

- Physiology Meeting (Orlando, Florida), 1999, 6. (Program p. 21)
17. J. Cui, S. Iwase, T. Mano, N. Katayama, S. Mori: Sympathetic response to horizontally linear acceleration in humans. 20<sup>th</sup> Annual Gravitational Physiology Meeting (Orlando, Florida), 1999, 6. (Program p. 22)
  18. D. Michikami, A. Kamiya, S. Iwase, Q. Fu, T. Mano: Vasomotor sympathetic nerve responses to static handgrip after simulated microgravity. 20<sup>th</sup> Annual Gravitational Physiology Meeting (Orlando, Florida), 1999, 6. (Program p. 25)
  19. Dwain L. Eckberg, William H. Cooke, James F. Cox, Tom A. Kuusela, Tadaaki Mano, Kari U. O. Tahvanainen. Autonomic neuroplasticity in weightlessness, Neurolab Scientific Results Symposium, 1999, 4, Washington D.C.
  20. 川田 徹、佐藤 隆幸、宍戸 稔聡、杉町 勝、砂川 賢二 動脈圧受容器反射の閉ループ解析の問題点—頸部吸引のモデル実験から— 第 9 回日本病態生理学会大会 (岡山) Jpn J Pathophysiol 7: 11, 1999
  21. 稲垣 正司、立脇 禎二、宍戸 稔聡、川田 徹、佐藤 隆幸、杉町 勝、砂川 賢二 自律神経による心室細分極課程の修飾 第 9 回日本病態生理学会大会 (岡山) Jpn J Pathophysiol 7: 15, 1999
  22. 稲垣 正司、高木 洋、川田 徹、宍戸 稔聡、佐藤 隆幸、立脇 禎二、柳谷 雄介、宮下 洋、原 泰志、杉町 勝、砂川 賢二 交感神経活動および心拍変動による QT 時間の修飾—微小神経電極図による筋交感神経活動記録を用いた検討— 第 47 回循環器負荷研究会抄録集 7
  23. 稲垣 正司、砂川 賢二、相原 直彦、鎌倉 史郎 心房細動における興奮伝播様式の検討—電気生理学的検査とコンピュータシミュレーションと高解像度マッピングを用いて— 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 46, 1999
  24. 杉町 勝、川口 章、Randas J Batista、砂川 賢二 左室縮小術後の心ポンプ機能に影響する術前因子—理論および術前後データからの検討— 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 65, 1999
  25. 稲垣 正司、宍戸 稔聡、宮野 博史、中山 泰徳、立脇 禎二、佐藤 隆幸、川田 徹、吉村 亮一、杉町 勝、砂川 賢二 心室容量負荷の心室再分極程不均一性に対する影響—自律神経付き摘出交叉かん流心での検討— 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 164, 1999
  26. 田邊 康子、鎌倉 史郎、田口 敦史、松尾 清隆、清水 渉、須山 和弘、栗田 隆志、相原直彦、稲垣 正司、砂川 賢二 心内膜側における脱分極、再分極過程の評価—単極電位記録を用いた検討 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 165, 1999
  27. 安賀 裕二、佐藤 徹、後藤 葉一、高木 洋 日本人における拡張型心筋症の予後の決定:左室駆出率と運動耐用 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 172, 1999
  28. 竹田 康、桜木 悟、高木 修一、馬場 健、永谷 憲歳、坂巻 文雄、京谷 晋吾、佐藤 徹、後藤 葉一、高木 洋、砂川 賢二 運動負荷回復期のVO<sub>2</sub> 1/2時間の診断的意義第63回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 177, 1999
  29. 櫻木 悟、永谷 憲歳、高木 修一、馬場 健、坂巻 文雄、佐藤 徹、京谷 晋吾、後藤 葉一、高木 洋、砂川 賢二 心筋虚血指標としての運動回復期 VO<sub>2</sub> Hump 現象 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 177, 1999
  30. 田原 宣広、飯田 圭、清水 渉、宮崎 俊一、高木 洋、杉町 勝、砂川 賢二、大西 悦子、伊達 裕 運動負荷回復早期における一過性心拍変動増大臨床的検討と血行再建前後での比較 第63回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 178, 1999
  31. 宍戸 稔聡、高木 洋、安田 聡、永谷 憲歳、馬場 健、佐藤 徹、後藤 葉一 運動負荷終了直後にみられる、異常な徐脈を伴わない一過性血圧低下のメカニズム 第63回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 178, 1999
  32. 飯田 圭、田原 宣広、藤村 光則、田口 敦史、清水 渉、須山 和弘、栗田 隆志、宮崎 俊一、高木 洋、砂川 賢二 右冠動脈または左回旋枝の PTCA 効果判定における運動回復期陽性 U 波高測定の意義 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 178, 1999
  33. 高木 洋、砂川 賢二、佐藤 徹、安村 良男、相原 直彦、森井 功、後藤 葉一 運動時迷走神経活動性の経時的変化と運動療法後のその変化 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 180, 1999
  34. 里見 和浩、栗田 隆志、清水 渉、田口 敦史、須山 和弘、相原 直彦、鎌倉 史郎、高木 洋、橋本 修治 先天性 QT 延長症候群 (LQT)における運動後 QT Dispersion の増大 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 278, 1999
  35. 稲垣 正司、高木 洋、川田 徹、宍戸 稔聡、佐藤 隆幸、立脇 禎二、吉村 亮一、柳谷 雄介、宮下 洋、原 泰志、杉町 勝、砂川 賢二 交感神経活動および心拍変動による QT 時間の収縮—微小神経電図法による筋交感神経活動記録を用いた検討— 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 217, 1999
  36. 田邊 康子、清水 渉、松尾 清隆、田口 敦史、須山 和弘、栗田 隆志、相原 直彦、鎌

- 倉 史郎、稲垣 正司、砂川 賢二、橋本 修治、伊達 裕 先天性 QT 延長症候群の再分極相に対するカテコラミンの影響—87点体表面心電図を用いた貫壁性再分極相のばらつき (Transmural dispersion of repolarization) の評価—第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 219, 1999
37. 高木 修一、桜木 悟、馬場 健、森井 功、相原 直彦、安村 良男、佐藤 徹、高木 洋、後藤 葉一 急性心筋梗塞後の心臓リハビリテーションは左室リモデリング指標である血中 BNP 高値例でより大きく運動耐容能を改善させる 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 230, 1999
38. 富田 威、坂巻 文雄、佐藤 徹、安村 良男、森井 功、相原 直彦、後藤 葉一、高木 洋 急性心筋梗塞回復期運動療法による二酸化炭素感受性低下と心拍変動との関連について 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 231, 1999
39. 富田 威、佐藤 徹、安村 良男、森井 功、相原 直彦、後藤 葉一、高木 洋 運動療法が呼吸様式に与える影響—心肺運動負荷試験中の呼気流量信号のパワースペクトラム分析を用いた検討— 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 231, 1999
40. 川田 徹、佐藤 隆幸、宍戸 稔聡、稲垣 正司、杉町 勝、砂川 賢二、山崎 登自、秋山 剛 局所無酸素刺激により心臓交感神経終末からエピネフリンが分泌される 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 274, 1999
41. 馬場 健、後藤 葉一、山口 智由、田原 良雄、小島 淳、里見 和浩、永谷 憲歳、佐藤 徹、高木 洋 急性心筋梗塞後の運動耐用能の改善と運動負荷における左室機能との関係 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 282, 1999
42. 田原 宣広、竹田 康、須山 和弘、栗田 隆志、宮崎 俊一、高木 洋、杉町 勝、砂川 賢二、大西 悦子、伊達 裕 運動誘発性栓塞部 ST 上昇例における栓塞部残存虚血検出の可能性 運動時 R 波高変化による検討 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 282, 1999
43. 栗田 隆志、清水 渉、田口 敦史、須山 和弘、松尾 清隆、相原 直彦、鎌倉 史郎、小坂井 嘉夫、稲垣 正司 Brugada 症候群に認められる ST-T 形態異常の発生機序：心表面にて記録された notch and dome 型単相性活動電位の意義 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 320, 1999
44. 高木 雅彦、相原 直彦、田口 敦史、清水 渉、須山 和弘、栗田 隆志、鎌倉 史郎、高木 洋 安静時心電図にて下壁誘導に J 型 ST 上昇を認める特発性心室細動症例の検討 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 321, 1999
45. 佐藤 隆幸、川田 徹、宍戸 稔聡、稲垣 正司、柳谷 雄介、杉町 勝、砂川 賢二 ショートレガ-症候群などの中枢性圧反射失調による起立性低血圧を克服するハイリック圧受容器反射システムの開発：人工的血管運動中枢による血圧制御の試み 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 322, 1999
46. 相原 直彦、高木 雅彦、鎌倉 史郎、栗田 隆志、清水 渉、須山 和弘、田口 敦史、稲垣 正司 Brugada 症候群における多形心室頻拍・心室細動発生時の心電図学的特徴 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 364, 1999
47. 財田 滋穂、清水 渉、相庭 武司、田邊 康子、中川 毅、田口 敦史、須山 和弘、栗田 隆志、相原 直彦、鎌倉 史郎、稲垣 正司、砂川 賢二、橋本 修治、伊達 裕 貫壁性再分極相のばらつきに対するアミオダロンの作用—87点体表面心電図を用いた検討— 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 364, 1999
48. 藤村 光則、田原 宣広、馬場 健、桜木 悟、高木 修一、高木 洋、砂川 賢二 心不全患者における副交感刺激の Beat-by-Beat QT 変動に及ぼす影響—BRS 中の QT 変動からの検討— 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 368, 1999
49. 川田 徹、佐藤 隆幸、宍戸 稔聡、稲垣 正司、杉町 勝、砂川 賢二、山崎 登自、秋山 剛 アドリアマイシン慢性投与で心臓交感神経終末からのカテコラミン分泌は抑制される 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 431, 1999
50. 宮下 洋、島田 和幸、杉町 勝、砂川 賢二 大動脈スティッフネスと駆出早期の動的な左室・動脈干渉の関係 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 432, 1999
51. 宍戸 稔聡、杉町 勝、稲垣 正司、川田 徹、佐藤 徹、砂川 賢二 左室時変エラストランスの負荷依存を利用した遂時 V0 による左室収縮期エラストランス (Ees) の一心拍推定法 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 433, 1999
52. 吉村 亮一、佐藤 隆幸、川田 徹、宍戸 稔聡、稲垣 正司、立脇 禎二、柳谷 雄介、杉町 勝、砂川 賢二 慢性心不全ラットにおける脳内アンジオテンシン受容体の発現増強 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 480, 1999
53. 高木 洋、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二、藤村 光則、安村 良男 左室機能著明低下に例におけるフェニレフリン投与時の血圧応答異常 第 63 回日本循環器学会学術集会 Jpn

