

統計物理的にみた心拍変動

清野 健^{***}, 大橋 恭子^{*}, 青柳 直子^{*}, 山本 義春^{***}

1 はじめに

正常洞調律をもつ心拍動の一拍毎の拍動間隔時系列を心拍変動と呼び、多くの場合、心電図RR間隔時系列が使われる。Holter心電計を用いた不整脈の臨床検査が一般的となった現在、24時間分、10万拍あまりの心拍変動は、比較的容易に入手できる生体情報であろう。この長期時系列をスペクトル解析し、特に低周波領域でのパワーが大きい方が心筋梗塞後患者の予後が良いというような報告がなされたこともあり¹⁾、近年長期心拍変動の解析が盛んに行われるようになった。

その際、恐らく最も問題となるのは、データの解釈であると思われる。すなわち、Holter心電計のデータはいわゆる自由行動 (free running) 下で取得されるが、被験者の行動様式を全て把握することは困難であり、心拍変動が病態に応じて変化したのか、それとも活動、食事などの行動要因によって変化したのかが、データを見ただけでは分からないことが多い。例えば図1(a)に示すような過渡的な平均値の変化は一過性の運動や食事などで容易に作り出すことができるが、健常者の行動を制限することによってこのような「トレンド」に由来する心拍変動を減少させ、予後不良群の結果を模擬することも可能である。

同様のことは、自律神経機能検査によく用いられている高周波 (HF; >0.15 Hz) 成分、低周波 (LF; $0.04 - 0.15$ Hz) 成分といった心拍変動の周期成分¹⁾についても言える (図1(b))。これらの成分が自律神経活動の何を表しているのかとい

う点について未だ活発な議論が存在するが、交感神経・副交感神経系の活動と何らかの関係があることは多くの研究者が認めており、ならば病態のみならず行動要因の影響も受けるであろう。つまり、自由行動下で測定された心拍変動データを解釈するためには、そこから導出された指標がどのような生理学的意味を持つかという点はもちろん重要なのだが、それ以前に行動要因の影響を受けにくい指標を導出することも重要なのである。

本稿では、行動に起因するいわば外因的な心拍変動をトレンドとして取り除き (detrending), 残ったゆらぎの統計的性質を統計物理学の観点から探っていく。以後で述べる長期心拍変動のフラクタル性は、観測する時間スケールの粗視化に伴ってみられる統計法則である。「粗視化」は統計物理学の基本的な考え方であり、複雑な現象から粗視化によって簡明な法則を抜き出すことができる。ここでは、そのような考え方に基づく解析法を紹介するとともに、導出されたいくつかの指標が多分に行動とは独立であること、さらに未だ現象論的ではあるものの、それらが交感神経・副交感神経系の心臓支配の様相を選択的に反映しうることについて触れる。

2 フラクショナルブラウン運動と DFA

2.1 生理学的 Detrending

心拍変動時系列は周波数 f の小さい領域、すなわち長周期領域で $1/f^\beta$ 型のパワースペクトルを持ち、健常者のスケーリング指数 β は 1 に近い値をとることが知られている。不規則変動のパワースペクトルが $1/f^\beta$ に比例するということは、時系列にフラクタル性があることを意味している。不規則時系列のフラクタル性を特徴づける不変量がスケーリング指数であり、観測する時間の尺度

* 東京大学大学院・教育学研究科・身体教育学講座

** 日本学術振興会

*** 科学技術振興事業団

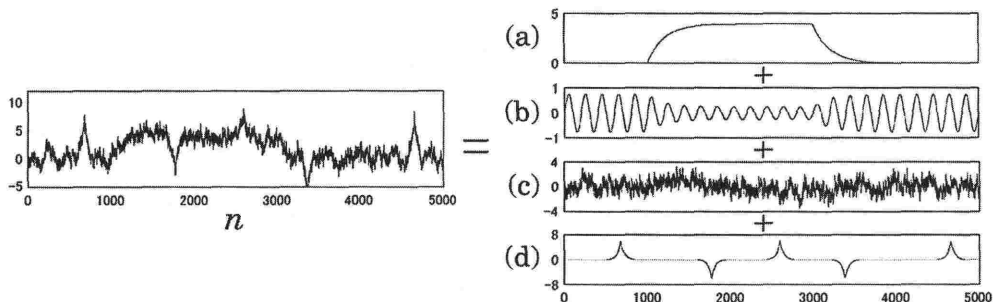


図1 心拍変動成分の分解

(a) 一次元連続力学系. (b) 二次元連続力学系. (c) フラクショナルガウシアンノイズ (fractional Gaussian noise). (d) 局所singularity.

