に CSP を 2 値白色雑音に従って変化させ, SNA 及び AP の応答を記録した. 2 値白色雑音の振幅を小振幅 ($P_{small} = 5 \text{ mmHg}$) または大振幅 ($P_{large} = 40 \text{ mmHg}$) としたときの 10 分間のデータを 200 Hz でアナログ-デジタル変換して記録した.

2 値白色雑音入力に対する中枢弓の伝達関数を次の手順で計算した. CSP と SNA を 10 Hz で再サンプリングし, 50% ずつオーバーラップさせた 8 個のセグメントに分割した. 各セグメント内で直線トレンドを除去し, Hanning 窓関数を適用した後, 高速フーリエ変換を行い, 次の式から伝達関数を計算した⁷⁾.

$$H(f) = \frac{S_{SNA-CSP}(f)}{S_{CSP-CSP}(f)}$$

SCSP・CSP(f)はCSPの自己パワースペクトル, SSNA・CSP(f)はCSPとSNAの相互パワースペクトルの8セグメントの集合平均である. f は周波数を示す. $H(f)$ は複素数であり, その絶対値と位相を次の式から計算した.

$$Gain(f) = \sqrt{H_{real}(f)^2 + H_{imag}(f)^2}$$

$$Phase(f) = \tan^{-1} \frac{H_{imag}(f)}{H_{real}(f)}$$

$H_{real}(f)$ は伝達関数の実数部, $H_{imag}(f)$ は伝達関数の虚数部である. また, 入出力信号間の線形性の度合いを示すコヒーレンスを次の式から計算した⁷⁾.

$$Coh(f) = \frac{|S_{SNA-CSP}(f)|^2}{S_{CSP-CSP}(f) \cdot S_{SNA-SNA}(f)}$$

SSNA・SNA(f)はSNAの自己パワースペクトルの8セグメントの集合平均である.

0.01 Hzにおける伝達関数のゲイン ($G_{0.01}$) 及び0.03 Hzから0.3 Hzの間のゲイン線図の傾き (G_{slope}) を動物ごとに計算し, P_{small} と P_{large} 条件での差を paired-t 検定した⁸⁾. もし, 動脈圧反射中枢弓が Static Nonlinear-Dynamic Linear モデルで近似できるなら, P_{large} 条件において $G_{0.01}$ が低下するものの, G_{slope} は変化しないことが期待される. もし, 動脈圧反射の中枢弓が Dynamic Linear-Static Nonlinear モデルで近似できるなら, P_{large} 条件において $G_{0.01}$ が低下すると同時に G_{slope} も低下することが期待される.

結 果

P_{small} 及び P_{large} 条件における実験記録の一例を図3 Aに示す. CSPが上昇するとSNAは低下し, CSPが低下するとSNAは上昇するが, 2値白色雑音のランダムな性質のために入出力関係は直感的には分かりにくい. P_{small} と P_{large} 条件では入力振幅に8倍の差があるが, SNAの変動は入力振幅に比例した増大を見せず, 大振幅入力によって動脈圧反射の中枢信号処理が飽和していることを示している. 図3 Bは P_{small} 及び P_{large} 条件で求めた中枢弓の伝達関数である. ゲイン線図(図3 B上段)は周波数とゲインの関係を両対数軸に描画したものである. ゲイン線図は入力周波