- Circ J 63(Suppl): 540, 1999
54. 飯田 圭、藤村 光則、安村 良男、高木 洋、稲垣 正司、砂川 賢二 急速なRR変化に対するQTの過渡応答—フェニレフリン投与時の検討— 第63回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 541, 1999
  55. 水野 均、後藤 葉一、佐藤 徹、安村 良男、相原 直彦、森井 功、馬場 健、高木 修一、高木 洋 運動耐用能中等度以上低下例に対する運動療法効果とその規定因子 第63回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 559, 1999
  56. 櫻木 悟、高木 修一、馬場 健、森井 功、相原 直彦、安村 良男、佐藤 徹、高木 洋、後藤 葉一 急性心筋梗塞患者に対する心臓リハビリテーションの運動耐容能の改善効果—梗塞量との関係について— 第63回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): , 1999
  57. 田原 宣広、田邊 康子、田口 敦史、宮崎 俊一、高木 洋、川田 徹、砂川 賢二、大西 悦子、伊達 裕 心筋虚血指標として運動誘発性QRS幅の増大 第63回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 562, 1999
  58. 安賀 裕二、佐藤 徹、後藤 葉一、高木 洋 若年(50歳未満)拡張型心筋症患者の予後規定因子: 運動時血圧反応の意義 第63回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 566, 1999
  59. 里見 和浩、山口 智由、田原 良雄、小島 淳、馬場 健、永谷 憲歳、佐藤 徹、後藤 葉一、高木 洋 心筋梗塞症患者における運動中左室弛緩能の規定因子 第63回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 566, 1999
  60. 山口 智由、馬場 健、田原 良雄、里見 和浩、小島 淳、永谷 憲歳、佐藤 徹、後藤 葉一、高木 洋 心筋梗塞症患者における左室収縮性予備能に関与する因子: 運動負荷時の収縮性応答 第63回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 567, 1999
  61. 佐藤 隆幸、川田 徹、穴戸 稔聡、稲垣 正司、杉町 勝、砂川 賢二 平衡線図解析からみた動脈圧反射: ハルビタルは主としてMechanoneural ArcよりもNeuromechanical Arcを抑制することによって動的圧反射を抑制する 第63回日本循環器学会学術集会 Jpn Circ J 63(Suppl): 652, 1999
  62. 川田 徹、佐藤 隆幸、砂川 賢二 大動脈減圧神経の電気刺激に対する遠心性交感神経活動の応答の動特性の解析 第76回日本生理学会大会 345, 1999
  63. 高木 洋 運動時の換気応答 第2回運動心臓病学研究会 1999
  64. 佐藤 隆幸、川田 徹、穴戸 稔聡、稲垣 正司、杉町 勝、砂川 賢二 頸部吸引による血圧応答システム解析は可能か? 第5回非観血的循環動態モニター研究会 抄録集: 7, 1999
  65. 佐藤 隆幸、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 動脈圧変動Mayer Waveの成因 第5回非観血的循環動態モニター研究会 抄録集: 17, 1999
  66. 佐藤 隆幸、川田 徹、穴戸 稔聡、稲垣 正司、柳谷 雄介、杉町 勝、砂川 賢二 中枢性動脈圧反射失調による起立性低血圧を克服するバイオニック圧反射システムの試作 第38回日本ME学会大会 医用電子と生体工学 37(Suppl): 149, 1999
  67. 川田 徹、佐藤 隆幸、穴戸 稔聡、稲垣 正司、吉村 亮一、柳谷 雄介、杉町 勝、砂川 賢二 頸部吸引(neck suction)に対する血圧応答の解析 第38回日本ME学会大会 医用電子と生体工学 37(Suppl): 150, 1999
  68. 穴戸 稔聡、安村 良男、花谷 彰久、駒村 和雄、宮武 邦夫、砂川 賢二 左室時変エラストランスの二直線近似法による心不全患者の左室収縮期末エラストランス(Ees)の推定 第47回日本心臓病学会学術集会 J Cardiology 34(Suppl 1): 116, 1999
  69. 安村 良男、穴戸 稔聡、藤村 光則、花谷 彰久、駒村 和雄、宮武 邦夫、砂川 賢二 心収縮時相解析による左室収縮期末エラストランス(Ees)、実効動脈エラストランス(Ea)およびその比の非侵襲的測定法の検討 第47回日本心臓病学会学術集会 J Cardiology 34(Suppl 1): 413, 1999
  70. 川田 徹、杉町 勝、佐藤 隆幸、穴戸 稔聡、稲垣 正司、立脇 禎二、柳谷 雄介、砂川 賢二 電気刺激を外乱とする圧受容器反射の閉ループ・システム同定 第14回生体・生理工学シンポジウム 論文集: 331-334, 1999
  71. 稲垣 正司、高木 洋、川田 徹、佐藤 隆幸、穴戸 稔聡、立脇 禎二、柳谷 雄介、杉町 勝、砂川 賢二 筋交感神経活動(MSNA)を記録を用いた動脈圧受容器反射の検討 第14回生体・生理工学シンポジウム 論文集: 451-452, 1999
  72. 佐藤 隆幸、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 ラットにおけるMayer Waveの実験的再現: 心拍変動の低周波成分は交感神経性動脈圧反射機構を介したものであっても交感神経の内因性リズムによるものでもない 第14回生体・生理工学シンポジウム 論文集: 469-470, 1999
  73. 立脇 禎二、稲垣 正司、柳谷 雄介、穴戸 稔聡、川田 徹、佐藤 隆幸、杉町 勝、砂川 賢二 突然の交感神経刺激に対する心室受攻性の経時的变化 第16回日本心電学会学術集会 心電図 19: 500, 1999
  74. 高木 洋、原 泰志、杉町 勝、砂川 賢二、富田 威、後藤 葉一 運動療法による運動時換気亢進改善と二酸化炭素感受性との関連 第

- 13回日本ME学会秋期大会 医用電子と生体工学 37(Suppl): 17, 1999
75. 杉町 勝、川田 徹、稲垣 正司、宍戸 稔聡、佐藤 隆幸、砂川 賢二 神経制御バイオニックペースメーカーの開発 第13回日本ME学会秋期大会 医用電子と生体工学 37(Suppl): 107, 1999
  76. 佐藤 隆幸、川田 徹、稲垣 正司、宍戸 稔聡、柳谷 雄介、杉町 勝、砂川 賢二 バイオニック動脈圧反射システムの試作開発 第13回日本ME学会秋期大会 医用電子と生体工学 37(Suppl): 108, 1999
  77. 川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二、山崎 登自、秋山 剛 アドリアマイシン慢性投与は心臓交感神経終末からのカテコラミン分泌を抑制する 第21回カテコールアミンと循環器系研究会
  78. 佐藤 隆幸、砂川 賢二 テレメトリーによる完全埋め込み型コンダクタンスカテーテルを用いたラット左室容積の連続測定 第20回瀬戸内ワークショップ(倉敷)
  79. 稲垣 正司、高木 洋、川田 徹、佐藤 隆幸、宍戸 稔聡、立脇 禎二、柳谷 雄介、鄭 燦、杉町 勝、砂川 賢二 筋交感神経活動(MSNA)を用いた動脈圧受容器反射の検討 第20回瀬戸内ワークショップ(倉敷)
  80. 砂川 賢二 心拍・血圧変動から分かること、分からないこと(特別講演) 第1回日本周術期時間医学研究会(名古屋)
  81. 柳谷 雄介、川田 徹、佐藤 隆幸、砂川 賢二 心臓交感神経終末におけるシナプス前 $\alpha_2$ 受容体の役割—ネガティブフィードバックによる心拍数応答の高速化 第77回日本生理学会 第77回日本生理学会予稿集 166, 2000
  82. 川田 徹、佐藤 隆幸、柳谷 雄介、杉町 勝、砂川 賢二 電気刺激による動脈圧受容器反射の動特性の推定 第77回日本生理学会 第77回日本生理学会予稿集 166, 2000
  83. 佐藤 隆幸、川田 徹、柳谷 雄介、杉町 勝、砂川 賢二 交感神経性動脈圧反射の平衡線図解析における神経軸の較正 第77回日本生理学会 第77回日本生理学会予稿集 167, 2000
  84. 山崎 登自、秋山 剛、川田 徹 心筋虚血に伴う心臓交感、副交感神経—reciprocal and non-reciprocal—応答について 第77回日本生理学会 第77回日本生理学会予稿集 167, 2000
  85. 稲村欣作、間野忠明、岩瀬 敏：インピーダンス・プレチスモグラムのテープ電極と皿電極による測定精度の差異。第76回日本生理学会，1999，3，（長崎）（予稿集 p.131）
  86. 西山哲成、菅屋潤壹、岩瀬 敏、崔 建、神谷厚範、間野忠明、松本孝朗、西村直記、加藤雅子、犬飼洋子。個々の感染の発汗神経活動に対する反応性。第76回日本生理学会，1999，3，（長崎）（予稿集 p.161）
  87. 傅 琦、岩瀬 敏、崔 建、神谷厚範、道上大策、間野忠明：軽度下半身陰圧負荷時におけるヒトの筋交感神経活動と下腿静脈コンプライアンスの加齢に伴う変化。第76回日本生理学会，1999，3，（長崎）（予稿集 p.351）
  88. 岩瀬 敏、澤崎直規、崔 建、間野忠明：皮膚交感神経活動賦活化能と核温変化の相互関係。第76回日本生理学会，1999，3，（長崎）（予稿集 p.256）
  89. 杉山由樹、小林章雄、須藤千恵、間野忠明：Head-up tilt時の神経性循環調節機能。第76回日本生理学会，1999，3，（長崎）（予稿集 p.304）
  90. 神谷厚範、道上大策、傅 琦、岩瀬 敏、間野忠明：微小重力環境曝露が自律神経系に及ぼす影響。第76回日本生理学会，1999，3，（長崎）（予稿集 p.349）
  91. 熊澤和彦、満間照典、岩瀬 敏、間野忠明、祖父江 元：後天性特発性全身性無汗症(AIGA)の臨床特徴～発刊生理学的病態解析～。第40回日本神経学会東海北陸地方会学会総会，1999，5，（東京）（予稿集 p.170）
  92. 岩瀬 敏、澤崎直規、道上大策、崔 建、間野忠明：皮膚交感神経活動と皮膚血流との関係が体温調節に及ぼす影響。第52回日本自律神経学会総会，1999.11，（広島）：プログラム p.25
  93. 崔 建、岩瀬 敏、間野忠明：環境温度と皮膚交感神経活動。第52回日本自律神経学会総会，1999.11，（広島）：プログラム p.25
  94. 道上大策、神谷厚範、傅 琦、岩瀬 敏、間野忠明：足底部局所加温の体温調節応答について。第52回日本自律神経学会総会，1999.11，（広島）：プログラム p.33
  95. 新美由紀、岩瀬 敏、傅 琦、神谷厚範、道上大策、崔 建、間野忠明：下半身陰圧負荷時の筋交感神経活動と末梢静脈圧の加齢による影響。第52回日本自律神経学会総会，1999.11，（広島）：プログラム p.35
  96. 傅 琦、岩瀬 敏、新美由紀、神谷厚範、道上大策、間野忠明：加齢が筋交感神経活動と静脈系の血管運動反応の相互関係に及ぼす影響。第52回日本自律神経学会総会，1999.11，（広島）：プログラム p.35
  97. 神谷厚範、岩瀬 敏、間野忠明：120日間の模擬微小重力曝露前後における筋交感神経活動と圧受容器反射調節の変化：第52回日本自律神経学会総会，1999.11，（広島）：プログラム p.36
  98. 江川賢一、種田行男、北畠義典、真家英俊、間野忠明、岩瀬 敏：伸張反射の姿勢性調節における体性感覚の役割。第29回日本の右派・筋電図学会学術大会。1999.11，東京：プログラム

