

指尖容積脈波の非線形解析は血管特性を反映する - 相関次元, リアプノフ指数を用いた検討

清水健一郎^{*,**} 広瀬 信義^{**}

要 旨：指尖容積脈波の非線形解析が血管特性を反映するかどうかについて，相関次元とリアプノフ指数を用いて検討した。解析脈波は，(1)動脈硬化に特徴的な硬性波，(2)硬性波に似るが機能的血管収縮に基づくため，正常波に戻りうる収縮波，(3)正常波，の三つである。結果は，相関次元は硬性波，収縮波が正常波より有意に低く，リアプノフ指数は硬性波のみが収縮波，正常波より有意に小さかった。相関次元とリアプノフ指数を組み合わせることにより，動脈の血管特性が評価できる可能性が示唆された。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, 43: 609-614)

Key words: Finger plethysmogram, Non-linear analysis, Correlation dimension, Lyapunov exponent

序 言

指尖容積脈波(以下，脈波)は，心拍出に伴う血液の容積変動を指尖で記録したものである。心収縮によって生じた動脈内の圧変化を反映するが¹⁾，心以遠の血管特性の影響も受けるため，昨今は非侵襲的動脈硬化の検査として脈波の応用が試みられている^{2,3)}。脈波を含む生体信号の多くは，入力と出力との間に比例関係の成り立たない非線形システムに基づくものと考えられている⁴⁻⁷⁾。脈波記録を見ると(Fig. 1a)，同様の波形が連続しているが，その挙動はまったくの単純かつ規則的なものではなく，カオス性を有することが指摘されている^{8,9)}。

カオスとは，一見複雑に見えるが，その挙動は比較的単純な仕組みで表現される，ちょうど「周期的」と「ランダム」の中間に位置するような現象である^{10,11)}。

カオス性を見るには，時系列の挙動を視覚的にとらえると理解しやすい。通常，時間遅れ座標軸を用いた時系列の再構築という方法が用いられる¹²⁾。時系列 $X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ において，たとえば $(X_1, X_{31}, X_{61}), (X_2, X_{32}, X_{62}), \dots, (X_{n-60}, X_{n-30}, X_n)$ という $(n-60)$ 組のデータを作り出し，それを三次元表示したものを，時間遅れ30データ，三次元状態空間への「埋め込み」という。脈波の場合，端がねじれた三角ドーナツ状

の軌跡，すなわちカオスに特徴的な奇妙な(ストレンジ)アトラクターが描かれる(Fig. 1b)。時系列の挙動が複雑な場合，埋め込み次元が低いと，アトラクターが重なりあって細部が不明瞭となる。この場合は次元を高くすることによって，重なっている部分が分離されるようになる。三次元の状態空間に埋め込まれた脈波アトラクターは，一部に重なる部分が見られ，十分に描出されているとはいえない。したがって，脈波の場合，埋め込み次元は四次元(以上)ということになる。このように時系列の複雑さが大であるほど高次の埋め込み次元を必要とする。この関係を応用して，時系列の挙動の複雑さを数値化したものが相関次元である¹³⁾(カオスでは非整数の相関次元を示すとされる^{10,11)})。

ストレンジアトラクター上の近接する2点は，はじめのうちは同様な挙動を示し接近しているが，時間とともに2点間の距離は指数関数的に離れてしまう。これは軌道不安定性と呼ばれ，カオスの重要な性質の一つである。この指数関数的に離れていく程度を数値化したものがリアプノフ指数である(カオスでは正值を示すとされる^{10,11)})。

著者らは以前，脈波の非線形性について報告したが¹⁴⁾，そこではその臨床的意義に関しては検討できなかった。そこで本研究では，相関次元とリアプノフ指数という代表的な非線形指標を用い，動脈硬化を始めとするいくつかの脈波を非線形解析し，その結果を

