

心臓調律の統計的モデル

統計数理研究所 馬 場 康 維

(1976年12月 受付)

Statistical Model of the Cardiac Rhythm

Yasumasa Baba

(The Institute of Statistical Mathematics)

In this paper the author proposes a statistical model which simulates the physiological pacemaking of the heart.

Some considerations according to this model result the following: (1) The cardiac rhythm is stable when all the automatic cardiac cells taking part in pacemaking of the heart are similar. (2) The cardiac rhythm is unstable under some conditions when the cells can be classified into two groups, the cells of each group being similar respectively.

§1. はじめに

正常な(人間の)心臓は一定の間隔で拍動している。この拍動のペースメーカーとなっているのは洞結節細胞群といわれる特殊心筋の集合体である。この洞結節細胞群は一定の間隔で刺戟を生成する。この刺戟は刺戟伝導系を伝わり心室筋などの作業心筋を興奮させ心臓の拍動を引き起こす。

心臓の拍動は神経系等によって制御されている。ペースメーカーとなる細胞群の刺戟生成の頻度を変化させることあるいは伝導系、作業心筋等の興奮性を変化させることによって心臓の拍動は制御される。

心臓調律は刺戟生成系および伝導系からなる内的なものと神経系等の制御系から成る外的なものによって為されていると考えられる。このうち制御系は外部要因の変化に対応して働くと考えられる。従って定常状態における心臓調律は内的な性質によって説明される。

本稿では刺戟生成系について述べる。刺戟生成系を構成している細胞群の個々の細胞が作り出す刺戟は十分に調律されたものではない。しかし細胞群が作り出す刺戟は十分に調律されたものになり得ることを統計的な立場から示す。

心筋細胞個々の生理学的研究は十分ではない。ここで提案されるモデルは心臓調律の生理学的な研究のための一つの手掛を与えるものと考えられる。

§2. 刺戟生成のモデル

2.1 心筋細胞^{(1),(2)}

心臓を構成する個々の心筋繊維は神経や骨格筋と同様に興奮性の細胞膜によって覆われており、その興奮は膜電位の変化を伴っている。静止時には心筋細胞膜は内面に負、外面に正の電荷を持ち、いわゆる分極した状態にある。この細胞膜に電氣的、化学的、機械的などの刺戟が加えられると膜を通じて電流が流れ、膜電位の減少が起る(細胞内が負であるので絶対値の減少)。これを脱分極という。この電位がいわゆる閾値を越えると細胞は興奮し膜電位の急激な(1 msec程度)逆転現象(位相0)が起き内部の電位が外部に対して正の電位になる。刺戟に

よって膜電位が閾値にまで減少しない場合は、刺戟が取り除かれると同時に膜電位は元の値に戻り、位相0の急速な脱分極には移行しない。膜電位が閾値にまで減少し脱分極が完全に起きるとすぐに引き続いて再分極が始まる。初期の急速な再分極、中期の緩やかな再分極、末期のやや速やかな再分極を経て膜電位は再び静止時の値に戻る。興奮した細胞が元の状態に戻る間は刺戟を受けつけない状態になる。この時期を不応期という。不応期は二つに分けられる。初期の絶対不応期ではどんな強い刺戟を与えても細胞の興奮（脱分極）は起きない。これに続く相対不応期では静止時よりも強い刺戟を与えた時にのみ細胞の再興奮が起きる。不応期の持続時間は心筋細胞により異なるが例えば心室筋では200 msec程度であるといわれている。

心筋細胞の中には外部からの刺戟が存在しなくとも自動的に脱分極を起し、脱分極（興奮）-再分極を繰り返すものがある。このような細胞は自動能を持つといわれている。このような細胞の典型的なものが洞結節の細胞群であり、正常な心臓では洞結節細胞群が心臓調律のペースメーカーとなっている。

2.2 モデル化

心臓が拍動する機構は次のようなものであろうと考えられている。一つの心拍の後細胞膜の電位は不応期を経て静止電位（分極状態）に戻る。（この状態を状態“0”ということにする。）自動能を持つ細胞の脱分極はほぼ同時に始まり膜電位が最も早く閾値に達した細胞が次の刺戟を生成することになる。この刺激により心筋が収縮する。その後細胞は状態“0”に戻り再び自動能を持つ細胞の脱分極が始まる。

自動能を持つ細胞は心臓の各所に存在しているが正常な心臓では脱分極の速度は洞結節で最も大きい。このため正常な心臓では洞結節細胞群が心臓調律のペースメーカーとなっている。