を徐々に変化させた際、変動の大きさがどのように成長していくかを調べるにより得られる。スペクトル解析では、対数周波数-対数パワースペクトルプロットの傾きが $-\beta$ にあたる。それでは、心拍変動のフラクタル成分の大きさおよびスケーリング指数 β は、どの程度行動要因の影響を受けるのだろうか？

最近 Aoyagi ら²⁾は、この問題に生理学的観点からアプローチを行った。彼女らは、約27時間の健常人心拍変動を時間生物学の分野で用いられるコンスタント・ルーチンと呼ばれる実験条件の下で取得し、同じ被験者について自由行動下で得られた心拍変動のパワースペクトルと比較した。コンスタント・ルーチンでは、被験者は27時間長座位、覚醒状態に置かれ、食事も2時間毎に少しずつ摂取するという方策が採られる。すなわち、体動、姿勢変化、睡眠-覚醒、食事といった心拍変動に影響を与える行動要因を最小限に抑えた状態で測定を行い、自由行動下でこれら全ての要因が含まれるデータと比較したのである。

僅かではあるが規則的な食事の影響を除去するために粗視化スペクトル法³⁾を用いて周期的成分を除去したパワースペクトルの両対数表示を見ると(図2)、自由行動下のスペクトルがほぼ全ての領域でスケーリングされている(直線的である)のに対して、コンスタント・ルーチンでは約1時間より長周期の成分についてはパワーが大きく減少しており、この周波数帯域における心拍変動は行動要因の影響を強く受けるということが分かる(体温のサーカディアン・リズムと共変する成分を除去したデータ下側のプロットでも同様な

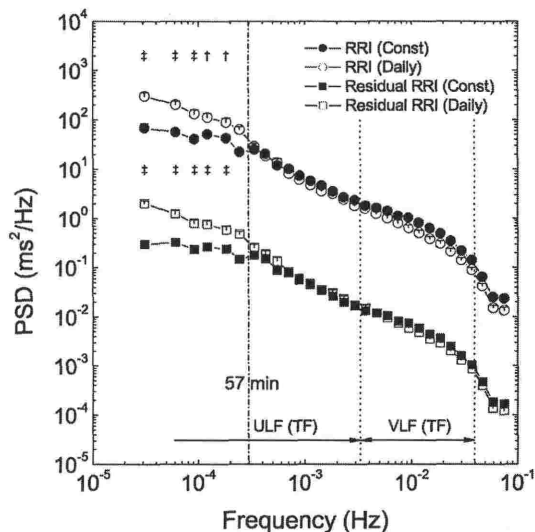


図2 コンスタント・ルーチンと自由行動下における心拍変動のパワースペクトル密度(群平均±標準偏差)

下側のプロットは体温のサーカディアン・リズムと共変する成分を除去した結果(2桁下方に平行移動)。破線で区切られた周波数領域(VLF(TF), ULF(TF))の定義は、文献¹⁾による。一点鎖線で示された周波数以下で、実験条件の違いによる有意差があった(†; $P < 0.05$, ‡; $P < 0.01$)。

結果が得られた)。注目すべきは、その上の周波数帯域、すなわち周期25秒~約1時間の帯域では、両条件での心拍変動のパワーおよびスケーリング指数 β に差が見られず、この帯域-ここでは文献¹⁾と異なり新たに Very Low-Frequency (VLF) と呼ぼう-におけるフラクタル性は、多分に行動要因と独立な内因的メカニズムによることが示唆された。

VLF 帯域における内因性メカニズムとは何か

という点については、以下でも述べて行くとおりに現時点では簡潔な説明が出来ないのだが、この帯域に含まれる周波数帯域で心拍変動のフラクタル性を調べた研究によれば、atropineで副交感神経系の影響を遮断すると β が上昇すること⁴⁾、propranololで交感神経系の影響を遮断してもスケール指数は変化しないこと⁵⁾、副交感神経系活動が優位であるとされる睡眠中に β が低下すること^{6,7)}、加齢に伴って β が上昇すること^{8,9)}、などが知られている。これらを総合すると、副交感神経活動の関与が示唆される。