* 商工中金健康管理センター

** 慶應義塾大学医学部老年内科

2003年3月4日受付

2003年5月2日受理

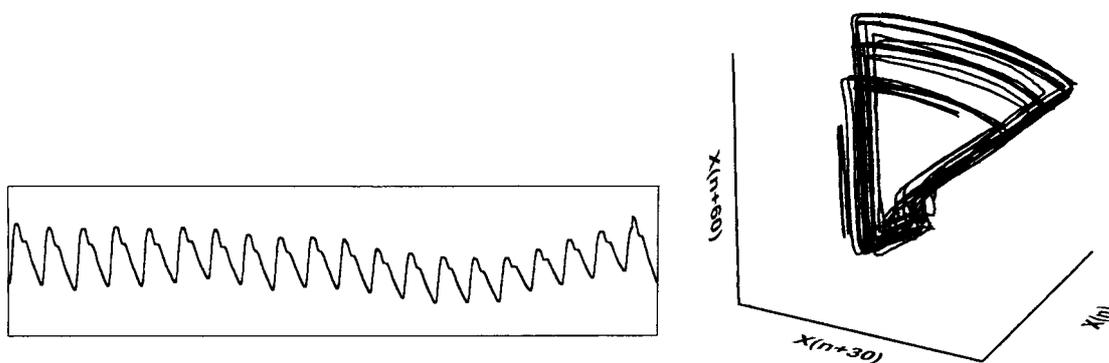


Figure 1 Finger plethysmogram (a) and its attractor embedded into a three-dimensional state-space (b). $X(n)$ indicates the n -th observation. Lag time is 150ms (=30 data points).

比較することによって, 脈波非線形指標の臨床的意義について検討した。

対象と方法

解析する脈波データとして, (1) 脈波上, 動脈硬化に特徴的な硬性波¹⁵⁻¹⁷⁾を示すもの (Fig. 2a), (2) 緊張などのため脈波では硬性波様を示すが (Fig. 2b, upper), 機能的変化に基づくため正常波に戻りうる収縮波¹⁵⁻¹⁷⁾ (Fig. 2b, lower), (3) 正常波形を示す脈波 (Fig. 2c), の三つを設定した。まず, 某企業の定期健康診断を利用して, 問診上緊張しやすい, もしくは内科診察時90分以上の脈波数を呈した者に同意のもと脈波測定を行い, 通常測定では硬性波が観察されるものの加圧脈波では正常波形に転じた7例 (全例女性, 年齢27~39歳, 平均33.9±4.6歳) を収縮波群とした。ここに加圧脈波とは被検上肢に血圧計のカフを巻き, 拡張期血圧レベルで加圧しながら脈波を記録するものである¹⁵⁻¹⁷⁾。この方法を使うと脈波の波高は減じるが, 緊張時などで見られる収縮波では波形が正常化するため, 変化の見られない硬性波との鑑別が可能となる¹⁵⁻¹⁷⁾。続いて, 著者が行っている都内百歳老人の訪問調査時に通常脈波, 加圧脈波ともに硬性波の見られた16名 (女性11名, 男性5名, 全例100歳) を硬性波群とした。最後に, 定期健康診断結果受診者のうち正常脈波を示し, 硬性波群と性別が一致, かつ緊張波群と平均年齢に有意差が見られないように選択した16名 (女性11名, 男性5名, 年齢25~40歳, 平均33.3±5.1歳) を正常波群とした。なお, 不整脈を示すものは対象には含まれていない。ま

た, 収縮波群, 正常波群の対象はいずれも定期健康診断の結果が正常で, 内服薬の投与も受けていない。

脈波測定はPD-01X (U-Medica Inc., 大阪) を用いた。光電脈波計 (赤外光中心波長940nm) より収集された脈波信号はA/D変換後 (サンプリングレート1,000Hz, 分解能2.44mV/digit), パーソナルコンピュータに取り込まれ, 付属のソフトウェアにて脈波がリアルタイム表示される。測定は, 5分間の安静後, 坐位, 心臓の高さにて右示指指尖より行われた。なお, 解析には, 5ms間隔, 2,048 (=211) 点の脈波時系列データを用いた。

相関次元はGrassberger-Procaccia法に基づき¹³⁾ BASICでプログラミングした。埋め込み次元1~10次元の範囲内で各次元ごとに,

$$C(r) = \sum_{i,j} H(r - |X(i) - X(j)|) / N^2$$

$$H(z) = \begin{cases} 1 & (z > 0) \\ 0 & (z = 0) \end{cases}$$

から相関積分 $C(r)$ を求める。ここに $X(i)$, $X(j)$ は適当な時間遅れを用いて原時系列から再構築した N 個のベクトルのうち任意の異なる二つを指し, これらの差 (ユークリッド距離) が r 以下である対の個数を数え上げたものが相関積分である (実際はケースごとに r を変える必要がないように原データを規格化してから計算を行う)。ついで各次元ごとに $\log C(r)$ 対 $\log r$ プロットを描き, その直線部分の傾き d を算出 (Fig. 3a), これが埋め込み次元の増加に伴い一定に収束した場合, その値が相関次元となる (Fig. 3b)。