p.48

99. 水浸条件がヒラメ筋H反射の姿勢製調節に及ぼす影響. 体力研究 96: 34-39, 1999.
100. 岩瀬 敏, 間野忠明: 寒冷曝露時の交感神経反応と核温の相互作用. 平成 11 年度生理学研究所研究会第 5 回「予測制御の生理学」研究会, 1999, 12, (岡崎)

F. 知的所有権の取得状況

特許出願

1. 発明品名: マイクロ電極およびその製造方法  
出願番号: 平 11-47514  
発明者: 日立超 LSI システムズ  
寺田 知之、野田 秀男  
坪井 敏宏、田辺 慎一  
国本 幸紀、森本 忠雄  
日立製作所デバイス開発センタ  
堀内 光明  
国立循環器病センター研究所  
砂川 賢二、佐藤 隆幸
2. 発明品名: マイクロ電極  
出願番号: 平 11-344561  
発明者: 日立超 LSI システムズ  
寺田 知之、野田 秀男、  
坪井 敏宏、田辺 慎一、  
国本 幸紀、森本 忠雄、  
田沢 将光  
日立製作所デバイス開発センタ  
堀内 光明  
国立循環器病センター研究所  
砂川 賢二、佐藤 隆幸
3. 発明品名: チップを基板に接続する接続法  
出願番号: 平 11-258918  
発明者: 日立超 LSI システムズ  
寺田 知之、野田 秀男、  
坪井 敏宏、田辺 慎一、  
国本 幸紀、小熊 広志、  
菊池 真之、市原 誠一  
国立循環器病センター研究所  
砂川 賢二、佐藤 隆幸

マイクロマシン技術を利用した経神経的循環器疾患治療の基盤技術の開発に関する研究  
—マイクロマシン技術を利用した埋込み型微小神経電極の開発に関する研究—

分担研究者 寺田 知之 （株）日立超 LSI システムズ 部長

研究要旨:ULSI プロセス技術を応用した surface 型マイクロマシン構造の神経再生型微小電極を試作し、動物埋め込み実験を行なった。電極穴を通して神経再生が認められ、基本構造の有効性を確認した。また生体内での電極信頼性に関する基礎データが得られ、実用化に向けた電極改良を実施した。

### A 研究目的

平成9年度は神経活動電位信号を生体外から測定出来ることを目的とした電極の設計、試作及び試作電極の動物への埋込み実験を行った。その結果、電極穴を介して神経繊維が再生することが組織学的な検査で明らかとなった。

平成10年度は神経活動電位信号を生体外から測定することを目標として、ULSI プロセス技術を適用した surface 型マイクロマシン構造の電極を作成した。これは電極部、アナログ増幅回路部および両者をつなぐ接続部からなる構成で、利点は以下の2点である。

- 1) 電極部で得られた微小神経活動電位信号を電極近傍に配置されたアナログ回路部でフィルタ処理、増幅処理が出来るため呼吸、心拍動、血管脈動、筋活動等の生体活動により生じる生体ノイズを効果的に除去出来る。
- 2) アナログ増幅回路の出力インピーダンスは低く、また出力信号電圧も mV レベルと入力信号電圧に比べ大きいので、接続ケーブルでの外部雑音の影響を低減でき S/N 比の向上が期待できる。

平成11年度は前年度試作した神経再生型電極を用いてラットへの埋め込み試験を行ない、神経インターフェースのためのプローブ機能を確立することを目的とした。

### B 研究方法

#### 1. 試験装置

前年度日立超 LSI システムズでは Si-ULSi プロセス技術を応用した神経再生電極を作成した。

本電極は Si-Au 電極部とフレキシブル基板で構成され、フレキシブル基板に遮断周波数 50 Hz のバイパスフィルタと増幅率 100 倍のアナログ回路を組み込んだ。以下にその概要を示す。

#### (1) 電極部

昨年度作成した電極の Si チップ構成図を図 B-1-1 にチップ外観を図 B-1-2 に示す。電極は約  $4 \times 1 \text{mm}^2$  の Si チップに形成した。チップは貫通電極が配置された薄膜ダイアフラムとそれを補強するリム部、フレキシブル基板を接続するためのボンディングパッド、パッドと電極を接続するためのメタル配線で構

成した。切断された神経組織は、この貫通電極を通して再生する。貫通電極のホールサイズは 10、20、30、40、50  $\mu\text{m}$  の種類を作成し、ホール周辺にはリング状に金属電極を配置して神経信号を検出する構造である。電極材料は生体への毒性、生体組織との接触電位の大きさを考慮し金 (Au) とした。ここで神経の再生を容易にするため電極部のダイアフラム厚さは 2.5  $\mu\text{m}$  と薄膜化した。また Si チップの強度を確保するため 30  $\mu\text{m}$  厚のリムをチップ周辺に形成した。

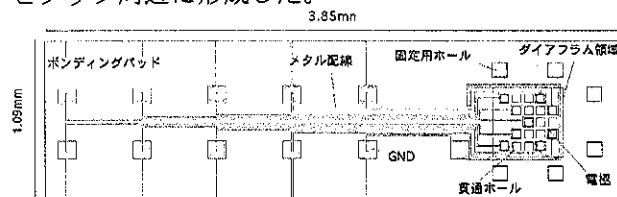


図 B-1-1 Si チップ構成図

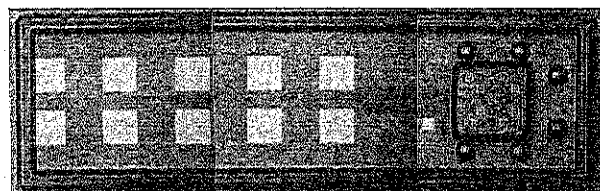


図 B-1-2 Si チップ外観図

#### (2) アナログ増幅回路部

接触電位のドリフト成分による S/N 比の低下、また外部雑音の侵入による S/N 比低下を低減するため、アナログ増幅回路方式は電極からの信号と不関電極からの信号を入力とした差動増幅方式を採用した。

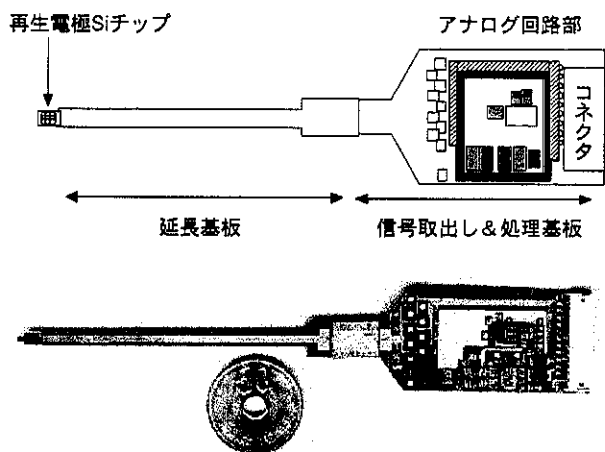
また差動増幅回路による同相信号除去比 (CMRR) を高めるため不関電極は神経活動電位測定用の電極と同一材質で形成するとともに、電極穴近傍に設置した。

神経の微弱な信号を検知する為、フレキシブル基板に遮断周波数 50 Hz のバイパスフィルタと増幅率 100 倍のアナログ回路を組み込んだ。

#### (3) 接続部

接続部は生体内に埋め込まれた電極と体外に露出させたアナログ増幅回路を接続するもので、電極を埋め込んだ動物の運動により電極に歪み等の力が加

わることも防ぐためポリイミドフレキシブル基板を用いた。完成した神経再生型電極システムの外観を図B-1-3に示す。



図B-1-3 神経再生型電極外観

## 2. ラットへの埋め込み実験

試作した神経再生電極を用いて生体内埋め込み実験を行った。

実験目的は

- (1) 生体内への埋め込み技術の開発
  - (2) 生体内での電極信頼性に関する基礎データを得る
  - (3) 神経活動の記録を行うことである
- 実験にはラットを用いた。

### 2-1 神経-電極固定方法の検討

神経活動の記録には、一度切断した神経線維を Si チップの両面に長期間安定に接続し、電極穴を通して神経組織の再生を図ることが絶対条件である。今回の実験では予め Si チップにガイドチューブを固定し、埋め込み時にチューブ内部に神経線維を導入する手法を用いた。チップ設計において、Si チップには固定用の  $100\mu\text{m}$  のホールを設け、チューブ並びに、生体組織への固定を行なうこととした。今回作成した電極は神経の再生反応を最優先に設計したため、神経再生電極部のダイアフラム厚さは  $2.5\mu\text{m}$  と極薄膜化してある。このダイアフラムは電極の絶縁性と組織内における安定性を考慮して  $\text{Si}_3\text{N}_4$  と  $\text{SiO}_2$  膜を用いた。ダイアフラムの機械強度を確保するため  $30\mu\text{m}$  厚の Si リムをチップ周辺に形成し、そのリム部に固定ホールが配置してある。図 B-2-1 に今回作成した断面構造図を、図 B-2-2 に Si チップ先端部の拡大 SEM 像を示す。

