



室蘭工業大学

学術資源アーカイブ

Muroran Institute of Technology Academic Resources Archive



## 心電図解析による自律神経活動評価に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2013-05-15 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 藤澤, 宏幸 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10258/2076">http://hdl.handle.net/10258/2076</a>

博士學位論文

心電図解析による自律神経活動評価に  
関する研究

1999年3月

藤澤 宏 幸

①

目次

博士學位論文

心電図解析による自律神経活動評価に  
関する研究

藤澤 宏幸

# 目次

1. 緒論	1
2. 心拍リズムの制御機構	
2-1. 緒言	4
2-2. 心筋細胞の自動能	4
2-3. ペースメーカーとしての洞房結節	7
2-4. 刺激伝導系 (房室結節の役割)	7
2-5. 心臓・血管の自律神経支配	10
2-6. 心臓・血管の脳における制御	13
2-7. 結語	16
3. 心拍リズムと反射系	
3-1. 緒言	17
3-2. 圧受容体反射	17
3-3. 呼吸リズム性修飾	17
3-4. 化学受容体反射	19
3-5. 体性-交感神経反射	19
3-6. 運動反射	20
3-7. 結語	21
4. 心拍リズムと自律神経活動評価	
4-1. 緒言	22
4-2. 心拍リズムと自律神経活動の関係	22
4-3. R波およびR-R間隔の検出法とスペクトル解析	27
4-4. P波およびP-R間隔の検出法	31
4-5. 結語	31
5. 心拍リズムのフラクタル・カオス解析	
5-1. 緒言	32
5-2. フラクタル・カオスについて	32
5-3. フラクタル次元・相関次元	37
5-4. 結語	41

6. 心電図におけるゆらぎ現象と自律神経活動	
6-1. 緒言	・・・42
6-2. 心電図のゆらぎに対する自律神経の影響	・・・43
6-3. 結語	・・・52
7. 心電図 R 波振幅変動による呼吸数の推定	
7-1. 緒言	・・・53
7-2. 呼吸周波数推定のアルゴリズム	・・・54
7-3. 呼吸数推定法における信頼性の検討	・・・56
7-4. 一回換気量および体動の影響について	・・・61
7-5. 考察	・・・63
7-6. 結語	・・・64
8. R-R 間隔による運動時自律神経活動の評価	
8-1. 運動時の R-R 間隔変動の変化について	・・・66
8-2. スペクトル解析を用いた運動時自律神経活動の評価	・・・67
8-3. 結語	・・・70
9. R-R 間隔および P-R 間隔の相関図解析による 心臓自律神経システムの評価	
9-1. 緒言	・・・71
9-2. 方法	・・・73
9-3. 結果	・・・74
9-4. 考察	・・・82
9-5. 結語	・・・83
10. R-R 間隔および P-R 間隔の 日周性リズムと自律神経活動評価	
10-1. 緒言	・・・84
10-1. 方法	・・・84
10-2. 結果	・・・85
10-3. 考察	・・・89
10-4. 結語	・・・90
11. 結論	・・・91

謝辞 ..... 93

参考文献 ..... 94

# 図目次

2-1	心臓の各部位から記録した膜活動電位の特徴	・・・ 5
2-2	心室筋の膜活動電位とイオンコンダクタンスの変化	・・・ 6
2-3	心臓の刺激伝導系	・・・ 8
2-4	結節間伝導路と Bachmann 束を示すヒト心臓模型図	・・・ 8
2-5	房室伝導系の模式図	・・・ 9
2-6	心臓、血管の自律神経支配	・・・ 11
2-7	アドレナリン受容体を介する細胞内情報伝達機構	・・・ 12
2-8	中枢性循環調節機構における神経回路と神経伝達物質	・・・ 15
3-1	呼吸性不整脈と呼吸数の対数プロット	・・・ 18
3-2	3-1 のデータを一回換気量で標準化したもの	・・・ 19
3-3	運動中の心血管制御と運動反射系	・・・ 20
4-1	圧駆動型循環制御モデル (beat-to-beat model) の概念図	・・・ 23
4-2	収縮期血圧を用いた R-R interval の予測	・・・ 23
4-3	圧駆動型循環制御モデルによるシミュレーション	・・・ 25
4-4	シミュレーションから得られたデータとそのスペクトル解析	・・・ 26
4-5	簡易 R 波検出法	・・・ 27
4-6	簡易 R 波検出法の誤差	・・・ 29
4-7	R-R interval とスペクトル解析	・・・ 30
4-8	P 波検出法	・・・ 31
5-1	長時間心拍変動のパワースペクトル	・・・ 33
5-2	コッホ曲線	・・・ 34
5-3	ワイエルシュトラスーマンデルブロート余弦フラクタル 関数における各種フラクタル次元における変化	・・・ 34
5-4	ロジステック写像	・・・ 35
5-5	ロジステック写像における相図	・・・ 36
5-6	エノンマップにおけるアトラクタの構造	・・・ 37
5-7	周波数とパワーの両対数プロット	・・・ 39
6-1	R-R 間隔変動、P-R 間隔変動および R 波振幅変動の一例	・・・ 43
6-2	呼吸曲線のスペクトル波形	・・・ 45
6-3	各条件における R-R 間隔変動	・・・ 46
6-4	各条件における R-R 間隔変動のスペクトル解析	・・・ 47
6-5	各条件における P-R 間隔変動	・・・ 48
6-6	各条件における P-R 間隔変動のスペクトル解析	・・・ 49
6-7	各条件における R 波振幅変動	・・・ 50
6-8	各条件における R 波振幅変動のスペクトル解析	・・・ 51
7-1	R 波振幅および R-R 間隔の検出法	・・・ 55
7-2	R 波振幅変動のスペクトル解析による呼吸数推定	・・・ 56

7-3	各設定値に対する R 波振幅変動 (0.10、0.17、0.25Hz)	・・・	58
7-4	各設定値に対する R 波振幅変動 (0.33、0.50、息こらえ)	・・・	58
7-5	R 波振幅変動のスペクトル解析による 呼吸周波数の推定 (設定値 0.10Hz)	・・・	59
7-6	一回換気量と誤差の関係	・・・	62
8-1	漸増運動負荷に対する R-R 間隔変動の推移	・・・	66
8-2	漸増運動負荷時の R-R 間隔変動と自律神経活動	・・・	68
8-3	R-R 間隔変動のスペクトル解析における Spectral exponent	・・・	69
9-1	心臓自律神経システムの概要	・・・	72
9-2	運動負荷試験のプロトコール	・・・	73
9-3	R-R 間隔と P-R 間隔の相関図	・・・	75
9-4	R-R 間隔と P-R 間隔の相関図 (平均値プロット)	・・・	76
9-5	自律神経活動遮断時の R-R 間隔と P-R 間隔の相関図	・・・	77
9-6	相関図における正常応答と自律神経活動遮断時の関係	・・・	78
9-7	漸増運動負荷時の R-R 間隔変動と自律神経活動	・・・	79
9-8	副交感神経活動遮断時と運動負荷時の R-R 間隔変動の関係	・・・	80
9-9	漸増運動負荷時の R-R 間隔変動と自律神経活動	・・・	81
9-10	漸増運動負荷時の R-R 間隔変動と自律神経活動	・・・	82
10-1	R-R 間隔および P-R 間隔のの日周性リズムと リサージュ図 (Subject 1)	・・・	86
10-2	R-R 間隔および P-R 間隔のの日周性リズムと リサージュ図 (Subject 2)	・・・	87
10-3	R-R 間隔および P-R 間隔のの日周性リズムと リサージュ図 (Subject 3)	・・・	88
10-4	R 波振幅変動のスペクトル解析による 呼吸周波数の推定とその日周性リズム	・・・	89

# 表目次

1-1 本論文の流れ	・・・ 3
2-1 fast response と slow response の特徴	・・・ 6
2-2 おもな臓器に存在する $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体のサブタイプとその反応	・・・ 12
2-3 循環調節に関与する神経伝達物質	・・・ 14
4-1 DeBoer's beat-to-beat model	・・・ 24
4-2 R 波ピーク検出法のアルゴリズム	・・・ 28
6-1 実験プロトコール	・・・ 44
7-1 R 波振幅変動のスペクトル解析による呼吸周波数の推定	・・・ 61
7-2 歩行中の一回換気量ならびに呼吸周波数の実測値と推定値	・・・ 63
10-1 被験者の身体的特徴	・・・ 85

# 第1章

## 緒論

宇宙のはじまりとともにゆらぎの世界がはじまった。そして、そのゆらぎの調和する世界に生命もまた誕生した。最初の生命物質は、いまを去る30億年むかしの海に生まれたという。それは、この地球をつくるすべての元素を少しづつもらい受けた一個の球体であったと考えられる。それは一つの界面をとおして、周囲から一定の物質を吸収し、それを素材としてみずからのからだを組み立てる一方、つくったものを片っ端からこわして、周囲にもどしていく。つまり、吸収と排泄の双極的な営みによって絶えざる自己更新をおこなう、まことに新奇な存在であったという。地球という特殊な「水惑星」の場において初めて現われた、それは運命的な出来事と思われる。この原始の生命球は、したがって「母なる地球」から、あたかも餅がちぎられるようにして生まれた、いわば「地球の子ども」ということができる<sup>1)</sup>。諸学問における先達が生命を「星の子」、「地球の子ども」と表現するのには理由があろう。学問は究極的には人の存在の意味を探し求める道である。その中から搾りだされたエキスこそがそれらのこたえであったのであろう。生命は地球なしには存在しえなかった、その地球は宇宙なしには存在しえなかった。小宇宙とよばれる生命に、どのような母なる鼓動を秘めているのか、それを探求する心がこの論文の底に流れている命である。

ヒト胎児において、最もはやく臓器として機能するのは心臓である。単細胞から多細胞へという選択がおこなわれたときに生じた重要な問題は、一つ一つの細胞が外界との自由な物質交換をできなくなるということであった。その問題を解決するために生み出されたのが循環器系である。すなわち、生命を維持するために基本的なシステムが循環器系といえる。その意味で、循環器系は地球や宇宙のリズムと最も調和した系とも考えることが出来る。

近年、循環器系のリズムの中で最も注目を集めてきたのが洞結節がペースメーカーとなる心拍リズムであろう。心拍リズムのゆらぎが自律神経活動と関係することが明らかにされてから医学への応用も含めて注目されてきたのである。心臓の本来の使命は、身体を構成するすべての細胞、すなわち細胞社会に血液を供給することにある<sup>2)</sup>。血流の維持に関していうならば、心臓移植にもみられるように拍動することができるのなら、自律神経系の関与なしに生命活動を維持することが可能であることを示してはいる。しかし、そこには他のシステムとの協調性はもはや存在しない。全力で走

っても、呼吸が速くなったとしても、自律神経の再支配を受けるまでは、関係なしに洞結節のペースメーカー細胞自身の固有周期で拍動を調節するのである。このことが正常な身体機能を維持できるとは直感的にも想像しがたい。Kobayashi と Musha (1982)<sup>3)</sup> は、長時間 (10 時間) の心拍変動を周波数軸上に対数表示すると、そのパワーが周期に比例 (周波数に逆比例) し、傾きが  $-1$  となる  $1/f$  ゆらぎの現象を報告した。どのような理由で心拍変動がそのようなリズムを形成しているのかは現在のところ不明であるが、このリズムが有効な事例として人工心臓における心拍リズムの実験成績がある。井街<sup>4)</sup> はヤギを用いた人工心臓制御において、心拍出量を目的関数、総末梢血管抵抗を制御変数とする制御系を考案した ( $1/R$  制御)。ここで、人工心臓における一回拍出量は一定なので、結局は心拍数を制御することになる。この結果、 $1/R$  制御は人工心臓において自然心臓に近い制御を示して生存記録を大幅に亢進し、さらにその心拍リズムは結果として  $1/f$  ゆらぎを示すことが明らかにされた。これらのことは、例えば定常流のように血流を維持するだけでは各生体システムの協調性が保てないことを示唆しているように思われる。

太古のリズムを身体に刻みながら<sup>5)</sup>、進化の過程で各システムの無理な変更や代用はあったにしても<sup>6)</sup>、生体はバランスをとりながら全体としては一つのまとまったシステムとして機能していることを、我々はもう一度認識する必要があるように思う。その意味で、細胞社会において血流を維持するための制御部としての自律神経システムについて、我々は研究を進める必要があると考える。

本論文では、これまでの心臓における自律神経活動評価の研究の歴史を踏まえながら、心電図解析による新たな自律神経活動評価法の開発を試みた。これまでの心臓における自律神経活動評価は、心電図 R-R 間隔変動のスペクトル解析に代表されるように、洞結節における自律神経活動を評価するものであった。しかしながら、心臓における自律神経支配は洞結節のみならず、房室結節、心房、そして心室にもおよんでおり、心臓を一つのシステムとして考えたときには十分ではないように思われる。一方、心電図波形の成り立ちから考えると、P 波はおもに心房筋の脱分極過程を、R 波はおもに心室筋の脱分極過程を示している。このことから P-R 間隔変動は房室結節における自律神経活動の指標に、また R 波振幅変動は心室における自律神経活動の指標になるのではないかと仮定し、実際に薬物による自律神経活動の遮断実験からその仮定を検証した。その結果、P-R 間隔変動は R-R 間隔変動と同様に自律神経活動の指標となりうることを、また R 波振幅変動はおもに呼吸胸郭運動の影響を受けていることが明らかとなった (第 6 章)。ここで、研究は二つの方向性をもつこととなった。一つは R 波振幅変動から呼吸数を推定すること、もう一方は P-R 間隔および R-R 間隔変動の相関図解析により洞結節と房室結節の協調性を評価する試みである。結果として、R 波振幅変動に対して AR モデルによるスペクトル解析を適応し、呼吸数を推定することが可能となり (第 7 章)、一方 P-R 間隔および R-R 間隔の相関図解析では、個人の洞結節と房室結節の協調性を評価するのに有効であることが確認された (第 9 章)。また、最後には開発した二つの解析法を用いて、今後の課題の検討も含めて自律神経活動の日周性リズムの評価を試みた (第 10 章)。

最後に、本論文の流れを表 1-1 に示す。第 2 章および第 3 章では心臓の制御系に関する生理学的な基礎知識をまとめる。第 4 章および第 5 章では、本研究に用いる解析方法の基礎部分となるところを解説した。第 6 章では薬物による自律神経活動の遮断実験を、第 7 章では第 6 章の結果に基づき R 波振幅変動のスペクトル解析による呼吸

数の推定法を述べた。また、第8章では第9章で必要となる運動時の自律神経活動評価の検討を、そして第9章ではR-R間隔とP-R間隔の相関図解析による心臓自律神経システムの評価を述べた。そして最後に、これからの検討課題となるであろう自律神経活動の日周性リズムについて若干の検討を加えた(第10章)。

表 1-1 本論文の流れ

緒論	第1章
生理学的基礎	第2章、第3章
解析方法の提示	第4章、第5章
薬物による自律神経活動の遮断実験	第6章
R波振幅変動のスペクトル解析による呼吸数の推定	第7章
R-R間隔とP-R間隔の相関図解析による 心臓自律神経システムの評価	第8章、第9章
自律神経活動の日周性リズム	第10章
結論と今後の課題	第11章

## 第2章

# 心拍リズム制御機構

### 2-1. 緒言

本章では、あとの心電図解析における考察をより深めるために、キーワードである心拍リズムの起源・自律神経支配・脳における制御について生理学的な見地から文献検討を進めることにする。

### 2-2. 心筋細胞の自動能

心筋は生体から摘出して、適当な蘇生液中におくと長時間にわたって反復興奮を続ける。これが心筋の自動能と呼ばれている性質である。心筋はどの部分の細胞も適当な条件下に置くと自動能 (automaticity) を示すが、正常な状態では洞房結節 (sino-atrial node) のみが自動能を顕示し、他の部分では自動能はみられない<sup>1)</sup>。しかしながら、どのような機構で洞房結節のみが自動能を有し、ペースメーカーとしての機能を果たしているか詳細は不明である。

心筋細胞膜の静止電位を微小ガラス電極 (先端  $1 \mu\text{m}$  程度) で測定すると、細胞膜内は外に対して負の電位 ( $-80 \sim -90\text{mV}$ ) を示す。心筋細胞膜には Na-K ポンプが存在し、細胞内の  $\text{Na}^+$  を細胞外へ汲み出すのと同時に  $\text{K}^+$  を細胞内に汲み込む。これにより、細胞内の  $\text{K}^+$  濃度は  $140\text{mM}$  程度 (細胞外では約  $4\text{mM}$ )、 $\text{Na}^+$  濃度は  $10\text{mM}$  程度 (細胞外では約  $140\text{mM}$ ) となる。また、心筋細胞には Na-K ポンプの他に、イオン濃度勾配に従って受動的にイオンを通す主にタンパク質から出来たチャンネルがあり、それぞれ独立して  $\text{Na}^+$  や  $\text{K}^+$  の流入を制御している。静止状態にある心房筋や心室筋では  $\text{Na}^+$  チャンネルは閉じ、 $\text{K}^+$  のみが開いた状態にあるため約 35 倍のイオン濃度較差により  $\text{K}^+$  は細胞内から細胞外へと拡散し、細胞内はプラス電化を持つ  $\text{K}^+$  を失って負に帯電する。そして、細胞内の負電化が深くなるにつれて、 $\text{K}^+$  (プラス電化) を引き止めるクーロン力とイオン濃度較差に基づく拡散力がちょうど釣り合った状態で安

定する。この際のイオン濃度較差と平衡する細胞内電位 (E) との関係式は Nernst の理論式として知られる。

$$E = \frac{RT}{ZF} \log \frac{[c]_{out}}{[c]_{in}} \quad (2-1)$$

ただし、R: 気体常数、T: 絶対温度、Z: イオン電荷数、F: ファラデー定数、[c]<sub>out</sub>・[c]<sub>in</sub>: 細胞外・内イオン濃度である。この式に、K<sup>+</sup>をあてはめると (37°C)、

$$E_k = 61 \log \frac{4}{140} = -95 \text{ mV} \quad (2-2)$$

となり、この値は心室筋の静止時の細胞内電位 (静止電位) とほぼ一致する<sup>2) 3)</sup>。静止した心筋線維内に微小電極を介してある大きさ以上のプラス矩形波電流を通

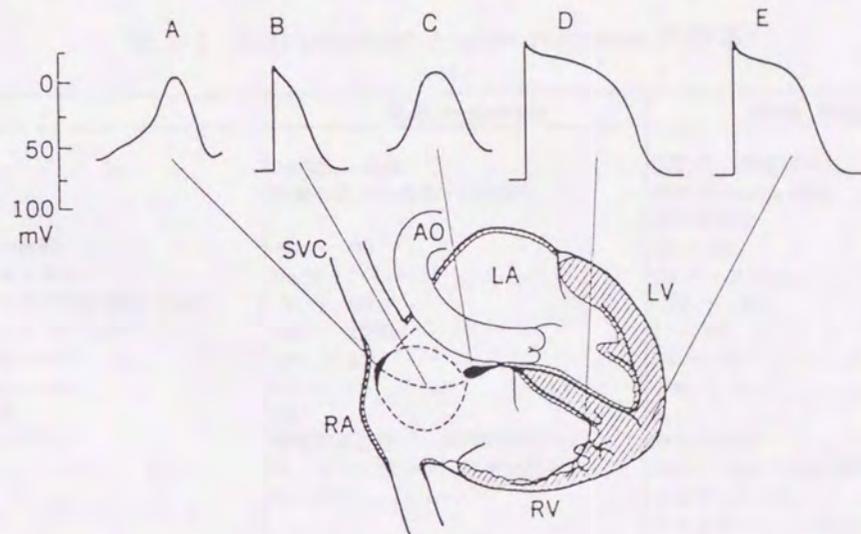


図 2-1 心臓の各部位から記録した膜活動電位の特徴<sup>3)</sup>

洞房結節 (A)、心房筋 (B)、房室結節 (C)、His-Purkinje 線維 (D)、心室筋 (E)、上大静脈 (SVC)、右房 (RA)、右心室 (RV)、左心室 (LV)、左房 (LA)、大動脈 (AO)

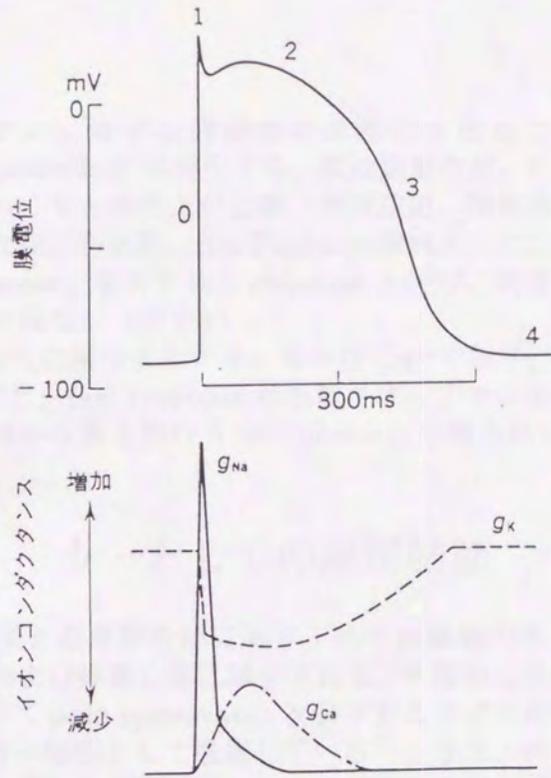


図 2-2 心室筋の膜活動電位とイオンコンダクタンスの変化<sup>3)</sup>

表 2-1 fast response と slow response の特徴<sup>3)</sup>

	fast response	slow response
存在部位	Purkinje 線維 作業心筋 (心房筋・心室筋)	洞結節・房室結節 病的 Purkinje 線維 病的作業筋
膜静止電位 (mV)	-80 ~ -90	-60 ~ -40
関与するチャンネル	Na チャンネル	Ca チャンネル
チャンネル活性化閾値電位 (mV)	-70 ~ -60	-40 ~ -30
最大脱分極速度 (V / sec)	100 ~ 1000	1 ~ 10
活動電位振幅 (mV)	100 ~ 130	35 ~ 75
伝導速度 (m / sec)	0.5 ~ 4	0.01 ~ 0.1
伝導の安全率	高い	低い
不応期	膜電位依存性 (一部時間依存性)	時間依存性
阻害物質	テトロドトキシン・局所麻酔薬 キニジン	Mn <sup>2+</sup> ・La <sup>3+</sup> ・Ca <sup>2+</sup> 拮抗薬 アセチルコリン
促進物質		カテコラミン・グルカゴン

流すると、膜のイオンに対する透過性が急激に変化して脱分極し膜活動電位 (membrane action potential) が発生する。膜活動電位は、心筋各部によって異なり、浅い静止電位からゆっくりと立ち上がる群 (洞房結節、房室結節) と深い電位から鋭く立ち上がる群 (心房筋、心室筋、His-Purkinje 線維系) の二つに大別できる。そして、前者を slow response、後者を fast response と呼び、両者では膜活動電位に対するイオン電流の機構が異なる (図 2-1)。

slow response におもに関与するチャンネルは  $\text{Ca}^{++}$  であり、fast response では  $\text{Na}^+$  である (表 2-1)。また、fast response は各種イオンチャンネルの開閉による膜電位制御に対応して第 0 相から第 4 相の 5 つの phase に分類されている (図 2-2)。

### 2-3. ペースメーカーとしての洞房結節

洞房結節は上大静脈と右房接合部にあり、光学顕微鏡所見より P 細胞、T 細胞 (transitional cell) および作業心筋に識別される。P 細胞は原始心筋細胞 (primitive myocardial cell) に似て pale appearance を呈することより命名され、実際にはこの P 細胞がペースメーカー細胞として機能している<sup>2)</sup>。また、ペースメーカー細胞は数百個あり、いくつかの機能的集団を形成して、各機能集団毎が交代で歩調取りを行っているものと考えられている。ペースメーカー細胞は理論的には 1 個であってもペースメーカーとなることが出来るが、このような重複性をとることによってペースメーカーとしての機能を保証しているものと思われる。

### 2-4. 刺激伝導系

心臓の刺激伝導系の模図を図 2-3 に示す。洞房結節でおこった活動電位は心房内伝導を経て房室結節に至る。そしてさらに、房室結節から His 束を経て心室筋に広がる Purkinje 線維へと伝わる。

心房内伝導については古くから特殊伝導路 (結節間伝導路) の存在の是非が議論されてきたが未だ明快な結論を得ていない。多くの教科書は 1963 年に James が発表した論文における考えを踏襲している。すなわち、結節間伝導路は中結節間伝導路 (middle internodal tract, Wenckebach 束)、後結節間伝導路 (posterior internodal tract, Threl 束)、および洞房結節より左房に向かう Bechmann 束からなり (図 2-4)、Bechmann 束の一部は途中で分かれて房室結節へ向かう前結節間伝導路 (anterior internodal tract) となるとの考えである。これら結節間伝導路には、組織学的に Purkinje 細胞様の細胞があると言われている<sup>3)</sup>。その他の考え方として、Lewis<sup>4)</sup> (1925) は心房内の伝導は池の中に小石を投げたときの波紋のように同心円的に広がるという考え方を示したが、実際には部位によって伝導速度はかなり違うことが示さ

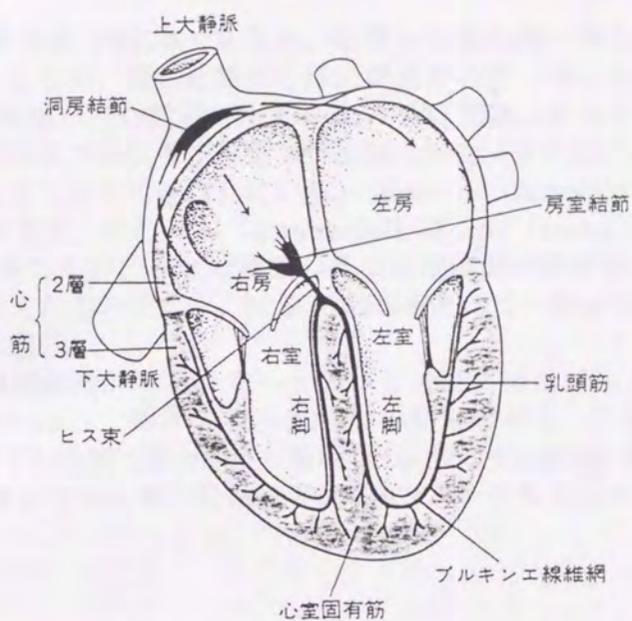


図 2-3 心臓の刺激伝導系<sup>2)</sup>

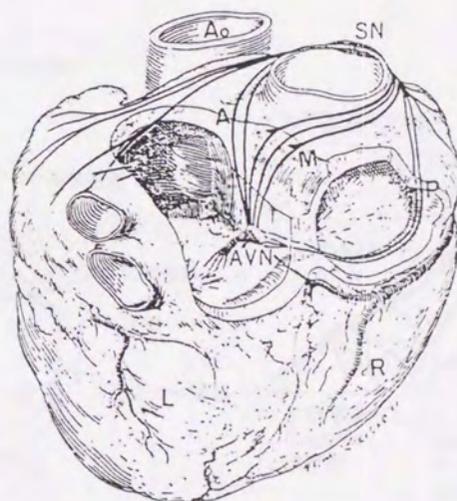


図 2-4 結節間伝導路と Bachmann 束を示すヒト心臓模型図<sup>3)</sup>

A:前結節間路、M:中結節間路、P:後結節間路、L:左心室、R:右心室、Ao:大動脈、SN:洞房結節、AN:房室結節

れている<sup>2)</sup>。

次に房室結節 (図 2-5) 内伝導であるが、心房と心室の間が結合組織 (線維輪) によって隔てられているため、房室結節は心房の興奮を心室へ伝える窓口となっている。房室伝導時間 (AV 間隔) は心電図 (ECG) 上の P-Q 間隔に相当し、約 0.1 秒の時間を要する。この房室結節での伝導速度低下が心房内の血液が心室内に十分駆出されてから心室収縮が起こることを可能にしている。Paes de Carvalho は房室結節を電気生理学的特徴 (伝導速度) から AN (atrionodal) 部、N (nodal) 部、NH (nodal-His) 部の三つに区分したが、これは種類の異なる細胞間の接合部 (移行部) の電気生理学的変化をとらえたものである。N 部の伝導速度は 2~5cm/sec であり、移行部ではそれよりも少し速い。

さらに、興奮は房室結節から His 束へと伝わる (図 2-5)。His 束は房室結節の下部に位置し、直径 3~4mm、長さは 15~20mm の筋束である。伝導速度は 4m/sec であり、His 束を通過する時間は数 msec と短い。His 束は Purkinje 線維に移行するが、Purkinje 線維の大部分は His 束の長軸に平行 (縦方向) に配列されており、境界板を

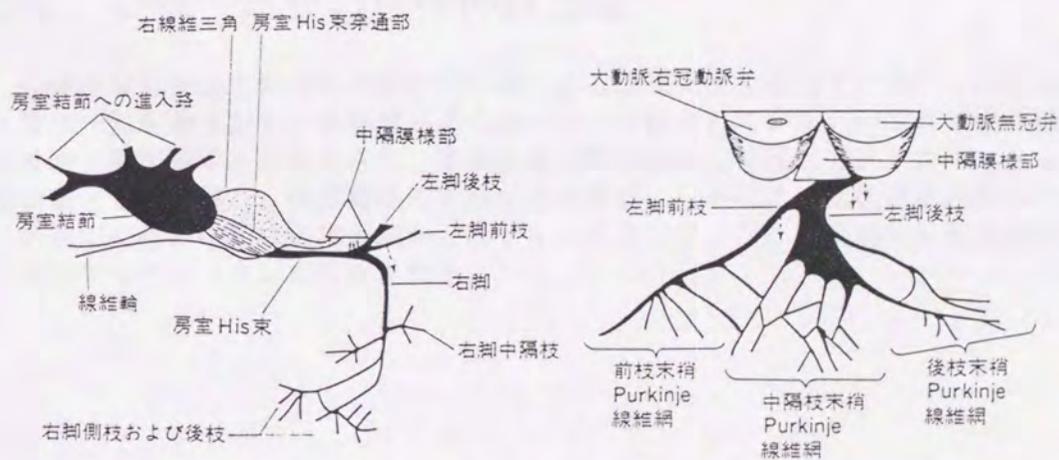


図 2-5 房室伝導系の模式図<sup>3)</sup>

介する端々結合がよく発達している。これに比べて横方向の連絡は比較的少ない。このため興奮伝導速度は縦方向には速いが、横方向には遅い。この現象から、His 束を機能的に縦方向に解離した数本の経路とみなす考え方（機能的縦解離 electrical longitudinal dissociation）があり、心電図上の各種脚ブロックパターンや回帰調律の説明に用いられている。最近では、臨床生理検査としてカテーテルによる His 束電位波形の記録が行われるようになり、ブロック部位の診断に効力を発揮している。

最後に、心筋へと興奮を伝導する Purkinje 線維であるが、これはまず右脚と左脚に分かれる（図 2-5）。右脚は右室乳頭基部で前中隔枝、側枝、後枝に分岐し、右心室へ興奮を伝導する。右脚はその分岐に対する見解が統一されているのと比較して、左脚はどのように分岐して心内膜に枝を伸ばしているのか見解の一致が得られていない。1960年代 Rosenbaum らは、His 束が中心線維体を貫いて心室中隔膜様部を前方へ向けて走る間に、すでに左脚後枝が、ついで左脚前枝が分岐し、それぞれ左室後乳頭筋と前乳頭筋へ向けて左室中隔の心内膜を下降する。そしてこの二本の分岐の間には、それを連絡する Purkinje 線維網は広く存在するが、機能的にはそれぞれの分岐が独立して左室の興奮を支配すると仮定し（二束枝説）、その分岐のブロックと心電図上の QRS 平均電気軸の偏位と関連づける分枝ブロック（hemiblock）の概念を提唱した。この hemiblock の概念は、それまで解釈が困難であった心電図上の問題点を簡潔に説明しているもので、臨床的に広く用いられて現在に至っている。ところが、1970年代には Rosebaum の hemiblock の概念の根拠となる二束枝説は、左側の機能を理解するうえであまりにも簡単すぎるのではないかとの議論がおこった。そのような中、Uhley らは中隔 Purkinje 線維網（図 2-5）を機能的には独立した線維束とみなし、左脚を三束枝系とする説を唱えた。またその他、左脚を扇状構造とする説も唱えられている。