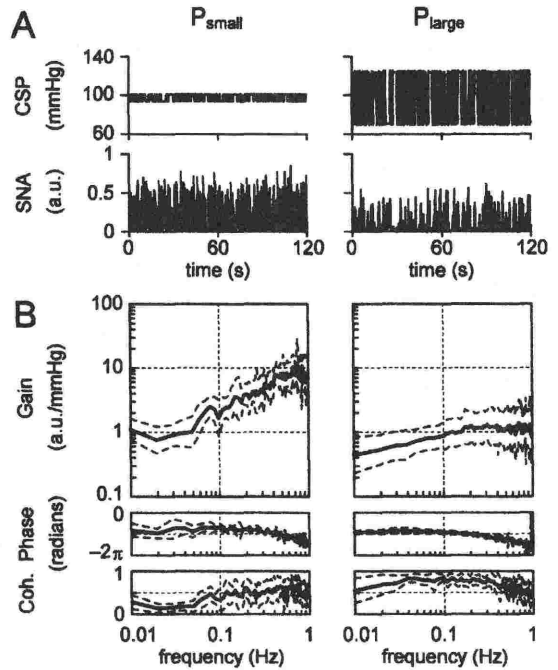


図3 頸動脈洞内圧(CSP)に小振幅 (P_{small}) 及び大振幅 (P_{large}) の2値白色雑音を入力したときの交感神経活動(SNA)の応答の一例(A)及び9羽から推定された動脈圧反射の中枢弓の伝達関数の平均±標準偏差(B).

数が高くなるにつれてゲインが増大する微分特性(右上がりの性質)を示した. この微分特性は P_{large} 条件で減弱した. 位相線図(図3 B中段)は周波数と位相の関係を片対数軸に描画したものである. 位相は動脈圧反射中枢弓における負帰還の性質を反映して, 低周波数領域で $-\pi$ ラジアンに近づいている. コヒーレンス(図3 B下段)は入出力間の線形性を片対数軸に描画したものである. P_{small} に比べて P_{large} 条件でのコヒーレンスが高値を示した.

図4 Aは図3 Bに示した中枢弓のゲイン線図の平均値を重ね書きしたものである. P_{large} 条件によるゲインの低下は0.01 Hzに比べて0.5~1 Hzで著しい. 図4 Bは $G_{0.01}$ の変化を示したものである. $G_{0.01}$ は入力振幅の増大によって有意に低下した. 図4 Cは G_{slope} の変化を示したものである. G_{slope} は入力振幅の増大によって有意に低下した.

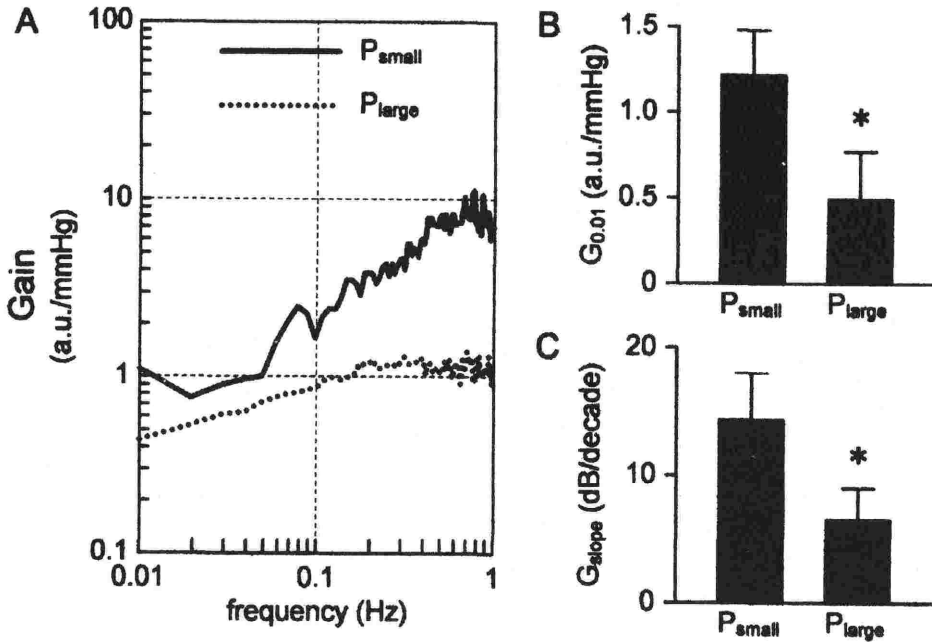


図4 小振幅 (P_{small}) 及び大振幅 (P_{large}) の2値白色雑音を用いて推定した動脈圧反射中枢弓のゲイン線図の平均値(A)及び $G_{0.01}$ (B)と G_{slope} (C)の比較