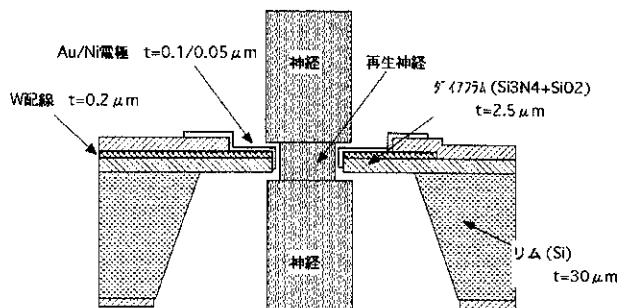


図 B-2-1 再生型神経電極 (2次試作) 断面構造図

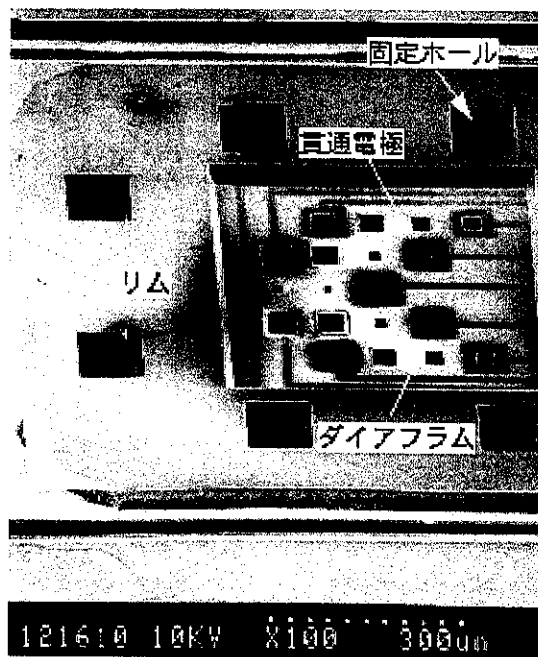
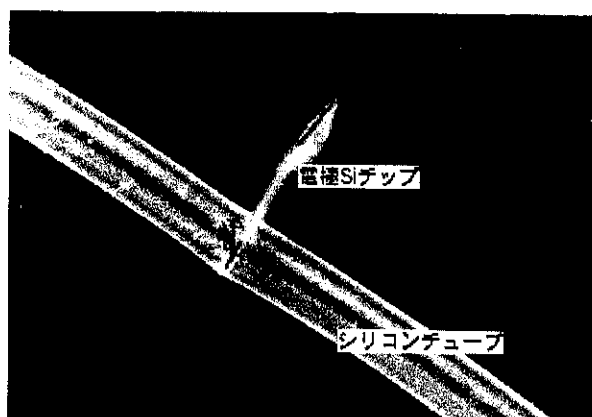


図 B-2-2 Si チップ先端部の SEM 像

実験にはラットの迷走神経を用いた。ガイドチューブは神経束の径を考慮して外径  $1.0\text{mm}$  内径  $0.5\text{mm}$  のシリコンチューブを選定した。Si チップとチューブの接続には  $20\mu\text{m}$  の縫合糸を用いてシリコンチューブがダイアフラムの中心に位置するように固定ホール4箇所で縫合した。

図B-2-3に Si チップとチューブを固定した写真を示す。



図B-2-3 Si チップ単体とチューブの固定状態

アナログ増幅回路をアッセンブリーしたSiチップでは、シリコンチューブ固定時にチップが破断し、機械強度が不足することが判明した。

この原因は

- (1) 神経の再生反応を最優先に設計したため、電極部の周辺ダイアフラムは $2.5\mu\text{m}$ 、リム厚さは $30\mu\text{m}$ と薄く機械強度が充分でない。
- (2) アナログ増幅回路をフレキシブル基板上に外付け部品で構成したため、その重量が増加し、埋め込み時にフレキシブル基板を通してチップに応力が加わった。
- (3) 耐ノイズ性を向上するためフレキシブル基板の裏面にシールド層としてAuメッキを施したCu箔 $18\mu\text{m}$ を用いたことで、基板の柔軟性が低下した。

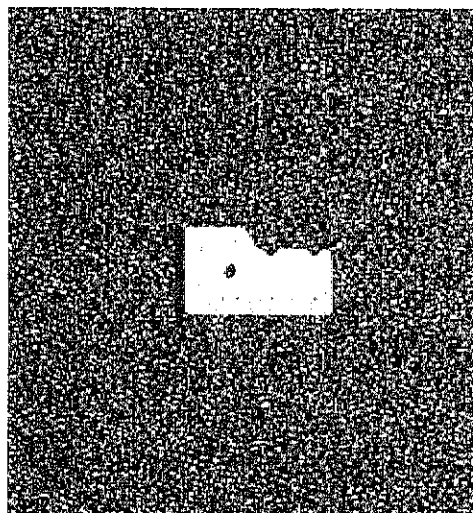
に起因することが判明した。

今回の実験では、補助的に高純度石英製のチップ保護カバーを作成し、チップの機械強度を確保して埋め込み実験を行なった。

石英保護カバーには半導体装置部品加工技術を応用し、Siチップを保護しかつシリコンチューブが固定できる構造を $6 \times 10 \times 3\text{mm}$ のサイズで作成した。この石英カバーには中央部に $1.0\text{mm}$ のホールが開けられ、神経を導入するためのシリコンチューブが固定される。また端部には $0.4\text{mm}$ のホールが開けられ生体への固定可能な構造とした。

図B-2-4に石英カバーの外観と、図B-2-5には石英カバーを用いて電極とシリコンチューブの接続を行なった外観写真を示す。

本手法を用いてラット頸部への埋め込みを行なった。予めシリコンチューブには縫合糸を通しておき、切断した神経軸索をその縫合糸を用いて電極部へ導入した。神経並びに電極は、石英カバーに開設したホールを用いて周辺組織に固定した。図B-2-6にはラットへの埋め込み例を示す。



図B-2-4 石英カバー外観



図B-2-5 石英カバーを用いたSi電極とシリコンチューブの接続



図B-2-6 ラットへの埋め込み写真

## 2-2 電極埋め込み評価結果

ラットへの埋め込み開始後50日が経過したサンプルに関して神経組織の再生状況を観察した。その結果、図B-2-7に示すようにチューブ内部に導入された神経線維はダイアフラムの電極ホールを通して再生が進んでいることが確認された。

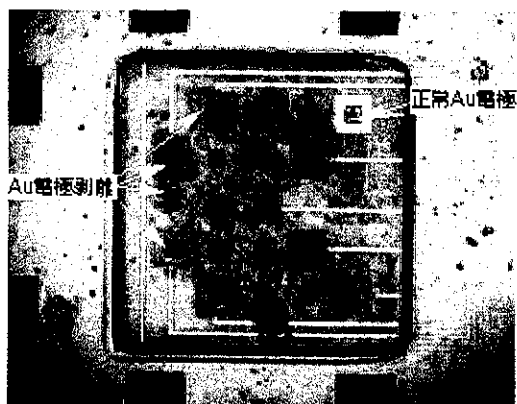
しかしながら埋め込み開始後32日が経過したサンプルで図B-2-8に示すように金属電極の剥離が認められた。詳細な解析の結果、Siチップの内部配線として用いているWが消失し、Au電極の剥離を引き起こしたことが判明した。

さらにフレキシブル基板はラットの生体内に埋め込み後、時間経過とともに劣化が進み断線が発生した。これはラットの飼育時に基板にストレスが加わり断線に至ったものである。



図B-2-7 埋め込み手術50日後の神経再生状態





図B-2-8 埋め込み手術 32日後の Au 電極剥離不良

### 3 電極信頼性向上対策

前述の実験結果から Si チップ、フレキシブル基板の強度並びに Au 電極の接着性が不足することが判明した。

再生電極を実用化するには、生体内における電極信頼性向上が最重要課題と考え、2次試作品の開発を進めた。

#### 開発方針として

- (1) Si チップサイズと厚さを最適化し、チップ強度を増加させる。その際、埋め込み自由度を考慮し、チップ保護の石英カバーは用いず、チップに直接シリコンチューブが固定できる構造とする。
- (2) Si 電極部とアナログ増幅回路を小型化し、電極システム全体を生体内に埋め込み可能な構造とする。本年度は Si 電極部の神経信号検出を研究課題の中心に位置づけたため、チップと回路の接続を、SUS : 0.05mm $\Phi$ の細線を用いて、柔軟性を改善する変更に留めた。電極システムの実用化には Si 電極部とアナログ増幅回路等を1チップ化した構造が望まれるが、次年度以降の研究で開発を進めることとした。
- (3) Au 電極の剥離に対しては、電極ホールから W 配線を離す等のレイアウトを工夫し、W が腐食しないよう対策した。また Au の膜厚をこれまでの 100nm から 300nm に厚膜化して Au のピンホールを通して W が腐食しないよう改良を加えた。
- (4) 電極部の信頼性評価の手段として、神経電極部にテスト回路を組み込み、生体内埋め込み後も随時チェック可能な機構とした。

#### 3-1 Si チップ強度向上対策

Si チップの機械強度を測定するためテストピースを作成しチップ形状と強度の関係を調査した。図 B-3-1 に強度試験用に作成した Si テストピースの一例を示す。チップ中央のホールはダイアフラム形成領域で神経束のサイズを考慮して 1mm $\phi$ 、1.5mm $\phi$ とした。固定ホールはチップ端に4個配置することとし、ホール部の寸法は 0.5mm、0.7mm、1.0mm $\phi$ とした。Si エッチングには KOH 液を用いるためホール部分は内径が縮小するため注意が必要である。実

験の結果、シリコンチューブを直接固定して 1mm のダイアフラムを保持するには Si チップ厚さは 200 $\mu$ m 以上、チップ寸法は 3x7mm 程度必要であることが確認された。