## 2-5. 心臓・血管の自律神経支配

心臓は交感神経と副交感神経の遠心枝による二重支配を受けている<sup>5)</sup>（図 2-6）。血管は一部を除きおもに交感神経遠心枝により支配されている。いずれの遠心枝も節前線維と節後線維より構成され、節前線維と節後線維は神経節でアセチルコリンを伝達物質として連絡し、節後線維の末端が各効果器に分布する。節前線維細胞体の活動に応じて交感神経節後線維末端からはノルエピネフリンが、副交感神経節後線維末端からはアセチルコリンが放出される。

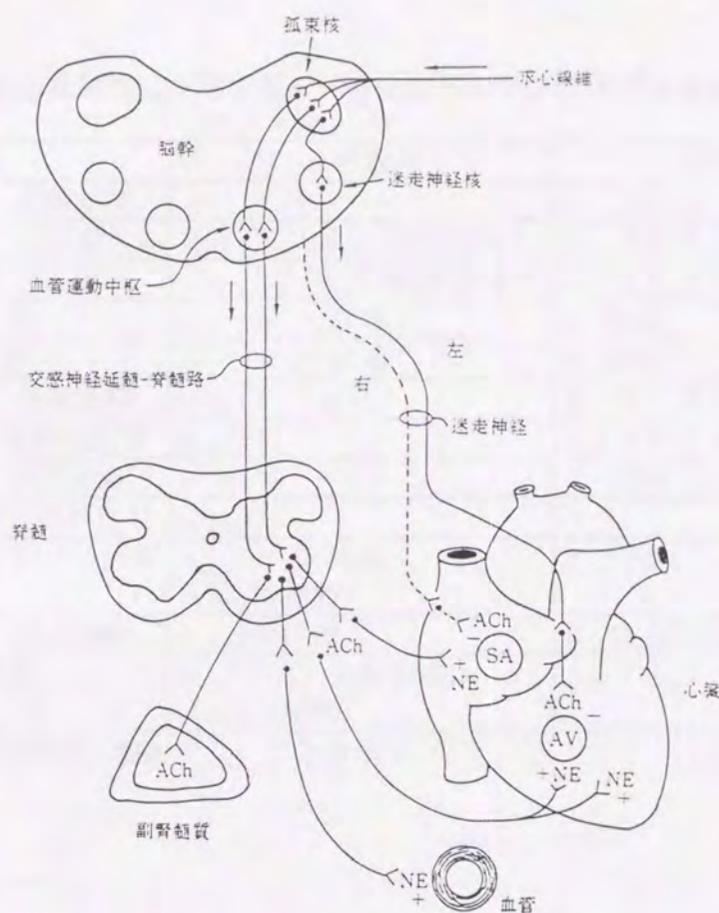


図 2-6 心臓、血管の自律神経支配<sup>5)</sup>

SA:洞房結節、AV:房室結節、NE:ノルエピネフリン、ACh:アセチルコリン

交感神経節後線維の細胞体は脊髄中間外側核および中間内側核に存在し、その線維は脊髄前根より出て、左右の傍脊髄交感神経幹（神経節）で節後線維に乗り換え心血管に分布する。多数ある交感神経神経節の中でも、特に第1～3胸髄から出た節前線維が分布し、心臓に多数の節後線維を送っている星状神経節は重要である。左右の星状神経節から出た節後線維は交感神経心臓枝を構成し、洞房結節、房室結節、心房、心室に広く分布する。このうち右心臓枝はおもに右房、右室に左心臓枝は左房、左室に分布する。血管系では交感神経遠心枝はほとんどの臓器の細動脈、毛細管前括約筋に密に分布し、静脈系でも伏在静脈、腸間膜および腎静脈には豊富な分布を認めるがその他の静脈への分布は粗である。

交感神経節後線維から放出される神経伝達物質はノルエピネフリンであるが、これらカテコラミン受容体は大きく $\alpha$ 受容体と $\beta$ 受容体に分けられ、さらに $\alpha$ は $\alpha_1$ と $\alpha_2$ に、 $\beta$ も $\beta_1$ と $\beta_2$ に分けられる。これら受容体は各臓器において分布特異性を示す<sup>10)</sup> (表 2-2)。心臓の細胞膜にはおもに $\beta_1$ が分布している。 $\beta_1$ 受容体にノルエピネフリンが作用すると細胞膜内側に存在するアデニル酸シクラーゼが活性化され、ATPからセカンドメッセンジャーとしてサイクリック AMP (cAMP) が産生される。増加

表 2-2 おもな臓器に存在する $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体のサブタイプとその反応<sup>6)</sup>

臓器		$\alpha$ 受容体	$\beta$ 受容体
心臓	洞房結節		$\beta_1$ ( $\beta_2$ ) 心拍数増加
	心房	( $\alpha_1$ ) ( $\alpha_2$ ) 収縮力増大	$\beta_1$ ( $\beta_2$ ) 収縮力増大
	心室	( $\alpha_1$ ) ( $\alpha_2$ ) 収縮力増大	$\beta_1$ ( $\beta_2$ ) 収縮力増大
動脈	$\alpha_1$ ( $\alpha_2$ ) 収縮	$\beta_2$ 弛緩	
静脈	$\alpha_1$ ( $\alpha_2$ ) 収縮	$\beta_2$ 弛緩	
肺	気管支筋	( $\alpha_1$ ) ( $\alpha_2$ )	$\beta_2$ ( $\beta_1$ ) 弛緩
胃・腸	運動と緊張	$\alpha_2$ 抑制	$\beta_2$ ( $\beta_1$ ) 抑制
腎	レニン分泌	$\alpha_2$ 抑制	$\beta_1$ 促進
	ナトリウム再吸収	$\alpha_2$	
肝	グリコゲン分解	$\alpha_1$ ( $\alpha_2$ ) 促進 ( $\alpha_2$ は抑制)	$\beta_2$ 促進
膵	島 $\beta$ 細胞	$\alpha_2$ 分泌抑制	$\beta_2$ 分泌促進
脂肪組織		$\alpha_1$ ( $\alpha_2$ ) 分解促進 ( $\alpha_2$ は抑制)	$\beta_1$ ( $\beta_2$ ) 分解促進

\* ( ) はその分布が比較的少ないことを示す

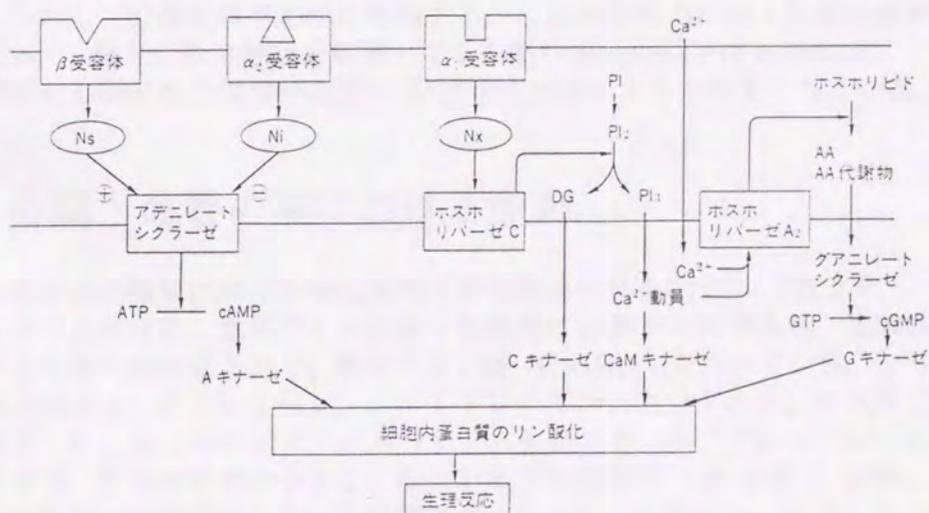


図 2-7 アドレナリン受容体を介する細胞内情報伝達機構<sup>6)</sup>

Ns: 束神型 GTP 結合蛋白, Ni: 抑制性 GTP 結合蛋白, Ni: 未知 GTP 結合蛋白, PI: ホスファジリノシトール, PI2: PI 4,5-ニリン酸, PI3: PI 1,4,5-三リン酸, DG: ジアシルグリセロール, AA: アラキドン酸

した cAMP は cAMP 依存性プロテインキナーゼ (A キナーゼ) を活性化し、これが細胞膜のカルシウムイオン ( $\text{Ca}^{++}$ ) チャンネル、筋小胞体のホスフォランバン (phospholamban) をリン酸化し、細胞内への  $\text{Ca}^{++}$  輸送量と速度を増加させる<sup>6)</sup> (図 2-7)。その結果、洞房結節の自動能が促進され心拍数が増し (おもに右交感神経による)、房室結節の伝導速度 (おもに左交感神経による)、心筋の収縮力および収縮・弛緩速度が増加する。また、心臓各部位の不応期が短縮し、心筋では細動閾値が低下する。

この交感神経におけるおもな受容体である  $\beta_1$  受容体の数および密度はカテコラミンに対する心臓の反応性を決定する重要な因子である。 $\beta_1$  は長時間高濃度のカテコラミンにさらされると減少し (downregulation)、逆の場合は増加する (upregulation)。慢性心不全患者では循環不全を代償するために交感神経活動が亢進し、副腎からのエピネフリン分泌も増加するため、心臓の  $\beta_1$  受容体は downregulation を受ける。逆に移植心などの除神経された心臓ではカテコラミンの刺激が少ないため  $\beta_1$  受容体が増加し、カテコラミンに対する反応性が著しく増加する。このため循環カテコラミンのみでも運動時の心機能を維持することが出来る。

一方、副交感神経節前線維の細胞体は延髄の迷走神経背側核および疑核に存在し、その軸索は迷走神経心臓枝を下降して、心臓のごく近傍で節後線維と乗り換え、右迷走神経由来の節後線維はおもに洞房結節に、左迷走神経由来のものはおもに房室結節に分布する。また、心房筋にも副交感神経は豊富に分布するが、心室筋には分布も不均一で交感神経に比べるとはるかに粗である。

神経興奮に応じて副交感神経終末からはアセチルコリンが放出され、心筋のムスカリン受容体 (M2) を活性化する。また、交感神経終末にあるムスカリン受容体 (M1) にも作用し、直接および間接的に洞房結節の自動能を抑制 (おもに右迷走神経による)、房室結節の伝導時間の延長 (おもに左迷走神経による)、細動閾値の上昇を招来する。しかし、心房筋の不応期は短縮する。心室筋収縮力に対する副交感神経の抑制作用は弱く、最大に迷走神経を刺激しても左室収縮性の低下は 20%前後にすぎない。副交感神経の心臓抑制作用は細胞膜の  $\text{K}^+$  透過性亢進によると考えられている。

## 2-6. 心臓・血管の脳における制御

中枢性循環調節機構における神経経路と神経伝達物質を示す<sup>7)</sup> (図 2-8)。脳の情報伝達を考える場合に、生体アミンに対する理解は必要不可欠である。循環調節に関与している神経伝達物質として、現在アミノ酸 (GABA、 $\text{L}$ -グルタミン酸、グリシン)、アミン (ドーパミン、アドレナリン、ノルアドレナリン、セロトニン、ヒスタミン、アセチルコリン)、ニューロペプチド (サブスタンス P、バゾプレッシン、ニューロペプチド Y、アンギオテンシン II) などがあげられる<sup>7)</sup> (表 1-3)。近年、アミン含有神経細胞群の分布が明らかにされ整理されている。すなわち、アドレナリン作動性神経細胞群 (C1~C6)、ノルアドレナリン作動性神経細胞群 (A1~A7)、ドーパミン作動性神経細胞群 (A8~A15)、セロトニン作動性神経細胞群 (B1~B9) である。アドレナリン作動性神経細胞群はおもに橋・延髄にかけて、ノルアドレナリン作動性神経細胞群も橋・延髄被蓋部、ドーパミン作動性神経細胞群は中脳・間脳・終脳に、セロトニン作動性神経細胞群は中脳・橋・延髄の正中部と正中傍部に存在する<sup>8)</sup>。

表 2-3 循環調節に関与する神経伝達物質<sup>7)</sup>

(1) アミノ酸	
$\gamma$ -aminobutric	(GABA)
グリシン	(GLY)
L-グルタミン	(L-Glu)
(2) アミン	
ドパミン	(DA)
アドレナリン	(A)
ノルアドレナリン	(NA)
セロトニン	(5-HT)
ヒスタミン	(HA)
アセチルコリン	(ACh)
(3) ニューロペプチド	
サブスタンス P	(sub-P)
Met-エンケファリン	(Met-Enk)
Leu-エンケファリン	(Leu-Enk)
$\beta$ -エンドロフィン	( $\beta$ -END)
アンギオテンシン II	(A II)
コルチコトロピン	(ACTH)
バゾプレッシン	(VP)
ニューロペプチド Y	(NPY)

脳による循環制御

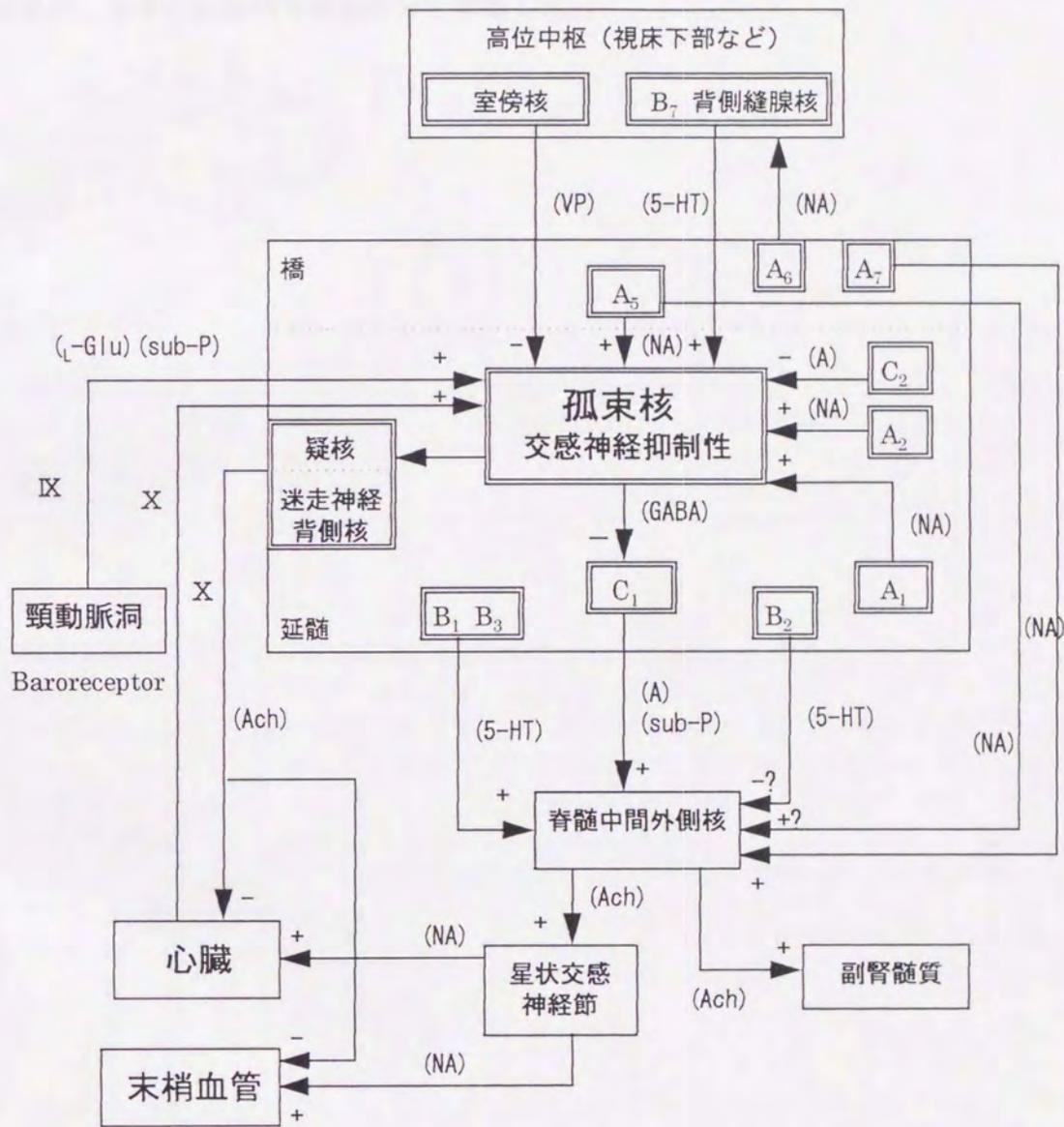


図 2-8 中枢性循環調節機構における神経回路と神経伝達物質<sup>7)</sup>

## 2-7. 結語

本章では、本論文のテーマである心電図解析による自律神経活動の評価についてより考察を深めるため、心臓生理学の基礎をまとめた。特に、心電図の基礎となる心臓における各部位の活動電位について、また複雑に張りめぐらされた自律神経についてまとめ、各章の理論的な基礎部分を構築した。

## 第3章

# 心拍リズムと反射系

### 3-1. 緒言

心拍リズムは循環制御に関わる多くの反射系の影響を受け、その中のいくつかは重要なリズム形成因子でもある。そこで、この章では循環制御に関わる反射系と心拍リズムの関連性について検討する。

### 3-2. 圧受容体反射

頸動脈洞・大動脈・心臓・肺などの末梢圧受容体 baroreceptor からの求心性入力は舌因神経 (IX) ・迷走神経 (X) を介して延髄孤束核に伝達される (図 2-8)。そこで上位中枢からの促通や抑制を受けて、一方では昇圧中枢である C1 細胞群 (延髄腹外側部) の抑制することにより胸髄・上部腰椎の中間質外側核 (IML) を経て遠心性交感神経活動を抑制する。また他方では、迷走神経背側核 (DMX) ・疑核 (NAB) を経て迷走神経を介し遠心性副交感神経活動を促進する。これらの機序により、動脈圧が高まった場合には副交感神経活動の増加により洞房結節が抑制され R-R interval の低下・心筋収縮力低下が起こり、結果として血圧が低下する<sup>1)</sup>。

### 3-3. 呼吸リズム性修飾

心臓・気道平滑筋・気道分泌線・膀胱筋支配の副交感神経遠心路、心臓および血管支配交感神経神経節前ニューロン活動に呼吸リズム性修飾がみられる呼吸性洞性不整脈の発現の末梢性機序の一つとして迷走神経性遠心路および心臓交感神経活動における呼吸リズム性変調が要因の一つとして関与している。

延髄の諸核内では呼吸と心血管性の両種ニューロンの共存が認められる。迷走神経背側運動核は副交感性心抑制、胸郭内気管、気管支平滑筋支配節前ニューロン群、胸郭内気管からの求心路終止部を含み、さらに迷走神経背側運動核と背側呼吸性ニューロン群、腹側呼吸性ニューロン群に所属する呼吸性ニューロン群との間の神経結合が

形態学的に認められている。疑核の尾側部には迷走神経心臓枝および肺枝内の遠心性ニューロン、吻側部には気管支平滑筋遠心支配運動ニューロン、腹側呼吸性ニューロン（吸息性）、喉頭部、咽頭部の遠心支配ニューロンが局在する。後疑核は腹息呼吸性ニューロン分布領域の尾側部に相当し呼吸性ニューロンが含まれ、さらに心臓、気管支および胸郭外気管支配迷走神経性運動ニューロンが局在している。また、呼吸性ニューロン群とカテコラミン作動性細胞体の連関については、脳幹のA1、C1神経細胞群の交感神経節前ニューロン活動への関与が考えられている。以上のように、呼吸性ニューロンと心血管性ニューロンが形態的に近接・混在しニューロン間結合が存在する可能性がある<sup>2)</sup>。しかしながら、脳のどの部分でどれだけの機能的連絡があるのか詳細は不明である。呼吸パターンと呼吸性不整脈の関係については、Hirschらの報告が詳しい<sup>3)</sup>。彼らは呼吸数、換気量と呼吸性不整脈（心拍変動の振幅）の関係を詳細に検討した。図3-1に被験者5名の異なる一回換気量と呼吸性不整脈振幅の関係を示す。呼吸性不整脈の振幅は換気量が大きくなればなるほど指数関数的に増大する。図3-2は、図3-1の結果を一回換気量で標準化したものである。

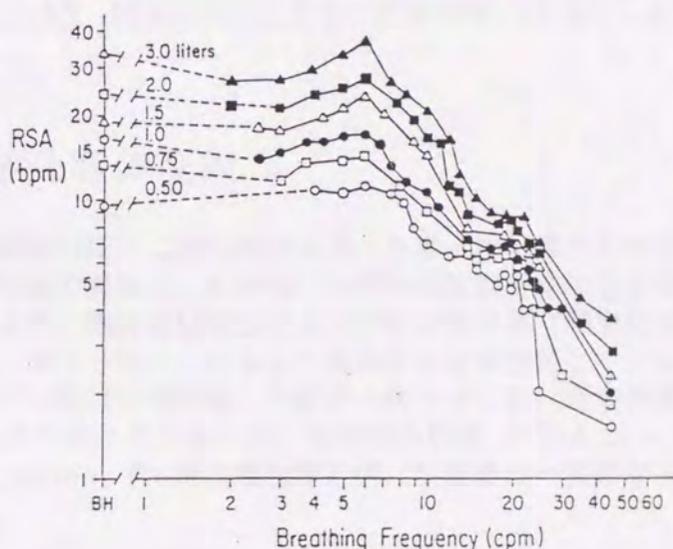


図3-1 呼吸性不整脈と呼吸数の対数プロット (n=5)。一回換気量は0.5-3.0 litersの範囲で6種類<sup>3)</sup>。

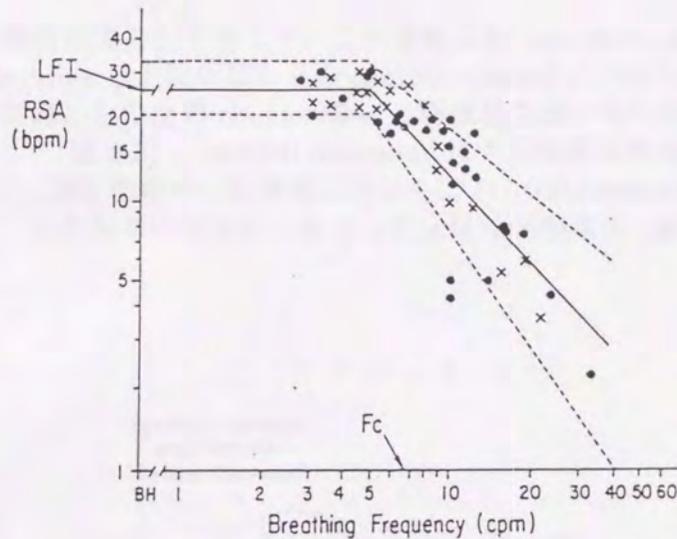


図 3-2 図 3-1 のデータを一回換気量で標準化したもの<sup>3)</sup>

### 3-4. 化学受容体反射

動脈血中の酸素分圧・二酸化炭素分圧・水素イオン濃度を検出して中枢へ情報を送る末梢化学受容体の興奮は、反射性に交感神経活動を増加させ昇圧反応などの循環反応が生じる。また、脳幹延髄腹面にも化学受容体があり脳脊髄液、脳間質液の pH を監視していると考えられ、これもまた循環反応を引き起こす。末梢化学受容体である頸動脈小体の求心路は舌咽神経、大動脈小体の求心路は迷走神経である。中枢内経路については未だ不明な点が多いが、延髄腹外側野 (VLM ニューロン ventrolateral medullary neuron、C1 神経細胞群近傍) が経路の一部になっていることが示唆されている<sup>2)</sup>。

### 3-5. 体性—交感神経反射

皮膚あるいは筋からの求心性線維を自然刺激や電気刺激で興奮させると循環反応が起こることが知られている。この中枢内経路の一部にやはり VLM ニューロンが関

与してることが明らかにされている<sup>2)</sup>。

### 3-6. 運動反射

運動は様々な循環反応を引き起こす。この運動反射 (exercise reflex) は、筋受容器からの muscle reflex と上位中枢からの central command に大別され、muscle reflex はさらに化学受容器からの反射 chemoreflex と機械受容器からの反射 mechanoreflex に分けられる<sup>4) 5)</sup> (図 3-3)。central command は大脳皮質運動野からの副交感神経活動の抑制であり、運動初期の心拍数増加はおもに central command によるものと考えられている。この反射系の中核の一部として延髄外側網様核 (側索核) が考えられている<sup>4)</sup>。

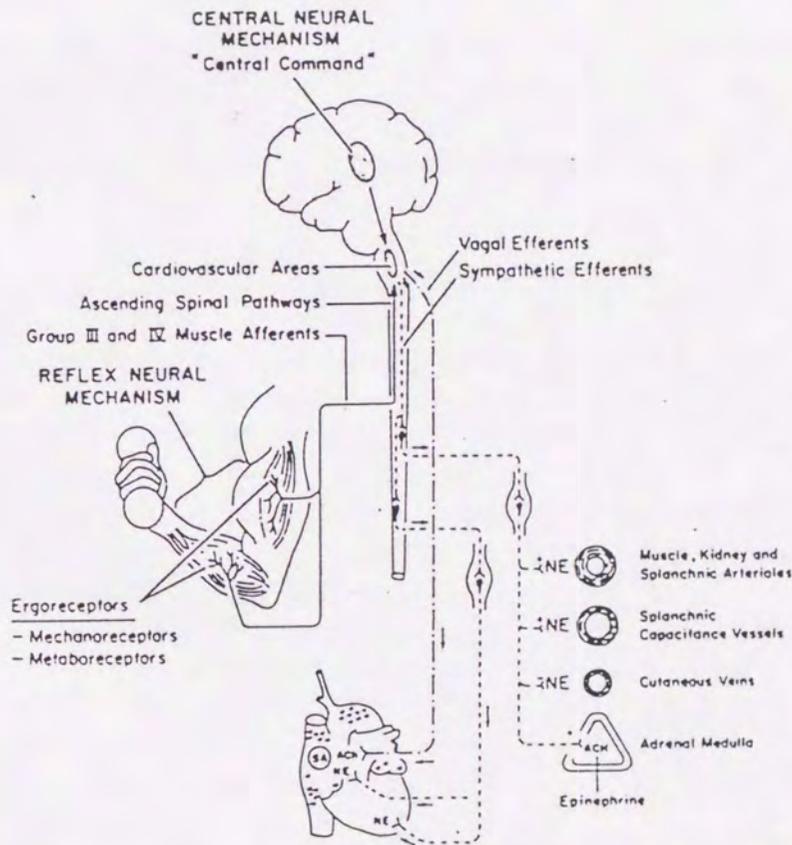


図 3-3 運動中の心血管制御と運動反射系<sup>4)</sup>

### 3-7. 結語

本章では心臓自律神経活動を介する反射系について検討した。身体活動と心臓機能のマッチングを調節するための反射系は、情報の大部分を自律神経系を介して心臓に伝達している。特に、呼吸性不整脈、圧受容体反射などは R-R 間隔変動のスペクトル解析による自律神経活動評価の理解のために重要である。また運動反射については第9章にてさらに検討することになる。

## 第4章

# 心拍リズムと自律神経活動評価

### 4-1. 緒言

この章では、まず4-2節で本研究において評価法として採用する心拍リズムを用いた自律神経活動評価法の歴史と問題点について検討する。次に、4-3節では心電図からの基本的な情報抽出、すなわちR波の検出法について述べる。さらに、4-4節においては、第9章で用いるP波およびP-R間隔の検出法について述べる。

### 4-2. 心拍リズムと自律神経活動の関係

これまで心拍リズムを形成する様々な因子についてみてきた。本来、洞房結節の歩調取り（心拍リズム）について検討するならばECGでのP-P intervalを評価するのが妥当であろうが、P波の始まりを少ない誤差で検出することが難しいので、一般的にはPQ間隔が一定であると仮定しR-R intervalにて評価される。

これまで、心拍リズム（R-R interval）の解析は特定周波数の振動を生み出す振動子の存在を仮定して行われてきた。したがって、周期的な特徴を抽出するためにfast Fourier transform (FFT) などを用いたスペクトル解析が1970年代から広く用いられている。Sayer (1973)<sup>1)</sup>は呼吸性リズム、血圧フィードバック制御によるリズム、体温調節によるリズムの三つの振動子を検証するためにスペクトル解析を行った。結果としては、呼吸性リズムが明らかとなったが、この研究が物語っているように当初スペクトル解析は振動子を探索するためのものだったのである。その後、0.1Hz近傍にみられる血圧変動性リズム（Mayer wave）をDeBoreがモデル解析によって検証するなど一定の成果があがっている。

それでは、ここでDeBoer<sup>2)</sup>が考案した圧受容体反射系を中心とする循環制御モデル（beat-to-beat model）をみってみる（図4-1）。基本的には、圧受容体反射によってR-R interval ( $I_n$ )と末梢血管抵抗 ( $R_n$ )がコントロールされていると仮定する。さらに、 $I_{n-1}$ によって脈圧 ( $P_n$ )が、拡張期の血圧低下をWindkesselモデルから求め拡張期血圧 ( $D_n$ )が決まる。そして、この $P_n$ と $D_n$ から新しい $S_{n+1}$ が求められる。