2.2 Detrended Fluctuation Analysis

自由行動下における行動の影響は、心拍変動の比較的ゆるやかで過渡的な変化(トレンド)として観測されると考えられる。スペクトル解析では、時系列に含まれるトレンドの影響でフラクタル性に由来しない誤ったスケール指数 β が得られることがあり、 β の解釈には注意が必要である。前節は実際に行動を制限する「生理学的 detrending」であったが、ここでは、トレンド成分を数学的に取り除くことで自由行動下での内因性ゆらぎを解析する detrended fluctuation analysis (DFA) を紹介する。DFAは、Pengら¹⁰⁾によって提案された解析法であり、心拍変動の解析においても有用性が知られている。

DFAは、フラクタルゆらぎのモデルであるフラクショナルブラウン運動の理論を応用したものである。フラクショナルブラウン運動の時系列 $\{B(t)\}$ は、次のような関係式を満たす：

$$B(t_0 + \lambda t) - B(t_0) \simeq \lambda^H \{B(t_0 + t) - B(t_0)\} \quad (1)$$

(\simeq は分布の一致を意味する)。フラクショナルブラウン運動のフラクタル性はHurst指数 H により特徴づけられる。(1)式は、時系列の一部分について時間スケールを λ 倍、変動幅のスケールを λ^H 倍に拡大したものと、拡大していない元のスケールの時系列が似た構造に見えることを表している。DFAでは、時系列(実際には積分したもの)を観測する時間幅と、それに対応する変動幅の関係から H を推定する。また、解析する時間幅毎に回帰直線(曲線)をあてはめ、その変動をトレンド成分として取り除く(図3)。そうするこ

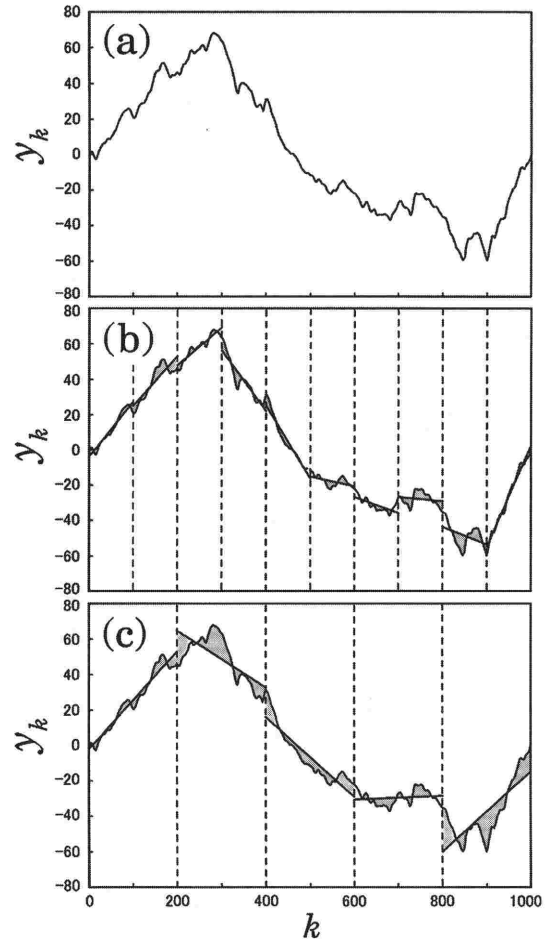


図3 (a)心電図RR間隔の積分時系列。(b, c)各部分区間における回帰直線。(b) $n = 100$ 。(c) $n = 200$ 。

とで、図1(a), (b)のような変化の影響を小さくすることができるのが特徴である。解析の手順は以下のとおり：

1. 解析する時系列 $\{x_i\}$ ($i = 1, 2, \dots, N_{\max}$)を積分する： $y_k = \sum_{i=1}^k x_i$
 2. $\{y_k\}$ を長さ n の部分区間に分ける。
 3. 各部分区間における回帰直線(曲線) \bar{y}_k を最小2乗法により求める。
 4. 与えられた n に対する2乗平均の平方根 $F(n)$ を求める： $F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [y_k - \bar{y}_k]^2}$
- ただしここでの N ($\leq N_{\max}$)は n の倍数にとる。
5. n を変化させた時の $F(n)$ を求め、 $\log n - \log F(n)$ をプロットする。