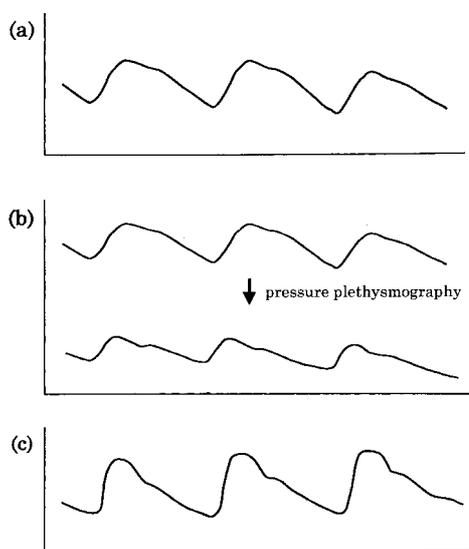


Figure 2 Three different types of plethysmogram analyzed. (a) the sclerotic wave, observed typically in atherosclerosis, (b) the contracted wave (upper), observed typically in sympatheticotonic status and akin to the sclerotic wave, but returned to normal waveform (lower) by pressure plethysmography, (c) the normal wave.

リアプノフ指数は、佐野・沢田法に基づき¹⁸⁾、LYSAソフトウェア(Computer Convenience Inc., 福岡)を用いて、埋め込み次元 4⁹⁾、時間遅れ150ms(=30データ点数)で計算した。リアプノフ指数は次元の数だけ存在するが、そのうち最大のもの(最大リアプノフ指数)を解析に供した。カオスでは通常、最大リアプノフ指数は正値を示す^{10,11)}。なお、いずれも時間遅れは脈波の自己相関関数が最初にゼロとなる時間とした¹⁰⁾。

結果はmean±SDで示した。平均値の比較は2群間はMann-Whitney U-test, 3群間はKruskal-Wallis test with Bonferroni correctionを用いた(有意水準P<0.05)。

成 績

相関次元は、硬性波群 1.39±0.16(範囲 1.13~1.65)、収縮波群 1.32±0.17(範囲 1.06~1.52)、正常波群 1.55±0.10(範囲 1.31~1.68)で、硬性波群(P<0.01)および収縮波群(P<0.05)は、正常波群よりも有意に低かった(Fig. 4a)。

一方、リアプノフ指数は硬性波群 1.31±0.84(範囲

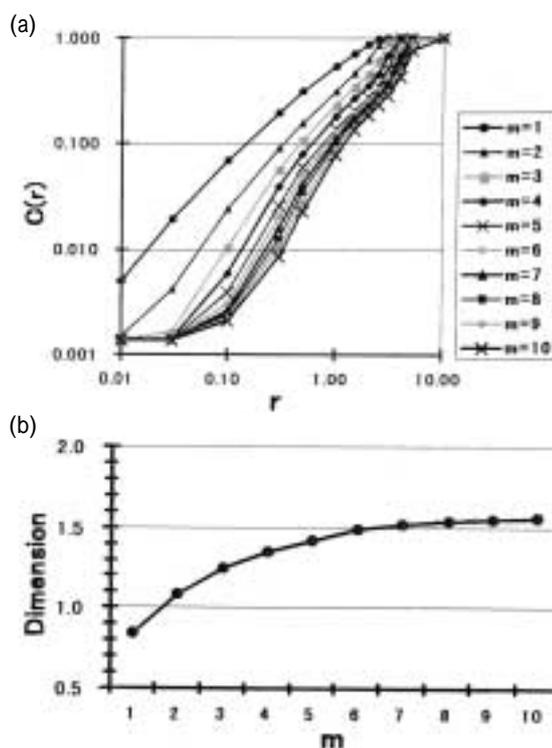


Figure 3 Calculation of correlation dimension. (a) log C(r)-log r plots in each embedding dimension (m=1 to 10), (b) when the slope of linear portion of each plot converges into a constant as the m increases, the value of the constant is correlation dimension.