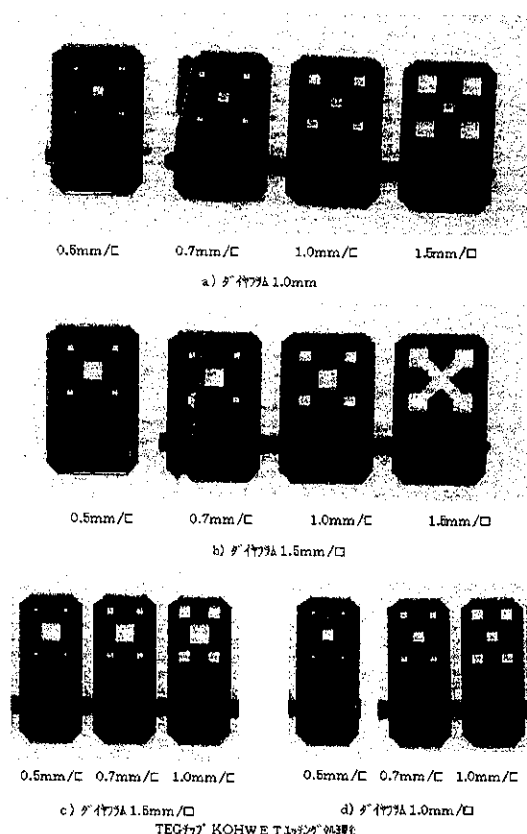


図 B-3-1 強度試験用 Si テストピース

前年度作成した電極は、図 B-3-2 (左図) に示す断面形状で、表面からのパターンニングでリム厚 30 $\mu$ m、ダイアフラム厚 2.5 $\mu$ m を形成した。このときのプロセスは、

- (1) Si / SiO<sub>2</sub> / Si 張り合わせ基板(SOI 基板)を用いて、予めダイアフラム領域の SiO<sub>2</sub> 層を表面からエッチングする。
- (2) 所望のリム厚分 Epitaxial(Epi)単結晶 Si を堆積する。
- (3) 表面にダイアフラムとなる Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>、SiO<sub>2</sub> 膜を堆積したのち、神経ホールを開口する。
- (4) 裏面から KOH を用いた Si エッチングを行なう。その際予めエッチングしておいたダイアフラム領域部の Si がエッチングされ Epi 層がリムとなる。手法を開発適用した。

本方式で Si チップ厚さを 200 $\mu$ m 以上にするには Epi 膜を厚膜化する必要があるが、30 $\mu$ m $\rightarrow$ 200 $\mu$ m とする場合、Epi 成膜時にパターンシフトによるダイアフラム形状の変形と Epi 装置上の制約から現実的でない。そこで新たにダイアフラム・リム形成技術を開発した。

本年度の2次試作品の断面形状を図 B-3-2 (右図) に示す。本プロセスは、SOI 基板の表面 Si 層と裏面 Si を個別に加工するもので、表面 Si 層をダイアフラム

に、裏面 Si をリムに形成した。ここでダイアフラム厚は SOI 基板表面の Si 膜厚を調節することで、リムはバックグランドを行なうことで任意の厚さが設定可能である。加工に用いる Si 基板厚さは 550  $\mu\text{m}$  であることから、Si プロセス途中にバックグランドを行ない 200  $\mu\text{m}$  厚に研削した。

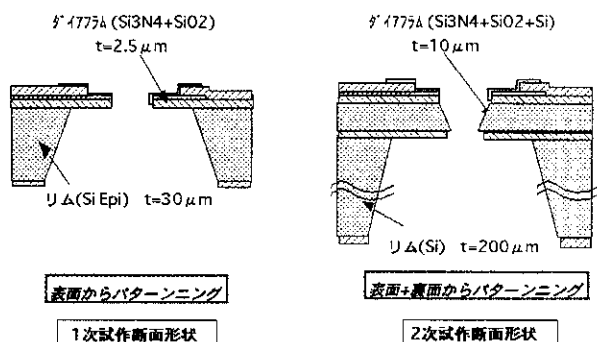


図 B-3-2 チップ強度改善前後の断面形状比較

新規に開発したプロセスフローを図 B-3-3 に基づき解説する。

新規に開発したプロセスは、Si エッチングを 2 度に分けて行なうもので、Si 膜厚に左右されず微細な神経ホールを形成できるメリットがある。

(a) SOI 基板に KOH のマシとなる Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> 膜を堆積し、予めチップ外形、神経貫通 Hole 及び、固定 Hole を表面からホトリソグラフィでパターンニングする。

(b) F 系ガスのドライエッチングを行ない、基板表面の Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> 膜をエッチングして Hole を開口する。レジスト膜を除去した後、再度、表面に Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> 膜を薄く堆積し、裏面 Si エッチング時の保護膜を形成する。

(c) ウェハ裏面に同様にホトリソグラフィを行い、チップ外形、ダイアフラム及び固定 Hole のパターン形成を行い Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> 膜を F 系ガスを用いて、ドライエッチングを行う。

(d) 裏面の Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> 膜をマスクにベース Si を KOH 溶液を用いて、Wet エッチングを行い、ベース Si をチップ外形、ダイアフラム及び固定 Hole の形に形成する。尚、表面 TopSi は予め(b)で堆積した Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> 膜がある為、エッチングされない。

(e) 表面保護の Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> 膜を F 系ガスを用いドライエッチングを行う。その際、神経電極の Au をマスクとしてエッチングするため、神経電極と神経ホールの位置精度は自己整合的に決定される。

引き続き TopSi を KOH 溶液にて Wet エッチングし、ホールの加工を行う。この TopSi のエッチングは、神経ホールの寸法精度向上のために、膜厚に応じてエッチング量を調整する。

(f) Si エッチングのストッパーである、BoxSiO<sub>2</sub> 膜を HF 水溶液を用いて除去し、チップ外形、神経貫通 Hole 及び、固定 Hole を貫通させる。

本手法を用いることで今回はリム厚 200  $\mu\text{m}$  の電極を作成した。

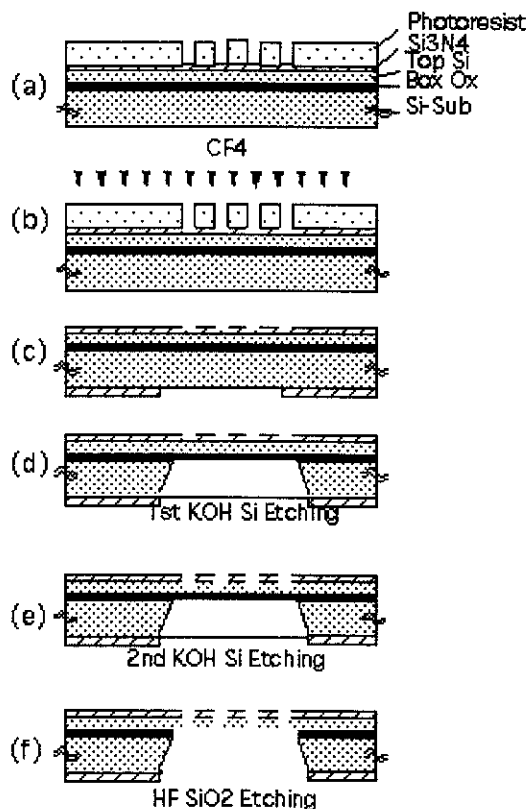


図 B-3-3 新規開発プロセスフロー (リム・ダイアフラム形成)

### 3-2 Au 電極の接着強度改善

Au 電極の剥離は、Au 電極下部に位置する W 配線が消失したため発生した。W 配線はチップ表面の Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> 膜で被覆されているため露出しない構造となっている。しかし貫通ホール周辺に位置する Au、W の重なり部分から W が消失している。これは図 B-3-4 (上図) に示す電解液染み込み箇所での Si エッチングに用いた KOH または生体内の電解質が染み込み下記の問題が発生した。

- (1) 貫通ホールの側面から電解液が染み込んで Au-W の重なり部分で W が腐食した。
- (2) Au 電極エッジの断差部分で Au が薄く、Au のピンホールを通して電解液が染み込んで腐食に至った。

対策として、本年度の試作品では Si チップのレイアウト設計を変更し、貫通ホール近傍から W 配線を離す工夫を行なった。同時に電極形成プロセスも表面保護膜の Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> 膜の穴開け加工をテーパ状に仕上げ、断差部の Au のカバレッジを改善すると共に、Au の膜厚をこれまでの 100nm から 300nm に厚膜化して Au のピンホールを通して W が腐食しないよう改良を加えた。図 B-3-4 (下図)

本施策を盛り込んだ電極形成プロセスフローを図 B-3-5 に示す。

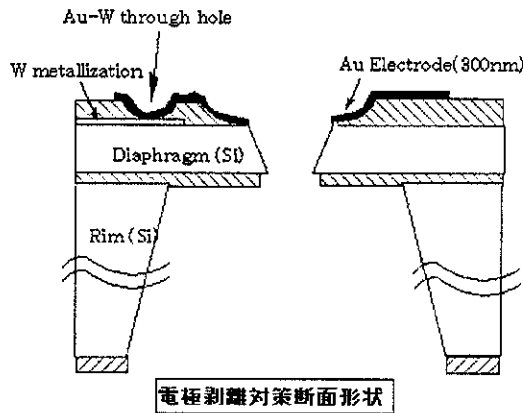
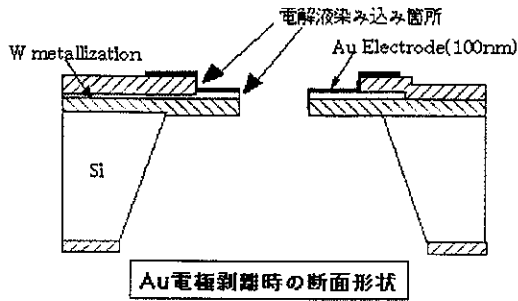