結果として、 $\log n\text{-}\log F(n)$ グラフに直線部分があれば、時系列にはフラクタル性があることになる。そしてその傾きをスケーリング指数 α とすると、 $H = \alpha - 1$ (ただし $\alpha < 1$ では $H = 0$) であり、パワースペクトルの指数 β との間には、 $\beta = 2\alpha - 1$ の関係がある。

Bunde ら⁷⁾は、DFA を使って健常人心拍変動のスケーリング指数の睡眠段階依存性を調べた。その結果、VLF 帯域に対応する時間スケールにおいて REM 睡眠中は $\alpha \approx 0.85$ であり、non-REM 睡眠中は $\alpha \approx 0.5$ であった。延髄心臓血管中枢への上位中枢の影響が少ないとされる non-REM 睡眠中は、心拍変動はいわゆる白色雑音 ($\alpha = 0.5$) の様相を呈するということである。

3 心拍変動のマルチフラクタル性

3.1 Wavelet Transform Modulus Maxima 法

心拍変動のフラクタル性をより詳細に特徴付けるためには、一つのスケーリング指数 (α , β または H) だけでは不十分であることが最近の研究により明らかになってきた^{9,11)}。(1) 式の H は、時系列全体のフラクタル性を特徴づける大域スケーリング指数であった。ある変動 $x(t)$ が特定の時刻 $t=t_0$ において (1) 式を局所的に満たすとすると、その変化は近似的に $|t-t_0|^h$ に比例し、その構造は図 1 (d) のようになる。このとき h は $t=t_0$ における局所スケーリング指数を表し、singularity もしくは、Hölder 指数と呼ばれる。フラクショナルブラウン運動では、大域スケーリング指数 H と局所スケーリング指数 h が時系列全体にわたりほぼ一致する。一方、マルチフラクタルと呼ばれる時系列の場合 $h=h_0$ となる部分の集合はフラクタル構造を持ち、 h が異なる部分ごとにそのフラクタル次元 $D(h)$ は異なったものになる。時系列のマルチフラクタル性は $D(h)$ によって特徴づけられる。部分集合が数直線をくまなく覆えば $D(h) = 1$ であり、空であれば $D(h) = 0$ ということである。

ここでは、心拍変動のマルチフラクタル性を Wavelet Transform Modulus Maxima (WTMM) 法¹²⁾ を使って解析する。まず、離散時系列 $\{x_1, \dots, x_N\}$ のウェーブレット変換を次の式で定義する：

$$W(n, a) = \frac{1}{a} \sum_{k=1}^N x_k \psi \left(\frac{k-n}{a} \right) \quad (2)$$

$\psi(x)$ はアナライジングウェーブレットと呼ばれる関数である。 $W(n, a)$ は、元の時系列の時刻 n において、大きさ a の関数 $\psi(x)$ と類似した成分がどの程度含まれているかを表している。ここで $\psi(x)$ として、ガウス関数を m 階微分した $\psi^{(m)}(x) = \frac{d^m}{dx^m} \left(e^{-\frac{x^2}{2}} \right)$ を用いるところが重要である。 $\psi^{(m)}(x)$ を使うことで、時系列に含まれる $(m-1)$ 次の多項式で表されるトレンドを取り除くことができるからである。例えば時系列 $x(t)$ を

$$x(t)_{t_0} = c_0 + c_1(t-t_0) + c_2(t-t_0)^2 + \dots + C|t-t_0|^{h(t_0)} \quad (3)$$

と時刻 t_0 まわりで展開し $\psi^{(3)}(x)$ を用いれば、右辺の最終項以外はゼロとなり、結果的に

$$|W(n, a, t_0)| \sim a^{-h(t_0)} \quad (4)$$

として、時刻 t_0 における singularity の強さ $h(t_0)$ が求まる。つまり、図 1 (a), (b) のような変化は、ここでも数学的に detrending されることになる。