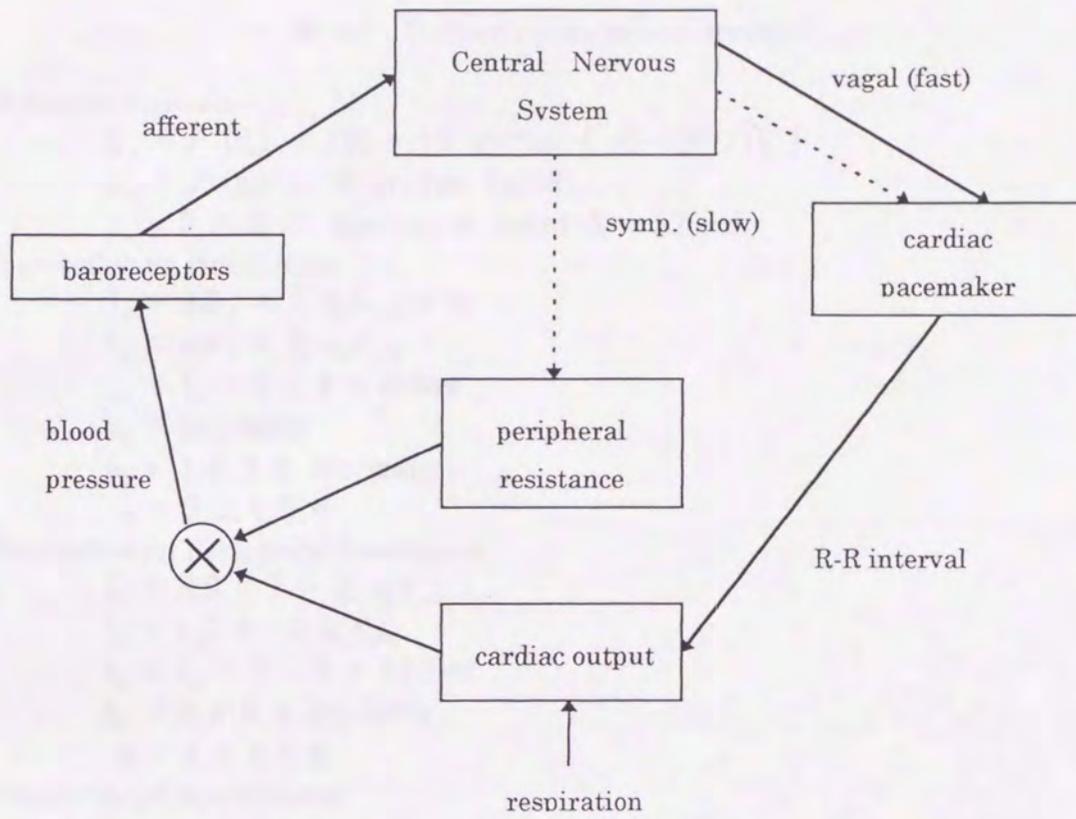


図 4-1 圧駆動型循環制御モデル (beat-to-beat model) の概念図<sup>2)</sup>

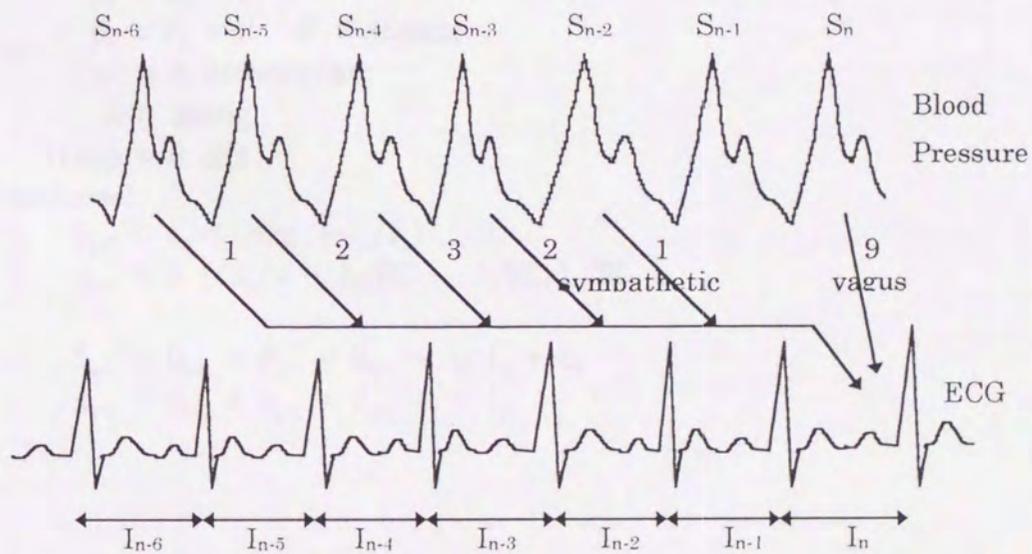


図 4-2 収縮期血圧を用いた R-Rinterval の予測<sup>2)</sup>

表 4-1 DeBoer's beat-to-beat model <sup>2)</sup>

Effective Pressure

$$S'_n = F(S_n) = 120 + 18 \arctan [ (S_n - 120)/18 ]$$

$$s'_n = f(s_n) = 18 \arctan (s_n/18)$$

$$s_n = S_n - S : \text{Operation point } S = 120\text{mmHg}$$

Baroreflex on Heart Rate

$$I_n = a_0 S'_n + \sum a_k S'_{n-k} + c_1$$

$$i_n = a_0 s'_n + \sum a_k s'_{n-k}$$

$$i_n = I_n - I : I = 800\text{ms}$$

$$a_0 = 9\text{ms/mmHg}$$

$$a_k = 1, 2, 3, 2, 1\text{ms/mmHg}$$

$$k = 2, 3, 4, 5, 6$$

Baroreflex on Peripheral Resistance

$$T_n = R_n C = T - \sum b_k s'_{n-k}$$

$$t_n = r_n C = -\sum b_k s'_{n-k}$$

$$t_n = T_n - T : T = 1425\text{ms}$$

$$b_k = 2, 4, 6, 4, 2\text{ms/mmHg}$$

$$k = 2, 3, 4, 5, 6$$

Properties of Myocardium

$$P_n = \gamma I_{n-1} + c_2$$

$$P_n = S_n - D_n$$

$$p_n = \gamma i_{n-1} + A \sin (2 \pi \text{fresp} \cdot \sum I_k) : \text{Influence of respiration}$$

$$p_n = s_n - d_n$$

$$p_n = P_n - P : P = 45\text{mmHg}$$

$$\gamma = 0.016\text{mmHg/ms}$$

$$A = 3\text{mmHg}$$

$$\text{fresp} = 0.3\text{Hz}$$

Windkessel

$$D_{n+1} = c_3 \cdot S_n \exp (-I_n/T_n)$$

$$d_{n+1} = D [ s_n/S - i_n/RC + (I/RC) t_n/RC ]$$

$$S_{n+1} = D_{n+1} + P_{n+1} = D_{n+1} + \gamma I_n + c_2$$

$$s_{n+1} = d_{n+1} + p_{n+1} = d_{n+1} + \gamma i_n$$

一連の具体的な数式を表 4-1 に示す。圧受容体反射の gain は収縮期血圧 ( $S_n$ ) の制限された範囲にのみ比例すること、平衡血圧付近で最大値になることが知られている。そこで、まず実測値  $S_n$  から関数  $F$  によって有効値  $S'_n$  へと変換する。

次に  $S'_n$  と  $S'_{n-2} \sim S'_{n-6}$  の値を用いて  $I_n$  を決定する。 $a_k$  は圧受容体反射の感受性を示す。ここで、重要なのはこのモデルでは  $S'_n$  が 6 拍後の  $I_{n+6}$  にまで影響を与えること、すなわち収縮期血圧を入力として R-R interval が出力となっているシステムのインパルス応答がもとになっていることである。実際の  $I_n$  は畳み込みによって求められていく (図 4-2)。また、 $I_{n-1}$  から  $P_n$  が決定される。

一方で、 $R_n$  が  $S'_n$  より決定され、さらに動脈のコンプライアンス ( $C$ ) がそれに乗算され、Windkessel の時定数 ( $T_n$ ) が求められる。そして、これらをもとに新しい  $D_{n+1}$  が求められる。

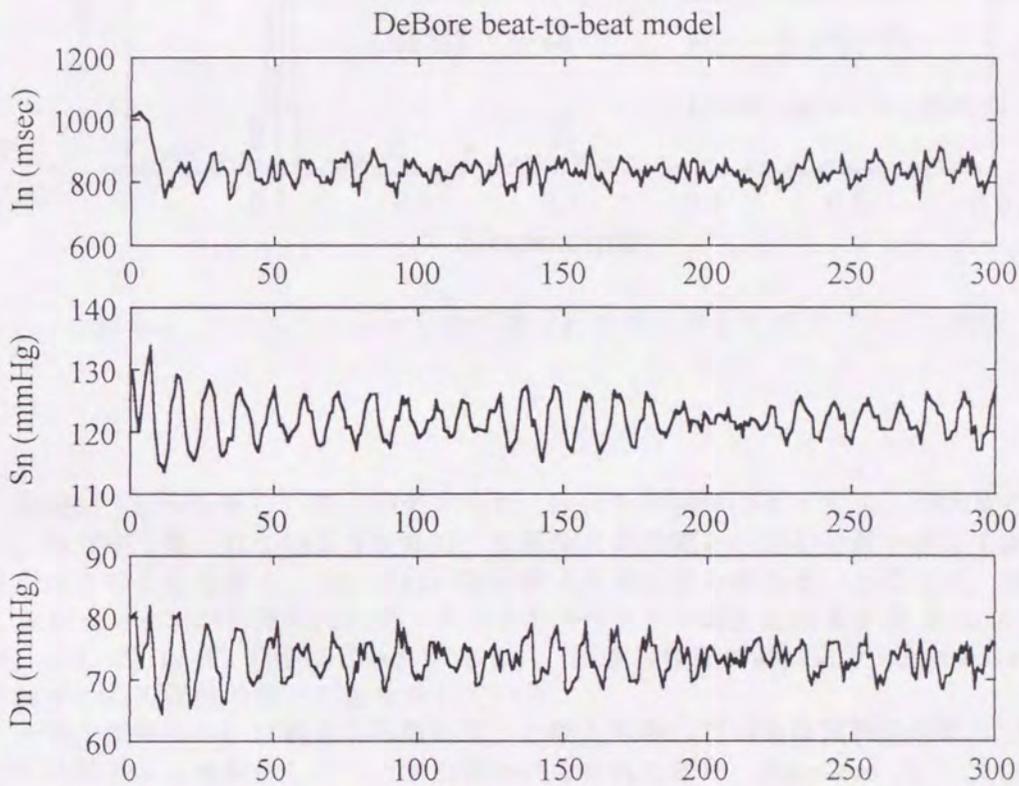


図 4-3 圧駆動型循環制御モデルによるシミュレーション

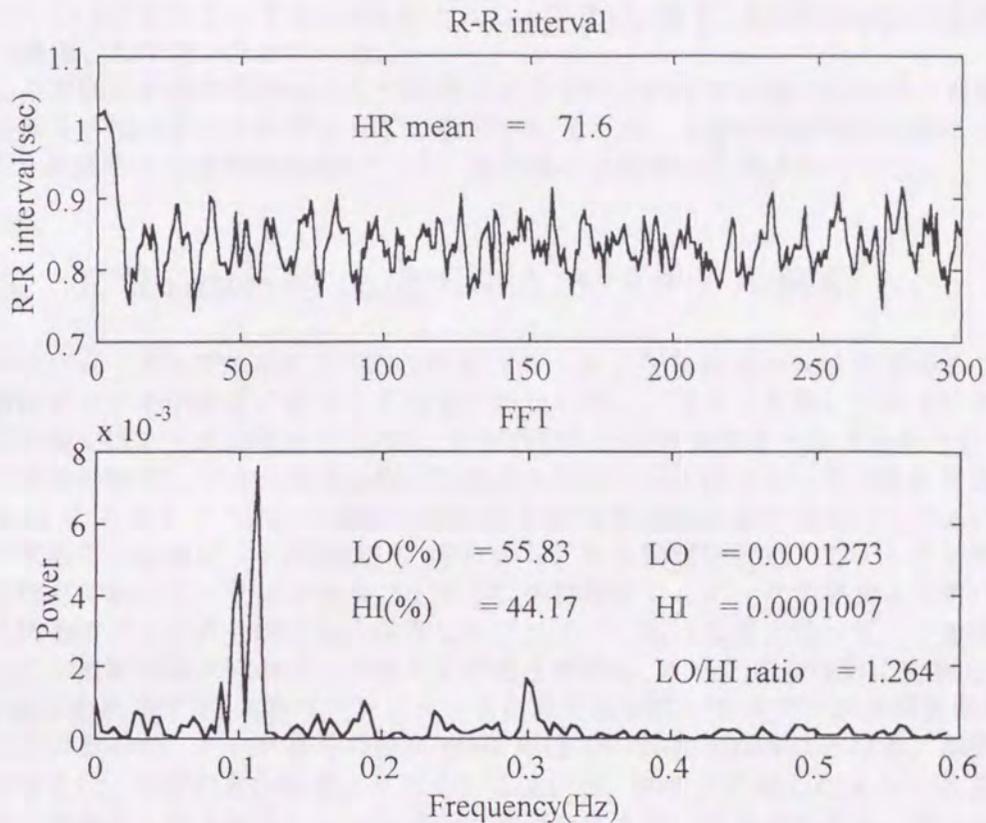


図 4-4 シミュレーションから得られたデータとそのスペクトル解析

最後に、 $I_n$ から新しい $P_{n+1}$ が求められ、 $D_{n+1}$ との関係によって $S_{n+1}$ が求まる。ここで、小文字で書かれている各変数は、目標値と実効値との差の分散を表しており、計算上はこの分散を求め、それぞれの関係式より実効値を求めることになる。実際にシミュレーションから得られたデータとそのスペクトル解析の結果を図 4-3、4-4 に示す。ここで、0.1Hz 近傍にピークがみられ、圧受容体反射系により Mayer wave が生成されている可能性の強いことを示している。

一方、振動子という観点から離れて、心臓を制御している自律神経活動という側面から心拍リズムを解析しようとする試みがなされてきた。Akselrod ら<sup>3) 4)</sup>は犬の心拍変動スペクトルに三つのピーク、すなわち高周波成分 (HI) と低周波成分 (MID、LO) を観察した。そのうち HI については迷走神経の薬理ブロックにて完全に消失するが MID と LO は残存していることから、HI は副交感神経によって、MID と LO は交感・副交感神経の両者によって媒介されている可能性を示した。また、Pomerantz ら<sup>5)</sup>はヒトにおいても同様のことを確認した。この高周波成分と低周波成分との境界は、呼吸性リズム修飾のシフトによって変化すると考えられるが、一般に日中の呼吸性リズム修飾 (HI) が 0.2Hz~0.3Hz、また低周波成分 (MID、LO) のピークが 0.1Hz

以下ということもあって0.15Hzをとることが多い。また、LO/HI ratioが交感神経活動の指標として用いられている。

心拍変動を自律神経評価として応用しようという試みは急速に広がり、自律神経障害を伴う各種疾患にも利用されている<sup>5)7)8)9)</sup>。その他、自律神経機能の加齢による変化<sup>10)</sup>、運動時の自律神経機能<sup>11)~14)</sup>など様々な研究に応用されている。

### 4-3. R-R intervalの検出法とスペクトル解析

コンピュータに取り込んだECG時系列データよりR-R intervalを求めることは、R波のピークを効率よく検出する作業に他ならない。従来より用いられていた単純なR波の検出はピークの検出ではなく、R波の立ち上がり角度を一定であると仮定して、ある閾値を設定してその閾値を超えた時点を検出する方法であった(簡易R波検出法、図4-5)。しかし、これから解析で用いる方法は表4-2に示すアルゴリズムにしたがって求める(R波ピーク検出法)。すなわち、ある閾値を設定してデータが閾値を越えた時点で別のシーケンシャルファイルに保存開始し、データが閾値より再び低くなった時点でファイルを閉じる。保管したファイルにおける最大値のデータ番号を求め、さらに一拍前の最大値のデータ番号との差を求める。求めた差を時間に変換して、R-R intervalを決定する。通常はコンピュータに取り込む際のサンプリング周波数を1kHzとしているので、データ番号の差がmsec単位でのR-R intervalとなる。解析時間の点で言えば、前者の方が後者よりはるかに速いが、前者は前述したようにR波の立ち上がり角度を一定と仮定していて若干の誤差を伴うという欠点がある。図4-6に二つの方法で求めたR-R intervalをそれぞれ示し、さらに前者の方法の誤差(後者との差)を示す。ほとんどが数msecの誤差で、スペクトル解析の際にR-R intervalのデータを一拍ずらした場合は差と比較すると、R-R interval検出法の違いによる誤差は無視できる程度のように思われる。

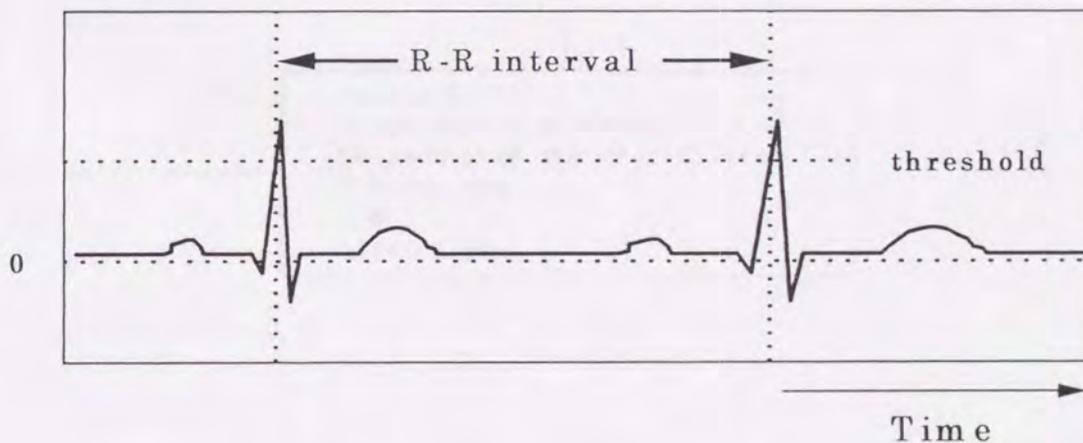
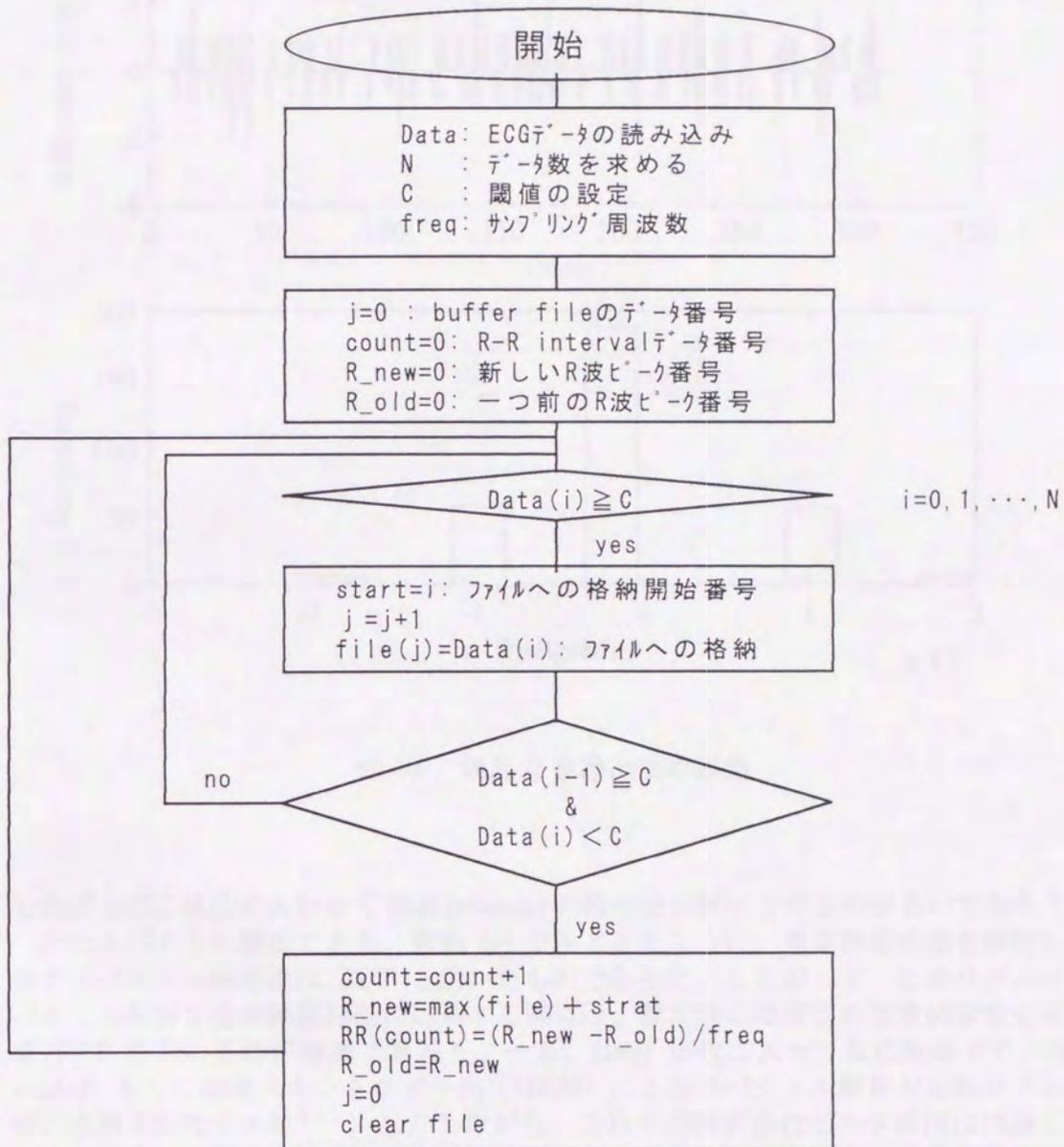


図4-5 簡易R波検出法

表 4-2 R波ピーク検出法のアルゴリズム



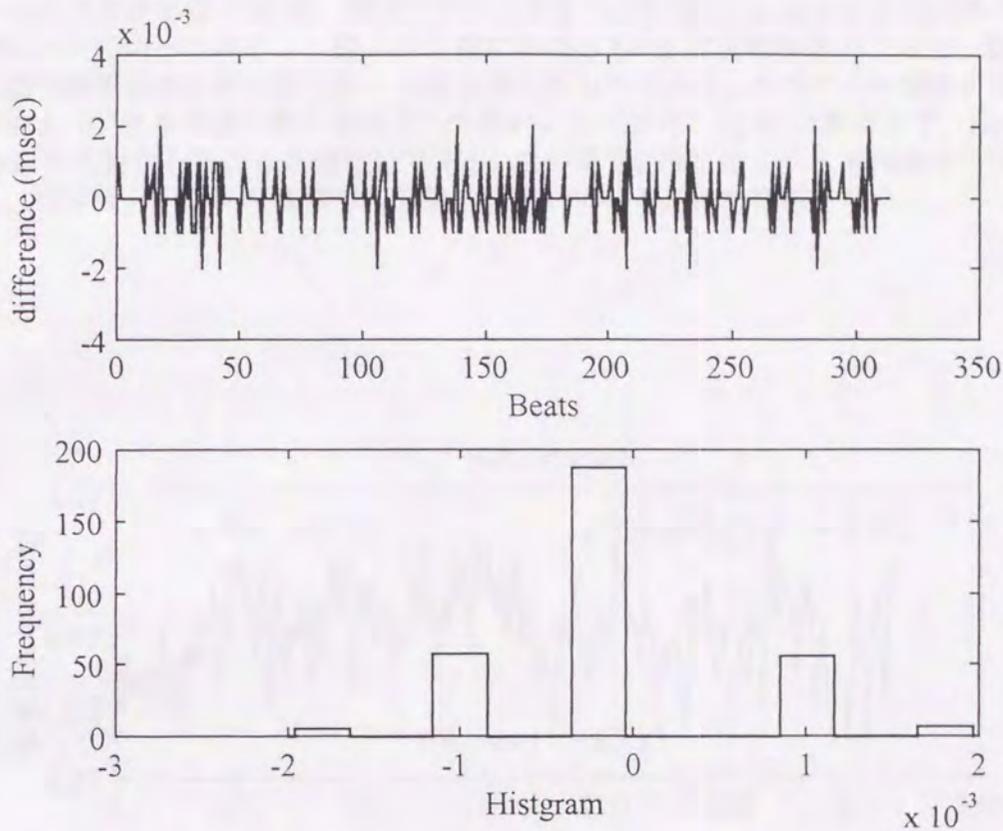


図 4-6 簡易 R 波検出法の誤差

したがって、目的にあわせて R-R interval の検出法を使い分けるのが良いであろう。

次にスペクトル解析である。前節 3-1 でみてきたように、自律神経機能を検討してきたスペクトル解析法は FFT を用いたものであった。したがって、心拍リズムのスペクトル解析を自律神経評価に応用する際には、基本的には研究の歴史的背景を考えて FFT を用いるのが適当であろう。一方、1980 年代に入って自己回帰モデル (AR model) もしくは最大エントロピー法 (MEM) によるスペクトル解析が心拍リズム解析に応用されはじめた<sup>15)</sup>。しかしながら、これらの解析法はピーク検出には適しているものの、高周波成分および低周波成分パワーの積分値を副交感・交感神経活動の指標とする場合には、FFT によるスペクトル解析の結果と大きな差を生じるのである。この差を検討しないままに、AR model や MEM によるスペクトル解析を心拍リズムを用いた自律神経評価に適応するのは問題があると思われる。

また、R-R interval データは一拍毎のデータなので、スペクトル解析において横軸の単位は Hz ではなく  $\text{cycle} \cdot \text{beat}^{-1}$  となる。これを周波数に変換するには、平均 R-R interval (sec) を乗算すればよい。また、パワーの単位は  $\text{sec}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}$  もしくは  $\text{msec}^2 \cdot \text{Hz}^{-1}$  となる。

それでは健常者（28歳、男性）のデータをもとに R-R interval とそのスペクトル解析について述べてみる。図 4-7 上段における  $CV_{rr}$  は変動係数のことで、R-R 間隔変動の標準偏差を平均値で除し 100 を乗じたものである。スペクトル解析が普及する以前より、自律神経活動の指標として用いられてきた。 $CV_{rr}$  は実測値で、Estimated  $CV_{rr}$  は年齢から算出した推定値である。この場合、推定値よりも実測値の方が若干低く、同年代の人よりも自律神経活動が低下していることが推測される。

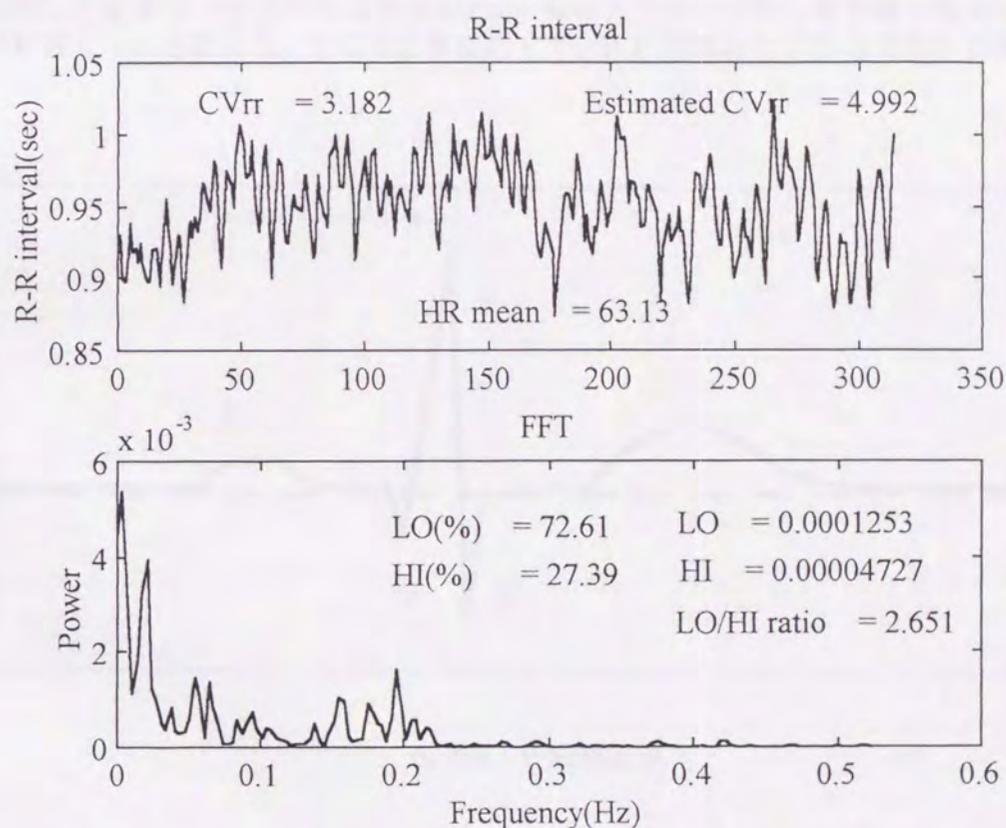


図 4-7 R-R interval とスペクトル解析

一方、下段は上段の R-R 間隔変動のスペクトル解析の結果である。これまでに報告されてきたように、0.20Hz 近傍に呼吸性不整脈成分、0.10Hz 近傍に血圧変動成分（Mayer 波）、0.05Hz 以下に体温調節のための血管運動に関係すると考えられている成分がみられる。また、変数 HI は 0.15Hz 以上の、LO は 0.15Hz 以下のスペクト

ル波形の積分値を示している。これらの値を用いて個々人の自律神経機能の評価をおこなうのである。

#### 4-4. P波およびP-R間隔の検出法

P波の検出はR波の検出からはじまる。4-2章で提示した検出法により一連のR波を検出し、そこから一拍毎のP波を検出する作業に入る(図4-8)。

まずはじめに下向きのQ波のピークを求める。これはR波ピークとそれより50 msec前のデータの中で最小値を検出することで求められる。次に、安静時のP-Q間隔は通常長くとも200 msecをこえないことがわかっているので、この先験的知識を利用してQ波ピークとそれより200 msec前のデータの中から最大値を検出することでP波ピークを求める。そして必要に応じて、P-R間隔およびP-Q間隔を計算する。

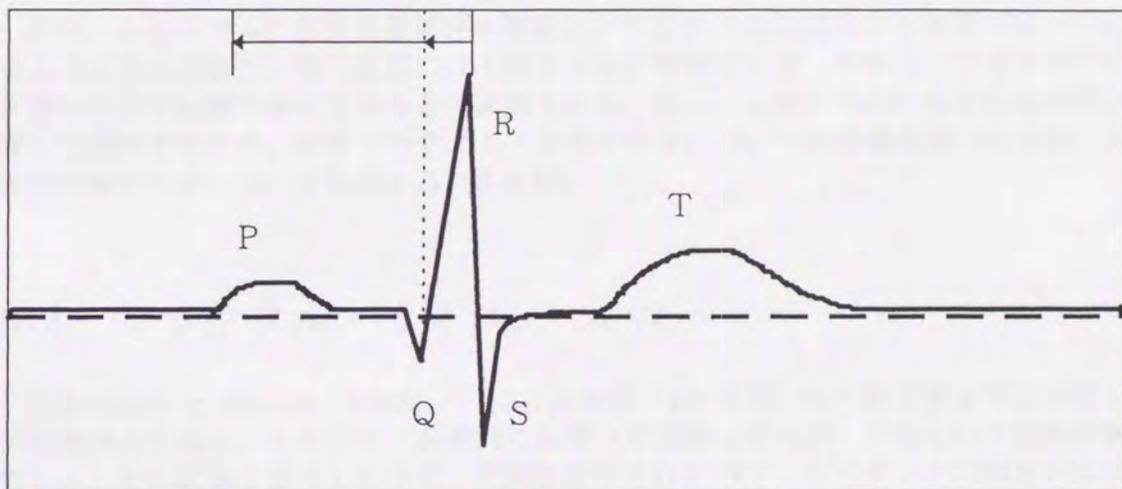


図4-8 P波検出法

#### 4-5. 結語

本章では、本論文で用いる評価法の基礎的な部分を検討した。第6章から第10章まで、ここで検討した方法論を用いて議論を展開する。

## 第5章

# 心拍リズムのフラクタル・カオス解析

### 5-1. 緒言

近年、心拍リズムにおける複雑性の解析にフラクタルおよびカオス解析が用いられるようになってきた。死の直前には心拍リズムが単調になることから、カオスやフラクタルを示す状態が健全であるとの論調もある。後に、心拍リズムに含まれる情報に関して検討するため、本章ではカオス・フラクタルについての基礎理論（5-2節）と実際の解析方法について検討する（5-3節）。

### 5-2. フラクタル・カオスについて

Kobayashi と Musha (1982)<sup>1)</sup> は、長時間（10 時間）の心拍変動を周波数軸上に対数表示すると、そのパワーが周期に比例（周波数に逆比例）するという現象を報告した。その結果を図 5-1 に示す。両対数表示されたパワースペクトルの傾きがほぼ -1 になっているように見える。これは、交感・副交感両神経の関与する低周波成分のスペクトル形状が  $1/f$  になっているということである。心拍リズムが  $1/f$  雑音を示すという現象は Saul ら (1988)<sup>2)</sup> によっても追認された。この  $1/f$  雑音は自然界に存在する揺らぎ現象に多くみられるものであり、心拍リズムもその中の一つなのであった。

ゆらぎが  $1/f$  になるという時系列データにはカットオフ周波数を変えてもスペクトルの形が変わらない、すなわち自己相似性（フラクタル）があるということになる。例えば、録音したテープを正規の速度より速くしたり遅くしたりすると、通常の音楽では音質が変化するであろうが、 $1/f$  ゆらぎが録音されたテープでは前と音量が同一になるように調整するならば、全く同じ音が再生されるのである。

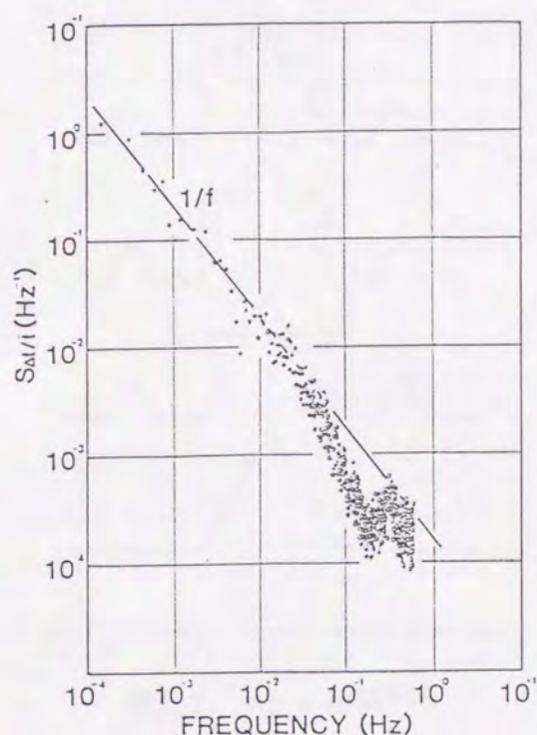


図 5-1 長時間心拍変動のパワースペクトル<sup>1)</sup>

フラクタルを示す代表的な図形としてコッホ曲線があげられる(図 5-2)。A から D に示すように、もとの線分を長さの  $1/3$  の線分 4 個からなる基本図形で次々に置き換えていくことによって得られる極限の図形である。究極まで示された図形は何倍に拡大しても同じ図家に見える。ここには比較の対象となる長さの基準が存在しないことになるので、もはや特徴的な長さは存在しないといえる。それと同様に、何倍に拡大しても同じように見える時系列には、特徴的な周期あるいは時間が存在しないということになる。