以上のことから自動能を持つ細胞とそれによって構成される細胞群の興奮に対して次のような仮定をする。

- (1) 一心拍後状態“0”に戻った各細胞は同時に互に独立に脱分極を開始する。
- (2) 一つの細胞の膜電位が閾値に達しその細胞が興奮した時、同時に細胞群全体が興奮する。
- (3) 細胞群が興奮した後不応期に対応する一定時間の後各細胞は状態“0”に戻る。
- (4) 細胞が状態“0”になったとき細胞にはそれ以前の記憶がない。即ち興奮は以前の興奮とは独立に起る。

仮定の(1), (2), (3)は細胞群の刺戟生成をモデル化したものである。(2)の仮定は一心拍に要する時間と比較し細胞群を興奮が伝わる時間の方が非常に短ければ事実と矛盾しない。

(1)及び(4)の仮定は細胞の引き続く二つの興奮の間隔（以下興奮間隔という）が確率変数として取扱えることを意味している。

上記の仮定に基づいて数学的なモデルを構成しよう。心臓調律の測度として興奮間隔を考慮することにする。自動能を持つ n 個の細胞から成る細胞群を考える。 i 番目の細胞の興奮間隔を τ_i とすれば細胞群の興奮間隔 τ は

$$\tau = \min \{ \tau_1, \tau_2, \dots, \tau_n \} \quad (2-1)$$

で与えられる。従って問題は n 個の分布から等確率に抽出された標本の最小値の分布を求めることに帰着する。

§3. 最小値の分布

この節では最小値の分布の持つ性質について述べる。

分布関数が F_1, F_2, \dots, F_n である n 個の分布から等確率に確率抽出された n 個の標本 $\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_n$ の最小値を τ とすると τ の分布関数は次のように与えられる。

$$G(\tau) = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - F_i(\tau)) \quad (3-1)$$

確率密度関数は

$$g(\tau) = \sum_{i=1}^n f_i(\tau) \prod_{j=i}^n (1 - F_j(\tau)) \quad (3-2)$$

ここで $f_i(\tau)$ は i 番目の分布の確率密度関数である。

(1) n 個の分布が同一分布である場合

母集団の分布関数を $F(\tau)$ ，確率密度関数を $f(\tau)$ とすれば

$$G(\tau) = 1 - (1 - F(\tau))^n \quad (3-3)$$

$$g(\tau) = n f(\tau) (1 - F(\tau))^{n-1} \quad (3-4)$$

(2) n 個の分布の中に同一の分布がある場合

m_i ($i=1, \dots, k$) 個の分布は分布関数が $F_i^*(\tau)$ であるとする。ただし

$$m_1 + m_2 + \dots + m_k = n \quad (3-5)$$

このとき

$$G_i^*(\tau) = 1 - (1 - F_i^*(\tau))^{m_i} \quad (3-6)$$

と置くと τ の分布は分布 F_i^* からの m_i 個の標本の最小値の分布である。

n 個の標本全体の最小値の分布は

$$G(\tau) = 1 - \prod_{i=1}^k (1 - G_i^*(\tau)) \quad (3-7)$$

従って1番目の分布から m_1 個，2番目の分布から m_2 個 \dots ， k 番目の分布から m_k 個というように抽出された標本の最小値の分布は各分布の m_i 個の標本の最小値の分布から等確率に抽出された標本の最小値の分布に等しい。

(3) n 個の分布の組分け

n 個の分布を m 個と $n-m$ 個とに分けて考える。(3-1) 式を書きなおすと

$$G(\tau) = 1 - \prod_{i=1}^m (1 - F_i(\tau)) \prod_{j=m+1}^n (1 - F_j(\tau)) \quad (3-8)$$

ここで

$$G_1^*(\tau) = 1 - \prod_{i=1}^m (1 - F_i(\tau)) \quad (3-9)$$

$$G_2^*(\tau) = 1 - \prod_{i=m+1}^n (1 - F_i(\tau)) \quad (3-10)$$

と定義すると $G_1^*(\tau)$ は m 個の分布から等確率に抽出された標本の最小値の分布であり， $G_2^*(\tau)$ は $n-m$ 個の分布から等確率に抽出された標本の最小値の分布である。(3-9)，(3-10) 式より (3-8) 式は変形されて

$$G(\tau) = 1 - (1 - G_1^*(\tau)) (1 - G_2^*(\tau)) \quad (3-11)$$

従って n 個の分布から等確率に抽出された標本の最小値の分布を求める問題は分布を適当に組分けすることによって2つの分布から等確率に抽出された標本の最小値の分布を求める問題に帰着される。