WTMM 法のさらなる特徴は、求めた $W(n, a)$ をすべて使うのではなく、スケール a における $W(n, a)$ の極値だけを使うことにある。図 4 に示した多数の曲線がその極値に対応し、図中の曲線は maxima line と呼ばれる。図 4 (a) 中の点線で囲まれた部分を拡大したものが図 4 (b) である。両者が似た特徴を持つことから心拍変動のフラクタル性を視覚的に捉えることができる。

この maxima line 毎にスケーリング指数 $h(t_0)$ を求め、その分布とか時間的な変化などを調べたいのであるが、個々の $h(t_0)$ は推定精度が悪いため、実際の解析では、まず分配関数と呼ばれる次のような統計量を求めることから始める：

$$Z(q, a) = \sum_{l \in L(a)} |W(n_l(a), a)|^q \quad (5)$$

ここで、 $\sum_{l \in L(a)}$ は、スケール a におけるすべての maxima line 上で和をとることを表す(ただし実際の解析では $q < 0$ における値の発散をさけるために、maxima line 上の $|W(n_l(a), a)|$ の上限値を使う)。観測された時系列にフラクタル性がある場合、分配関数は $Z(q, a) \sim a^{-\tau(q)}$ のようなべき則

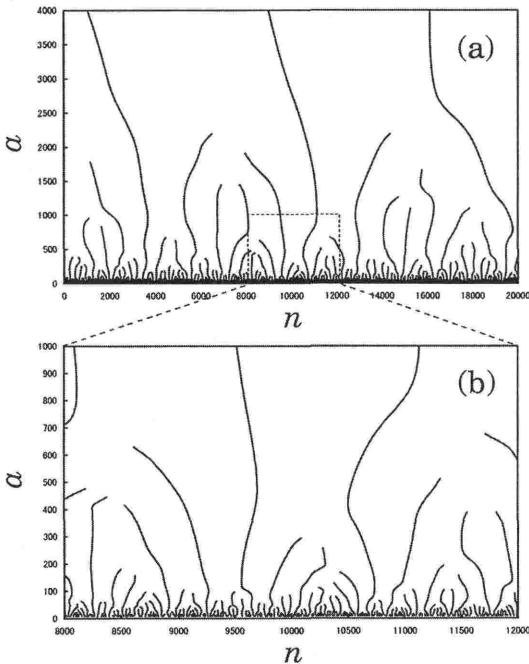


図4 (a) 健常人心拍変動(心電図RR間隔時系列)のウェーブレット変換のmaxima line. 縦軸はウェーブレットのスケールaを表す。(b)(a)の破線で囲まれた領域の拡大.

に従う. このようにして求めた $\tau(q)$ と局所スケール指数 h , およびそのフラクタル次元 $D(h)$ の間には, 次のような関係が成り立つ:

$$\begin{cases} h(q) = \frac{d\tau(q)}{dq} \\ D(h(q)) = qh(q) - \tau(q) \end{cases} \quad (6)$$

h に対する $D(h)$ のプロットは singularity スペクトルと呼ばれる. マルチフラクタルの場合, $\tau(q)$ のグラフ(マルチフラクタル・スペクトルとも呼ばれる)は非線形な曲線になり, $D(h)$ のグラフは一つ山の構造になる. 一方, フラクショナルブラウン運動のようなモノフラクタルの場合は, $\tau(q)$ スペクトルは直線, $D(h)$ スペクトルは一点になる(図5).

3.2 再び生理学的 Detrending

心拍変動のマルチフラクタル性は, 外因的なものであろうか? それとも内因性メカニズムを反映したものであろうか? Amaral ら¹³⁾は, WTMM法を用い, 2.1節のコンスタント・ルーチンと自由行動下, さらには交感神経, 副交感神経系をそ

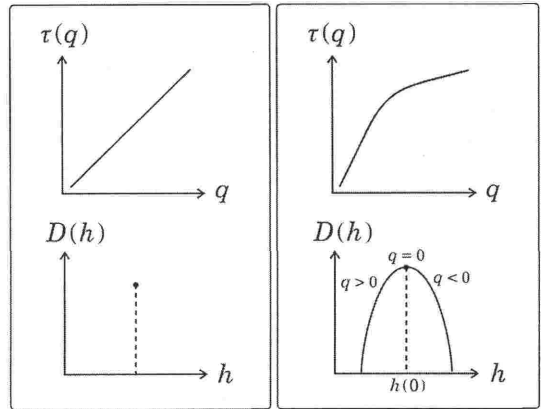


図5 モノフラクタル(左)とマルチフラクタル(右)時系列に対するマルチフラクタル($\tau(q)$)スペクトルと singularity ($D(h)$) スペクトル.