考 察

動脈圧反射の中枢弓をモデル化するには、S字状非線形特性と微分特性を組み込むことが欠かせない。これまでの研究では静特性の解析と動特性の解析が個別に行われてきたので、両者を組み合わせるのに必要な情報が無かった。本研究では2値白色雑音に対する応答が、Dynamic Linear-Static NonlinearモデルとStatic Nonlinear-Dynamic Linearモデルで異なること(図1, 2)を利用して、どちらのモデルが生体の中枢弓を近似するのに適切かを検討した。2値白色雑音の入力振幅を大きくすることで、中枢弓の伝達関数に見られる微分特性の程度は減弱した(図4)。このような伝達関数の変化は、Static Nonlinear-Dynamic Linearモデル(図1)よりもDynamic Linear-Static Nonlinearモデル(図2)の性質に一致する。したがって、静特性と動特性を最も単純に組み合わせて動脈圧反射の中枢弓をモデル化するにはDynamic Linear-Static Nonlinearモデルが適切と考えられる。

動脈圧反射の中枢弓は図3 Bに示すように、入

力周波数が高いほどゲインが大きくなる微分特性を示す。すなわち、CSPの急激な変化に対してSNAの応答はより大きくなる。このような微分特性は、SNAの変化に対する血圧応答の遅れを代償し、動脈圧反射全体の応答を高速化するのに役立つ⁶⁾。本研究における中枢弓は、圧入力から求心性神経活動までの動脈圧受容器の伝達特性及び、求心性神経活動から遠心性神経活動までの中枢信号処理を含んでいる。動脈圧受容器における伝達特性は微分特性を示すが⁸⁾、中枢弓全体の微分特性を完全に説明することはできない。また、同じ圧入力に対して心臓SNAと腎臓SNAが異なった微分特性を示すことから⁵⁾、微分特性の一部は中枢信号処理で生じると考えられる。

動脈圧反射の定常ゲインをGとしたとき、動脈圧に対する外乱は定常状態において $1/(1+G)$ に圧縮される⁹⁾。したがって、ゲインが大きいほど外乱の圧縮率は高まり、血圧はより安定化するように見える。しかしながら、血圧応答が外乱に対して安定化するかどうかは単にゲインの値だけでは決まらず、血圧応答の動特性が決定要因となる。実際、動脈圧反射の中枢弓を線形な動特性だけで

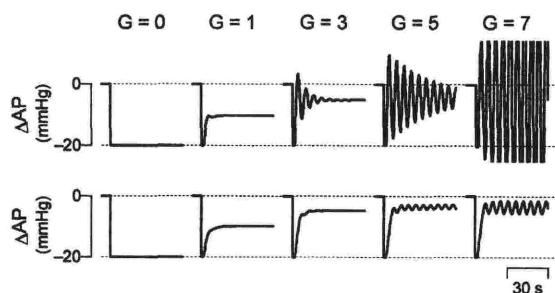


図5 動脈圧反射ゲイン (G) を変えたときの外乱に対する血圧応答のシミュレーション。上段は動脈圧反射中枢弓を線形要素だけでモデル化したとき、下段は非線形要素を含めてモデル化したときの結果を示す。

モデル化すると、ゲインを増大したときに、外乱に対する血圧の過渡応答が不安定になり、血圧は安定化するどころか不安定振動（発散）を始める（図5上段）。中枢弓の非線形特性を加味すると、このような不安定振動は起こらず、安定な振動が生じる（図5下段）。血圧調節における非線形要素の重要性はこれまでも報告されているが¹⁰⁾、非線形要素をどこに配置するかは根拠は無かった。本研究の結果、S字状非線形要素を微分要素の後に配置するほうが、生体の動脈圧反射中枢弓をモデル化する上でより適していることが判明した。

入出力間の線形性の度合いはコヒーレンスで表される。一般に入力振幅が小さければ、どのようなシステムも線形とみなせるので (piecewise linearity), 入力振幅が小さいほうがコヒーレンスが大きくなるのが期待される。しかしながら、実際には P_{small} よりも P_{large} 条件においてコヒーレンスが大きかった (図3B)。これは、コヒーレンスの低下する要因として、システムの非線形応答以外にも入力と関連しないノイズ成分の影響があるからと考えられる。つまり、SNAには圧入力と無関係な中枢性ノイズが存在する。入力振幅が小さいほど圧入力に依存したSNAの変動は小さくなるので、中枢性ノイズの存在下では結果的に信号対ノイズ比が低下し、コヒーレンスが低下するものと考えられる。