図 B-3-4 Au 電極剥離対策前後の断面形状

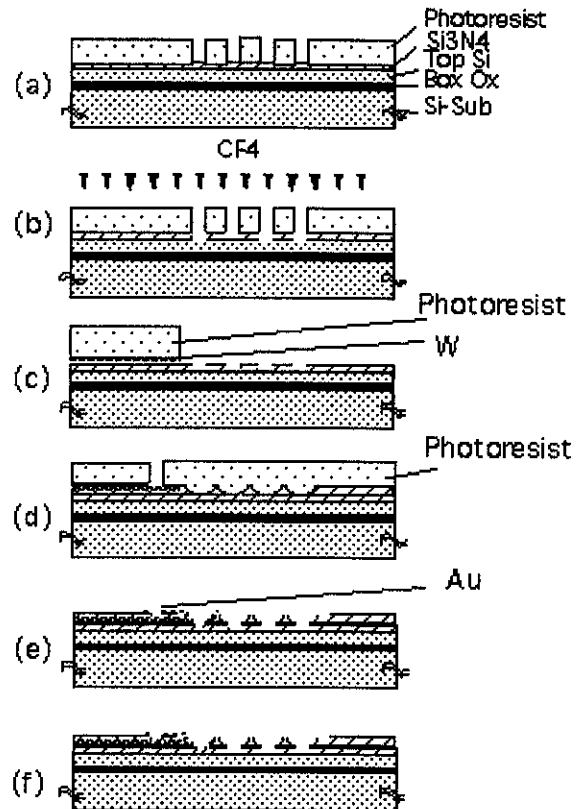


図 B-3-5 電極形成プロセスフロー

- (a)SOI 基板に配線下地膜として Si3N4 膜を堆積し、ホトリソグラフィを行い神経電極 Hole 及び貫通 Hole のパターン形成を行う。
- (b)堆積した Si3N4 膜を F 系ガスをを用いて、ドライエッチングを行う。
- (c)金属をスパッタ法で薄膜に蒸着し、ホトリソグラフィとドライエッチングで配線に形成する。
- (d)配線保護膜として Si3N4 膜を堆積し、神経電極 Hole 及び神経貫通 Hole をホトリソグラフィとドライエッチングを用いて形成する。そして、再度 Si3N4 膜を堆積した後、Au 電極と配線を接続する Hole をホトリソグラフィとドライエッチングで開口する。この時、神経電極 Hole 及び神経貫通 Hole は開口していない。
- (e)神経電極及びワイヤ接続用 Pad 部分にスパッタ法で Au を蒸着し、ホトリソグラフィと Wet エッチングで形成する。
- (f)Au 電極をエッチングマスクに神経電極 Hole 及び神経貫通 Hole 内部に残る Si3N4 膜をドライエッチングで除去し TopSi を露出させる。

### 3-3 電極モニター回路の検討

前年度試作品は電極を生体内に埋め込んだ後は、その機能を確認する手段が無く、電極剥離、チップ破損等の問題が生じた場合に、即座に検出出来る機能が必要とされた。

今回の 2 次試作では、電極部の信頼性評価の手段として、神経電極部に W 配線ならびに Au 配線でテスト回路を組み、故障が発生した場合には回路が断線して生体外部からモニターできる構造とした。本構造で生体内埋め込み後も随時電極機能をチェック可能となった。

チェックパターンは 2 種類考案し、チップ破損を検出可能な回路と、電極部の剥離とチップ破壊が同時に検出可能な回路を準備した。図 B-3-6 に本回路のパターン図を示す。

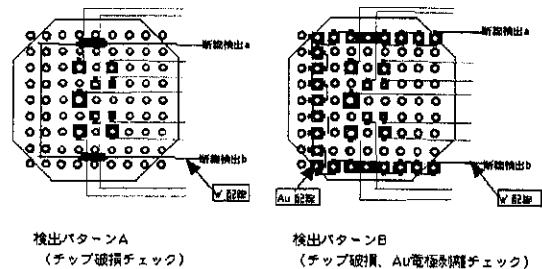
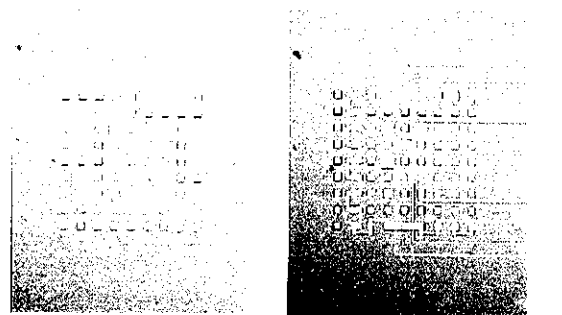


図 B-3-6 電極モニター回路パターン図

## C 研究結果

受動型神経電極の動物埋め込み実験を行ない、生体内における電極信頼性を評価した。実験にはラットの迷走神経を用い、50日間の埋め込みで電極ホールを通して神経組織の再生を確認し、電極の基本構造は神経インターフェースのプロトタイプとしての可能性を確認できた。

しかしながら生体内に埋め込み後のストレスで、フレキシブル基板の破断、電極剥離を招き神経活動信号を記録するに至らなかった。

電極実用化にむけて、長期埋め込み時の信頼性向上改良を以下のとおり実施した。

- (1) チップ強度増加に対しては SOI 基板に両面ホトリソグラフィを用いた加工プロセスを開発し、Si リム厚さを従来の 30 $\mu$ m から 200 $\mu$ m に厚膜化して対策した。
- (2) 埋め込み中に加わる接続部へのストレス緩和として、チップ回路間の接続を、ポリイミドケーブルからステンレス細線に変更した。フレキシビリティを改善して接続部への応力集中を防止した。
- (3) Au 電極剥離に対しては、電極ホールから W 配線を離す等のレイアウトを工夫し、W が腐食しないよう対策した。また Au の膜厚をこれまでの 100nm から 300nm に厚膜化して Au のピンホールを通して W が腐食しないよう改良を加えた。
- (4) 電極部の信頼性評価の手段として、神経電極部にテスト回路を組込み、生体内埋め込み後も随時チェック可能な機構を導入した。

改良型電極システムを用いた評価は、引き続き国立循環器病センター研究所にて行われる。神経物理インターフェースの基礎技術として、本電極システムによる神経活動信号の記録を期待する。

## D 考察

動物埋め込み実験から、Si チップに開口した微細ホールを介して神経組織の再生を確認できた。しかしながらラット体内に埋め込み後のストレスが想定以上に強く、フレキシブル基板の破断、電極剥離を招き神経活動信号を記録するに至らなかった。

なかでもフレキシブル基板の破断に関しては、本電極システムを実用化する際、電力供給や多チャンネルの神経信号検出を、ワイヤレスで送受信する技術の開発が必要であることを示唆している。

試作品は Si 単結晶をベースに作製しているため、電極部と信号処理部をモノリシック化したシステム LSI 化実現への可能性を有している。今後 Si チップ上に電極・回路を組込んだ、テレメトリシステムの開発が望まれる。

## E 研究発表

本報告内容については未発表のため、現在、対象となるものはありません。

## F 知的所有権

下記特許 3 件を出願した。

1. 発明品名：  
「マイクロ電極およびその製造方法」  
出願番号：平 11-47514  
発明者：日立超 LSI システムズ  
(寺田 知之、野田 秀男、坪井 敏宏、  
田辺 慎一、国本 幸紀、森本 忠雄)  
：日立製作所デバイス開発センタ  
(堀内 光明)  
：国立循環器病センター研究所  
(砂川 賢二、佐藤 隆幸)
2. 発明品名：「マイクロ電極」  
出願番号：平 11-344561  
発明者：日立超 LSI システムズ  
(寺田 知之、野田 秀男、坪井 敏宏、  
田辺 慎一、国本 幸紀、森本 忠雄、  
田沢 将光)  
：日立製作所デバイス開発センタ  
(堀内 光明)  
：国立循環器病センター研究所  
(砂川 賢二、佐藤 隆幸)
3. 発明品名：「チップを基板に接続する接続法」  
出願番号：平 11-258918  
発明者：日立超 LSI システムズ  
(寺田 知之、野田 秀男、坪井 敏宏、  
田辺 慎一、国本 幸紀、小熊 広志、  
菊池 真之、市原 誠一)  
：国立循環器病センター研究所  
(砂川 賢二、佐藤 隆幸)

## G 参考文献

1. 電子通信学会編「LSI ハンドブック」  
オーム社 PP266 (1983)
2. Tayfun Akin A micromachined Silicon Sieve Electrode for Nerve Regeneration Applications. IEEE Trans. on Biomedical Engineering 41: 305, 1994
3. K.D.Bean. Anisotropic etching of silicon. IEEE Trans. on Electron Devices. ED-25: 1185, 1978

ヒトにおける交感神経活動の解析  
—特殊環境下における交感神経活動の記録と解析—

分担研究者 間野 忠明（名古屋大学環境医学研究所長、自律神経分野教授）

研究要旨：ヒトの末梢神経から直接、交感神経活動を記録するマイクロニューログラフィーを利用して、航空機内や直線加速度負荷装置内などにおいてヒトの交感神経活動を導出、解析するさらなる研究を推進した。その結果、パラボリックフライト時、すなわち上下方向の重力変化における過重力時には筋支配の交感神経活動は賦活化され、微小重力時には抑制されたが、その抑制は統制呼吸時により著明であった。さらに直線加速度負荷に対して、加速度の強さに応じて抑制されたが、その抑制は前後方向のみならず、左右方向にかかる加速度においても認められた。筋支配の交感神経活動は、各方向重力負荷に対し、微妙に変化することにより循環動態を安定させることが判明した。

#### A. 研究目的

ヒトにおける交感神経活動の記録は、HagbarthとVallboによるものであるが、Wallinのグループにより画期的に発展した。しかし、これまでの記録は実験室内に留まっており、その原因として多くの雑音の混入が記録を阻害していたためと思われた。その解決方法として新しい記録装置を開発し、非常に雑音の多い航空機内およびニア・モーター式の直線加速度付加装置内において記録し解析した。平成10年度において開発した高性能、携帯用生体増幅器を用いて、特殊環境下における交感神経活動の記録を平成11年度において行った。本年度はその経験を生かし、さらに困難な状況での良好な記録に成功したので、報告する。平成12年度も11年度と同様に、航空機内での記録、直線加速度負荷装置内での記録をさらに詳細に行った。本研究の目的は、前後、左右、上下の加速度変化に伴う交感神経活動の変化を各種条件下において解明することにある。

#### B. 研究方法

##### B-1. 筋交感神経活動

ヒトの交感神経機能の検索は、従来から末梢効果器での反応を測定することにより、いわば間接的に行われてきた。すなわち心拍数、血圧、末梢血流量、発汗量、決勝ノルアドレナリン値などの安静時活動を測定し、Valsalva法、起立負荷、温熱負荷などを与えた際における反応を安静時活動との関係のもとに評価してきた。現在、日本自律神経学会が編集している自律神経機能検査のマニュアル(1995)には46にわたる生理学的検査法が記載されているが、マイクロニューログラフィー以外のすべての方法は基本的には従来からの間接的な測定法を踏襲している。