先ほど、 $1/f$  雑音がフラクタルを示すと言ったが、このような時系列は  $1/f$  に限らず周波数  $f$  のスペクトル密度が  $1/f^\beta$  ( $1 \leq \beta \leq 3$ ,  $\beta$ : Spectral exponent) という形で表されるならば、その信号はフラクタルであるといえる<sup>3)</sup>。図 5-3 にその事例を示す<sup>4)</sup>。図 5-3 の上から Spectral exponent が 1.2、1.5、1.8 の時系列データであるが、Spectral exponent が減少するに連れて複雑(自由度が増加)になっているのがわかる。すなわち、Spectral exponent はそのゆらぎの複雑さを示す指標となり得る可能性がある。

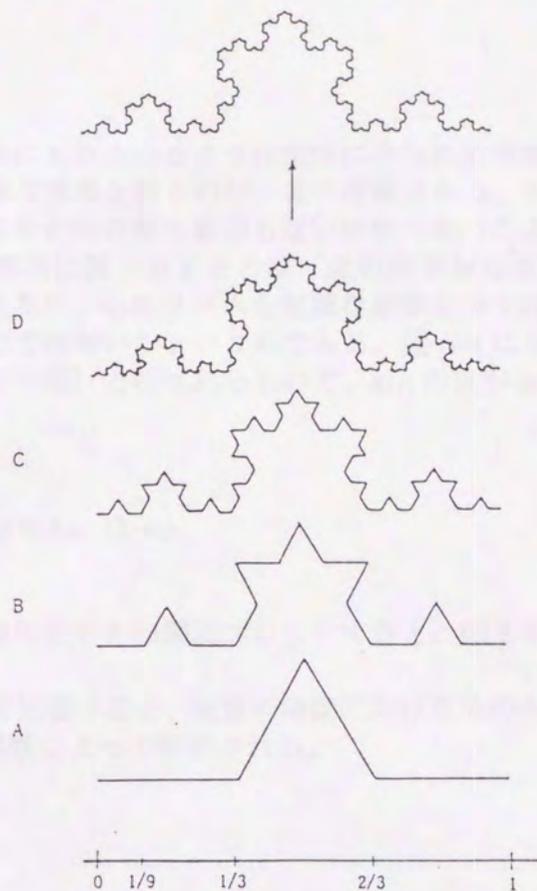


図 5-2 コッホ曲線<sup>3)</sup>

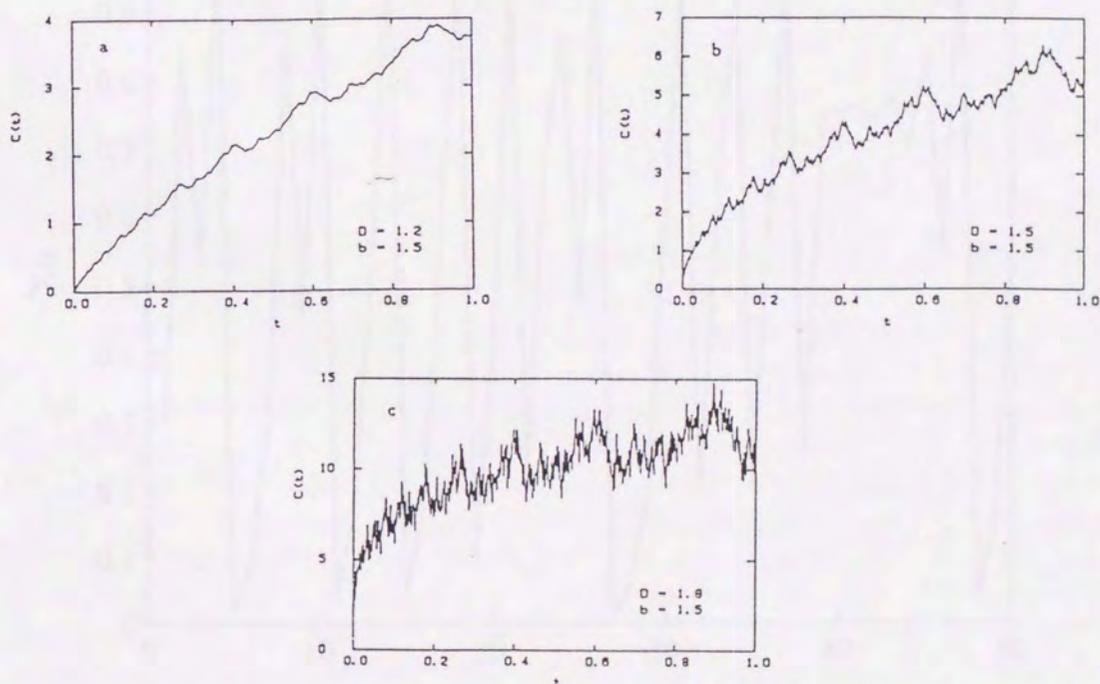


図 5-3 ワイエルシュトラス-マンデルブロート余弦フラクタル関数における各種フラクタル次元における変化<sup>4)</sup>

さて、心拍リズムにもみられるように生体にみられる現象は非線形であり複雑である。このような複雑な現象を扱うのがカオス理論である。カオスとは混沌と訳されるように、宇宙の始まりが何の形も基準もない状態であったように複雑な状態を示す。しかしながら、工学的に扱うカオスとは「比較的簡単な規則に支配された不規則変動」として定義される<sup>5)</sup>。心拍リズムも複雑な挙動を示すけれどもその裏には何か規則性が潜んでいるのではないかというのである。図 5-4 に示すのは、ロジスティック写像（一次元写像の一種）と呼ばれるもので、 $x_{t+1}$  の値が  $x_t$  の値によってのみ決められている (5-1)。

$$x_{t+1} = F(x_t) = 4x_t (1-x_t) \quad (5-1)$$

さらに図 5-4 の不規則波形を相図にプロットすると、図 5-5 に示されるような像が浮き上がってくる。

話を  $n$  次元まで拡張すると、任意の時間におけるそのシステムの状態の変化則は  $n$  個の状態変数の関数によって記述される。

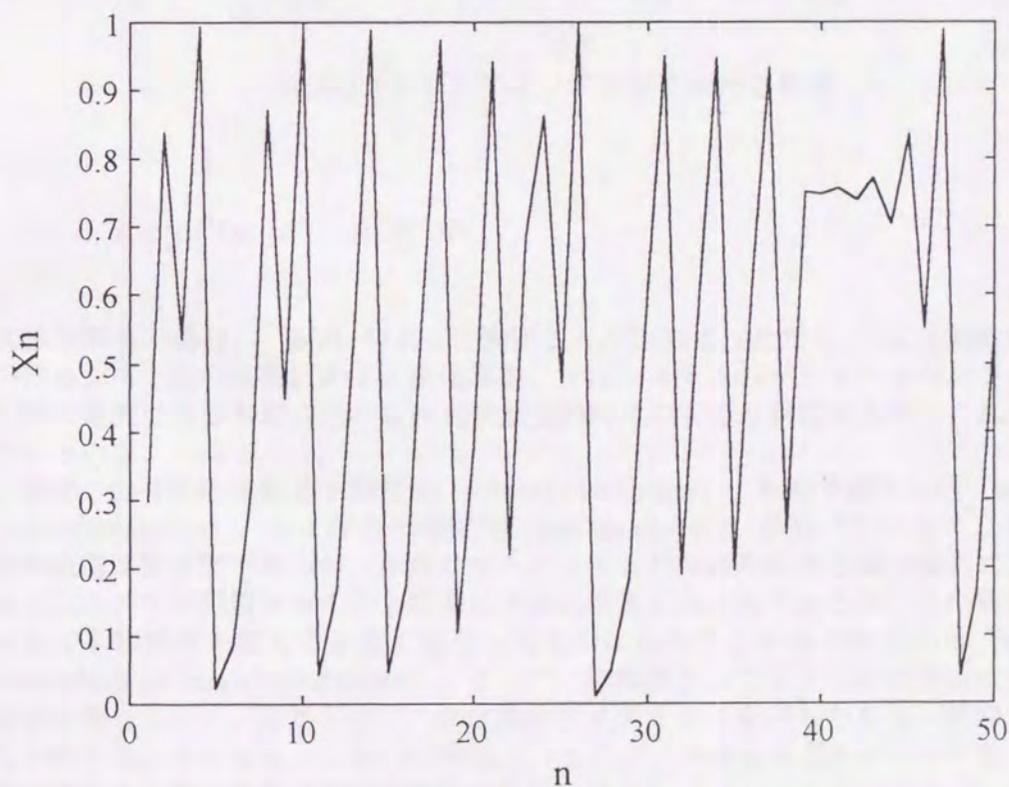


図 5-4 ロジスティック写像 (初期値  $X_n=0.3$ )

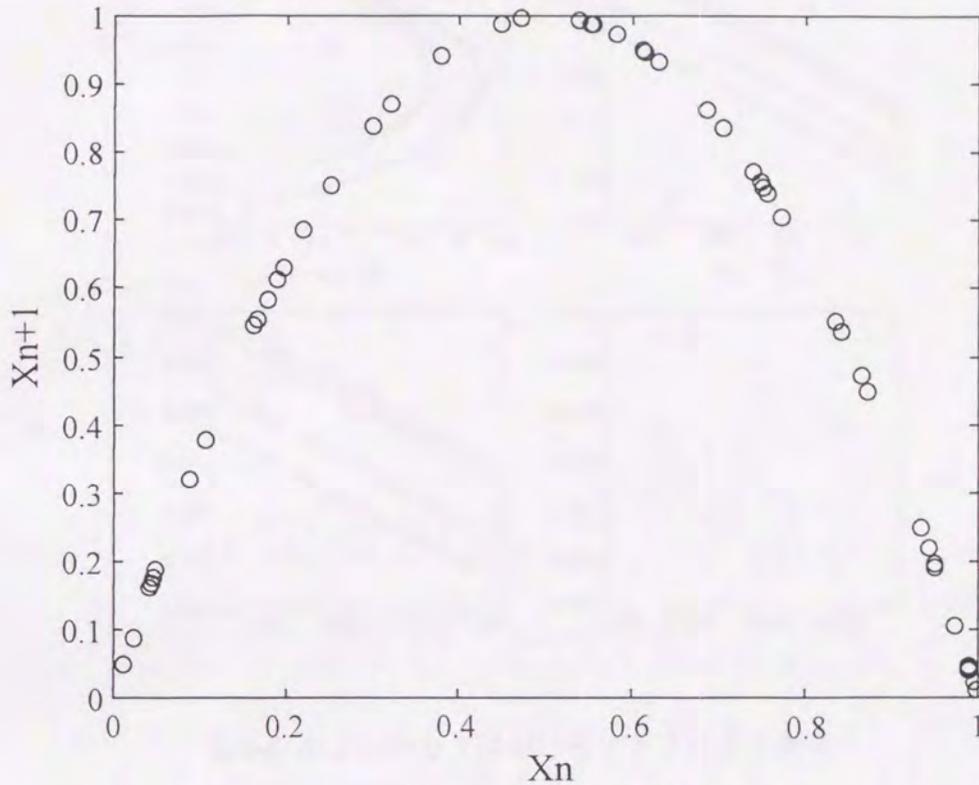


図 5-5 ロジスティック写像における相図

$$x_{t+1} = F(x_t, \mu), \quad x_t \in R^1 \tag{5-2}$$

離散時間系の場合、(5-2) のように表すことが出来る。ただし、 $x_t$  は離散時間  $t$  におけるシステムの状態、 $F$  は  $n$  次元写像、 $\mu$  はシステムのパラメータベクトルである。実際に観測できるのは、この  $n$  次元状態空間内での安定な状態であり、これをアトラクタという。

カオスの特徴には軌道不安定性 (orbital instability)、長期予測不能性 (long-term unpredictability)、および自己相似性 (self-similarity) があげられる<sup>6)</sup>。最初の特徴の軌道不安定性であるが、本来カオスシステムが非線形な決定論方程式によって記述されるので初期値を与えると将来は完全に決定されるのであるが、この解の軌道は少しでも初期値を変えると全く異なったものになることが知られている (sensitive dependent on initial conditions)。そして、初期値として与えられた情報は急速に情報量を失って行く。したがって、決定論的ダイナミクスを持ちながらも長期予測不能性を有することになる。これらの特徴は、リアプノフ指数や KS エントロピーにより評価することが出来る (力学的側面の評価)<sup>5) ~ 9)</sup>。

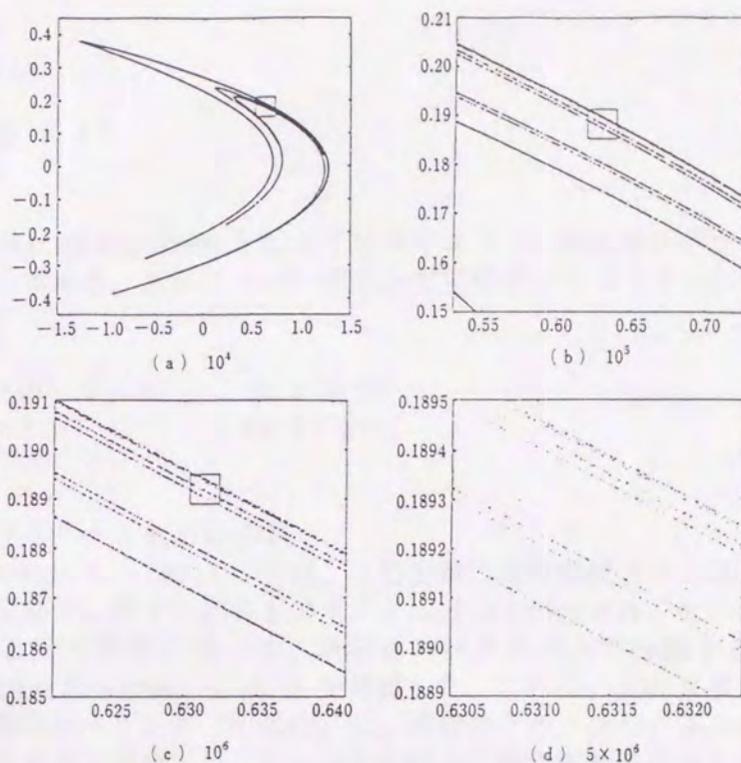


図 5-6 エノンマップにおけるアトラクタの構造<sup>5)</sup>

最後の自己相似性（フラクタル）であるが、

$$\begin{aligned} x_{t+1} &= y_n - 1 - ax_n^2 \\ y_{t+1} &= bx_n \end{aligned} \tag{5-3}$$

図 5-6 に示す差分方程式（Hénon map、5-3）のアトラクタにみる構造のように、カオスシステムにはフラクタルが潜んでいる。この幾何学的特徴はフラクタル次元（相関次元も含む）によって評価することができる。

以上のように、カオスシステムの中にはフラクタルを示すものが非常に多く、フラクタルとカオスは異なった視点から非線形システムを映し出している鏡のように思われる。

### 5-3. フラクタル次元・相関次元

はじめに、スペクトル解析によりフラクタル次元を求める方法を述べる。前節（5-1）で述べた Spectral exponent  $\beta$  とフラクタル次元の関係式より求める方法である<sup>10)</sup>。

すなわち、

$$p(f) \propto f^{-\beta} \quad (5-4)$$

(5-4) より、Spectral exponent を図 5-7 に示すように、周波数とパワーの両対数プロットの傾きから求める。さらに (5-5) 式に示す関係式よりフラクタル次元を求める。

$$\begin{aligned} D &= (5 - \beta) / 2 && \text{for } 1 < \beta < 3 \\ D &= 2 && \text{for } 0 \leq \beta < 1 \end{aligned} \quad (5-5)$$

ここで、D はフラクタル次元を示す。

一方、Yamamoto ら (1991)<sup>11)</sup> は、心拍変動には呼吸性リズム修飾や血圧変動成分などの調和振動子に筋する部分とフラクタル成分とが含まれ、その両者が加算されたものであるという前提に基づき、両者をスペクトル上で分離する方法 (Coarse Graining Spectral Analysis : CGSA) を提案した。これは、元の R-R interval データをある間隔で再スケーリング (粗視化) し、両者のクロススペクトルを求め、相関を持つ成分をフラクタル成分とし、それ以外の成分を調和振動子成分とするものである。さらに、CGSA より得られたフラクタル成分から Spectral exponent を求め、さらに

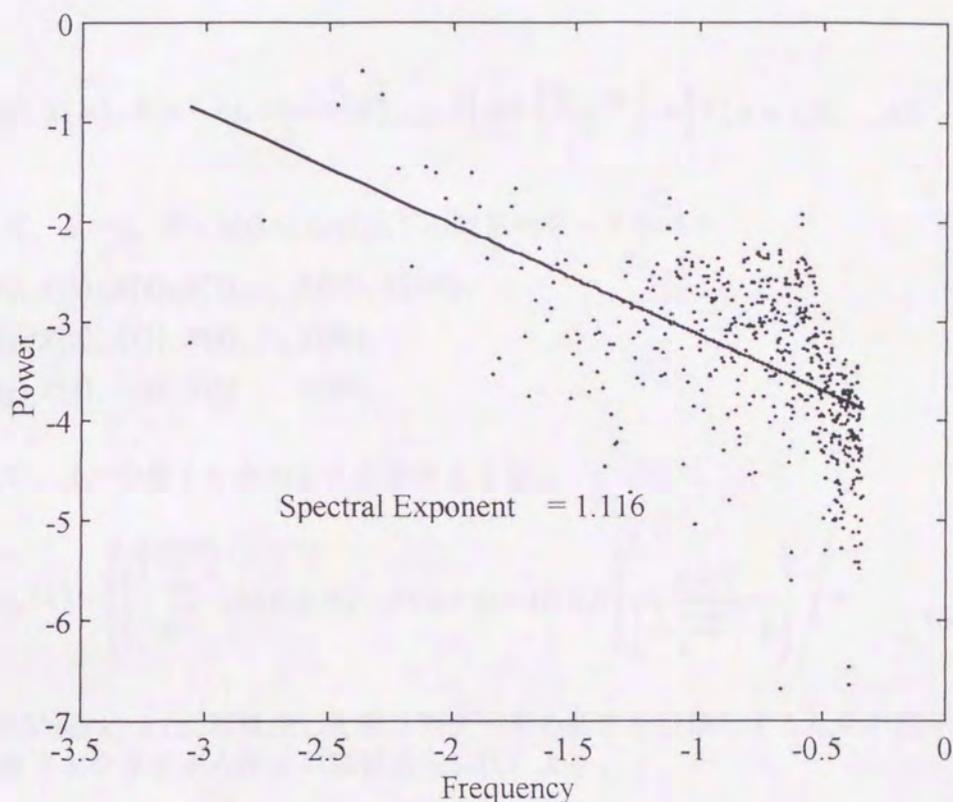


図 5-7 周波数とパワーの両対数プロット

(5-6) 式よりフラクタル次元を求められることを報告した<sup>11)</sup>。

$$\begin{aligned}
 D &= 2 / (\beta - 1) && \text{for } 1 < \beta \leq 3 \\
 D &= 1 && \text{for } \beta \geq 3 \\
 D &= \infty && \text{for } 0 \leq \beta \leq 1
 \end{aligned}
 \tag{5-6}$$

以上のように、スペクトル解析よりフラクタル次元を求める方法がいくつか報告されているが、その他の方法についてもみている。

Higuchi (1988)<sup>10)</sup> は、時系列データ (5-7) より、

$$X(1), X(2), X(3), \dots, X(N)
 \tag{5-7}$$

再構成した時系列データ (5-8) を得る。

$$X_k^m; X(m), X(m+k), X(m+2k), \dots, X\left(m + \left[\frac{N-m}{k}\right] \cdot k\right) \quad (m=1, 2, \dots, k), \quad (5-8)$$

例えば、 $k=3$ 、 $N=100$  ならば以下の時系列データを得る。

$$\begin{aligned} X_3^1; & X(1), X(4), X(7), \dots, X(97), X(100), \\ X_3^2; & X(2), X(5), X(8), \dots, X(98), \\ X_3^3; & X(3), X(6), X(9), \dots, X(99). \end{aligned} \quad (5-9)$$

ここで、 $X_k^m$  の長さを求めることを考えると、

$$L_m(k) = \left\{ \left( \sum_{i=1}^{\left[\frac{N-m}{k}\right]} |X(m+ik) - X(m+(i-1) \cdot k)| \right) \frac{N-1}{\left[\frac{N-m}{k}\right] \cdot k} \right\} / k. \quad (5-10)$$

$N-1/[(N-m)/k] \cdot k$  は、再構成した時系列データの長さを標準化するための因子である。この長さと同フラクタル次元の関係式 (5-11) より、

$$\langle L(k) \rangle \propto k^{-D} \quad (5-11)$$

フラクタル次元を求めることが出来る。ただし、 $\langle L(k) \rangle$  は  $L_m(k)$  における  $k$  セットの平均値である。しかしながら、R-R interval データは時系列データではないため、このような方法の適応にはさらに検討が必要と思われる。

Takens の埋め込み定理 (Takens embedding theorem)<sup>12)</sup> を用いて再構成したアトラクタについて、Grassberger と Procaccia (1983)<sup>13)</sup> は相関積分 (correlation integral) と呼ばれる量を計算することにより、フラクタル次元の一つの尺度である相関次元 (correlation dimension) を求める手法を提案した。相関積分 (5-12) と、 $x_i$  を中心とした半径  $\varepsilon$  の球内に点の入る確率を表す式 (5-13) を示す ( $p_i = C_i(\varepsilon)$ )。

$$C(\varepsilon) = \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^N H(\varepsilon - |x_i - x_j|) \quad (5-12)$$

$$C_i(\varepsilon) = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N H(\varepsilon - |x_i - x_j|) \quad (5-13)$$

ここで、 $H(\cdot)$ はヘビサイド (Heviside) 関数で、

$$H(x) = \begin{cases} 1 & (x \geq 0) \\ 0 & (x < 0) \end{cases} \quad (5-14)$$

さらに、 $\sum p_i^2$ の和を球にわたっての和より、 $x_i$ の場所の平均操作 $\langle \rangle$ を行う。

$$\sum_{i=1}^{n(\epsilon)} p_i^2 = \sum_{i=1}^{n(\epsilon)} p_i C_i(\epsilon) = \langle C_i(\epsilon) \rangle = C(\epsilon) \quad (5-15)$$

これより、相関次元  $D$ を得る。

$$D = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\log \left( \sum_{i=1}^{n(\epsilon)} p_i^2 \right)}{\log \epsilon} = \lim_{\epsilon \rightarrow 0} \frac{\log C(\epsilon)}{\log \epsilon} \quad (5-16)$$

#### 5-4. 結語

本章では、近年生体系にも応用されている複雑さの概念であるフラクタルとカオスについて検討した。ここでみたように、R-R 間隔変動に関してもフラクタル・カオス解析は応用され、その変動に含まれる情報について有意義な示唆を与えてくれる。これらの解析法の一部は、第8章および第9章で用いる。

## 第6章

# 心電図におけるゆらぎ現象と 自律神経の関係

### 6-1. 緒言

心電図は、ある一面において規則的な波形ともいえるが、構成する波の時間間隔や振幅を一拍毎にみても、そこには不規則変動を観察することができる。その中でも R-R 間隔変動 (図 6-1) や P-P 間隔変動はすでに広く知られ、そのゆらぎの原因を探る研究が数多く出されている。

一方、心電図におけるゆらぎ現象は R-R 間隔変動に限らず、P-R 間隔変動 (図 6-1)、R 波振幅変動 (図 6-1) などが存在する。しかしながら、これらの変動の因子についての検討した研究は知る限りにおいてみられない。

近年、心電図における R-R 間隔変動を用いて、心臓自律神経活動評価を行うことが可能となった。すなわち、洞房結節における交感・副交感神経活動をスペクトル解析によって評価するものである。その根拠となる研究は、薬物を用いた自律神経ブロックにより、スペクトル波形の変化を検討したものであった<sup>1)</sup>。一方、P-R および P-Q 間隔は、R-R 間隔と同様に変動することは知られているが、その変動に対する自律神経系の関与については検討されていない。心臓自律神経は左右の支配領域が分かれ、おもに洞房結節は左交感・副交感神経支配を、房室結節は右交感・副交感神経支配を受けている。したがって、房室結節の伝導時間を反映している P-R 間隔変動を R-R 間隔変動とあわせて解析することにより、左右自律神経活動の協調性およびその制御系を明らかに出来る可能性がある。また、R 波高変動についても自律神経の関与について検討したものがなく、基礎的研究の必要性を感じる。そこで、本章では薬物を用いた自律神経活動の遮断実験を行い、その変化から P-R 間隔変動および R 波高変動における自律神経系の関与について検討する<sup>2)</sup>。

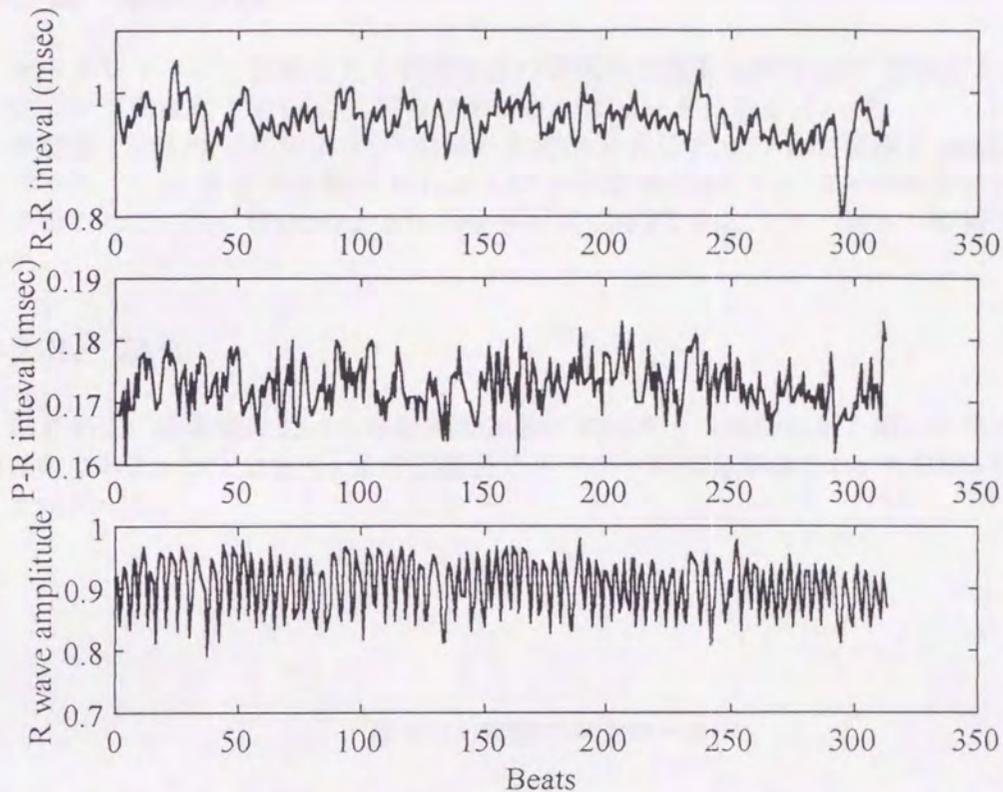


図 6-1 R-R 間隔変動、P-R 間隔変動および R 波振幅変動の一例

## 6-2. 心電図のゆらぎに対する自律神経の影響

### 6-2-1. 対象および実験方法

対象は健康成年男性（年齢 29 歳、身長 173cm、体重 73kg）1 名とした。測定項目は心電図（第 II 誘導）および呼吸胸部運動とした。心電図用電極および呼吸胸部運動測定用センサーを被験者に装着したのち、仰臥位で 10 分間の安静をとらせた。以下、田中らの方法<sup>3)</sup>にしたがい、表 1 に示すプロトコルにて順次副交感および交感神経ブロックをおこなった。心電図および呼吸胸部運動波形は、一旦データレコーダに記録し、後にパーソナルコンピュータにて解析をおこなった。

### 6-2-2. 解析方法

データレコーダに記録した心電図および呼吸胸部運動波形を A/D 変換したのち、サンプリング周波数 1 kHz にてパーソナルコンピュータに取り込んだ。

各状態での心電図波形より、一拍毎の R 波高と R-R および P-R 間隔を peak to peak で求めた。次に、R 波高変動と R-R および P-R 間隔変動について平均値およびトレンドを除去したのち、Hanning window をかけて FFT 法にてスペクトル解析をおこなった。

### 6-2-3. 結果

はじめに、各状態における呼吸胸部運動のスペクトル解析結果を図 1 に示す。安静時には 0.10Hz から 0.40Hz まで広範囲にスペクトル成分がみられ、0.20Hz 付近にピークがあった。

表 6-1. 実験プロトコール

- 
1. 安静仰臥位 10 分
  2. 肘静脈に翼状針挿入
  3. atropine sulfate にて副交感神経ブロック
 
$$0.04 \text{ (mg} \cdot \text{kg}^{-1}) \times \text{体重 } 73.0 \text{ (kg)} = 2.92 \text{ (mg)}$$

$$2.92 \text{ (mg)} \div 0.50 \text{ (mg} \cdot \text{ml}^{-1}) = 5.84 \text{ (ml)}$$
 生食で 9.0 (ml) とし、3.0 (ml/min) で注入。
  4. 副交感神経ブロック下で 10 分間測定
  5. propranolol にて交感神経β受容体ブロック
 
$$0.20 \text{ (mg} \cdot \text{kg}^{-1}) \times \text{体重 } 73.0 \text{ (kg)} = 14.6 \text{ (mg)}$$
 atropine 1A : 1 (ml) および生食 4.4 (ml) を  
 加え 20 (ml) とし、4 (ml · min<sup>-1</sup>) で注入。
  6. 副交感および交感神経β受容体ブロック下で 10 分間測定
-

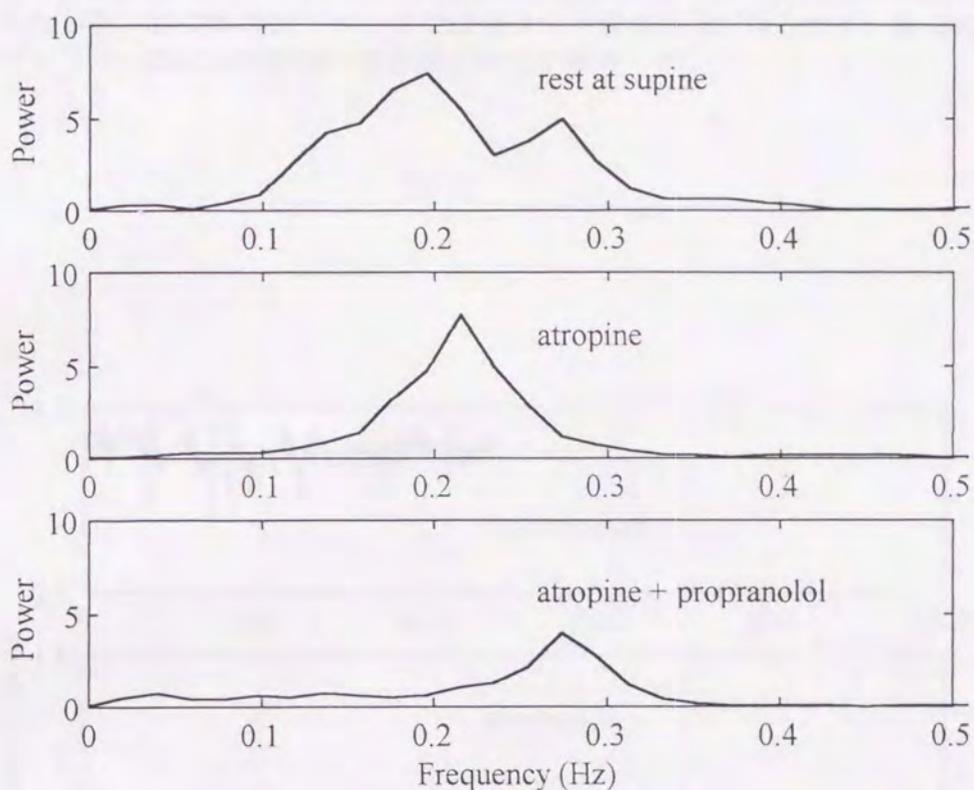


図 6-2 呼吸曲線のスペクトル波形

副交感神経ブロックでは、0.10Hz から 0.30Hz の範囲にスペクトル成分がみられ、0.23Hz 付近にピークがあった。さらに、副交感・交感神経ブロックでは 0.15Hz から 0.35Hz の範囲でスペクトル成分がみられ、0.27Hz 付近にピークがあった。全体としては安静から神経ブロックがすすむにしたがって呼吸数が増加する傾向を示した。