0.28~3.06)、収縮波群 2.28±0.52(範囲 1.66~3.12)、正常波群 2.36±1.07(範囲 0.46~4.12)で、硬性波群のみ収縮波群(P<0.05)および正常波群(P<0.05)よりも有意に小さかった(Fig. 4b)。

Fig. 5は、個人ごとに相関次元とリアプノフ指数の関係を見たものである。一部、重なる部分があるものの、これら二つの指標を組み合わせることによって、各群が鑑別できる可能性があった。

考 案

本研究に先立ち、正常波群の1例(40歳男性、文献14と同症例)において、サロゲートデータ法を用いて相関次元の有意性を検討した¹⁹⁾(リアプノフ指数については文献14で検討済み)。原データの相関次元は1.61であり、原データのスペクトルの位相のみをランダム化した39個のFourier-shuffleサロゲートの相関次元は1.65~

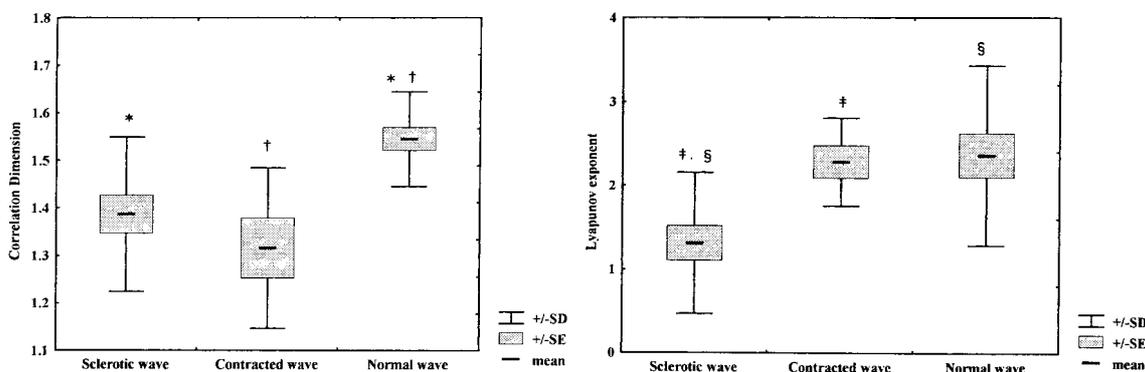


Figure 4 Correlation dimension (a) and Lyapunov exponent (b) in each plethysmogram. Means were compared by the Kruskal-Wallis test with Bonferroni correction.

*: $P < 0.01$, †, ‡, §: $P < 0.05$.

1.70, 原データの各脈波波形を並び換えたperiod-shuffle サロゲートでは 1.23 ~ 1.35 であった。いずれもオリジナルデータの結果と異なり, 有意性が確認された。なお, 原データをランダムに並び換えたrandom shuffle サロゲートでは, 勾配dが収束せずに相関次元は求められなかった(これは逆に時系列がランダムであることの傍証になる^{10,11})。

本研究では対象として, 硬性波群, 収縮波群, 正常波群の3群を設定した。硬性波群は百歳老人からなり, 少なくとも加齢に伴う動脈硬化を示す群とみなせる²⁰。一方, 収縮波群は, 健常人において緊張などの交感神経作動時に見られる, 動脈硬化に特徴的な硬性波と区別するのが難しい波形を呈する群である。この場合, 被検上肢に血圧計のカフを巻き, 拡張期血圧レベルで加圧しながら脈波を記録するという加圧脈波により正常波形に戻ることから, そうならない硬性波と区別される。収縮波の機序としては, 末梢血管の機能的収縮が想定されており, 加圧による該部以下の静脈うっ血によって生じた静脈・動脈反射あるいは化学的血管拡張物質の放出により, 機能的血管収縮が解除されるため正常波形に戻るとされる¹⁵⁻¹⁷。以上より, 硬性波群は器質的な動脈壁変化, 収縮波群は機能的な動脈壁変化(血管収縮)とみなすことができる。したがって, これら二つと正常波群との3群間で, 相関次元もしくはリアプノフ指数に差が見られれば, 非線形指標に何らかの臨床的意義が見出せるということになる。