結 論

2値白色雑音の入力振幅を大きくすることで、中枢弓の伝達関数に見られる微分特性の程度は減弱した (図4)。したがって、静特性と動特性を最も単純に組み合わせる動脈圧反射の中枢弓をモデル化するには Dynamic Linear-Static Nonlinear モデルが適切である。このようなモデル化は図5に示すような種々の条件下における動脈圧反射の理解や、合理的なバイオニック圧反射システムの設計に役立つと考えられる。

文 献

- 1) Sato T, Kawada T, Shishido T, et al : Novel therapeutic strategy against central baroreflex failure: a bionic baroreflex system. *Circulation* 100 : 299-304, 1999
- 2) Sato T, Kawada T, Sugimachi M, et al : Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rat with baroreflex failure. *Circulation* 106 : 730-734, 2002
- 3) Mohrman DE, and Heller LJ. *Cardiovascular Physiology* (4th ed.). New York: McGraw-Hill, 1997, pp. 151-173
- 4) Sato T, Kawada T, Inagaki M, et al : New analytic framework for understanding sympathetic baroreflex control of arterial pressure. *Am J Physiol* 276 : H2251-H2261, 1999
- 5) Kawada T, Shishido T, Inagaki M, et al : Differential dynamic baroreflex regulation of cardiac and renal sympathetic nerve activities. *Am J Physiol* 280 : H1581-H1590, 2001
- 6) Ikeda Y, Kawada T, Sugimachi M, et al : Neural arc of baroreflex optimizes dynamic pressure regulation in achieving both stability and quickness. *Am J Physiol* 271 : H882-H890, 1996
- 7) Marmarelis PZ, Marmarelis VZ : *Analysis of Physiological Systems. The white noise method in system identification.* New York: Plenum, 1978, pp. 131-221.
- 8) Sato T, Kawada T, Shishido T, et al : Dynamic transduction properties of in situ baroreceptors of rabbit aortic depressor nerve. *Am J Physiol* 274 : H358-H365, 1998
- 9) 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 3 : 453-496, 1983
- 10) Ringwood JV, Malpas SC : Slow oscillations in blood pressure via a nonlinear feedback model. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 280 : R1105-R1115, 2001

A Model of the Baroreflex Neural Arc Integrating Static and Dynamic Characteristics

Toru Kawada*, Kazunori Uemura*, Tadayoshi Miyamoto**, Masaru Sugimachi*, Kenji Sunagawa*

*Department of Cardiovascular Dynamics, National Cardiovascular Center Research Institute, Osaka, Japan

**Japan Space Forum, Tokyo, Japan

The arterial baroreflex may be divided into the neural arc from baroreceptor pressure input to efferent sympathetic nerve activity (SNA) and the peripheral arc from SNA to arterial pressure (AP). The dynamic and static characteristics of the neural arc approximate a linear derivative filter and a sigmoidal input-output nonlinearity, respectively. The purpose of the present study was to develop a model of the baroreflex neural arc integrating the dynamic and static characteristics in order to extend the understanding of baroreflex behavior against exogenous perturbation. In anesthetized rabbits with aortic denervation and vagotomy, we isolated carotid sinuses and estimated the apparent

transfer function from pressure input to SNA using a binary white noise signal. We examined the effects of input amplitude on the apparent transfer function. An increase in the input amplitude attenuated both dynamic gain and the extent of the derivative characteristics. The input amplitude dependency matched with the characteristics of a model consisting a derivative filter followed by a sigmoidal nonlinearity. A simulation on the closed-loop AP response using the developed model indicated that the sigmoidal nonlinearity in the baroreflex neural arc contributed to the stability of AP response.

Key words : Carotid sinus baroreflex, Sympathetic nerve activity, White noise, Transfer function, Simulation

(Circ Cont 23 : 278~283, 2002)