各状態における R-R 間隔変動を図 2 に、またそれに対応するスペクトル解析結果を図 3 に示す。R-R 間隔は副交感神経ブロックにより短縮し、変動は著しく減少した。副交感・交感神経ブロックでは R-R 間隔はわずかに延び、変動はさらに減少した。パワースペクトルをみると、安静時には従来いわれているように広範囲におよぶ呼吸性不整脈成分 (0.1Hz 付近)、血圧変動成分 (Mayer wave、0.1Hz 付近)、そして体温変動成分といわれている低周波成分がみられた。

次に各状態における P-R 間隔変動を図 4 に、またそれに対応するスペクトル解析の結果を図 5 に示す。大きな傾向としては R-R 間隔と類似していた。ただし、自律神経ブロックの際にも、R-R 間隔のように変動が劇的に減少することはなかった。スペクトル解析では、副交感神経ブロックにより 0.05Hz 以上の成分が減少し、副交感・交感神経ブロックにより全ての周波数領域で減少した。

最後に、各状態における R 波高変動を図 6 に、そしてスペクトル解析の結果を図

7に示す。安静時のスペクトル波形はR-R間隔変動のスペクトル波形に類似していた。しかしながら、副交感神経ブロックでは呼吸性不整脈成分が減少せず、副交感・交感神経ブロックの際には呼吸性不整脈成分のみが残存した。

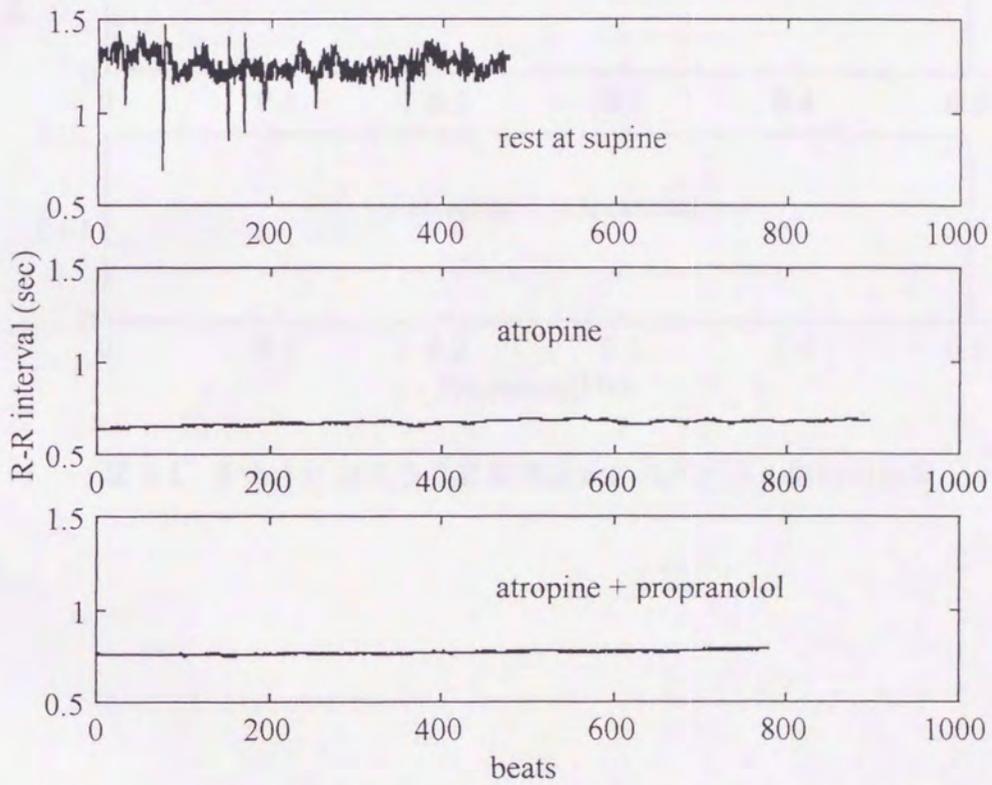


図 6-3 各条件における R-R 間隔変動

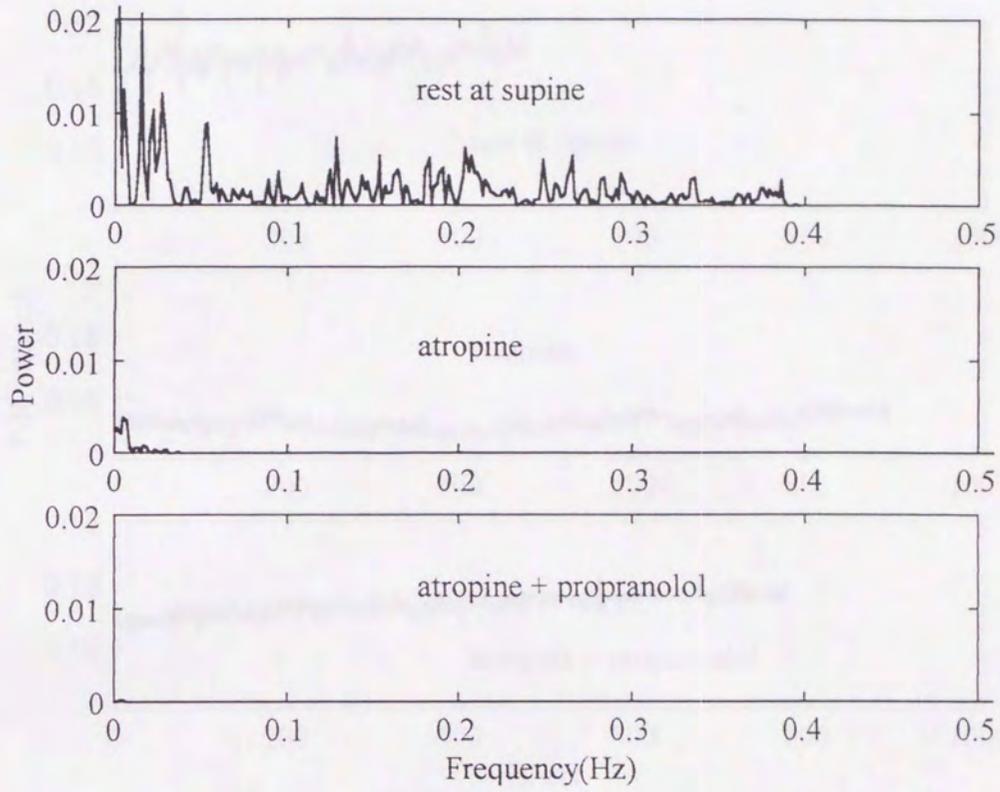


図 6-4 各条件における R-R 間隔変動のスペクトル解析の結果

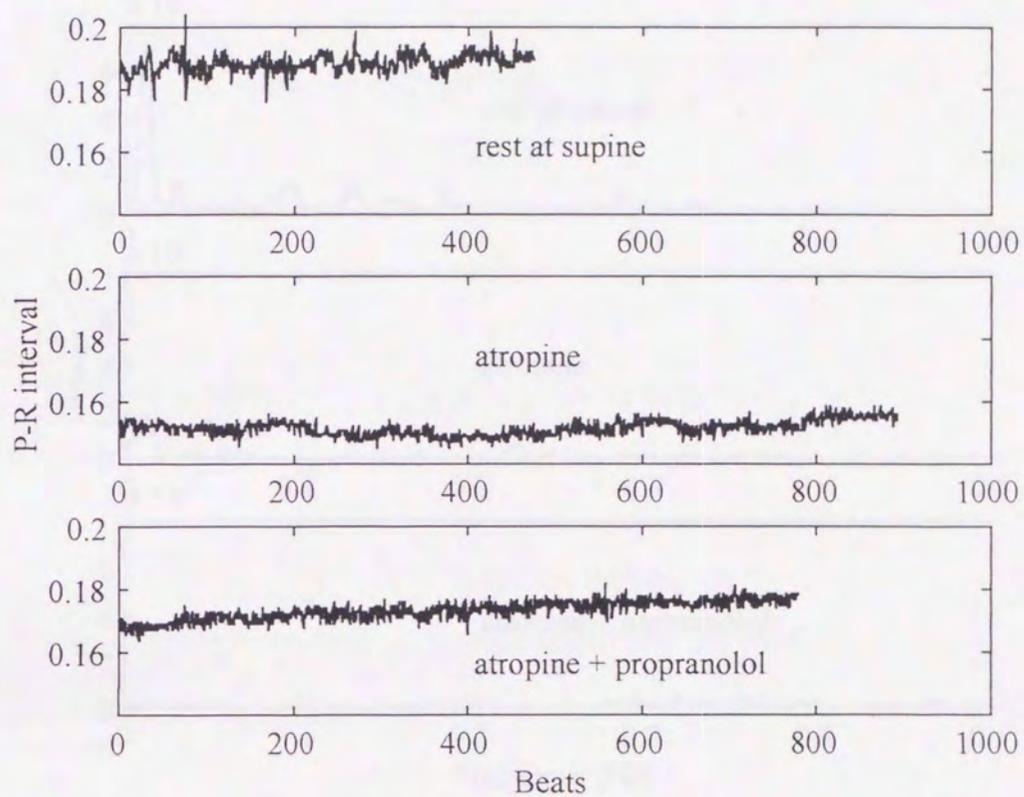


図 6-5 各条件における P-R 間隔変動

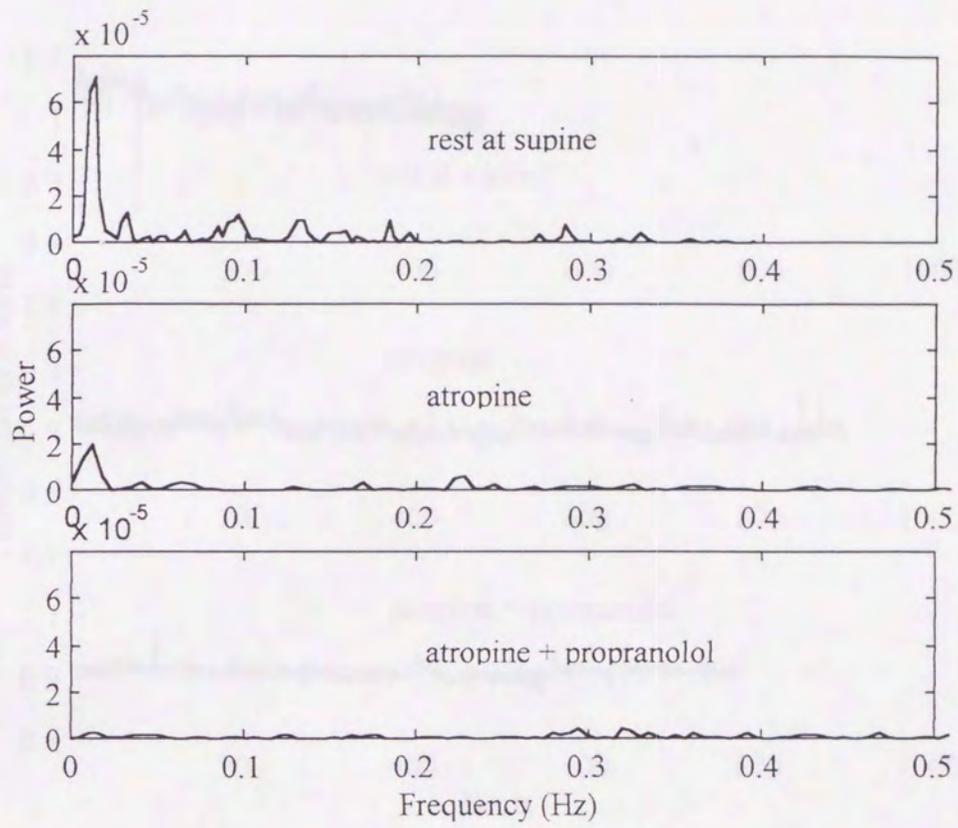


図 6-6 各条件における P-R 間隔変動のスペクトル解析

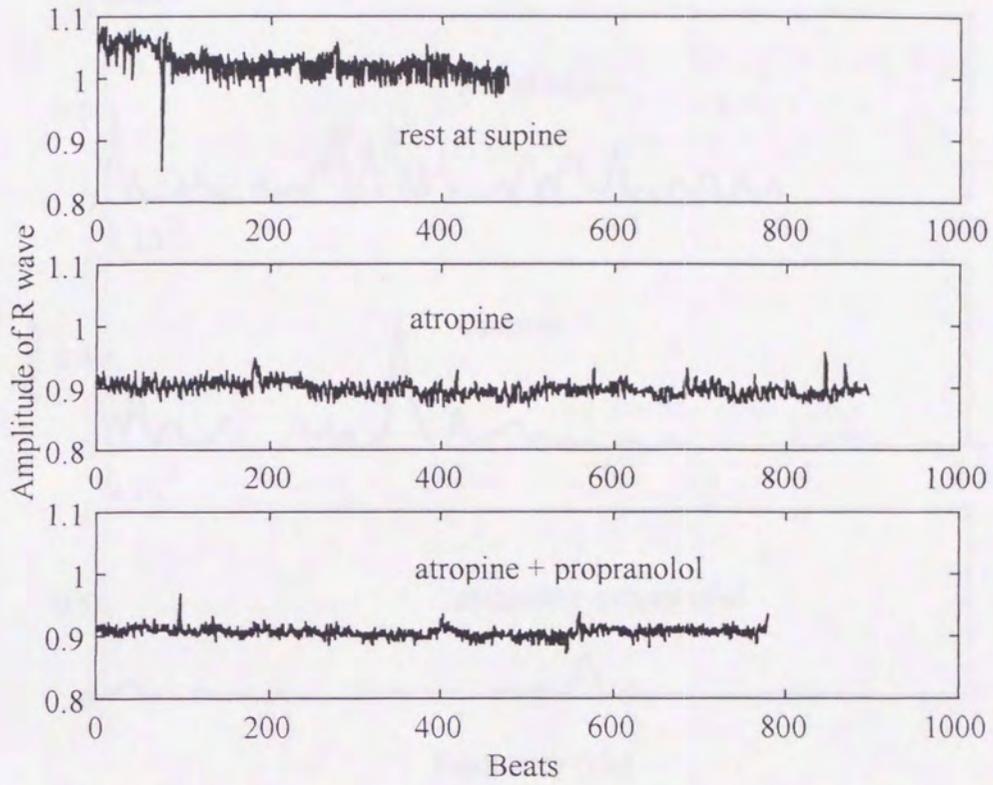


図 6-7 各条件における R 波振幅変動

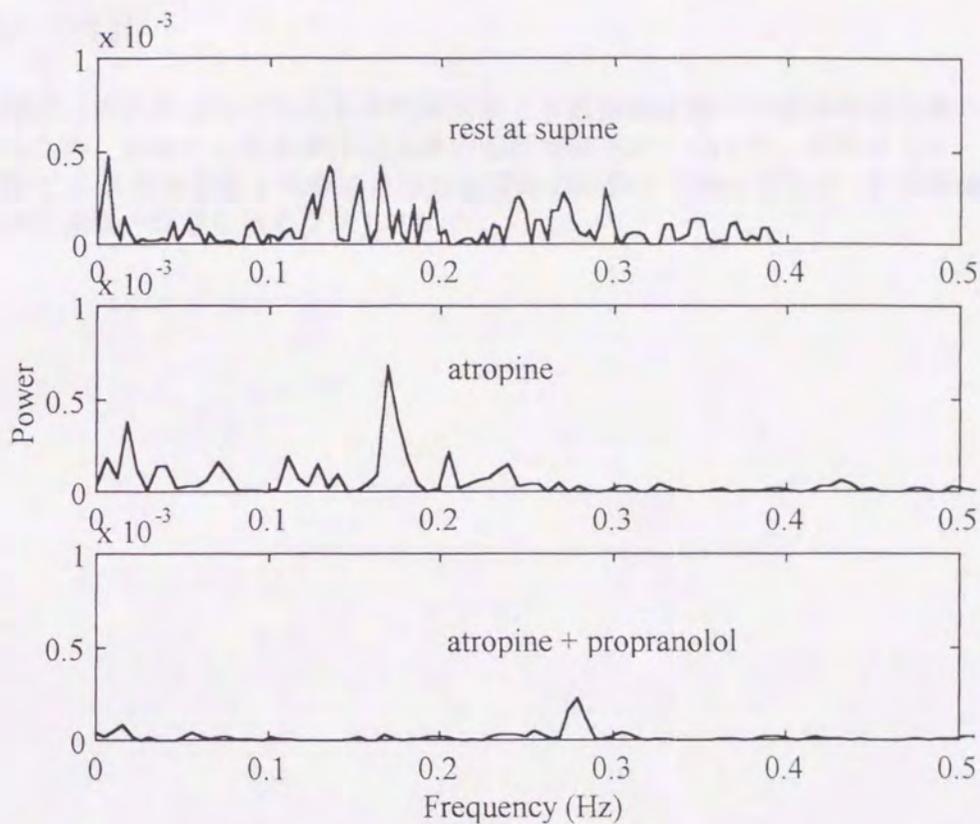


図 6-8 各条件における R 波振幅変動のスペクトル解析

#### 6-2-4. 考察

P-R 間隔変動は R-R 間隔変動と同様に自律神経と深く関わり、スペクトル解析の結果から従来 R-R 間隔変動でいわれているように低周波成分 3 つのピークを示した。すなわち、P-R 間隔変動においても呼吸性不整脈成分である高周波成分は副交感神経によって、また、Mayer wave 以下の成分は副交感・交感神経の両者に由来する変動と思われる。

一方、R 波振幅変動は副交感神経ブロックによっても呼吸性不整脈成分が消失しないことから、これらの変動の多くが自律神経由来ではなく、胸郭運動による変動と思われる。このように自律神経活動の変化に影響されにくいことから、呼吸胸郭運動用モニターが装着出来ないような環境では、R 波高変動解析が呼吸数の推定に有用であると思われた。

### 6-5. 結語

心電図上の変動成分であるP-R間隔変動とR波振幅変動への自律神経活動の影響を調べるため、薬物による自律神経活動の遮断実験をおこなった。結果として、P-R間隔変動はR-R間隔変動と同様に自律神経活動の影響を反映しており、R波振幅変動は呼吸胸郭運動の影響を強く反映していた。

## 第7章

# 心電図 R波振幅変動による呼吸数の推定

### 7-1. 緒言

近年、心臓の自律神経性調節の評価として心電図 R-R 間隔変動のスペクトル解析が用いられ、臨床診断にも応用されている。このことが広く利用される発端となったのは Sayers の研究<sup>1)</sup> であることは第4章でもみてきたとおりである。彼は、特定周波数の振動を生み出す振動子の存在を検証するため、R-R 間隔変動に対してスペクトル解析をおこなった。次いで、Akselrod ら<sup>2)</sup> が心臓の自律神経性調節と R-R 間隔変動の関係について報告した。彼らはイヌの R-R 間隔変動スペクトルに3つのピーク、すなわち高周波成分 (HI)、中間成分 (MID) および低周波成分 (LO) を観察した。このうち HI については副交感神経の薬物ブロックによって完全に消失するが MID および LO は残存する事から、HI は副交感神経によって、MID および LO は交感・副交感神経の両者によって制御されている可能性を示した。ただし、副交感神経はおもに呼吸性不整脈を調節している。その後、Pomerantz ら<sup>3)</sup> はヒトにおいても同様のことを確認した。これら一連の研究成果をもって、R-R 間隔変動が心臓の自律神経性調節の評価法として定着してきたわけであるが、解析上の問題点がすべて解決されたわけではない。その一つとして、HI と MID の境界点をどこに設定するのかという問題が存在する。この問題は呼吸性リズム修飾 (HI) のシフトによって変化すると考えられているが、一般に日中の呼吸性リズム修飾が 0.2Hz~0.3Hz、また MID および LO のピークが 0.15Hz 以下ということもあって 0.15Hz を境界点とすることが多い<sup>4)~6)</sup>。心電図と呼吸数を同時に観察することが可能であれば、境界点をどこに設定するかという問題を解決することができる。しかし、ホルター心電図は一般に呼吸情報を同時に記録することは難しい。自律神経性調節を評価する場合には、むしろサーカディアンリズムのなかで判断する必要があり、ホルター心電図<sup>7)</sup> はその手段としてまさに有効である。けれども、スペクトル解析を適応する場合には境界点をどこにするのかを解決しなければならない。第6章で検討したように、心電図 R波振幅変動が自律神経ブロックの際にも消失しないことから、それがおもに呼吸胸郭運動の影響による変動である可能性を示した。その事実は R波振幅変動を解析することで、心電図から呼吸数を推定することが可能であることを強く示唆している。

以上の論考にもとづき、本章では心電図データから得られた R 波振幅変動に対して、自己回帰モデルによるスペクトル解析を応用した呼吸周波数推定法を提示する。さらに、開発した推定法の信頼性を実験成績によって検討する<sup>8)</sup>。

## 7-2. 呼吸周波数推定法のアルゴリズム

第II誘導心電図の時系列データ  $F(n)$  から R 波振幅および R-R 間隔を求める (図 1)。はじめに、 $F(n)$  に対して R 波を検出するため閾値を設定し、閾値を越えたデータを R 波毎に別のファイル  $T(n)$  として保存する。次に  $T(n)$  における最大値をもとめ、その振幅を  $R(n)$ 、 $F(n)$  におけるデータ番号を  $Rn(n)$  として記録する。ただし、R 波振幅の基準電位は P 波と Q 波の中間点とする。通常、 $F(n)$  はコンピュータに取り込む際、サンプリング周波数 1KHz にてデジタル化しているので、 $\{Rn(i+1)-Rn(i)\}$  によって R-R 間隔  $RR(n)$  を msec 単位で求めることができる。こうして得られた R 波振幅変動  $R(n)$  に対して自己回帰モデル (Burg 法) によるスペクトル解析をおこない呼吸成分を抽出する。ただし、ここで  $R(n)$  は時系列データではなく一拍毎のデータなので、周波数軸の単位は cycle/beat となる。これを R-R 間隔の平均値  $Mean\{RR(n)\}$  により Hz に変換する。このことは、スペクトル解析における上限値が  $Mean\{RR(n)\}$  に依存することを示す。 $Mean\{RR(n)\}$  が 1.0sec の場合には、サンプリング周波数は 1.0Hz と考えられ、ナイキスト周波数は 0.5Hz となる。スペクトル解析は  $R(n)$  からトレンドを除去したのち行い、自己回帰モデルにおける次数は赤池による<sup>9)</sup> 最終予測誤差 FPE が最小となるよう設定する。

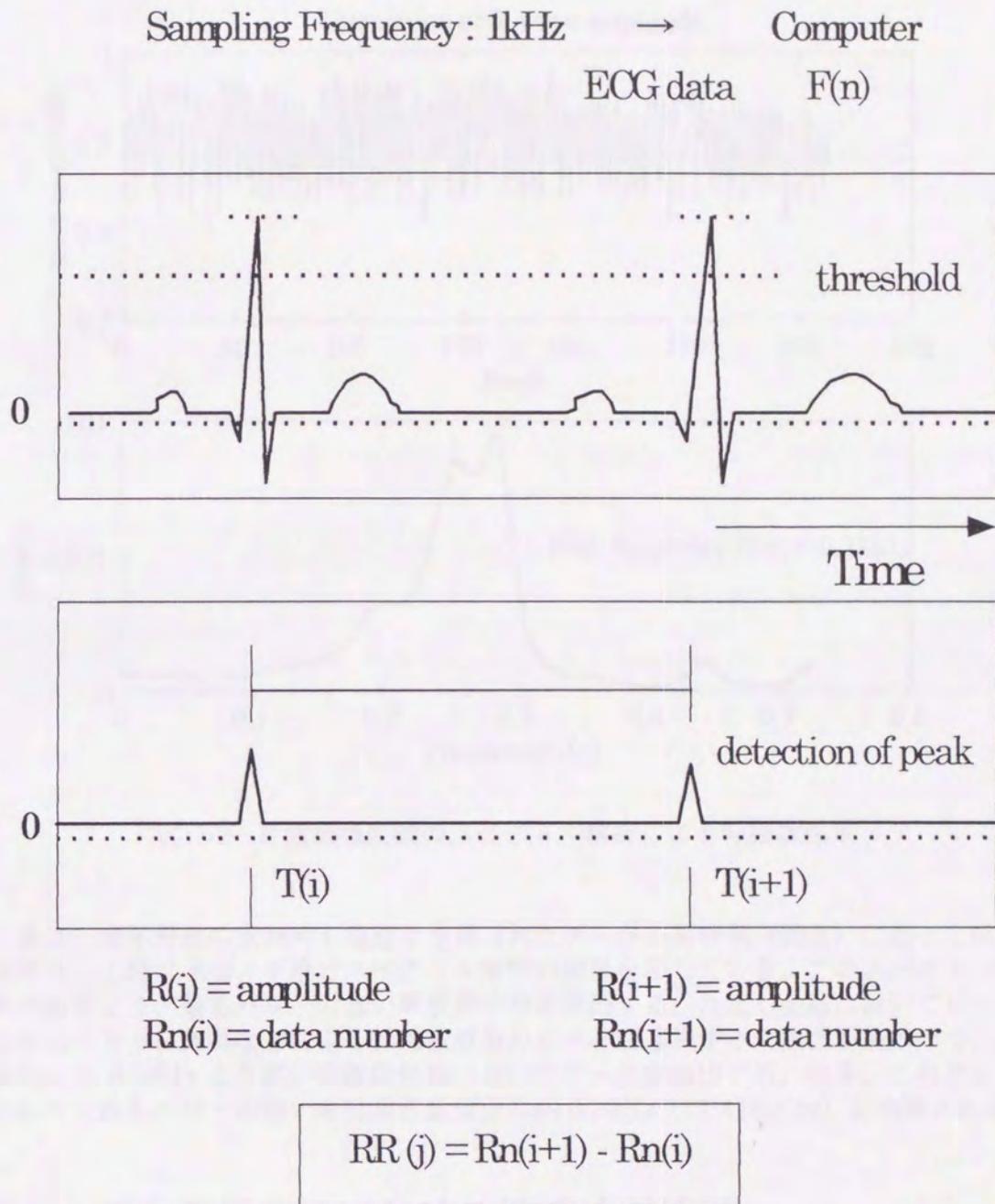


図 7-1 R波振幅および R-R 間隔の検出法

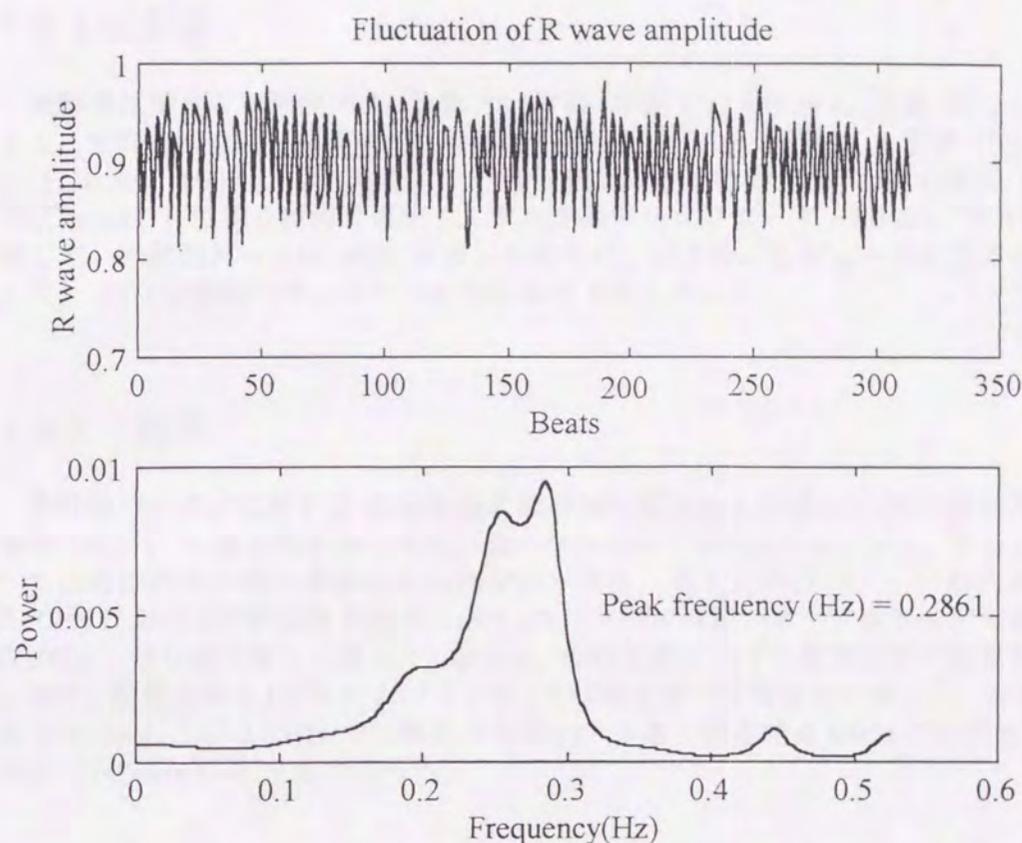


図 7-2 R波振幅変動のスペクトル解析による呼吸数推定

次に、成年男性の安静時心電図より得られたデータの解析例（図2）に沿って説明をする。上段はR(i)、下段はスペクトル解析の結果を示している。このスペクトル解析の結果より、最もパワーの強い周波数成分を検出する。ただし全域においてピークを検出すると、体動などによる低周波成分のピークを選択する可能性があるため、基本的には0.05Hzより高い周波数領域においてピークを検出する。結果、このケースにおける最もパワーの強い呼吸周波数成分は約0.29Hz（17.4回/分）と判断される。

### 7-3. 呼吸数推定法における信頼性の検討

開発した推定法の信頼性を検討するため、呼吸を予め決めた周波数に調節し、同時に記録した心電図データから呼吸周波数を推定し、設定値と推定値を比較することにした。

### 7-3-1. 方法

被験者は健常成年男性 5 名 (年齢  $33 \pm 9$  歳、身長  $1.71 \pm 0.06$  m、体重  $70.9 \pm 8.1$  kg) とし、安静椅座位にて測定をおこなった。呼吸パターンは全部で 6 種類 (0.10、0.17、0.25、0.33、0.50Hz、息こらえ)、それらを順に 2 分間おこなった。心電図 (2E61S, NEC-sanei) は第 II 誘導で導出し、データはデータレコーダ (MR30, TEAC) に記録した。心電図データは A/D 変換したのちパーソナルコンピュータに取り込み処理した。A/D 変換時のサンプリング周波数は 1kHz とした。

### 7-3-2. 結果

各呼吸パターンに対する R 波振幅変動の例を図 3 および図 4 に示す。呼吸周波数の増加に伴い、R 波振幅変動の周期が短くなってゆくのわかる。また、息こらえにおいては規則的な周期の変動はみられない。次に、各々の呼吸パターンの代表として 0.10Hz における解析結果を図 5 に示す。スペクトルは鋭いピーク波形を示し推定値は 0.10Hz となり設定値と一致した。最後に、各設定値に対する被験者毎の推定値を表 1 に示す。設定値が 0.10Hz および 0.17Hz では推定値は設定値と一致した。また、設定値 0.25Hz および 0.33Hz では誤差 0.01Hz が 3 名、設定値 0.50Hz では誤差 0.01Hz および 0.02Hz が各 2 名であった。