結果は, 相関次元は硬性波群 > 収縮波群 > 正常波群,

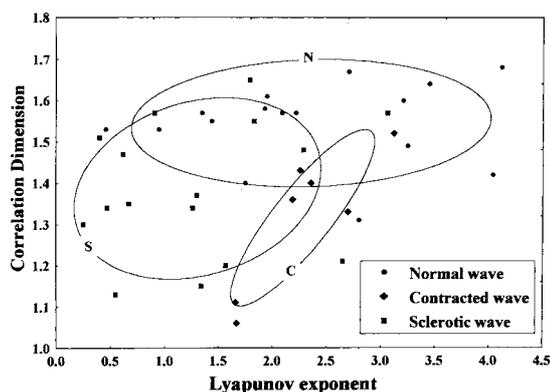


Figure 5 Relationship between correlation dimension and Lyapunov exponent in each individual. Each ellipse indicates a 95 percentile area.

N: normal wave, S: sclerotic wave, C: contracted wave.

すなわち動脈の器質の変化 < 機能的変化 < 無変化, であり, リアプノフ指数は硬性波群 < 収縮波群 < 正常波群, すなわち動脈の器質の変化 < 機能的変化 < 無変化, であった。相関次元とリアプノフ指数という非線形指標を組み合わせると, 動脈の血管特性が評価できる可能性が示唆された。

カオスであることのもっとも基本的な性質は, 時系列を適当な次元の状態空間に埋め込んだ場合にストレンジアトラクターを呈することとされる^{10,11}。この奇妙さ(複雑さ)を数値で示すものが, 相関次元とリアプノフ指数である。しかしながら, これら二つはそれが

持つ意味合いが若干異なると考えられる。すなわち、定義からすると、相関次元はアトラクタの形態としての複雑さを、一方、リアプノフ指数はアトラクタの挙動としての複雑さを代表していると考えることができる。したがって、器質的であれ機能的であれ、動脈壁変化のために生じる波形(硬性波, 収縮波)では、脈波の波形としての形態的複雑さ(静的な複雑さ)を表す相関次元に差が見られなかったのであろう。一方、収縮波群は機能的变化であり、実際に病理学的な動脈壁硬化が存在するのではない。したがって、心収縮に伴う圧の伝播は器質的变化が生じている硬性波群と比べて異なる可能性がある。リアプノフ指数は、脈波波形のダイナミカルな複雑さ(動的な複雑さ)を表すと考えると、硬性波と収縮波とで差が見られ、他方、収縮波と正常波で差が見られなかったのも理解できよう。いずれにせよ、非線形指標は組み合わせて用いれば動脈硬化の指標として応用できる可能性が示唆された。

本研究にはいくつかの課題が残されている。一般に、ある指標の意義を検討する場合、大規模集団においてその指標を求め、対象の臨床パラメーターとの比較から、指標の意義を見出そうという方法がよく用いられる。本研究ではこの方法をとらず、むしろ臨床的に特徴ある対象(結果として少数例になることが多い)を設定し、仮に指標に差が見られれば、その差が対象の臨床的背景の差による可能性があると推定する方法をとった。検討する指標に意義が存在するか不明な場合、本研究の方法の方が見通しが良いと考えたからである。もっとも、次の段階では多数例で検討することが必要であり、これは今後の課題である。また、本研究では器質的動脈硬化群として百歳老人を対象に設定した。年齢は、介入できないために通常は議論の外に置かれるが、動脈硬化の強い危険因子である。したがって、ヒトの寿命の限界近くまで生きている百歳老人では、加齢に伴う動脈硬化は必至である²⁰⁾。しかしながら、本来ならば生活習慣病と関連する動脈硬化を有する対象が硬性波群として適当であろう。本研究の対象の母集団は企業における定期的健康診断受診者であり、頸動脈エコーなど動脈硬化の存在を確定しうる検査が未施行のため、そのままでは硬性波群としては設定できなかった。かかる病的動脈硬化と、百歳老人に見られる生理的動脈硬化とで同じ結果が得られるのかは興味深いところであり、今後の課題としたい。

結 論

指尖容積脈波の非線形解析が血管特性を反映するかどうかについて、(1)動脈硬化に特徴的な硬性波、(2)硬性波に似るが機能的血管収縮に基づくため正常波に戻りうる収縮波、(3)正常波、の三つにおいて、相関次元とリアプノフ指数を用いて検討した。結果は、相関次元は硬性波、収縮波が正常波より有意に低く、リアプノフ指数は硬性波のみが収縮波、正常波より有意に小さかった。硬性波を器質的動脈壁変化、収縮波を機能的变化(血管収縮)によるものとみなすと、相関次元とリアプノフ指数を組み合わせることにより、動脈の血管特性が評価できる可能性が示唆された。