これに対し、マイクロニューログラフィー（microneurography、微小神経電図法）による交感神経活動の記録は、1968年にスウェーデンでHagbarthとVallboにより初めて報告され、ヒトの交感神経活動を電気生理的に直接記録する方法として用いられるに至っている。本法によってヒトの交感神経機能の変化をリアルタイムで直接観察し得るようになった。マイクロニューログラフィーによる交感神経

の記録は、その後Wallinのグループにより進められた。日本でもわれわれの研究室をはじめ、各施設で本研究が行われている。最近、アメリカ合衆国、カナダ、ヨーロッパ諸国でもマイクロニューログラフィーによる研究が盛んとなり、特に循環器領域、高血圧領域での研究が多く行われている。日本においては、本研究法を発展させるためにニューログラム研究会が1988年に発足し、1998年で第11回を数えるが、毎年各分野からの発表が活発に行われている。

ヒトにおいてマイクロニューログラフィーにより記録可能な交感神経活動には、筋支配の交感神経活動（筋交感神経活動：muscle sympathetic nerve activity、MSNA）と皮膚支配の交感神経活動（皮膚交感神経活動：skin sympathetic nerve activity、SSNA）があり、両者はそれぞれ独立した活動を示す。筋交感神経活動は抵抗血管の括約筋を支配し血圧制御に重要な役割を果たす。これに対し皮膚交感神経活動は発汗と皮膚血管収縮を司り体温調節に寄与する。ここでは、筋および皮膚交感神経活動の記録方法と評価法について述べる（Mano 1991, Eckberg & Sleight 1992, Low 1993）。

##### B-1-1 マイクロニューログラム（微小電極神経電図）の記録方法

###### B-1-1-1 記録電極

マイクロニューログラム（微小電極神経電図、マイクロニューログラフィーにより得られた電氣的記録をさし、ニューログラムともいう）の記録には、先端直径約1 $\mu$ m、軸直径10~200 $\mu$ m、インピーダンス3~5M $\Omega$ のタングステン微小電極を用いる。我々は、軸直径100 $\mu$ m、インピーダンス3~5M $\Omega$ の電極を使用しているが、ときに10~12M $\Omega$ の電極を使用することもある。この電極を無麻酔・経皮的に末梢神経の神経束内に刺入する。今回は、脛骨神経から記録した。

### B-1-1-2 記録機器

マイクロニューログラムの記録には、タングステン微小電極、入力箱、プリアンプ、フィルター、オシロスコープ、サウンドモニター用のアンプとスピーカーなどが必要である。また導出した記録を後に再生・解析するために、データレコーダーが必要となる。

プリアンプとしては、高インピーダンス・低雑音の差動型で、40~60dB の利得を有するものが望ましい。フィルターには、報告者により差があるが、われわれは500~5,000Hzの帯域フィルターを用いているが、なるべく強力なフィルターを用いるようにし、特に低周波雑音の除去は重要で、24dB/octave 以上のものが望ましい。

サウンドモニターは重要で、習熟すると音だけでも記録されている活動の種類を同定できるようになるが、このモニターには通常のオーディオ用のスピーカーとアンプを用いればよい。

データレコーダーは、DC から 5,000Hz まで収録できるものがよく、同時に血圧、心電図、血流量、発汗量などを同時に測定する必要があるため、マルチチャンネルのものが必要となる。われわれは 14 チャンネルの FM 記録方式のものを使用している。

### B-1-1-3 記録方法

プリアンプへは、タングステン微小電極と基準電極との電位差を差動入力として入力する。基準電極としては、微小電極刺入部位の約 1cm 近傍に銀塩化銀表面電極を貼付するか、電極インピーダンスの低いタングステン電極を刺入部位の近傍の皮下組織に刺入する。

微小電極の刺入前に神経幹走行を皮膚上から確認する必要がある。目標とする神経の支配筋（正中神経では拇指球筋、脛骨神経では下腿三頭筋、腓骨神経では前脛骨筋）の最大収縮の得られる場所を何点か選び、刺入点とする。脛骨神経から記録する場合、皮下 1.5~2.5cm を走行しているため、神経への刺入の困難な場合が多い。このような時は下腿三頭筋（特にヒラメ筋がよい）に表面筋電図を貼付し、脛骨神経を低電圧で刺激すると H 波が導出される。この H 波の最大振幅の得られる点を刺入点とする。

刺入時には拇指と示指にて微小電極をつまむようにして、電極と皮膚が垂直になるように刺入する。皮膚の刺入時に電極が皮膚に対し斜めになっているとその先端が折れ曲がりやすいので注意を要する。通常は、電極を注意深く進めると、被験者がその支配領域の筋に重くだるいような感じ、あるいは支配領域の皮膚にしびれたような感じを訴えるので、神経幹に刺入されたことがわかる。微小電極が神経幹に刺入されると同時に 100~200 $\mu$ V の高頻度バースト発射が観察され、実験者にも神経幹内に電極先端が刺入されたかを判別可能である。この被験者の自覚症状と高頻度バースト発射の観察を神経幹内刺入の手がかりとする。

ヒトの末梢神経幹には、筋神経束と皮膚神経束が

あり、そのどちらに微小電極の先端が位置するかは、被験者の自覚症状と実験者が支配領域に対する体性感覚刺激を行ってどのような反応がマイクロニューログラムに導出されるかにより、判別可能である。電極先端が筋神経束内に刺入された時には、支配筋に重くだるい感覚が生じ、支配筋の筋腹を軽くタップすると、反応性の感覚神経複合求心性電位が観察される。微小電極の先端が皮膚神経束内に刺入された時には、支配されている皮膚に電流を流したときに感ずるような、びりびりとしたしびれ感が生じ、皮膚への軽い接触刺激により反応性の複合求心性電位が惹起される。筋支配の交感神経活動である筋交感神経活動は筋神経束から、皮膚支配の皮膚交感神経活動は皮膚神経束から導出されるため、電極先端をそれぞれの希望する神経束へ進める必要がある。

### B-1-2 筋交感神経活動の同定法

交感神経活動は、自発性のバースト活動として記録される。交感神経節後遠心性線維は無髄 C 線維であり、単一線維のインパルスとして導出することは極めて稀であり、通常多線維性の活動として記録される。このため、記録した交感神経活動を全波整流し、時定数 0.1 秒でアナログ積分した波形をペン書きして観察することが多い。

筋交感神経活動は、骨格筋を支配し、以下の基準により同定される。(1)筋神経束内から記録される持続時間 150~250msec の遠心性のバースト活動で、脈拍同期性の自発性、律動性活動を示す。(2)血圧の下降により促進され、上昇により抑制される。(3)呼吸性変動を示す。(4)Valsalva 法などの胸腔内圧を変化させる手技により、その第 3 相の血圧低下時に著明に亢進する。(5)音、電気などの覚醒刺激に対し一定潜時をもった反射性バーストの発射がみられない。

筋交感神経活動と皮膚神経束から記録しうる皮膚交感神経活動は、両者ともに自発性のバースト活動として観察されるため、時に両者の鑑別が困難なこともあるが、熟練するとサウンドモニターのみで両者を鑑別可能である。鑑別困難な場合には、同時に記録される求心性活動の受容野をもとに電極先端の刺入部位が筋神経束か皮膚神経束にあるかを前述のような方法で識別することにより、判別可能である。Valsalva 法、スタート用ピストルによる音刺激、急激吸期による鑑別は、後二者により皮膚交感神経活動が、前者により筋交感神経活動が明確に賦活化されるため、有用である。

### B-1-3 筋交感神経活動の評価法

筋交感神経活動は、脈拍同期性の多線維性バーストとして記録されるため、この活動の評価法には burst rate (1 分間のバースト数)、burst incidence (100 脈拍に対するバースト数)、交感神経総活動量 (1 分間のバースト数 $\times$ 平均バースト振幅、すなわち全波整流積分波の振幅の総和) などが用いられる。

このうち、burst rate と burst incidence は、絶対値

として表され、個人内の再現性が高いため、筋交感神経活動の個人間での比較に有用である。多少の電極先端の移動があっても、また再刺入を試みても評価が可能であることから、被験者の体動が起りやすい実験・検査に適する。Burst incidence は、burst rate を heart rate で除して 100 をかけても得られ、心拍数の影響を除去した評価法である。交感神経総活動量は、安静時値を測定した後、負荷時の変化値を相対値として表す必要がある。この際、電極の先端位置の移動がないことが条件であり、この条件下では筋交感神経活動の個人内変化を評価するのに最も適した方法である。

## B-2 航空機内での記録

### B-2-1 パラボリックフライト

#### B-2-1-1 定義

パラボリックフライトは、ジェット航空機に放物線飛行（弾道飛行）をさせ、その搭載物に相対的な微小重力を負荷する方法である。今回の研究に用いた航空機は、ダイヤモンドエアサービス社所有の三菱重工製 MU-300 で、1日のフライトにおいては、最大 10 回のパラボラを行った。ここで言うフライトとは、名古屋空港から離陸し、航空自衛隊の訓練空域である熊野灘から遠州灘にかけての K 空域あるいは日本海上能登半島沖の G 4 空域において実験を行い、再び名古屋空港に戻ってくることをいう。また、パラボラとは 1 回のフライトにおいて行われる最高 10 回までの放物線飛行を指す。

#### B-2-1-2 飛行パターン

1 回のフライトは通常 10 回のパラボラにより構成される。名古屋空港を離陸後、実験空域に到達すると、パイロットから到達合図が通知される。ジェット航空機は 2 分ほど水平飛行を続けた後に、高度 30,000 フィートの上空から 15,000 フィートまで急降下する。次に 30 秒にわたる「プルアップ」という急降下から急上昇に転ずる飛行を行う。この際に航空機内の物体には 2.0G の重力加速度が下方から上方に向け負荷される。「プルアップ」の後、航空機のエンジン出力を 60% ほどに絞ると 20 秒間にわたる「プッシュオーバー」という状態となり、この間に微小重力状態が得られる。20 秒間にわたる自由落下の後に、航空機は再びエンジン出力を上昇し、「プルアップ」を行い、水平飛行に戻る。この「プルアップ」の 30 秒間には、1.8G の過重力が航空機の内部物体に負荷される。