§4. 心臓調律の安定性

n 個の自動能を持つ細胞からなる細胞群の興奮間隔について考える。細胞の興奮間隔の測定はまだなされていないので定量的な議論はできない。ここでは定性的な議論をする。理解を助けるために簡単なモデルを設定する。

まずはじめに n 個の細胞が、同等の性質を持つ場合を考えよう。細胞の興奮間隔の分布に対しては有限区間で定義されていることと、峰を持つことを要求する。このような要求と取扱いやすさから細胞の興奮間隔の分布のモデルとして確率密度が次のように与えられる三角分布を用いる。

$$f(\tau) = \begin{cases} \frac{4}{(b-a)^2} (\tau - a) & a \leq \tau < \frac{a+b}{2} \\ \frac{4}{(b-a)^2} (b - \tau) & \frac{a+b}{2} \leq \tau < b \\ 0 & \text{その他} \end{cases} \quad (4-1)$$

ただし

$$0 < a < \tau < b$$

定性的な性質には影響を及ぼさないので取扱い易くするために

$$x = \frac{1}{b-a} (\tau - a) \quad (4-2)$$

と変換し (0, 1) で定義された三角分布について考えよう。

$$f(x) = \begin{cases} 4x & 0 \leq x < \frac{1}{2} \\ 4(1-x) & \frac{1}{2} \leq x < 1 \\ 0 & \text{その他} \end{cases} \quad (4-3)$$

第2節で述べたように細胞群の興奮間隔の分布は細胞の興奮間隔の最小値の分布である。(4-3) 式で与えられる三角分布の分布関数を $F(x)$ とすれば最小値の分布の確率密度関数は(3-4) 式より

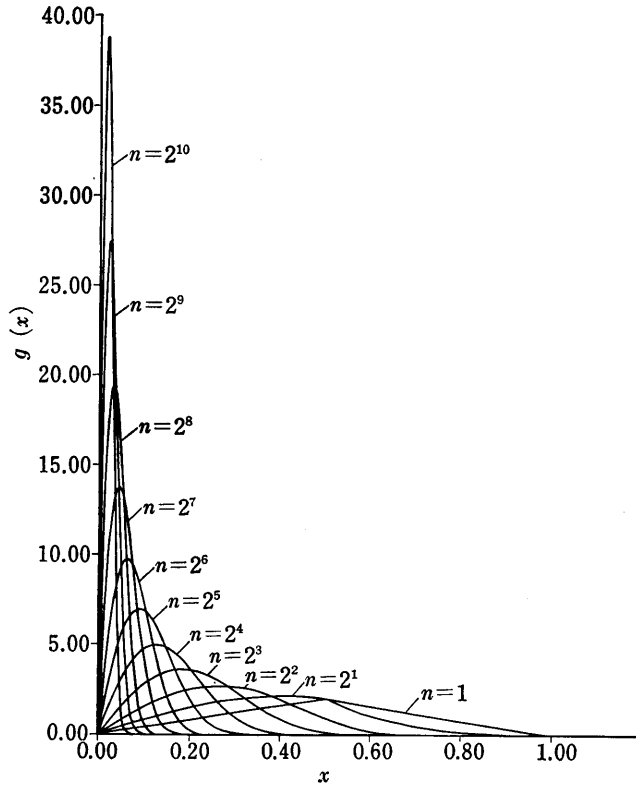
$$g(x) = n f(x) (1 - F(x))^{n-1} \quad (4-4)$$

第1図は種々の n の値に対してこの分布を描いたものである。平均及び分散は

$$\begin{aligned} \mu \equiv E(X) &= n \int_0^1 x f(x) (1 - F(x))^{n-1} dx \\ &= \frac{\sqrt{2}}{4} B_{1/2} \left(\frac{1}{2}, n+1 \right) + \frac{1}{2n+1} \left(\frac{1}{2} \right)^{n+1} \end{aligned} \quad (4-5)$$

$$\begin{aligned} \sigma^2 \equiv V(X) &= n \int_0^1 (x - E(X))^2 f(x) (1 - F(x))^{n-1} dx \\ &= \frac{1}{2(n+1)} \left\{ 1 + \frac{1}{2n+1} \left(\frac{1}{2} \right)^n \right\} - \left\{ \frac{\sqrt{2}}{4} B_{1/2} \left(\frac{1}{2}, n+1 \right) + \frac{1}{2n+1} \left(\frac{1}{2} \right)^{n+1} \right\}^2 \end{aligned} \quad (4-6)$$