文 献

- 1) 山形高志：心血管機能評価における指尖容積脈波と観血的検査法の対比検討．三重医学，1981，24：586-603．
- 2) 高沢謙二：脈波測定による動脈硬化の診断．動脈硬化診療の最新展開(横山光宏監修)．メディカルセンス，東京，2000，204-210．
- 3) 非侵襲動脈硬化診断研究会：動脈硬化の診断ガイドライン．共立出版，東京，1999．
- 4) Denton TA, Diamond GA, Helfant RH et al: Fascinating rhythm - a primer on chaos theory and its application to cardiology. Am Heart J, 1990, 120: 1419-1440.
- 5) 大塚邦明：時間医学とヤヌス医学．メディカルビュー，東京，1998．
- 6) Richter M, Schreiber T: Phase space embedding of electrocardiograms. Phys Rev E, 1998, 58: 6392-6398.
- 7) Babloyantz A, Salazar JM, Nicolis C: Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycle. Phys Lett A, 1985, 11: 152-156.
- 8) 奥秋勝彦，高沢謙二，山科 章：心疾患とカオス．医学のあゆみ，2001，197：839-842．
- 9) Tsuda I, Tahara T, Iwanaga H: Chaotic pulsation in human capillary vessels and its dependence on mental and physical conditions. Int J Bifurcat Chaos, 1994, 2: 313-324.
- 10) 合原一幸：カオス時系列解析の基礎と応用．産業図書，東京，2000．
- 11) 松葉育雄：非線形時系列解析．朝倉書店，東京，2000．
- 12) Takens F: Detecting strange attractors in turbulence. Lecture notes in mathematics, 1981, 898: 366-381.
- 13) Grassberger P, Procaccia I: Measuring the strangeness of

- strange attractors. Physica, 1983, **9D**: 189-208.
- 14) 清水健一郎: サロゲートデータ法を用いた指尖容積脈波の非線形解析. 脈管学, 2003, **43**: 15-19.
- 15) 吉村正治: 脈波判読の実際. 中外医学, 東京, 1968.
- 16) 鈴木雅洲, 三上正俊: 周産期脈波学. 東京医学, 東京, 1982.
- 17) 三上正俊, 鍵谷昭文: 脈波の多彩な魅力. 日本図書刊行会, 東京, 1999.
- 18) Sano M, Sawada Y: Measurement of the Lyapunov spectrum from a chaotic time series. Phys Rev Lett, 1985, **55**: 1082-1085.
- 19) Theiler J, Eubank S, Longtin A et al: Testing for non linearity in time series: the method of surrogate data. Physica D, 1992, **58**: 77-94.
- 20) Tauchi H, Sato C, Watanabe T: Japanese Centenarians? Medical Research for the Final Stage of Human Aging. Editorial and Publishing Office of Japanese Centenarians, Aichi, 1999.

Clinical Significance of Non-linear Analysis of Finger Plethysmogram Using the Correlation Dimension and Lyapunov Exponent

Kenichiro Shimizu^{*,**}, Nobuyoshi Hirose^{**}

* Health Care Center, Shokochukin Bank, Tokyo, Japan.

** Division of Geriatric Medicine, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan.

Key words: Finger plethysmogram, Non-linear analysis, Correlation dimension, Lyapunov exponent

We investigated the clinical significance of non-linear analysis of finger plethysmogram using the correlation dimension and Lyapunov exponent. Three different types of pulse wave data were analyzed; (1) the sclerotic wave which is observed in atherosclerosis, (2) the contracted wave which is akin to the sclerotic wave and observed typically in sympathicotonic healthy subjects, but is reversible due to functional vaso-constriction, and (3) the normal wave. The correlation dimension for the sclerotic wave and contracted wave was significantly lower than that for the normal wave while the Lyapunov exponent for the sclerotic wave was significantly lower compared with other two waves. Considering that the sclerotic wave reflects organic changes of arterial wall and the contracted wave represents functional changes, the combination of correlation dimension and Lyapunov exponent may be useful for evaluation of vascular nature.

(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003, **43**: 609-614)