れぞれ薬理遮断した条件で長期心拍変動のマルチフラクタル解析を行った. 彼らの解析では, 用いた wavelet のスケール a が20-400拍程度であり, 対応する周期の大きさはこの6倍程度なので, これらは VLF 帯域についての結果である.

まず, 自由行動下とコンスタント・ルーチンの両条件においてマルチフラクタル性を示す結果(図6左)が得られている. また, 副交感神経系を遮断した場合(図6右), 極端なモノフラクタルになっていることも分かる. さらに, singularity スペクトルの右方変移がみられ, 大域スケール指数における β の上昇⁴⁾とも一致する. 逆に言えば, $D(h)$ にこのような変化が見られた場合, 行動とは独立に副交感神経活動が変化している可能性が高いということになる. 一方, 交感神経系を遮断した場合(図6中), singularity スペクトルの幅が狭くなりマルチフラクタル性は若干失われるものの, そのピーク位置はほぼ同じであった(これも大域スケール指数の結果⁵⁾と一致する). つまり, 交感神経系の活動のみ変化した場合, singularity スペクトルには定性的な変化は見られず, このような状況(交感神経系活動の変調)の有無を心拍変動から評価するのは, このままでは困難であるともいえる.

3.3 最近の展開

ところで交感神経系と副交感神経系の差異は, よく知られている LF と HF 成分を分ける応答周

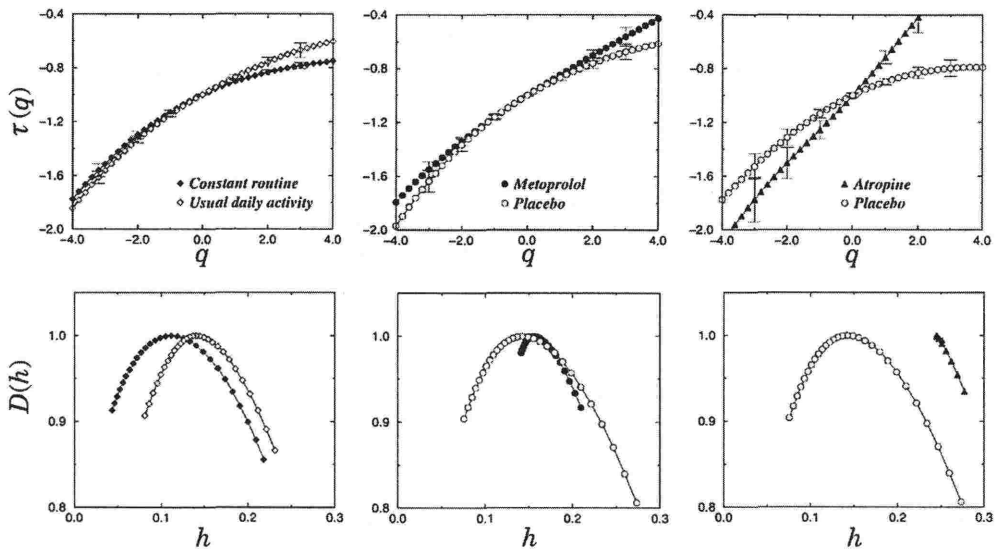


図6 健常人心拍変動のマルチフラクタル・スペクトル(上)と singularity スペクトル(下)。(左)コンスタント・ルーチンと自由行動。(中)メトプロロールによる交感神経系遮断。(右)アトロピンによる副交感神経系遮断。