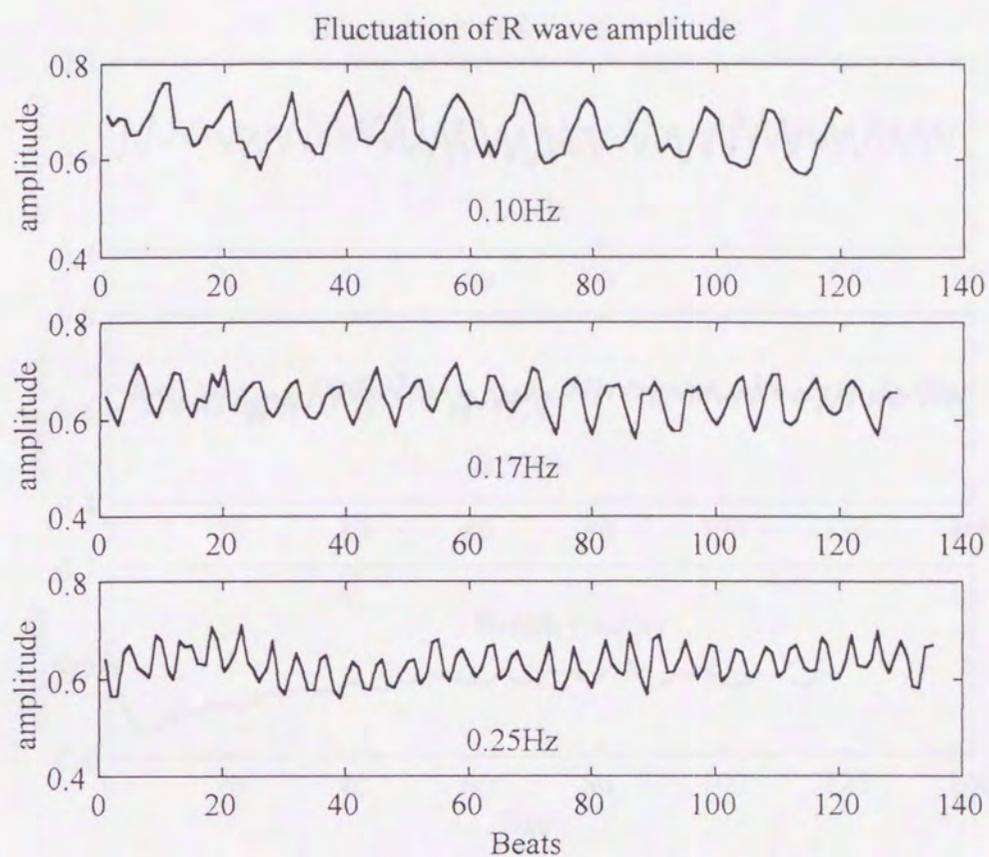


図 7-3 各設定値に対する R 波振幅変動 (0.10、0.17、0.25Hz)

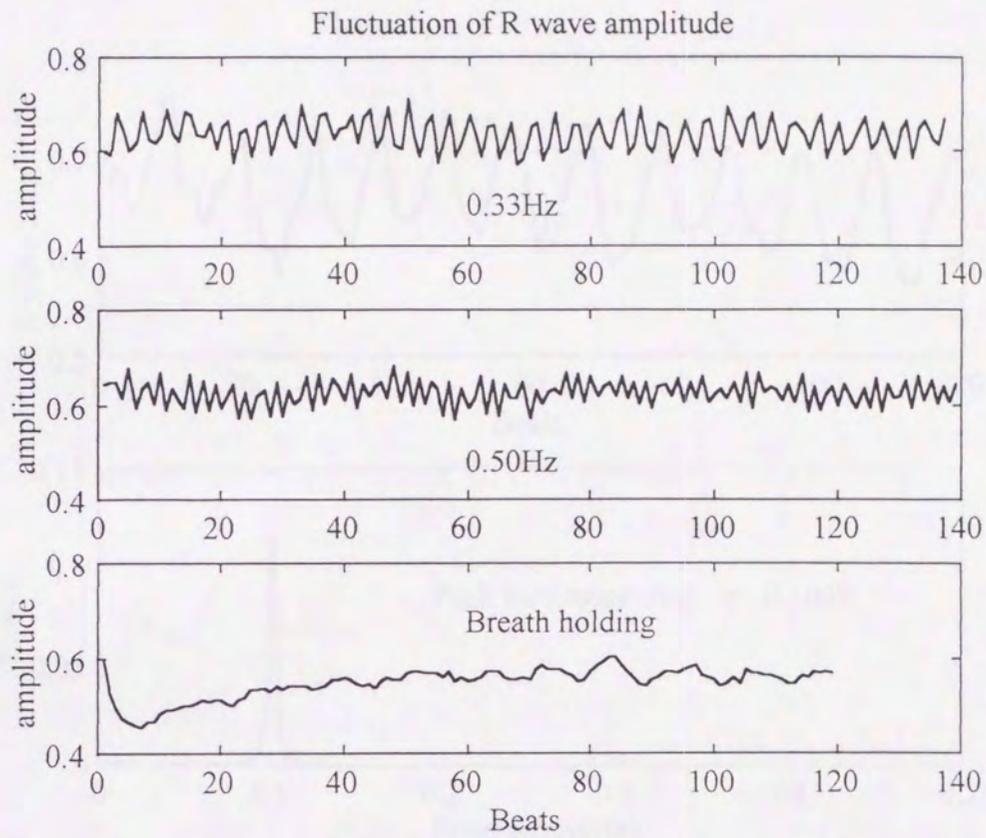


図 7-4 各設定値に対する R 波振幅変動 (0.33、0.50、息こらえ)

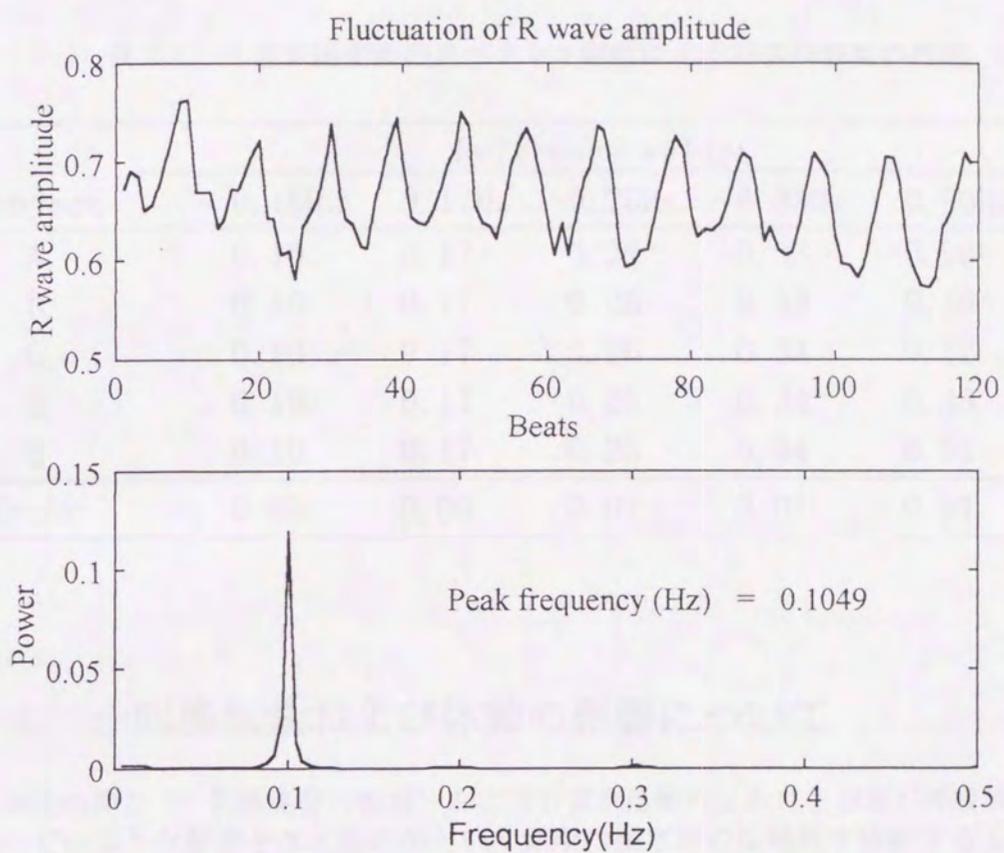


図 7-5 R波振幅変動のスペクトル解析による呼吸周波数の推定 (設定値 0.10Hz)

表 7-1. R波振幅変動のスペクトル解析による呼吸周波数の推定

Subject	Reference value				
	0.10Hz	0.17Hz	0.25Hz	0.33Hz	0.50Hz
A	0.10	0.17	0.26	0.33	0.50
B	0.10	0.17	0.26	0.33	0.49
C	0.10	0.17	0.26	0.34	0.52
D	0.10	0.17	0.25	0.34	0.48
E	0.10	0.17	0.25	0.34	0.51
Error	0.00	0.00	0.01	0.01	0.01

#### 7-4. 一回換気量および体動の影響について

呼吸の深さ（一回換気量の増減）および日常生活動作における体動が呼吸周波数推定へどのような影響を与えるのかという問題は推定法の信頼性を検討する上で重要と思われる。そこで、以下の実験をおこなった。

##### 7-4-1. 方法

対象は、健康成年 11 名（平均年齢  $29 \pm 9$  歳、身長  $1.68 \pm 0.07$  m、体重  $67.9 \pm 10.2$  kg）とした。被験者に心電用電極と呼気ガス分析用マスクを装着させたのち、呼吸の深さを浅く・普通・深くの 3 種類でおこなわせた（各 2 分間）。さらに、トレッドミル上で時速 4km にて 2 分間の歩行をおこなわせた。心電図データより呼吸数を推定し、呼気ガス分析器（IS6000, フクダ電子）によって得られた呼吸数との差を求め、一回換気量との関係および体動の影響を検討した。

##### 7-4-2. 結果

普通および深呼吸では両者の呼吸数はほぼ一致し、浅呼吸においては 11 例中 2 例で誤差が大きくなった。しかしながら、一回換気量と誤差との間に明らかな相関関係はみられなかった。また、一回換気量を肺活量で標準化した値と誤差との間にも同様に相関関係はみられなかった（図 6）。一方、日常生活動作を想定した歩行時の呼吸

数推定では、11例中2例において誤差が大きくなったが、他の被験者では両者はほぼ一致した(表2)。しかしながら、歩行時の誤差は安静時と比較し、多少大きくなる傾向がみられた。

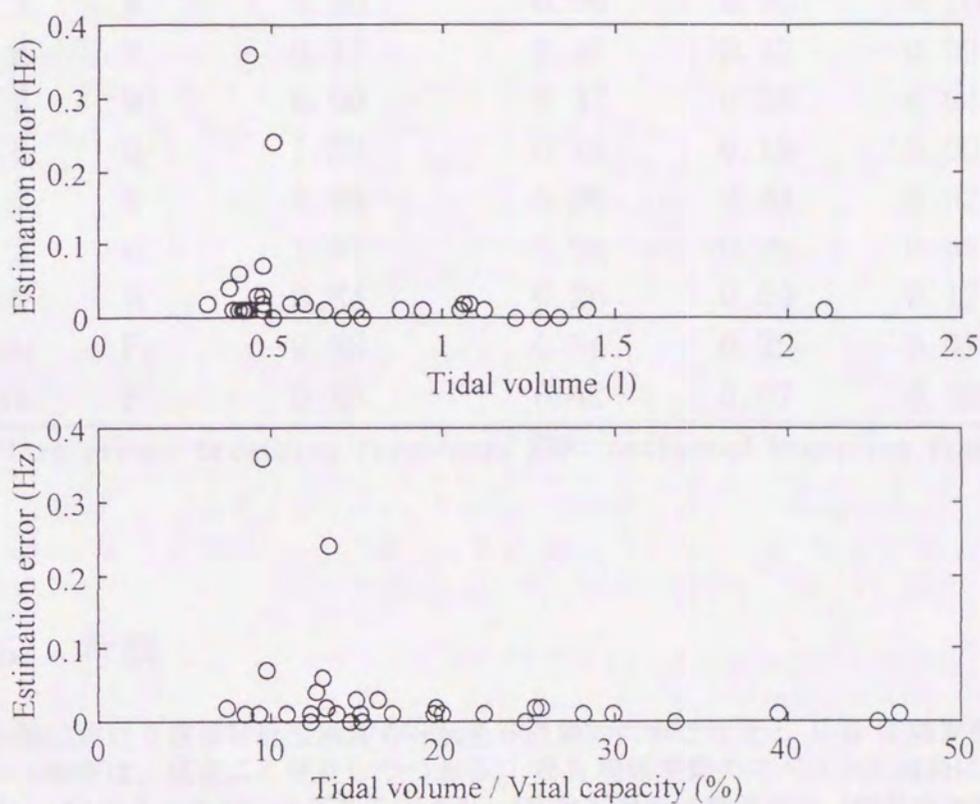


図 7-6 一回換気量と誤差の関係

表 7-2. 歩行中の一回換気量ならびに呼吸周波数の実測値と推定値

Subject	Sex	Tidal volume (l)	RBF (Hz)	EBF (Hz)	Error (Hz)
1	M	0.47	0.51	0.51	0.00
2	M	0.83	0.47	0.38	0.09
3	M	0.80	0.36	0.26	0.10
4	M	0.77	0.45	0.42	0.03
5	M	0.99	0.32	0.28	0.04
6	M	1.83	0.19	0.19	0.00
7	M	0.64	0.36	0.34	0.02
8	M	1.07	0.28	0.29	0.01
9	M	0.84	0.26	0.09	0.17
10	F	0.88	0.34	0.35	0.01
11	F	0.65	0.42	0.07	0.35

RBF: reference breathing frequency. EBF: estimated breathing frequency.

## 7-5. 考察

心臓における自律神経性調節の評価を非侵襲的におこなえる R-R 間隔変動のスペクトル解析は、現在広く普及しつつある。R-R 間隔変動のスペクトル成分には HI、MID、LO の3つのピークがあるとされ、HI は呼吸性不整脈成分（副交感神経調節）、また MID および LO はそれぞれ血圧・体温調節に関わる変動成分で交感・副交感神経の両者によって調節されていると考えられている。このことを利用して、HI 領域の積分値を副交感神経活動の指標とし、さらに MID および LO と HI のそれぞれの領域の積分値の比を交感神経活動の指標として自律神経性調節の評価として用いるのである。一般的に HI と MID の境界点は、日中の呼吸性リズム修飾が 0.2Hz~0.3Hz、また MID および LO のピークが 0.15Hz 以下ということもあって 0.15Hz を境界点とすることが多い。しかしながら、呼吸が 0.15Hz 以下であるにもかかわらず高周波成分と低周波成分の境界を 0.15Hz として結果を解釈しようとするならば大きな過ちを犯すことになり、そのような場合には評価を保留することも考えなければならない。一方で、この問題を解決するために、早野ら<sup>5)</sup>は R-R 間隔変動を自己回帰スペクトル分析し、そのスペクトル波形を波素分析して各変動成分を分離する試みをおこなっている。ただし、この場合にも呼吸性不整脈成分がどの周波数帯域にあるのかを確定するために何らかの呼吸情報が必要である。以上の点からも、特殊な機器を必要と

しない呼吸周波数推定の試みは重要と思われる。

これまで、心電図から呼吸周波数を推定するという試みは我々の知る限りにおいてはみられない。歴史的にみて、心電図におけるゆらぎ成分の抽出については R-R 間隔もしくは P-P 間隔変動に関心が集まり、R 波振幅変動についての十分な検討が行われなかった経緯がある。そこで我々は R 波振幅変動について検討をおこない、それが自律神経ブロックの際にも消失しないことから、呼吸胸郭運動の影響が大きいと考えて今回の推定法の開発に至った。結果として、一定の呼吸周波数を維持した場合、本法により高い精度で呼吸周波数を推定できることが証明された。しかし生理的にみると、呼吸は呼吸数と一回換気量により調節されており、一回換気量の増減による推定法への影響も検討する必要がある。そこで、我々は呼吸の深さを浅く・普通・深くという3段階に規定して推定法の誤差を検討した。その結果、普通および深呼吸では呼吸周波数を高い精度で推定できることが証明された。その一方で、浅呼吸では被験者 11 例中 2 例において大きな誤差を生じた。ただし、これを一回換気量との関係で調べてみると、一回換気量の低下にともない必ずしも誤差が大きくなるわけではない。すなわち、浅呼吸時に何か他の因子が加わると、推定が困難になるものと考えられる。その因子については今のところ明らかではなく、これからの検討課題と思われる。一方、ホルター心電図解析への本法の応用を考えた場合、日常生活動作における体動が呼吸周波数推定へどのような影響を与えるのかという問題も検討する必要がある。そこで我々は日常生活動作の代表である歩行(時速 4km/h)についてその影響を検討した。結果、被験者 11 例中 9 例では高い精度で呼吸周波数を推定することができたのに対し、残りの 2 例では推定値の誤差が大きくなった。これは歩行時の体動によるノイズが影響していると考えられる。しかし、安静時よりも多少誤差が大きくなるものの、通常の呼吸状態であるならば、日常生活動作時にも呼吸周波数の推定が可能であることが証明されたことは、本推定法の信頼性を検討する上で十分に意義のあることと思われた。

最後に、今回開発した推定法の理論的境界について考察する。本推定法の情報は R-R 間隔に依存している。すなわち、心拍数によって推定可能な周波数の上限値が変化するということである。心拍数 60 拍/分(平均 R-R 間隔 1.0sec)の場合、サンプリング周波数が 1Hz となり、推定可能な上限は 0.5Hz(ナイキスト周波数)で呼吸数にすると 30 回/分となる。心拍数が遅くなればさらに上限値は下がる。しかし、安静値の呼吸数は一般的に 16 回/分程度であり臨床応用には十分可能な上限である。また、運動時における呼吸数の増加に対しては、心拍数も運動強度に比例して増加するので問題なく対応できる。例えば、心拍数 120 拍/分(平均 R-R 間隔 0.5sec)の場合、サンプリング周波数は 2Hz で推定可能な呼吸周波数の上限は 1.0Hz、これは呼吸数にすると 60 回/分となり、明らかに臨床応用において十分な上限値であることがわかる。

## 7-6. 結語

心電図 R 波振幅変動解析により呼吸周波数を推定する方法を開発し、その信頼性の検討をおこなった。その結果、開発した解析法により、高い精度で呼吸周波数を推定できることを確認した。この方法を臨床心電図検査およびホルター心電図解析などへ

応用することによって、心臓における自律神経機能の評価の信頼性を大きく改善するものと考えられる。

## 第8章

# R-R間隔変動解析による 運動時自律神経機能の評価

### 8-1. 概要

この章では、運動時の自律神経機能の評価方法として、R-R間隔変動解析による評価方法を提案する。まず、運動時の自律神経機能の評価方法として、R-R間隔変動解析による評価方法を提案する。

次に、運動時の自律神経機能の評価方法として、R-R間隔変動解析による評価方法を提案する。次に、運動時の自律神経機能の評価方法として、R-R間隔変動解析による評価方法を提案する。



図8-1 運動時の自律神経機能の評価方法

## 第8章

# R-R 間隔変動解析による 運動時自律神経機能の評価

### 8-1. 緒言

これまで述べてきたように、安静時心電図の R-R 間隔変動を用いて自律神経機能の評価を行うことが可能になってきた。一方、運動時の R-R 間隔変動はどのようになっているのだろうか。図 1 に運動時の R-R 間隔変動の変化の一例を示す。

図 1 は自転車エルゴメータにて 1 分間に 30W 増加するランプ負荷運動時の R-R 間隔変動を示したものである。運動開始時には大きく変動する R-R 間隔が、負荷強度の増加にともなって変動幅が小さくなってゆくことがわかる。これに対して、スペクトル解析をおこない自律神経機能評価をおこなうことが可能か否かを検討する。

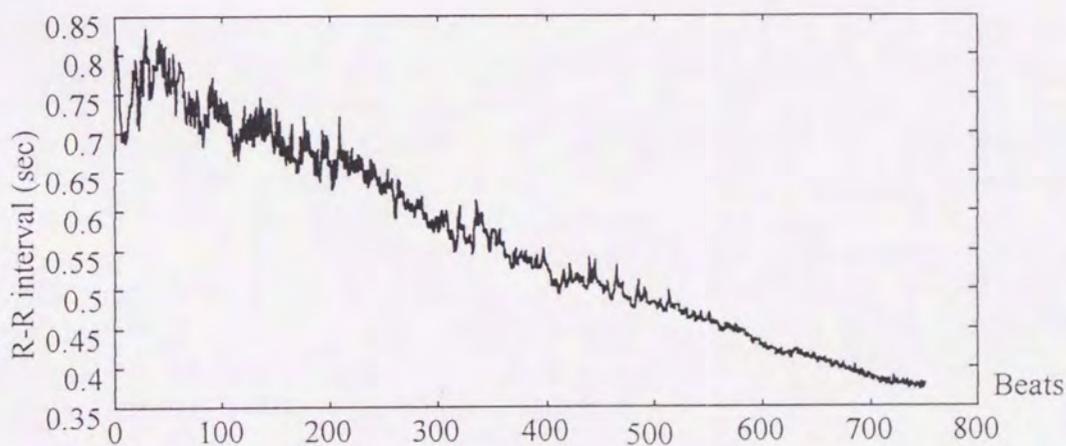


図 8-1 漸増運動負荷に対する R-R 間隔変動の推移

## 8-2. スペクトル解析を用いた運動時自律神経活動の評価

図 8-1 で示した時系列データ  $F(x)$  についてスペクトル解析をおこなってみる。はじめに運動時の時系列データを以下のように分け(8-1)、

$$\begin{aligned} F_1 &= F(1:2^n) \\ F_2 &= F(2:2^n+1) \\ &\vdots \\ &\vdots \\ &\vdots \\ F_y &= F(y:\text{length}(F)) \quad y = \text{length}(F) - 2^n \end{aligned} \quad (8-1)$$

得られた各時系列データについてスペクトル解析をおこなう。その結果より、自律神経活動の評価を試みる。

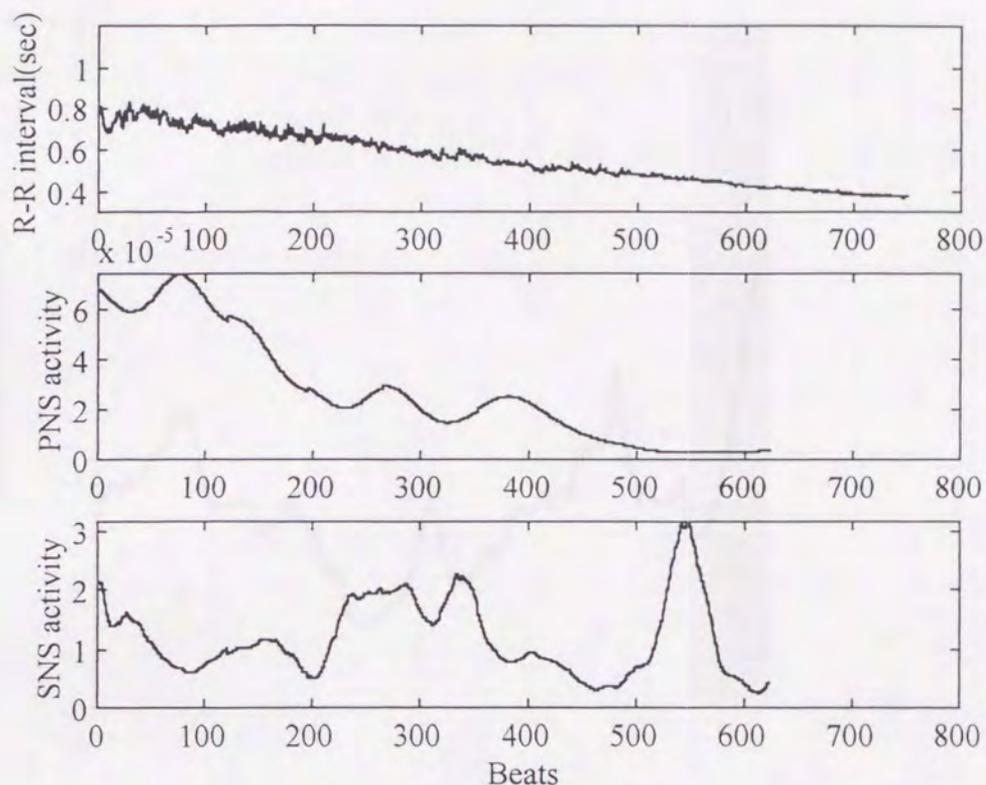


図 8-2 漸増運動負荷時の R-R 間隔変動と自律神経活動

図 8-2 では、 $n=6$  とし 128 拍毎についてスペクトル解析をおこなった。第 4 章で述べたように、PNS activity はスペクトル波形における  $0.15\text{Hz}$  以上の積分値で副交感神経活動の指標であり、SNS activity は  $0.15\text{Hz}$  以上の積分値とそれ以下の積分値の比で交感神経活動の指標として用いている。運動強度の増加とともに PNS activity は緩やかに減少している。一方、SNS activity は不規則な変動をしながら、PNS activity がゼロに近づいたとき急激に増加し、その後再び減少に転じる。

心臓制御において、はじめに副交感神経活動を低下させ、それに対応しきれなくなると交感神経活動を高めてゆく。エネルギー効率の面から考えて、合目的な制御と思われる。しかしながら、一旦急激に増加した SNS activity が再び低下を示すのは何故だろうか。一つのこたえとしては、これが R-R 間隔変動による自律神経活動の評価の限界を示している可能性があるということである。

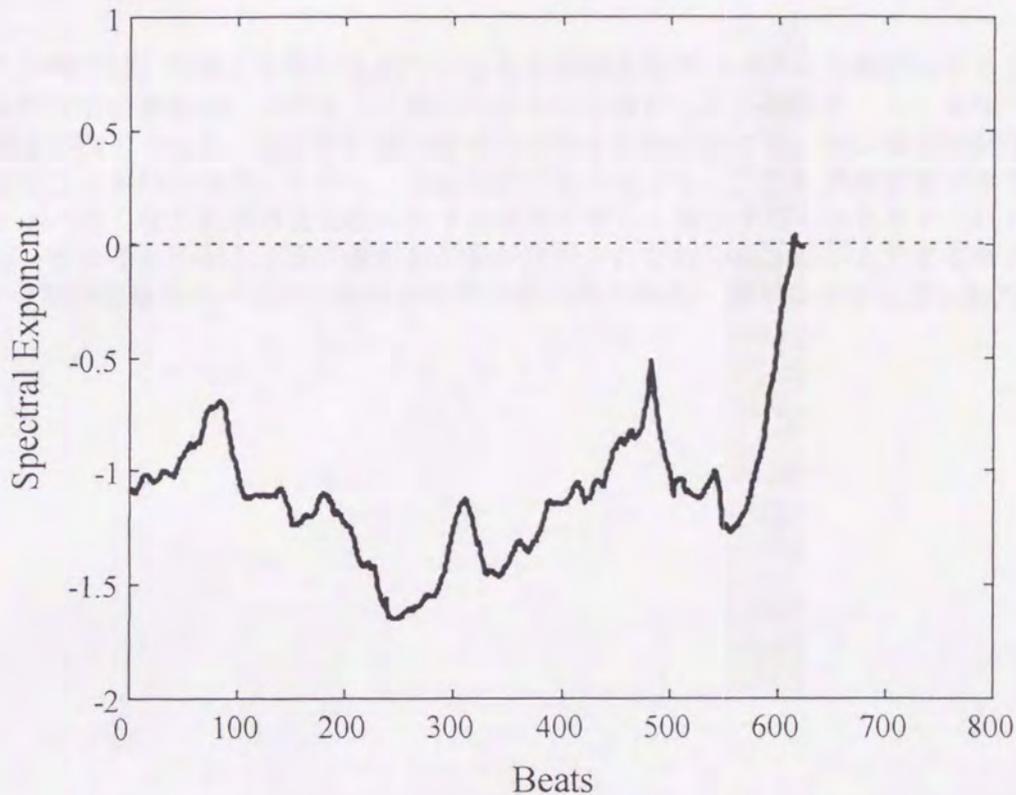


図 8-3 R-R 間隔変動のスペクトル解析における Spectral exponent

交感神経活動が高まると R-R 間隔変動は微小になり、そのスペクトル波形はホワイト・ノイズに近くなる。これは図 8-3 をみるとよくわかる。図 8-3 は第 5 章にて述べた Spectral exponent の変化を示している。図 8-2 における SNS activity が急激に増加したのち再び減少に転じる 550beats のところで、Spectral exponent が増加しゼロに近づく。このことは、R-R 間隔のスペクトル波形が最後にはホワイト・ノイズとなっていることを示している。

結果として、その時点では、もはや R-R 間隔変動は自律神経活動の評価には適さなくなるのではないかと考えられる。もしそうであれば、R-R 間隔変動の適応限界は副交感神経と交感神経がスイッチするポイントまでということになるであろう。また、見方を変えるならば、運動時の R-R 間隔変動のスペクトル解析によって自律神経系のスイッチポイントを推定できるということにもなる。

### 8-3. 結語

本章では、従来から用いられている R-R 間隔変動のスペクトル解析による自律神経活動評価が運動時にどのように適応できるのか検討した。結果として、身体への負荷強度が強くなると、はじめに副交感神経活動の抑制がおり、次に交感神経活動が高まることがわかった。しかし、交感神経活動が高まると、R-R 間隔変動はホワイトノイズに近くなり自律神経活動に関する情報が著しく減少するものと考えられた。しかし、逆に考えるならば副交感神経活動が抑制され交感神経活動が上昇する時点までは R-R 間隔変動のスペクトル解析が自律神経活動の評価に有用であると思われた。

## 第9章

# R-R 間隔と P-R 間隔の相関図解析 による心臓自律神経システムの評価

### 9-1. 緒言

心拍リズムのスペクトル解析は自律神経活動の評価として開発されてきた。心拍数は洞結節を介して副交感神経系と交感神経系のバランスによって調節されている。ところで、一拍毎にみると決して心拍数は一定ではない。むしろ、時間的ゆらぎが存在し、それはまた自律神経系における交感および副交感神経の活動を反映している。R-R 間隔変動のスペクトル波形はこれまで述べてきたように、少なくとも二つの部分から構成されている。いくつかの薬物を用いて副交感神経活動と交感神経活動を選択的に抑制した結果から、0.15Hz 以上のゆらぎ (HI) は副交感神経活動と、また 0.15Hz 以下のゆらぎは交感神経と副交感神経活動の両方に関係していることがわかっている。それ故に、スペクトル波形における HI 成分の積分値を副交感神経の指標に、また LO 成分と HI 成分の積分値の比 (LO/HI) を交感神経活動の指標とし、非侵襲的に洞結節での自律神経活動を評価することを可能にした。

しかしながら、この方法は洞結節における自律神経活動を評価するもので、心臓全体の自律神経活動を評価するという意味ではまだ完全ではない。なぜなら、第2章で検討したように副交感神経および交感神経線維は洞結節のみならず房室結節、心房、心室にも接合しているからである (図 9-1)。このなかでも心房と心室の収縮リズムを調節している洞結節と房室結節の協調性は特に重要と思われる。そこで、洞結節と房室結節の協調性を評価するための新しい方法を開発した。心電図における R-R 間隔および P-R 間隔が、それぞれ洞結節および房室結節における自律神経系の指標として選択された。そして、R-R 間隔と P-R 間隔の相関図を用いて洞結節と房室結節の協調性の評価を試みた<sup>1)</sup>。

## 心臓自律神経システム

右心臓自律神経	→ 洞房結節	= R-R間隔・P-P間隔変動
左心臓自律神経	→ 房室結節	= P-R間隔変動
交感・副交感神経	→ 心室	= R波高変動

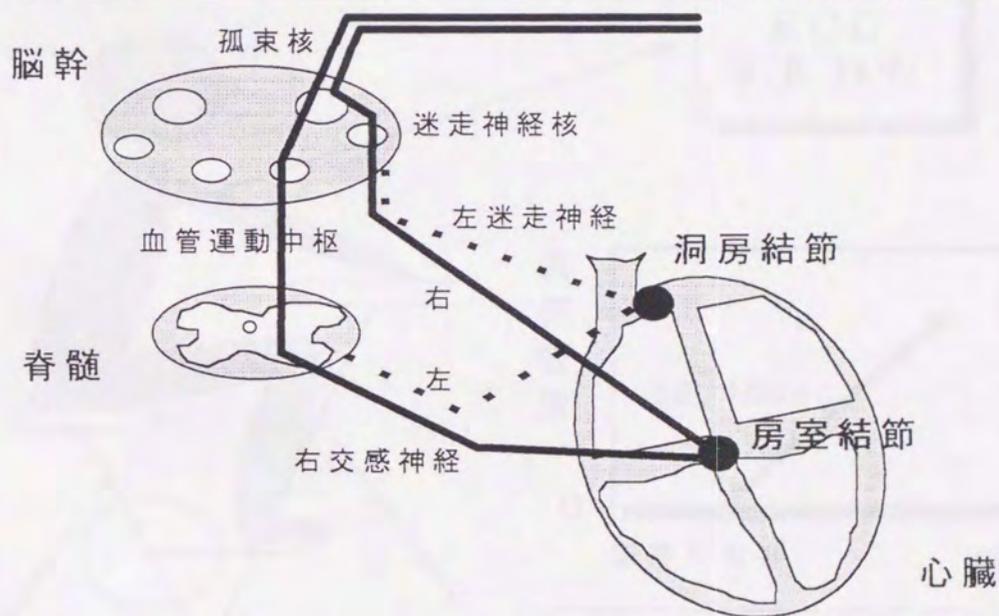
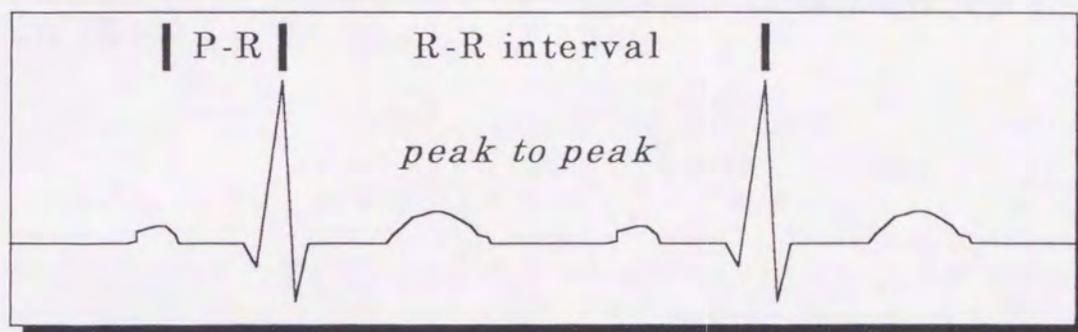