ここで $B_x(p, q)$ は不完全ベータ関数である。



第 1 図

十分大きな n に対しては

$$\mu \simeq \sqrt{\frac{\pi}{8}} (n + 1)^{-1/2} \tag{4-7}$$

$$\sigma \simeq \sqrt{\frac{4 - \pi}{8}} (n + 1)^{-1/2} \tag{4-8}$$

従って十分大きな n に対して分散はしだいに小さくなって行く。このことは自動能を持つ細胞の興奮間隔が一定でなくとも細胞群が生成する興奮の間隔は細胞数が多くなれば一定値に近づくことを示している。即ち同質の多数の細胞がペースメーカーに関与しているならば心臓の拍動はほぼ一定に保たれる。逆にペースメーカーに関与する細胞が少数である場合には心臓の拍動は不安定になる。

この議論には個々の細胞の興奮間隔の分布が三角分布であるという仮定は重要ではない。三角分布モデルを用いなくとも、有限区間で定義された分布であれば最小値分布の漸近的な性質を用いて同じ定性的な性質が導びかれる⁽³⁾。

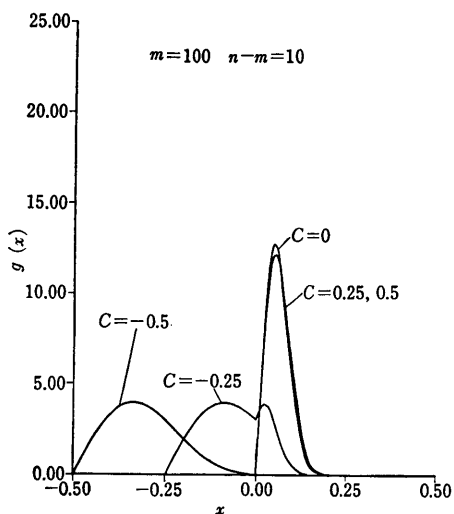
次に n 個の細胞のうち m 個の細胞の興奮間隔の分布は(4-1)式で表わされるものとし $n-m$ 個の細胞のそれは(4-1)式で表わされる分布を平行移動したものである場合を考える。(4-2)式の変換をした後2つのグループの分布は次のようなものである。

(m 個)

$$f_1(x) = \begin{cases} 4x & 0 \leq x < \frac{1}{2} \\ 4(1-x) & \frac{1}{2} \leq x < 1 \\ 0 & \text{その他} \end{cases} \quad (4-3')$$

(n-m 個)

$$f_2(x) = \begin{cases} 4(x-c) & c \leq x < \frac{1+c}{2} \\ 4(1+c-x) & \frac{1+c}{2} \leq x < 1+c \\ 0 & \text{その他} \end{cases} \quad (4-9)$$



第 2 図

この分布に対し適当な値を定めて図を描いたのが第 2 図である。図は $n=110$, $m=100$, $n-m=10$ の場合である。 c が正である場合即ち 10 個のグループの興奮間隔が 100 個のグループのそれより大きい時は 10 個のグループはほとんど心臓調律に影響を及ぼさないが、 c が負である場合即ち 10 個のグループの興奮間隔が短い場合はこの 10 個のグループが心臓調律のペースメーカーとなるため心臓の拍動は不安定なものとなる。このことは細胞群を二つの小群に分けたとき比較的分散の大きな少数グループと分散の小さな多数グループの分布の相対的な位置関係によって心臓調律が安定なものになるか不安定なものになるかが決まるという形に一般化できる。

§5. モデルの検証

前節のモデルは細胞の興奮は互に独立に起るという仮定から出発している。この仮定が正しいかどうかを検証するには必ずしも細胞一つ一つの興奮間隔を知る必要はない。これは第 3 節で述べた最小値の分布の性質による。第 3 節の (2) によればほぼ同質の細胞をまとめてその小細胞群の興奮間隔を一つの細胞の興奮間隔であるとみなしてもさしつかえない。こういう意味で個々の細胞の興奮間隔の分布は重要ではない。さらに第 3 節の (3) によれば細胞群を二つの細胞群に分けて各々の細胞群の興奮間隔の分布を調べそれから予想される最小値の分布と細胞群全体の興奮間隔の分布とを比較することによりモデルの検証ができる。

おわりに種々の助言をしていただいた日本医科大学加藤貴雄氏に感謝します。

参 考 文 献

- (1) 渡部良夫著 不整脈 文光堂 (1973)
- (2) Leo Schamroth, The Disorders of Cardiac Rhythm, Blackwell Scientific Publications (1971)
- (3) グンベル著 河田他訳 極値統計学—極値の理論とその工学的応用— 広川書店