波数特性の差¹⁾といった時間的なものの他に、副交感神経系活動は概ね持続性があり心拍変動について言えば頻脈・徐脈を対称に惹起するが、交感神経系遠心路の活動は特に安静時においては相動的に近く、バースト性の活動が急激な頻脈のみに反映されるというような空間的なものが考えられる。WTMM法では、心拍変動の singularity を解析する際、 $W(n,a)$ の全てを使うことを放棄したわけであるから、ならば一歩進んで頻脈・徐脈に対応する singularity をそれぞれ別々に $W(n,a)$ の極小値・極大値 (RR 間隔の場合) を用いて評価してみたかどうか、というのが最近の Ohashi らの研究¹⁴⁾の基本的アイデアである。図7 (a)に示されるとおり、wavelet 係数の極小値あるいは極大値のみを捨ると、それぞれ頻脈あるいは徐脈に対応した singularity のみが評価できる。それぞれについて分配関数を計算し、マルチフラクタルスペクトル(図7 (c), (d)) および singularity スペクトル(図7 (e))を求めると、前節と同じ交感神経系遮断のデータにおいては、頻脈の singularity スペクトルが右方変移していることが分かった(副交感神経遮断ではこのような「非対称性」は認められなかった)。すなわち、交感神経系活動が心拍変動の局所的性質に与える影響は空

間的に非対称であり、活動のバースト性が頻脈側の強い singularity、すなわち急激な頻脈エピソードを維持する役割を果たしているということである。これは交感神経系活動に強くみられる性質であり、この singularity の非対称性を利用して、交感神経系活動の選択的指標が得られないか、現在検討中である。

4 おわりに

心拍変動の解析は、図1 (a), (b) に示されるようないわば決定論的成分に的を絞って行われてきたといえる。そこでは、図1 (c) あるいは(d) に示されるような統計的成分については、モデル同定のための残差あるいは外れ値として取り扱われてきた。本稿では、これとは全く逆に、後者を正面から取り扱う手法について紹介した。10万拍あまりの統計的心拍変動を被験者自身がコントロールすることはほぼ不可能であるので、自由行動下データの解釈上問題となる心拍変動の行動依存性を解決できると考えたからである。

心拍変動にみられるようなフラクタル性は、非線形非平衡系において広く観測されてきた現象であるが、なぜそのようなゆらぎが普遍的に観測されるのかについては、満足のいく解答は得られて