図 9-1 心臓自律神経システムの概要

## 9-2. 方法

### 9-2-1. 被験者および測定手順

20名の健常成人（男性15名、女性5名）を対象に測定をおこなった。まずはじめに、安静仰臥位、安静端坐位に順に各5分間心電図を測定した。続いて、被験者は自転車エルゴメータ（6000E, COMBI）にて運動負荷試験をおこなった。負荷様式は0Wをからスタートし、1分間で30W増加するランプ負荷とした。運動終了は、被験者がペダル回転数50回/分を維持できなくなる時点とした。心電図は運動中連続して測定した（図9-2）。

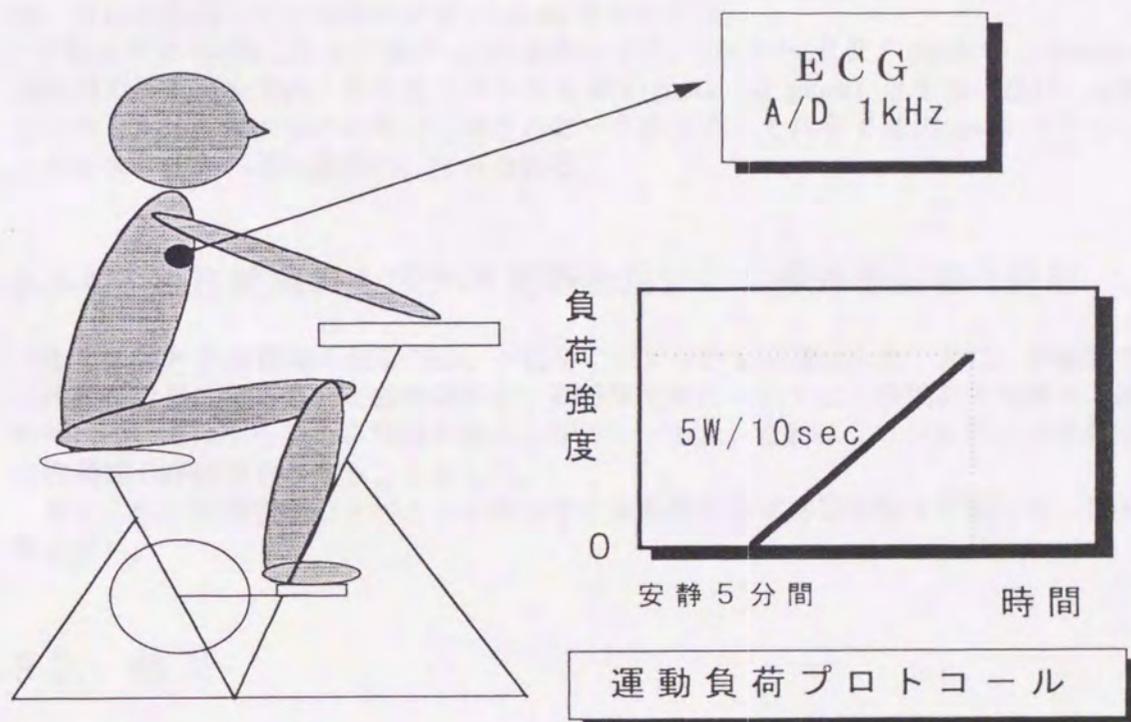


図9-2 運動負荷試験のプロトコール

### 9-2-2. 薬物による自律神経調節の遮断

1名の被験者（年齢 29 歳、男性）について薬物による自律神経調節の遮断をおこなった。atropine はムスカリン受容体を介した副交感神経調節を、propranolol は $\beta$ アドレナリン受容体を介した交感神経調節をそれぞれ遮断するために用いられた（第6章参照）。

まずはじめに、atropine による副交感神経調節の遮断を、続いて atropine と propranolol により副交感および交感神経調節の両方を遮断した。

### 9-2-3. R-R 間隔および P-R 間隔の解析

心電図は標準第II誘導にて連続記録した。心電計（2E61s, NEC）からのアナログ出力は一旦データレコーダ（MR30, TEAC）に記録した。これを 12bit-A/D 変換器（ADX-98L, CANOPUS）を通し、サンプリング周波数 1kHz にてパーソナルコンピュータ（PC-9821Xa7, NEC）に取り込んだ。R-R 間隔および P-R 間隔は各波の peak を検出し、ピーク間の時間差を測定した。第4章で解説したように、R-R 間隔を求め、それを利用して一拍毎の P 波の peak を検出する。

P 波を求める前に、まず Q 波の peak を検出する。すなわち、R 波の peak から 50msec 前の中で最低値を求め、それを下向きの Q 波の peak（Q peak）とする。次に、q 波ピークとある任意の値との間で上向きのピークを求め、それを P 波の peak とする。このとき、任意の値は経験的に決められる。

### 9-2-4. R-R 間隔および P-R 間隔を用いた自律神経活動の評価

R-R 間隔と P-R 間隔の相関図は、一拍毎にプロットして描出した。また、各被験者の比較を容易にするため安静時仰臥位、安静椅座位については5分間の平均値を、運動時については1分毎の平均値を算出しプロットした。それにより洞結節と房室結節の協調性の評価をおこなうこととした。

また、R-R 間隔変動のスペクトル解析より運動時の自律神経活動を評価した（第8章参照）。

## 9-3. 結果

### 9-3-1. R-R 間隔と P-R 間隔の相関図

図 9-3 に R-R 間隔と P-R 間隔の相関図の一例を示す。安静仰臥位および椅座位において R-R 間隔は大きな変動を示すものの、P-R 間隔は極めて変動が小さい。運動強度の増加にともない R-R 間隔および P-R 間隔は短くなり、それは非線形性を示した。また、各状態での平均値をプロットした相関図を示す。安静時の R-R 間隔および P-R 間

隔は各被験者で異なり大きな自由度を示したが、運動強度が高まるにつれ自由度は小さくなり、R-R 間隔で 0.3 秒、P-R 間隔で 0.1 秒付近に収束する傾向がみられた。

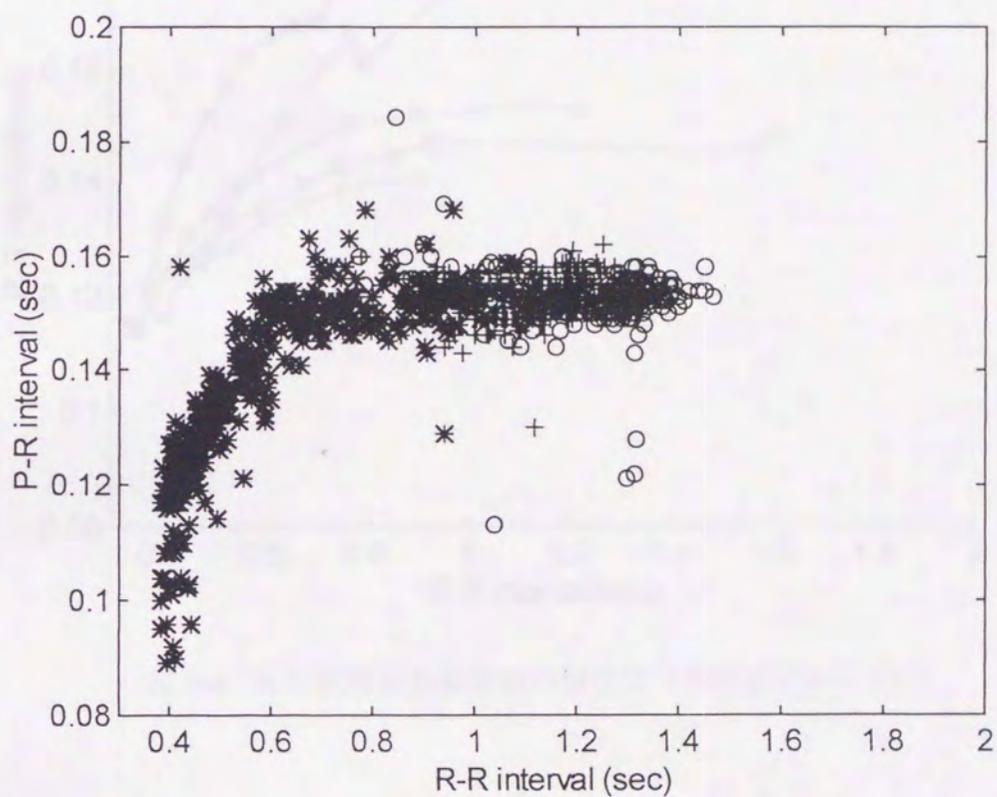


図 9-3 R-R 間隔と P-R 間隔の相関図

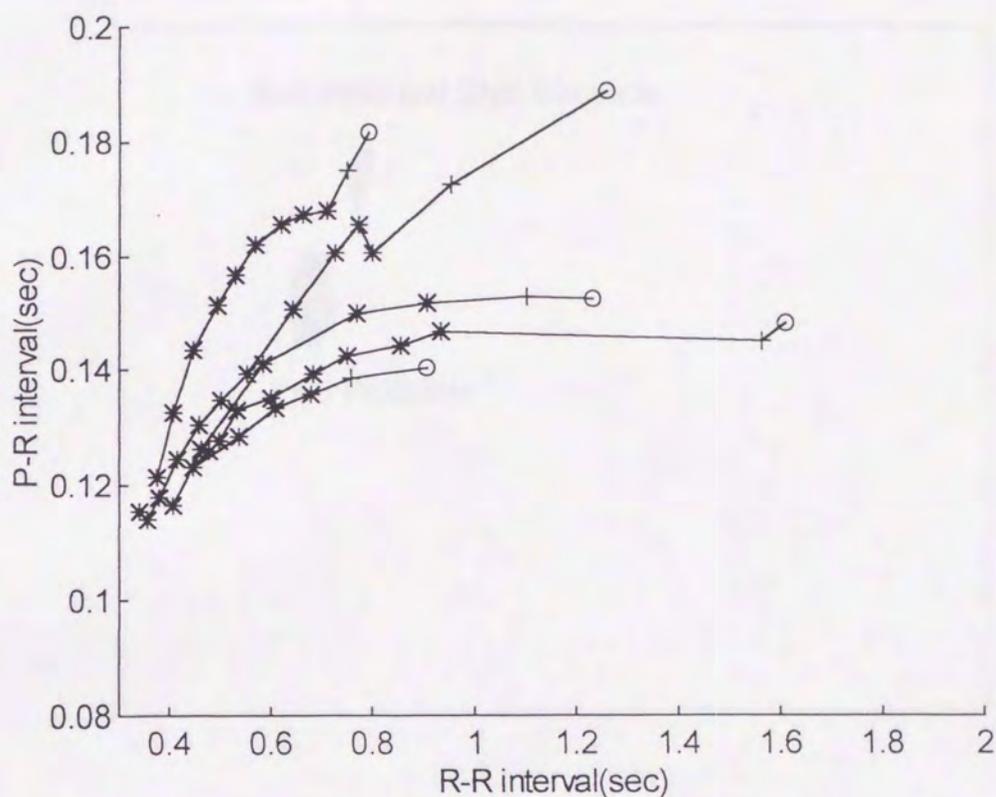


図 9-4 R-R 間隔と P-R 間隔の相関図 (平均値プロット)

### 9-3-2. 相関図と自律神経活動の関係

自律神経活動を遮断した際、R-R 間隔および P-R 間隔はほとんど変動を示さなかった (図 9-5)。また、正常な自律神経活動のプロットと副交感神経活動遮断時のプロットは重なったが、副交感および交感神経活動の両者を遮断した際には正常な自律神経活動とは重ならなかった (図 9-6)。

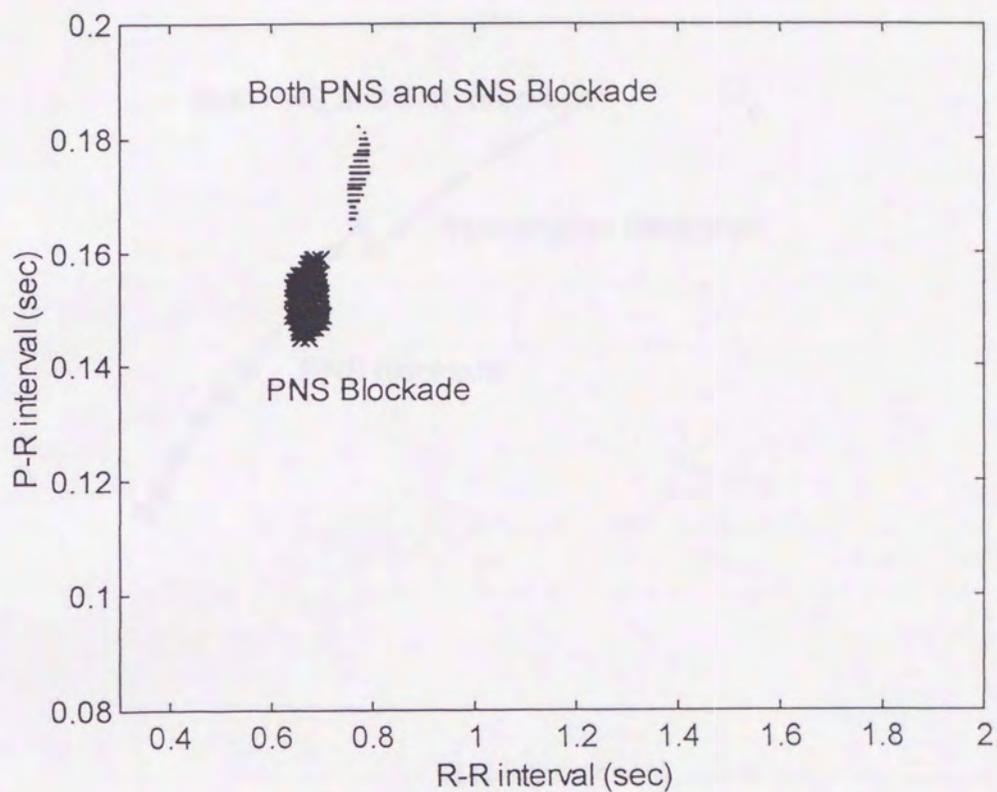


図 9-5 自律神経活動遮断時の R-R 間隔と P-R 間隔の相関図

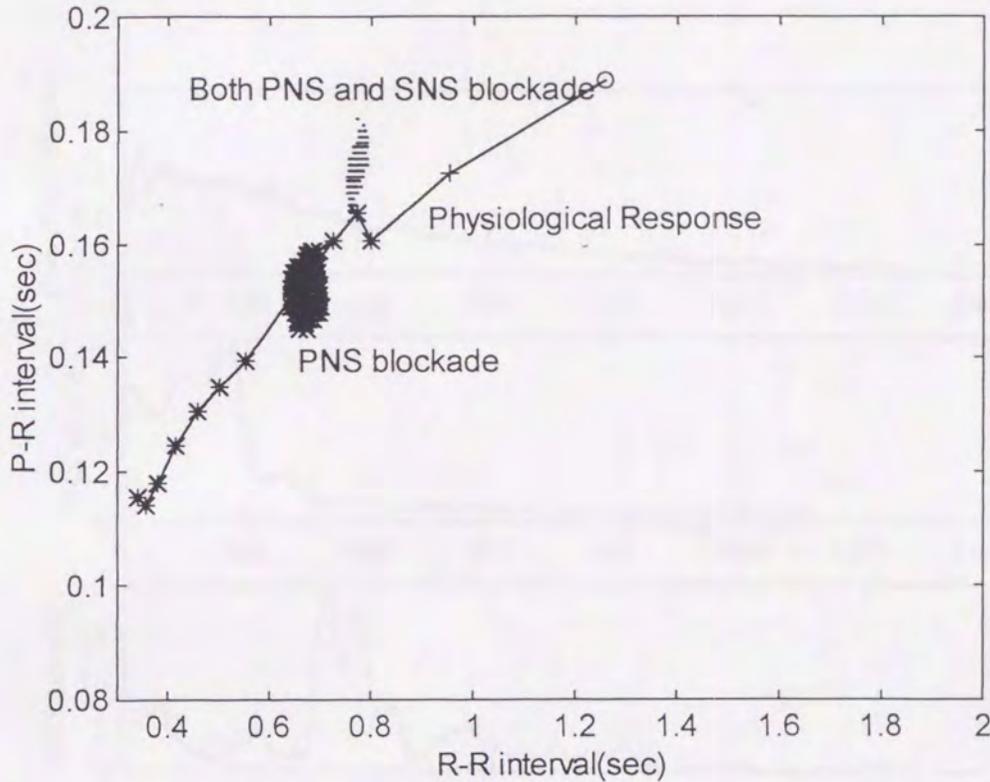


図 9-6 相関図における正常応答と自律神経活動遮断時の関係

### 9-3-3. 運動強度の増加にともなう自律神経活動の変化

図 9-7 に運動強度の増加にともなう自律神経活動の変化に関する一例を示す。運動強度の増加にともない副交感神経活動は徐々に低下し、運動の途中でゼロに近づいた。一方、交感神経活動は副交感神経活動が徐々に低下する間はある一定値を保っていたが、副交感神経活動がゼロに近づくと急激に活動が高まった。その後、交感神経活動は急激に低下し、結果としてピークを示した。図 9-7 は自律神経活動遮断実験の被験者と同一であるが、副交感神経活動がゼロに近づいた時の R-R 間隔が 0.7 秒と、副交感神経活動を遮断したときの R-R 間隔の平均値とほぼ一致した (図 9-8)。その他の被験者における例を、図 9-9, 10 に示す。図 9-7 と同様な傾向を示しているのがわかる。

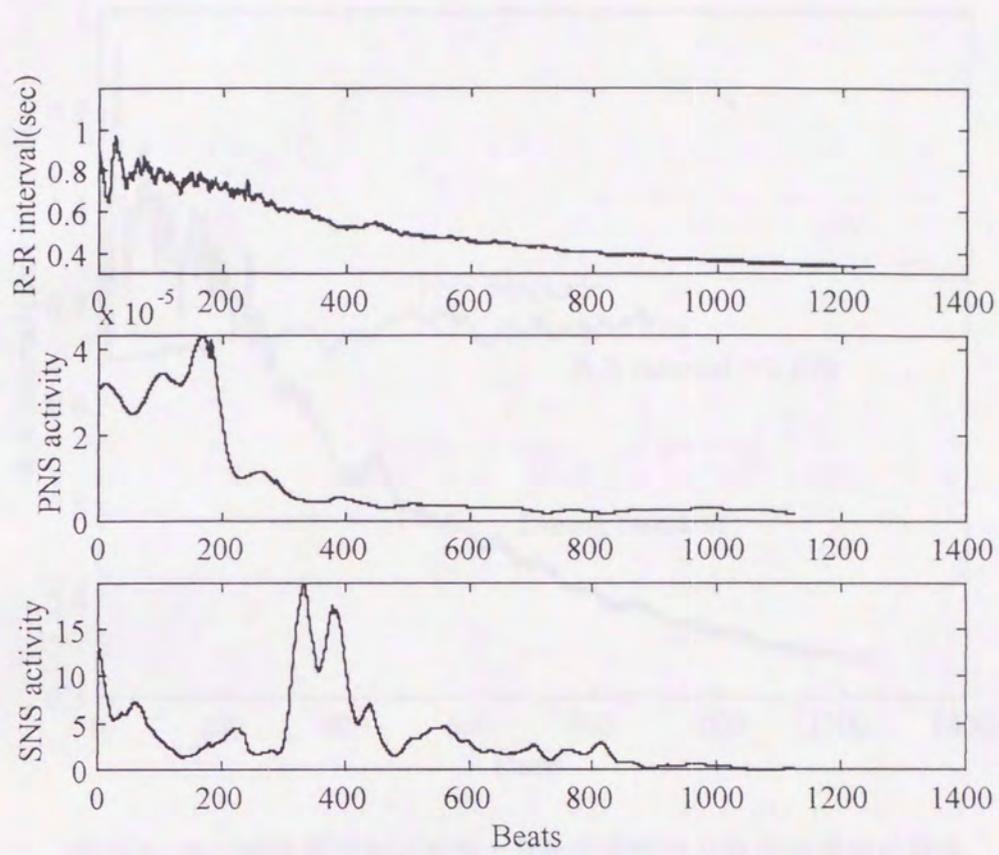


図 9-7 漸増運動負荷時の R-R 間隔変動と自律神経活動

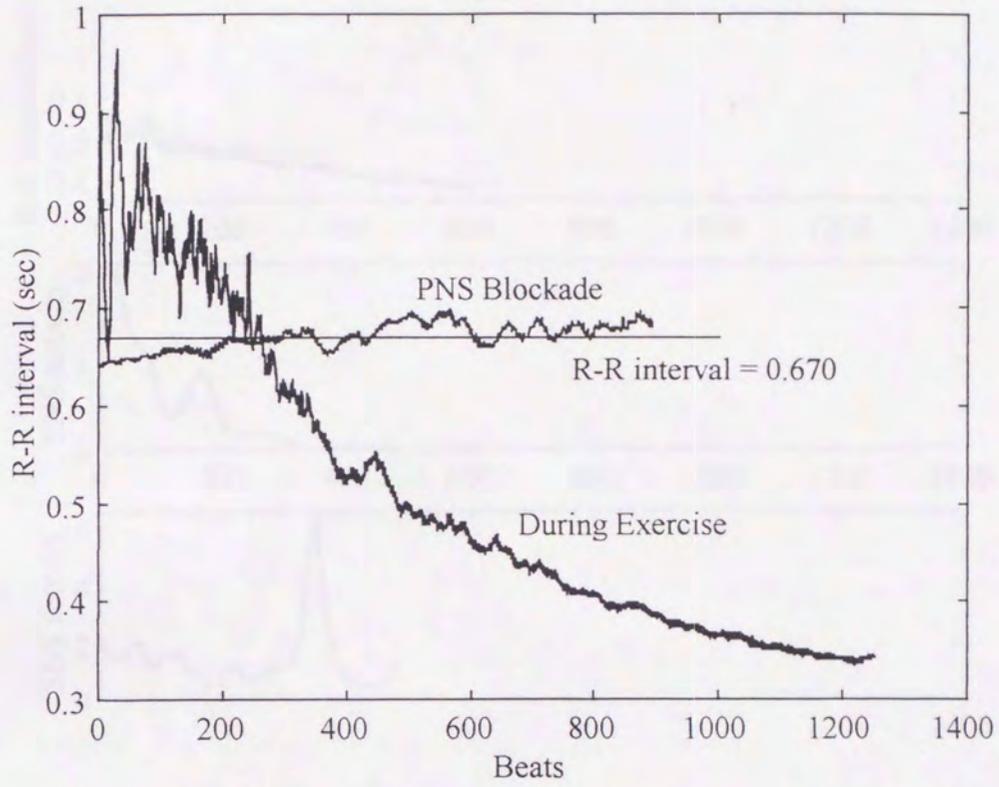


図 9-8 副交感神経活動遮断時と運動負荷時の R-R 間隔変動の関係

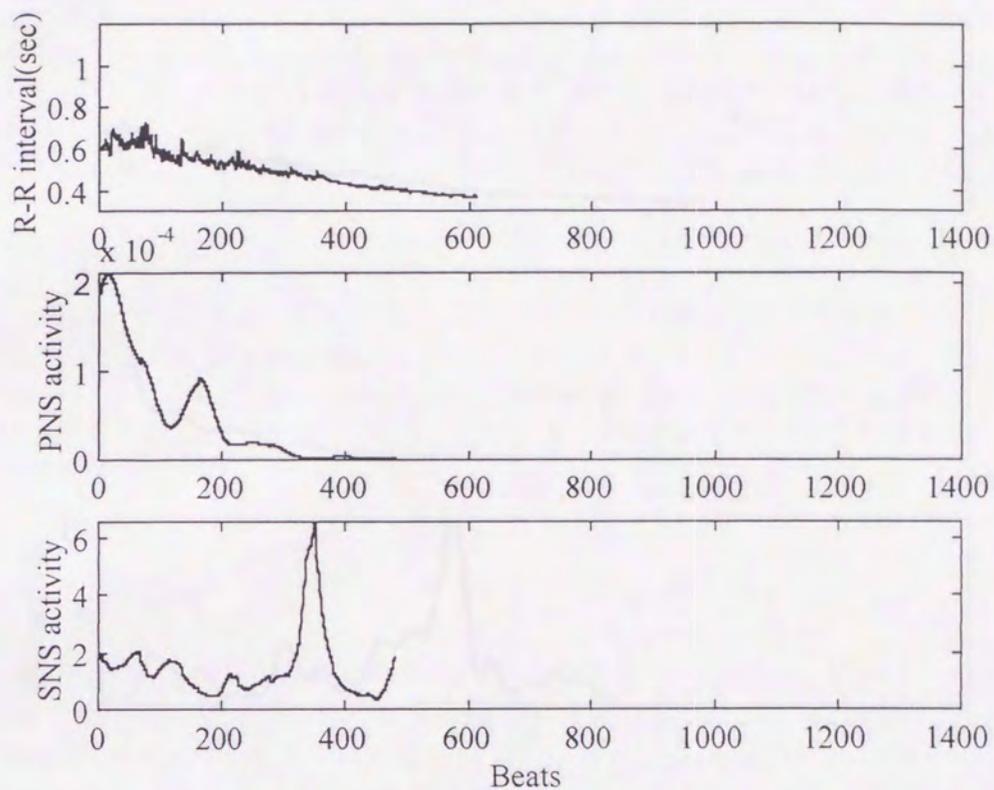


図 9-9 漸増運動負荷時の R-R 間隔変動と自律神経活動

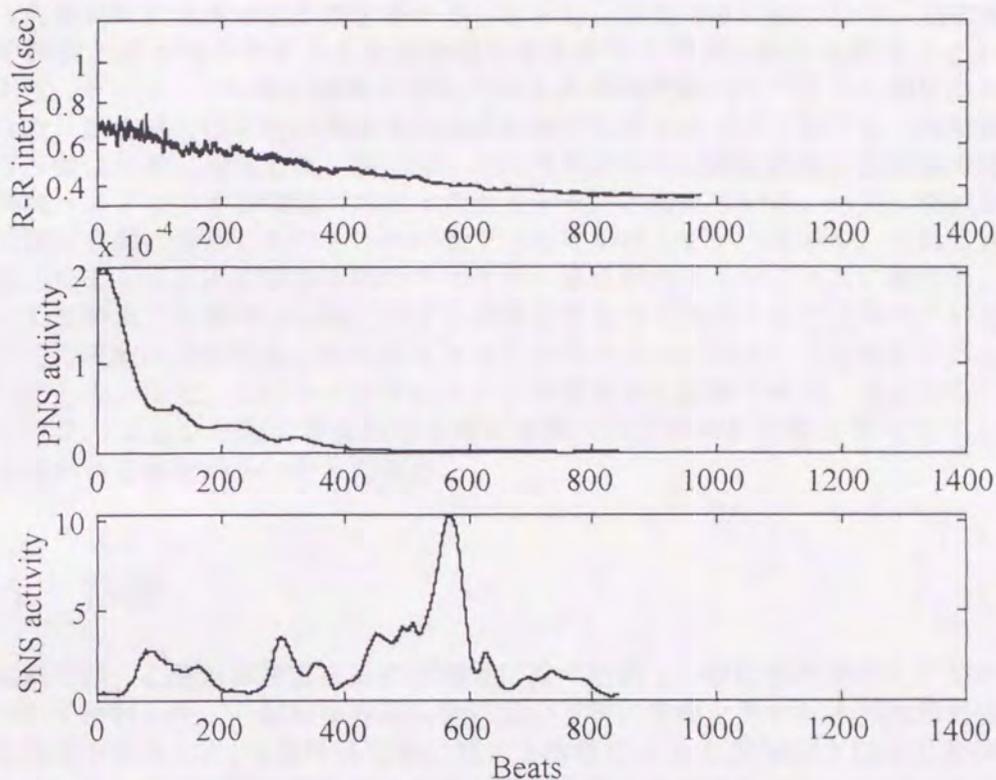


図 9-10 漸増運動負荷時の R-R 間隔変動と自律神経活動

#### 9-4. 考察

R-R 間隔と P-R 間隔の相関図は、洞結節と房室結節における協調性の評価に有効であることが証明された。この相関図解析により、我々は多くの情報を得ることができる。安静時の R-R 間隔および P-R 間隔は各被験者で異なり大きな自由度を示したが、運動強度が高まるにつれ自由度は小さくなり、R-R 間隔で 0.3 秒、P-R 間隔で 0.1 秒付近に収束する傾向がみられた。この収束は、心臓が心房と心室の収縮リズムを保つために必要な最低限の条件がそこにあることを示している。また、安静時における自由度の大きさは、これを利用して個々人の自律神経システムの評価をおこなうことが可能なことを示している。

一方、R-R 間隔と P-R 間隔の相関図は自律神経活動を反映していることが、副交感神経活動遮断時のプロットと正常反応のプロットが重なることから明らかとなった。また、この事実は心臓における自律神経システムの調節機構を示している。心臓における自律神経システムは副交感神経活動と交感神経活動のバランスによって調節されている。この自律神経活動の変化は、おもに姿勢変化と運動によってもたらされる。

仰臥位から立位および運動強度の小さな段階では、副交感神経活動を抑制することによって相対的に自律神経活動を高める。しかし、運動強度が強くなり、副交感神経活動の抑制だけでは不足すると交感神経活動を高めて身体活動に対応するというものである。そして、この調節機構は運動中の R-R 間隔変動のスペクトル解析からも証明された。副交感神経活動は漸増負荷運動の途中でゼロ近くまで低下し、同時期に交感神経活動は急激に増加した。我々は、この時点がおもな調節機構が副交感神経から交感神経へスイッチする領域（スイッチポイント）と考えている。一方、交感神経活動の指標は急激に増加したのち、再び低下して見かけ上ピークを示す。これは第8章で議論したように、R-R 間隔変動のスペクトル波形がホワイトノイズに類似し、ピークを示した時点で自律神経活動に関する情報を含まなくなるからだと考えている。しかし、この現象は交感神経活動が高まりはじめるスイッチポイントを判定する上で訳に立つだろう。また、このスイッチポイントは临床上も重要である。なぜなら、心臓リハビリテーションや生活習慣病の治療的運動では交感神経活動を高めることは避ける必要がある場合が多いからである。

## 9-5. 結語

本章では、心臓自律神経活動の協調性に関する新しい評価法を提示し、その有効性について検討した。心臓自律神経活動において特に重要と思われる洞結節と房室結節の協調性を評価した。自律神経活動に関する指標には R-R 間隔および P-R 間隔をそれぞれ用いた、その相関図解析により個々人の心臓自律神経システムを明らかにすることができた。相関図解析と従来の R-R 間隔変動のスペクトル解析を用いることによって、より詳細な心臓自律神経活動の評価が可能になるものと思われた。

## 第10章

# R-R 間隔および P-R 間隔の 日周性リズムと自律神経活動評価

### 10-1. 緒言

R-R 間隔と P-R 間隔の相関図解析が自律神経活動の評価に有用なことを第9章では明らかにした。一方、自律神経活動は心拍数や血圧の日周性リズムからもわかるように早朝・夜間に低く日中高いという日周性リズムを示すものと考えられている。R-R 間隔の日周性リズムはこれまでの報告からも明らかであるが<sup>1)</sup>、P-R 間隔についての日周性リズムはいまだ知られていない。P-R 間隔が P-R 間隔と同様に自律神経活動を反映することはすでにわかっているので、やはり P-R 間隔が日周性リズムを示すことは容易に想像がつく。さらに、R-R 間隔との関係においてどのように変動するのか、非常に興味を惹かれるところである。そこで、本章ではこれからの問題定義として、P-R 間隔の日周性リズムを検討するとともに、洞結節と房室結節の協調システムとしての P-R 間隔の変動を考えてみたい。