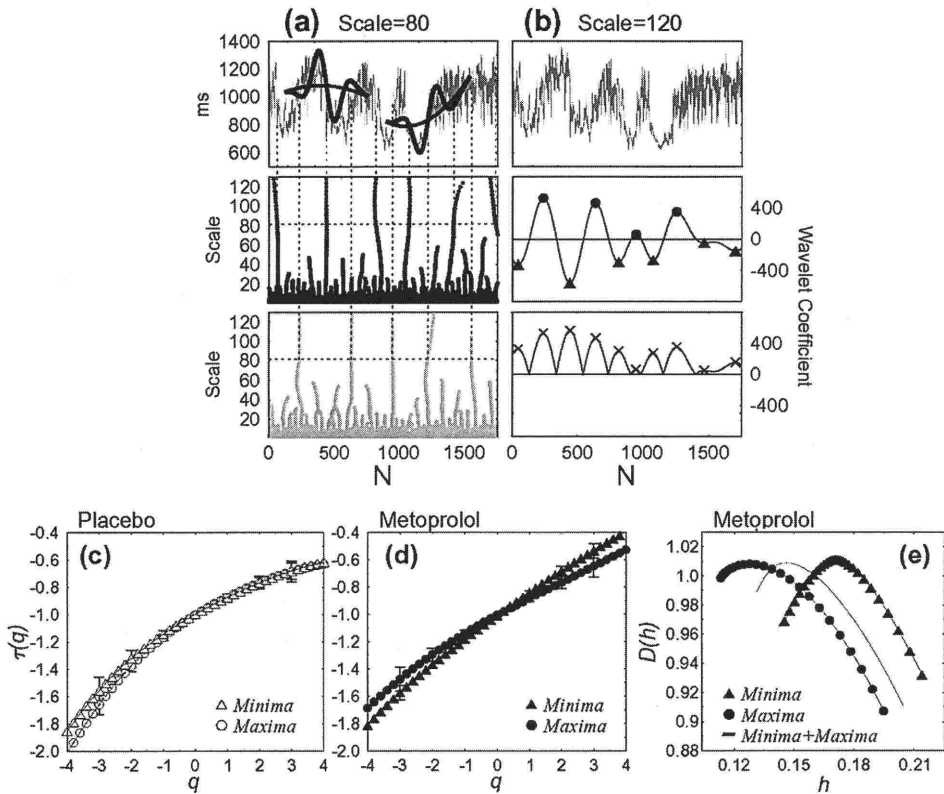


図7 (a) メトプロロールにより交感神経系を薬理遮断した被験者の心拍変動時系列(上). 図中の曲線は, スケール $a = 80$ のアナライジングウェーブレット $\psi^{(3)}(x)$ と局所トレンドを表す. スケール a に対するウェーブレット係数の極小値(中)と極大値(下)のプロット. (b) (a)と同じデータの $a = 120$ におけるウェーブレット係数(中と下). ここでの minima((a)中)と maxma((a)下) lineに対応する極小値(▲)と極大値(●), および, 通常のWTMMでの絶対値の極値(x). (c, d) 健常人心拍変動のマルチフラクタル・スペクトル. (c) 偽薬. (d) メトプロロールによる交感神経系遮断. (e)(d)に対応する singularity スペクトル. 図中の細い実線は通常のWTMMを使って求めた singularity スペクトル.

いない. フラクタルゆらぎの統計特性を基本的なダイナミクスから説明することは, 今後の課題として残されている. 一拍毎の微視的自律神経制御を受ける心拍動がスケーリング指数, singularity スペクトルなどのマクロな不変量に結びつくメカニズムが解明されれば, このような統計物理学的解析法も(内因性)自律神経制御様態を評価する上で有用なものとなろう. それまではとりあえず, 長期心拍変動の不変量が自律神経活動の指標となる可能性が示された, と結論しておく.

文 献

1) Task Force of the European Society of Cardiology, the North American Society of Pasing, and Electrophysiology:

Heart rate variability: standards of measurement physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 93 : 1043-1065, 1996

2) Aoyagi N, Ohashi K, Yamamoto Y : Frequency characteristics of longterm heart rate variability during constant routine protocol. *Am J Physiol* 285 : R171-R176, 2003

3) Yamamoto Y, Hughson RL : Extracting fractal components from time series. *Physica D* 68 : 250-264, 1993

4) Yamamoto Y, Nakamura Y, Sato H, et al : On the fractal nature of heart rate variability in humans: effects of vagal blockade. *Am J Physiol* 269 : R830-R837, 1995

5) Yamamoto Y, Hughson RL : On the fractal nature of heart rate variability in humans: effects of data length and β -adrenergic blockade. *Am J Physiol* 266 : R40-R49, 1994

6) Togo F, Yamamoto Y : Decreased fractal component of human heart rate variability during non-REM sleep. *Am J Physiol* 280 : H17-H21, 2000

- 7) Bunde A, Havlin S, Kantelhardt JW, et al : Correlated and uncorrelated regions in heart-rate fluctuations during sleep. *Phys Rev Lett* 85 : 3736-3739, 2000
- 8) Fukusaki C, Kawakubo K, Yamamoto Y : Assessment of the primary effect of aging on heart rate variability in humans. *Clin Auton Res* 10 : 123-130, 2000
- 9) Goldberger AL, Amaral LAN, Hausdorff JM, et al : Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 99(Suppl. 1) : 2466-2472, 2002
- 10) Peng C-K, Havlin S, Stanley HE, et al : Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in non-stationary heartbeat time series. *Chaos* 5 : 82-87, 1994
- 11) Ivanov PC, Amaral LAN, Goldberger AL, et al : Multifractality in human heart rate dynamics. *Nature* 399 : 461-465, 1999
- 12) Muzy JF, Bacry E, Arneodo A : The multifractal formalism revisited with wavelets. *Int J Bifurcation Chaos Appl Sci Eng* 4 : 245-302, 1994
- 13) Amaral LAN, Ivanov PC, Aoyagi N, et al : Behavioral-independent features of complex heartbeat dynamics. *Phys Rev Lett* 86 : 6026-6029, 2001
- 14) Ohashi K, Amaral LAN, Natelson BH, et al : Asymmetrical singularities in real-world signals. *Phys Rev E* (in press) 2003