### 10-2. 方法

健康青年男子3名(表1)を対象とし、6:00 から 24:00 まで2時間間隔で心電図の測定をおこなった。一回の測定時間は5分で、測定姿勢は安静仰臥位とした。

各時間帯の心電図データより R-R 間隔および P-R 間隔をもとめた(第9章参照)。また、R 波振幅変動のスペクトル解析による呼吸数推定法(第7章参照)を用いて安静仰臥位における呼吸数をもとめ、呼吸数の日周性リズムもあわせて検討した。

表 10-1 被験者の身体的特徴

Subject	sex	age	height (m)	weight (kg)
A	♂	24	1.79	60.0
B	♂	23	1.78	69.0
C	♂	23	1.72	70.0

### 10-3. 結果

R-R 間隔は3名ともに早朝長く、日中短くなる日周性リズムを示した(図 10-1~3、上段)。また、P-R 間隔は被験者 A および被験者 B では R-R 間隔と同様に、朝方に長く日中短くなる日周性リズムを示した(図 10-1,2、中段)。しかし、被験者 C では早朝から長く午前中に短くなる傾向を示したが、被験者 A・B とは異なり午後からすでに長くなる傾向を示した(図 10-3、中段)。

次に、2時間毎に得られた R-R 間隔および P-R 間隔の平均値のリサージュ図を、図 10-1~3 の最下段に示す。被験者 A および被験者 B では、反時計回りに回転し、わずかにヒステリシスをおこしていた。しかし、それらとは反対に被験者 C のリサージュ図は時計回りを示した。

次に、呼吸数の日内変動を図 10-4 に示す。各被験者とも朝方と夜間に低く、日中は高めに推移する日周性リズムを示した。特に被験者 C の場合には、呼吸周波数が 0.1Hz から 0.2Hz と低い値を示した。

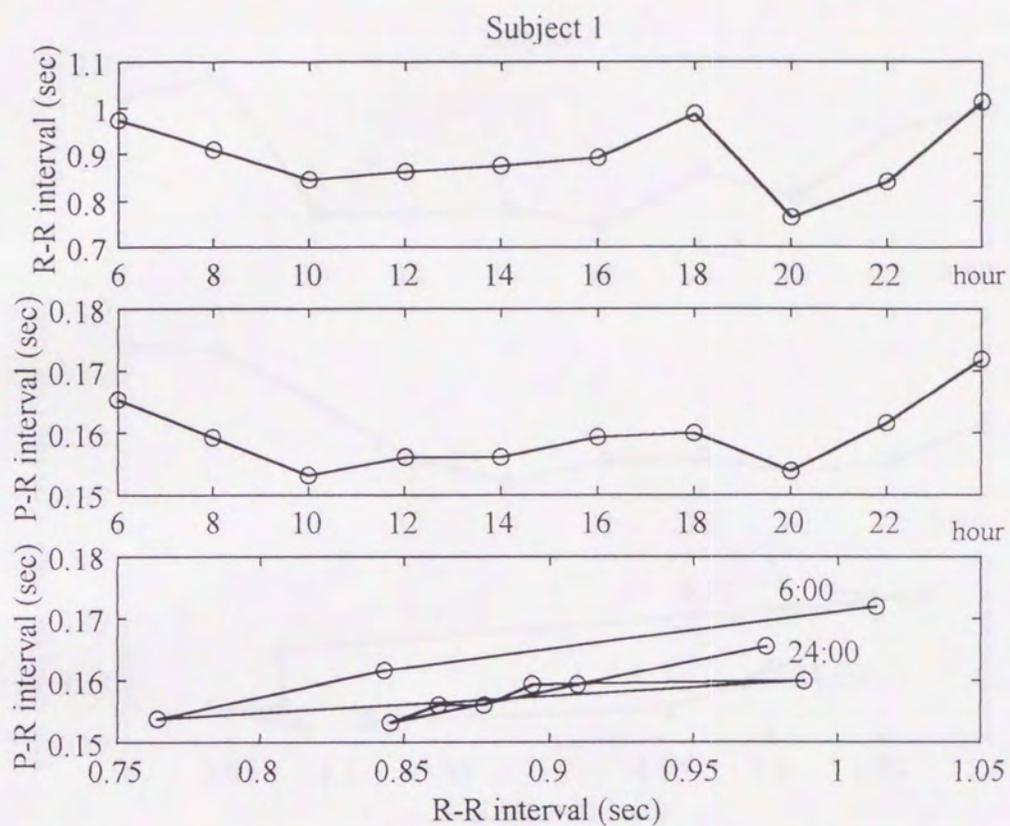


図 10-1 R-R 間隔および P-R 間隔の日内変動とリサージュ図 (Subject 1)

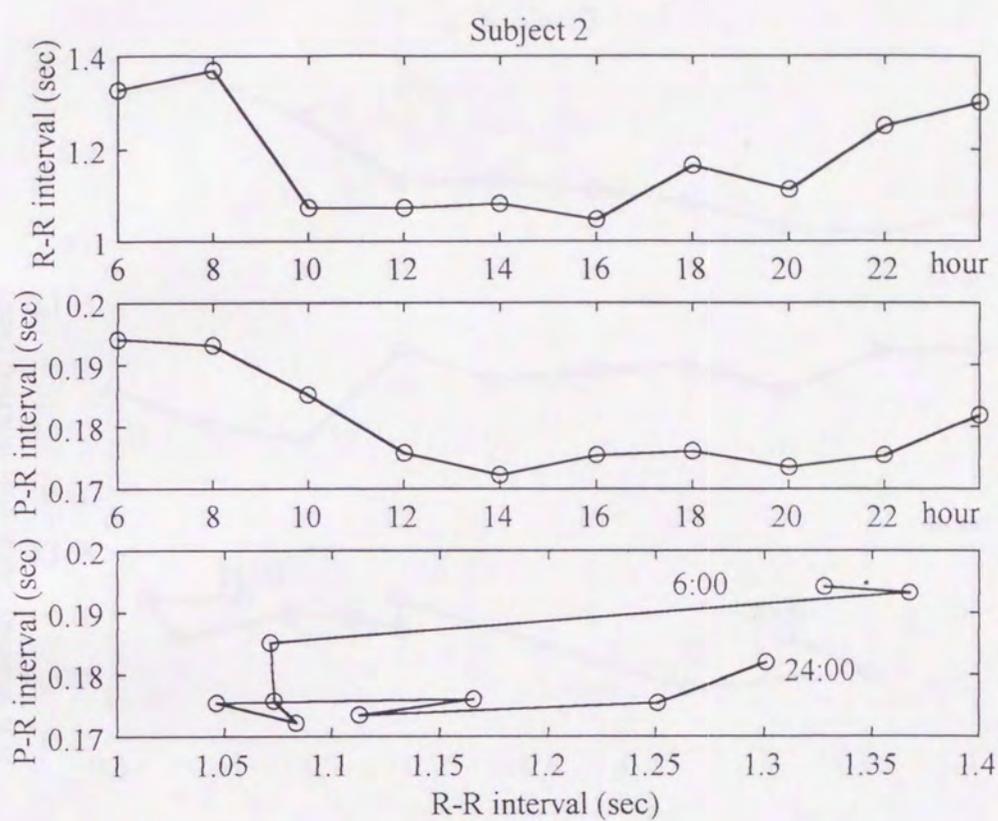


図 10-2 R-R 間隔および P-R 間隔の日内変動とリサージュ図 (Subject 2)

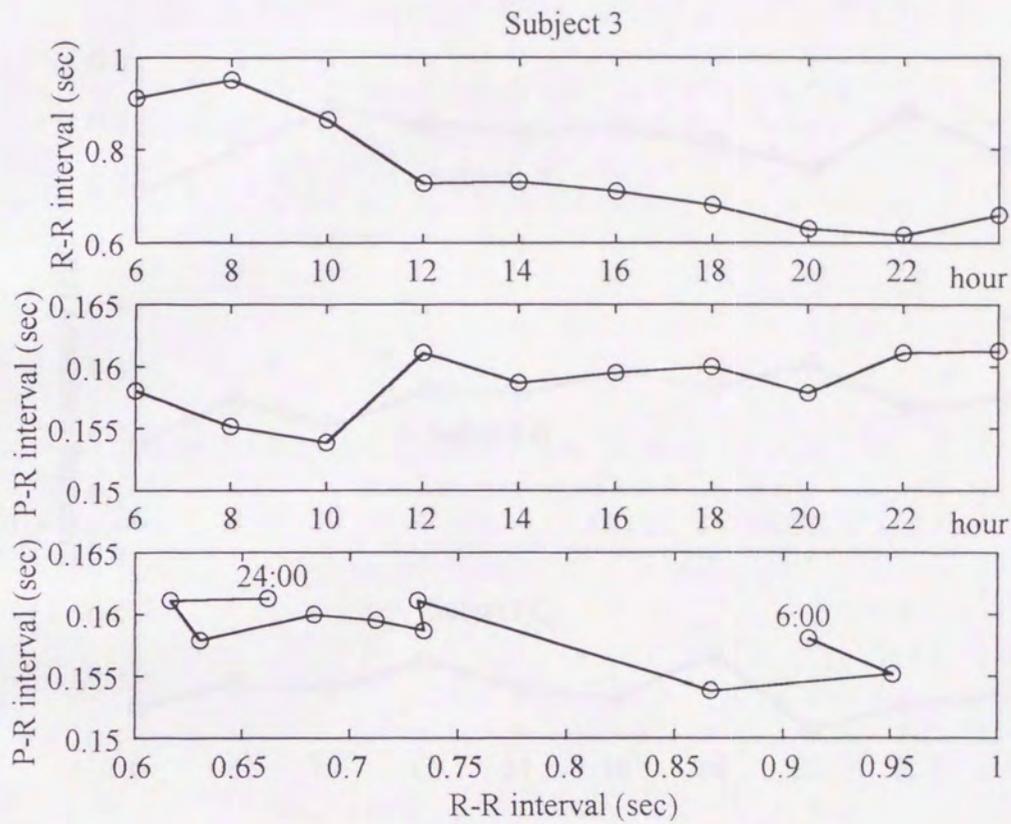


図 10-3 R-R 間隔および P-R 間隔の日内変動とリサージュ図 (Subject 3)

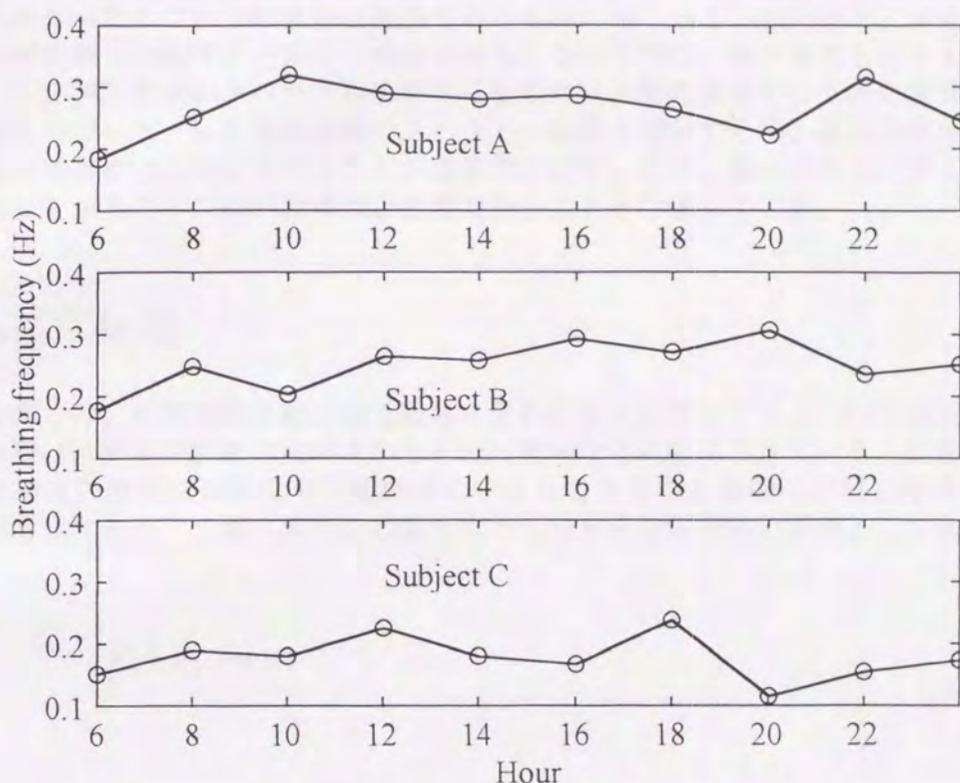


図 10-4 R 波振幅変動のスペクトル解析による呼吸周波数の推定とその日周性リズム

#### 10-4. 考察

R-R 間隔と同様に、P-R 間隔がある日周性リズムを示すことが明らかとなった。しかし、そのリズム性は個人によって差があり、また R-R 間隔との関係においても個人によって差のあることがリサージュ図によって明らかとなった。これは、洞結節における自律神経システムと房室結節における自律神経システムの機能がある時間差を有していることになる。くわえて、位相遅れが個人差を示すのことも興味を引かれる。これらの位相遅れが中枢側に起因するのか、それとも末梢側によるものであるのかは現在のところわからない。しかし、これらの現象は個々人の自律神経システムを特定するうえで、重要な情報を我々に与えてくれることは間違いのない事実であろう。また、第9章で検討したように R-R 間隔と P-R 間隔の相関図解析が自律神経システムを検討するうえで有効であることは明らかであるが、しかし解析するにはこのような日周性リズムを考慮する必要があることを、我々に教えてくれている。

一方、呼吸周波数に関しても、ある種の日周性リズムを有していることが明らかと

なった。さらに、自然状態では呼吸周波数が 0.1Hz から 0.2Hz に集中する例もあることもわかった。これは呼吸数に換算すると 6 回/分から 12 回/分と、平均的な安静時の呼吸数と比較するとかなり低値になる。この問題は、第7章でも取り上げたように、R-R 間隔変動のスペクトル解析から自律神経活動の評価を行う際の境界に関する問題につながる。R-R 間隔変動のスペクトル波形を積分する際、高周波成分と低周波成分の境界を 0.15Hz とすることが慣習化されているが、我々が示したデータは正確な解析をするためには呼吸情報が必須であることを示唆している。

### 10-5. 結語

本章では、自律神経活動評価で重要と思われる日周性リズムについて検討した。この分野は、測定や評価の煩雑さから十分に臨床などに応用されているとはいえないが、自律神経失調症状の悪化や不整脈が日中よりも夜間から早朝に出現しやすいことなどを考慮すると、一層の研究を必要とするものと思われ今後の課題としてあげておきたい。

## 第11章

### 結論

心電図解析による自律神経活動の評価は、R-R 間隔変動のスペクトル解析によって非侵襲的におこなえるようになってきた。その有効性は、本論文の第4章および第5章で考察したとおりであり、これからも臨床応用が期待される。しかしながら、それだけでは心臓における自律神経活動を評価するには不十分と思われる。すなわち、心臓における自律神経は洞結節のみならず房室結節、刺激伝導系、心房、心室にも支配がおよんでいるからである(第2章)。それらが一つのシステムとして機能することで、心臓がポンプとしての役割を果たせることは疑う余地がない。そのなかでも、洞結節と房室結節の協調性は心房と心室の収縮リズムを形成する上で、根元的な役割を占めている。洞結節のペースメーカー細胞に端を発する活動電位が心房全体の収縮を引き起こし、それが房室結節に伝わる。この際、房室結節における伝導遅延が心房の十分な収縮を保証し、血液を心室に送り込む時間的余裕をつくり出している。この遅延時間は、一般的に心電図上で P-Q 間隔に相当する。しかしながら心電図解析上、Q 波は不明瞭で特定することが困難なことも多い。そこで、R 波の立ち上がり速度が一定と仮定するならば、P-R 間隔も P-Q 間隔と同様な情報を持つことと考えられる。この条件を仮定し、自律神経活動遮断時の R-R 間隔と P-R 間隔の相関図解析をおこなったところ、P-R 間隔が自律神経活動を反映することが証明された(第9章)。したがって、開発した相関図解析が洞結節と房室結節の協調性の評価に用いることが可能であることを保証されたことになる。これと、従来の R-R 間隔のスペクトル解析を用いた自律神経活動の指標を用いるならば、交感神経活動と副交感神経活動の調節についても評価が可能となるのである。

一方、自律神経活動を評価する上で、日周性リズムは非常に重要である、自律神経失調、不整脈など夜間に症状を呈することは多い。これらの評価に P-R 間隔を用いることができるのか検討したところ、R-R 間隔と同様に日周性リズムを示すことがわかり、有用であることが示唆された(第10章)。また、R-R 間隔と P-R 間隔のリサージュ図により、P-R 間隔と R-R 間隔の調節に個人による違いがあることも示唆された。

また、自律神経活動の評価にはホルター心電図が有用であると思われるが、その解析の際に問題となる呼吸周波数の推定について、R 波振幅変動のスペクトル解析による新たな方法を開発した(第7章)。この開発した推定法によって、呼吸周波数を高



---

## 謝辞

本研究の主テーマである循環器系の制御に関しまして、全般的な指導をいただきました室蘭工業大学情報工学科小野功一教授に心より感謝の意を表します。小野先生が生命の世界について語られると、私にはぼやけて見えなかった世界がスポットライトで照らされるかのように鮮やかに浮かび上がってまいりました。また、科学史にも造詣が深く、今日の生命科学の課題を一本の矢のように過去から現在まで貫いて説明される姿に、私は本当の意味で学問の楽しさを学ばせていただきました。室蘭工業大学情報工学科魚住超助教授には、学部時代から多くの議論をとおして直接的なご指導を頂きました。魚住先生のご指導がなければ、ここまで研究を続けることが出来なかったかも知れません。さらに、室蘭工業大学情報工学科久保洋教授、長島知正教授には、多くの助言をいただきました。心よりお礼申し上げます。

振り返りますと、多くの方々に学ぶ機会を与えていただきました。北見工業大学電気電子工学科南條淳一教授、北海道大学医学部阿岸祐幸名誉教授、登別厚生年金病院戸塚守夫院長、室蘭新日鉄病院リハビリテーション科大道憲一技師長、登別厚生年金病院リハビリテーション室高橋善雄技師長の皆様が、室蘭工業大学で学ぶきっかけと機会を与えて下さいました。また、北海道大学医学部加齢制御医学講座藪中宗之先生、北海道大学医学部整形外科末永直樹先生、室蘭工業大学保健体育科上村浩信先生には、学問的な議論のなかで研究を続ける力を与えていただきました。厚くお礼申し上げます。

最後になりますが、私をまわりで温かく支えてくれた、室蘭工業大学生体情報研究室の仲間、友人、そして家族に心から感謝します。

## 参考文献

### 第1章

- 1) 三木成夫: 胎児の世界, 人類の生命記憶. 中公新書. 1983.
- 2) 小野功一, 魚住 超: 心臓と血管の調節, 制御工学序説. 学術図書出版. 1993
- 3) Kobayashi M., Musha T: 1/f fluctuation of heartbeat period. IEEE Trans. Biomed. Eng. BME-29:46-457, 1982.
- 4) 井街 宏: 完全人工心臓の制御とゆらぎ, 「ゆらぎの科学6」(武者利光編). pp105-153. 森北出版. 1996.
- 5) 井尻正二, 小寺春人: 新人体の矛盾. 築地書店. 1994.
- 6) 三木成夫: 海・呼吸・古代形象, 生命記憶と回想. うぶすな出版. 1992.

### 第2章

- 1) 入沢 宏: 心臓の生理学. 岩波書店. 1982.
- 2) 真島英信: 生理学. 文光堂. 1978.
- 3) 外山淳治, 児玉逸雄: 臨床電気生理学の基礎, 「臨床電気生理学」(早川弘一, 比江嶋一昌編集). pp1-46. 南光堂. 1994.
- 4) Lewis T: Mechanism and graphic registration of the heart beat. 3rd ed.. Shaw and Sons. London. 1925.
- 5) 武田裕: 循環調節に関与する自律神経系の基本構造と機能, 「心臓と末梢血管の神経性調節」(井上通敏, 多田道彦編集). pp17-33. メディカルトリビューン. 1991.
- 6) 久保孝夫, 三須良実: 自律神経系の機能としくみ—薬理的な側面より. Clinical Neuroscience. 6:844-847, 1988.
- 7) 内藤滋人, 藤井潤: 生体アミンの働き—循環調節. Clinical Neuroscience. 6:510-512, 1988.
- 8) 水野昇, 岩堀修明, 中村泰尚訳: 図説中枢神経系. 医学書院. 1983.

## 第3章

- 1) 小野功一, 魚住超: 心臓と血管の調節, 制御工学序説. 学術図書出版社. 1993.
- 2) 福原武彦: 自律神経系のトピック—呼吸調節と自律神経の相関. *Clinical Neuroscience*. 6:874-877, 1988.
- 3) Hirsch JA., Bishop B: Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am. J. Physiol.* 241:H620-H629, 1981.
- 4) Mitchell JH: Cardiovascular control during exercise: central and reflex neural mechanism. *Am. J. Cardiol.* 55:34D-41D, 1985.
- 5) Rowell LB., O'Leary DS: Reflex control of circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J. Appl. Physiol.* 69:407-418, 1990.

## 第4章

- 1) Sayers BMCA: Analysis of heart rate variability. *Ergonomics*. 16:17-32, 1973.
- 2) DeBoer RW., Karemaker JM., Strackee J: Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *Am. J. Physiol.* 253 (Heart Circ. Physiol. 22): 680-689, 1987.
- 3) Akselrod A., Gordon D., Ubel FA., Shannon DC., Barger AC/, Cohen RJ: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 213:220-222, 1981.
- 4) Akselrod A., Gordon D., Madwed JB., Snidman NC., Shannon C., Cohen RJ: Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 249 (Heart Circ. Physiol. 17):H867-H875, 1985.
- 5) Pomeranz B., Macaulay RJB., Caudill MA., Kutz I., Adam D., Gordon D., Kilborn KM., Barger AC., Shannon DC., Cohen RJ., Benson H: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.* 248 (Heart Circ. Physiol. 17):H151-H153, 1985.
- 6) Munakata M., Imai Y., Seiko H., Abe K: Rhythmic oscillations of blood pressure and R-R interval in patients with chronic renal failure. *Med. Biol. Eng. Comput.* 31:S115-S122, 1993.
- 7) 岡林旬子, 松林公蔵, 佐藤隆幸, 小澤利男: 老年者高血圧に対する Nifedipine ならびに Enalapril 投与の自律神経系におよぼす影響. *日本老年医学会雑誌*. 31:285-291, 1994.
- 8) Ewing DJ., Borseley DQ., Bellavere F., Clarke BF: Cardiac autonomic neuropathy in diabetes: comparison of measures of R-R interval variation. *Diabetologia*. 21:18-24, 1981.
- 9) 佐藤廣, 山本真千子, 加藤和三: 心不全患者における運動中の自律神経による心拍制御異常. *日本循環器学会専門医誌*. 3:293-299, 1995.
- 10) Korkushko OV., Shatilo VB., Planchinda YuI., Shatilo TV: Autonomic control of cardiac chronotropic function in man as a function of age: assesment by power

- spectral analysis of heart rate variability. *J. Auton. Nerv. Syst.* 32:191-198, 1991.
- 11) Yamamoto Y., Hughson R., Nakamura Y: Autonomic nervous system responses to exercise in relation to ventilatory threshold. *Chest.* 101(suppl):261S:210S, 1992.
  - 12) Yamamoto Y., Hughson RL., Peterson JC: Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis. *J. Appl. Physiol.* 71:1136-1142, 1991.
  - 13) 中村好男, 山本義春: 健康の維持・増進のための適正な運動強度の探索—自律神経拮抗調節からみた無酸素性作業閾値の実用上の意義についての検討. *体力研究.* 77:82-91, 1991.
  - 14) 高田和之, 渡辺興作, 掛布英辰: 漸増運動負荷時における心拍変動性の時系列解析. *医用電子と生体工学.* 22:194-198, 1984.
  - 15) 早野順一郎: 心拍変動の自己回帰スペクトル分析による自律神経機能評価—RR間隔変動係数との比較. *自律神経.* 25:334-344, 1988.

## 第5章

- 1) Kobayashi M., Musha T: 1/f fluctuation of heartbeat period. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* BME-29:46-457, 1982.
- 2) Saul JP., Albrecht P., Berger RD., Choen RJ: Analysis of long term heart rate variability: methods, 1/f scaling and implications. *Comp. Cardiol.* 14:419-422, 1988.
- 3) 中村好男, 山本義春: 心拍変動のスペクトルとフラクタル. *体育の科学.* 41:515-523, 1991.
- 4) 松下貢, 早川美徳, 佐藤信一訳: フラクタル. p30. 啓学出版. 1991.
- 5) 長島弘幸, 馬場良和: カオス入門. pp1. 培風館. 1992.
- 6) 池口徹, 合原一幸: 脳波のカオス, 「ニューラルシステムにおけるカオス」(合原一幸編著). 東京電機大学出版局. 1993.
- 7) Wolf A., Swift JB., Swinney HL., Vastano JA: Determining Lyapunov exponents from a time series. *Physica D.* 16:285-317, 1985.
- 8) Sato S., Sano M., Sawada Y: Practical methods of measuring the generalized dimension and the largest Lyapunov exponent in high dimensional chaotic system. *Prog. Theor. Phys.* 77:1-5, 1987.
- 9) Shimada I., Nagashima T: A numerical approach to ergodic problem of dissipative dynamical system. *Prog. Theor. Phys.* 61:1605-1615, 1979.
- 10) Higuchi T: Approach to an irregular time series on the basis of the fractal theory. *Physica D.* 31:277-283, 1988.
- 11) Yamamoto Y., Hughson L: Coarse-graining spectral analysis: new method for studying heart rate variability. *J. Appl. Physiol.* 71:1143-1150, 1991.
- 12) Noakes L: The Takens embedding theorem. *Int. J. Bifurcation & Chaos.* 1:867-872, 1991.
- 13) Grassberger P., Procaccia I: Measuring the strangeness of strange attractors.

Physica D. 9:189-208, 1983.

## 第6章

- 1) Akselrod S., Gordon D., et al.: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative prove of beat-to-beat cardiovascular control. Science, 213:220-222, 1981.
- 2) 藤澤宏幸, 魚住超, 小野功一: P-R 間隔および R 波高変動における自律神経の関与について, 平成 8 年度デジタル信号処理シンポジウム講演論文集, 97/102 (1996)
- 3) 田中信行, 川平和美: 複数の薬物による総合自律神経機能検査. 自律神経機能検査, p252-257, 文光堂, 1992.

## 第7章

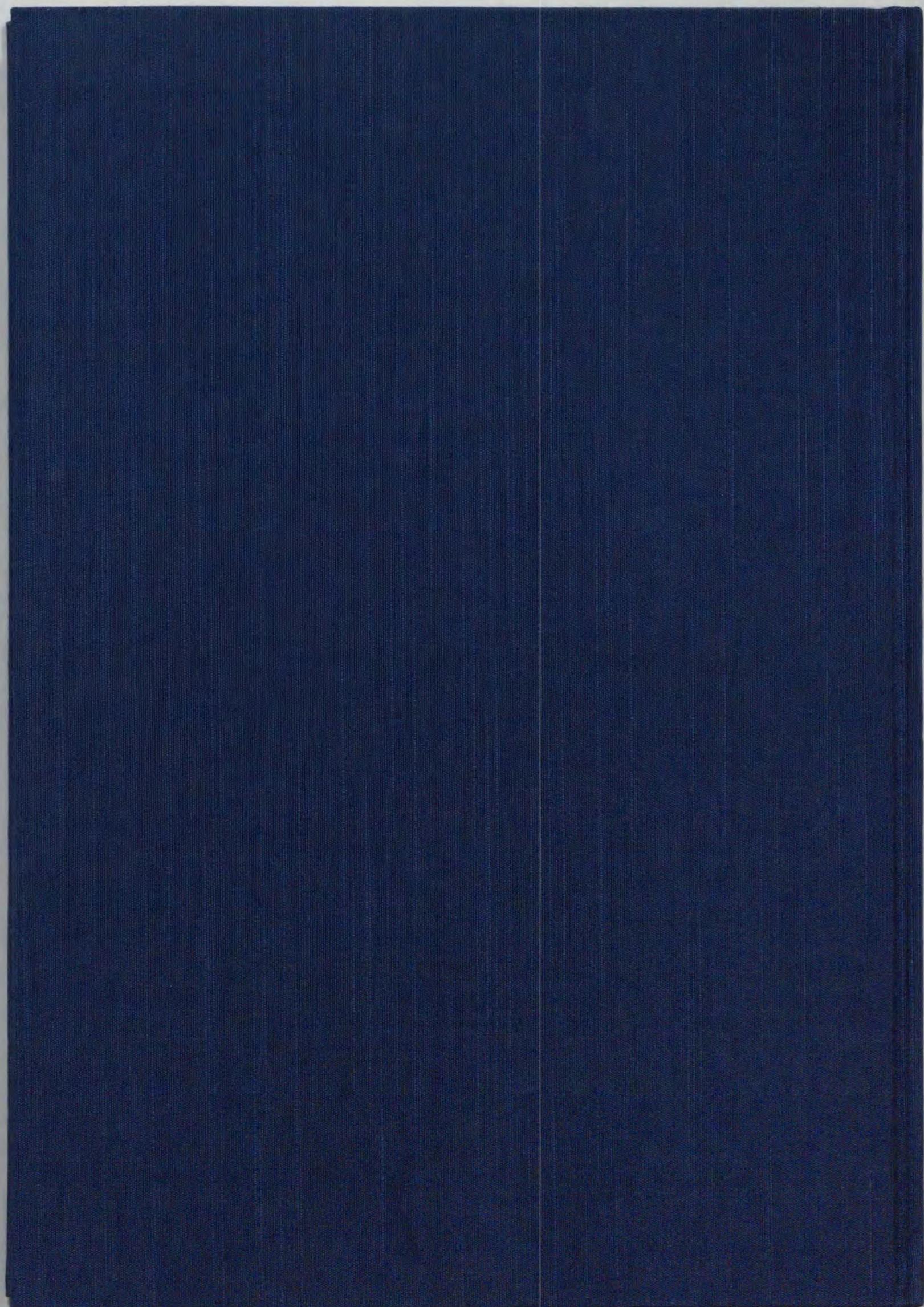
- 1) Sayers BM: Analysis of heart rate variability, Ergonomics 16, 17/32 (1973)
- 2) Akselrod S., Gordon D., Ubel FA., Shannon DC., Barger AC & Cohen BC: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control, Science 213, 220/222 (1981)
- 3) Pomeranz B., Macaulay RJB., Caudill MA., Kutz I., Adam D., Gordon D., Kilborn KM., Barger AC., Shannon DC., Cohen RJ & Benson H: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis, Am. J. Physiol 248, H151/153 (1985)
- 4) Ymamoto Y & Hughson RL: Coarse-graining spectral analysis: new method for studying heartrate variability, J. Appl. Physiol 71, 1143/1150 (1991)
- 5) 早野順一郎: 心拍変動の自己回帰スペクトル分析による自律神経機能の評価—RR 間隔変動係数 (CV-RR) との比較, 自律神経, 25, 334/344, (1988)
- 6) Arai Y., Saul JP., Albrecht P., Hartley LH., Lilly LS., Cohen RJ & Colucci WS: Modulation of cardizic autonomic activity during and immediately after exercise, Am. J. Physiol, 256, H132/141, (1989)
- 7) 小野功一: 心電図の真髄, 172/174, 学術図書出版(1990)
- 8) 藤澤宏幸, 魚住超, 小野功一: R 波振幅変動のスペクトル解析による呼吸数の推定. 医用電子と生体工学,
- 9) 日野幹雄: スペクトル解析, 210/221, 朝倉書店(1977)

## 第9章

- 1) Fujisawa H., Uozumi T., Ono K: Evaluation of autonomic nervous system with correlation diagram of R-R interval and P-R interval. Proceeding of 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 20:353-356, 1998.

## 第10章

- 1) 藤澤宏幸, 魚住超, 小野功一: 日内心拍リズムの不安定性解析. 第28回計測自動制御学会北海道支部学術講演会論文集. pp117-120, 1996.



inches 1 2 3 4 5 6 7 8  
cm 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

# Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM: Kodak

Blue	Cyan	Green	Yellow	Red	Magenta	White	3/Color	Black
[Patch]								
[Patch]								

# Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM: Kodak

**A** 1 2 3 4 5 6 **M** 8 9 10 11 12 13 14 15 **B** 17 18 19