この 1 回のパラボラに要する時間は平均して 6 分で、重力変化が起こるのは約 1 分である。すなわち、1 回のパラボラから次のパラボラへは平均 6 分間の間隔をもって行っている。この場合、微小重力前に負荷される過重力は 2.0G である。

### B-2-2 実験のセットアップ

実験のセットアップは、心電図、胸部インピーダンス測定用の表面皮膚電極をダイヤモンドエアサ

ービス社内の準備室で貼付した後、格納庫に移動し、ジェット航空機内で行った。

#### B-2-2-1 マイクロニューログラフィー

マイクロニューログラム記録は、名古屋空港を離陸する前のダイヤモンドエアサービス社の格納庫内において行い、電極を脛骨神経に刺入し、筋交感神経活動を同定の後、記録した。以降のエプロンへの牽引、エプロンから滑走路へのタクシーイング、離陸、実験空域までの飛行中にも連続して記録し、もし途中で筋交感神経活動記録の SN 比が低下した場合には、ヘッドフォンのサウンドモニターを頼りに再度の刺入を試みた。

##### B-2-2-1-1 記録準備

被験者を航空機内の乗客用シートに進行方向に向かって着席させ、両脚膝関節を進展させた。両脚は下腿部で支持台（発泡スチロール製、自作）にて支え、膝窩部が露出するようにした。左脚はやや内旋し、膝窩部を外側に向け脛骨神経へのアプローチが簡単になるようにした。その後、両脚膝関節をベルクロ式膝関節固定ブレースにより大腿部と下腿部を固定した（図 1）。

マイクロニューログラム記録用の基準電極は、記録用電極と同様の Frederick Haer & Co. Inc., Bowdoinham, ME, US, #26-05-1 を使用し、記録部位近傍に刺入した。アース用電極は、3M 社製導電接着性対極板 1149 を同側大腿部に貼付した。記録用電極は、Frederick Haer & Co. Inc., Bowdoinham, ME, US, #26-05-1 を皮膚をアルコール綿にて消毒し、皮膚と垂直方向に無麻酔・経皮的に電極針を刺入した。記録用電極と基準用電極の電位差を差動型生体用アンプ Kohno-II（河野医用電子研究所製）により記録し、プロセッサにより処理し、さらに携帯用オシロスコープに描出した。

##### B-2-2-1-2 記録装置

この Kohno-II は、ヒトの末梢神経中から微小生体電位をタングステン微小電極を用いて、マイクロニューログラフィーによる検出を可能とする高感度の生体電位計測用増幅器で、本実験のために開発した機器である。

##### B-2-2-1-3 記録

経皮的に刺入した記録電極を、外部からの音を遮蔽するために密閉型ヘッドフォンにてモニターしながら、脛骨神経に刺入した。

記録は、基準電極を近傍の皮下に刺入した後に、記録電極を神経走行の直上から皮膚に垂直に刺入することにより行った。刺入には注意を要し、先端を曲げないようにすることが肝要である。密閉型ヘッドフォンにより外界音を遮蔽しながらサウンドモニターと被験者の感覚を手がかりとして、記録電極を脛骨神経に刺入した。

記録された筋交感神経活動のニューログラムは、サウンドモニターをプロセッサにより行いながら、ノイズ除去と0.1秒の積分を行い、オシロスコープに描出し、十分なSN比を有することを確認した後、データレコーダーに収録した。

#### B-2-2-2 心電図

ジェット航空機MU-300が格納されている状態で、航空機内において心電図用電極に生体用アンプAB-621Gに接続し、時定数0.1秒、ハイカット30Hzで記録した。筋交感神経活動のニューログラムと同様に、十分なSN比であることをオシロスコープにより確認した後、データレコーダーに収録した。

#### B-2-2-3 呼吸

サーミスターを利用した呼吸モニターを鼻腔部に装着した。温度が上昇した場合には下方に、下降した場合には上方に振れるように設定した。すなわち吸気で上方に、呼気で下方に振れるようにした。筋交感神経活動のニューログラムと同様に、十分なSN比を有することとオーバーレンジにならないことを確認した後、データレコーダーに収録した。

呼吸法として、自然呼吸と統制呼吸を行わせた。自然呼吸は、なるべく自然に近いように無意識呼吸を、統制呼吸は2秒吸って2秒はく意識下呼吸をメトロノームを聞かせることにより行わせた。被験者が統制呼吸を指示通りに行っているかどうかは、データレコーダーの液晶モニターにより確認した。

#### B-2-2-4 血圧

血圧は、指血圧波をフィナプレス（Ohmeda Finapres 2200）により記録した。フィナプレスのカフを

ルに来るような高さにガムテープにより固定した。筋交感神経活動のニューログラムと同様に、十分なSN比を有することとオーバーレンジにならないことを確認した後、データレコーダーに収録した。

#### B-2-2-5 胸部インピーダンス

胸部インピーダンスは、インピーダンスプレシスモグラフィ（日本光電AI-601G）により測定した。頸部周囲と胸郭周囲（上端を剣状突起部レベルになるように装着した）に5cmの間隔をおいて貼付したアルミ箔付きの粘着テープに高周波と電位を測定することにより、頸部と剣状突起部間のインピーダンスを推定した。

1Gにおける安静時インピーダンスを100%とし、その変化率を百分率表示した指数を胸腔内体液指数と呼び、この指数の変化を解析した。

#### B-2-2-6 下腿周囲径

水銀封入式シリコンチューブを膝蓋骨下端から5cmほどの部分に装着し、キャリアアンプにより増幅し、その周囲径を計測した。

#### B-2-3 記録上の問題点と解決法

##### B-2-3-1 脚の固定

予備実験の最初には、記録する片脚のみを相対した座席の上に乗せ、なるべく坐位に近い状態で記録を行ったが、非常に電極が記録神経からずれやすいため、自作の発泡スチロール製足乗せ台に両脚を伸展した形で乗せるようにした。

両脚とも乗せるようにしたのは、片脚を床におろしていると、パラボラの過重力時、微小重力時に脚

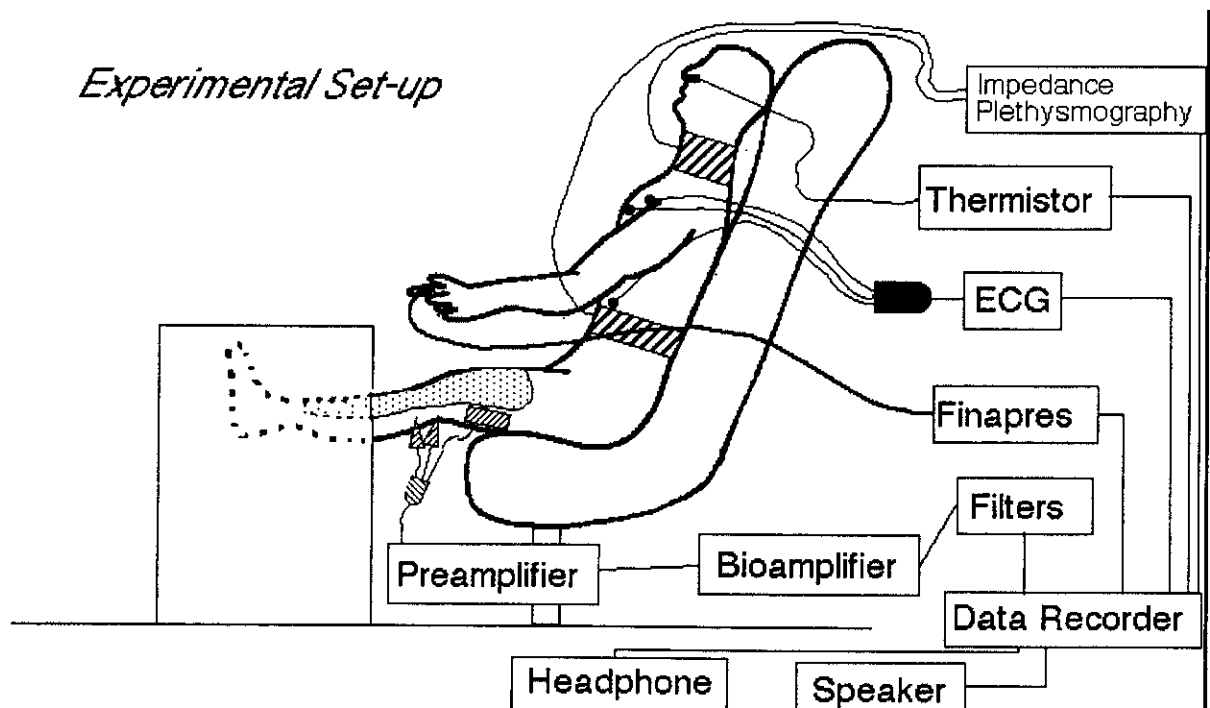


図1. 実験のセットアップ

左中指の中節骨部に装着し、装着部が右心房のレベルを踏ん張ってしまい、雑音が入るからである。



この両脚伸展位を取るようになってからは、電極のはずれや過・微小重力時の雑音混入が激減した。

### B-2-3-2 音声モニター

予備実験の最初には、プロセッサでの音声モニターを手がかりに刺入や再刺入を行っていたが、航空機内の騒音が予想外に大きく、音声モニターでは十分なS/N比で記録できているか不明瞭であった。そのため、サウンドモニターを密閉型ヘッドフォンを用いて行ったところ、良好なモニターを得た。スピーカーからの出力が小さく、明瞭なモニターが得られない場合は、有効な手段であることが判明した。

### B-2-3-3 ノイズ除去

インバーターノイズは、前述の通り基準電極を記録電極と同様のタングステン微小電極とすることで、激減したが、イグニッションノイズはなかなか解決できなかった。ある時、その周期が両翼の先に装着されているアンチコリジョンライトのストロボライトと一致することに気づき、パラボラ中にストロボライトのスイッチをオフにしてもらったところ、イグニッションノイズも激減した。交信ノイズに対しては、パラボラ中に地上との交信を控えてもらった。

以上の3点を改善することにより、ノイズが激減した。

さて、ノイズの減少には、以下の2点が簡要であることも判明した。

1. 生体アンプはDC駆動としてデータレコーダに入力する段階で十分なゲインを稼いでおくこと、
2. 差動入力を徹底させるために基準電極もタングステン微小電極とすることが必須である

### B-2-4 記録方法

すべての電極を装着し、記録器と接続した後、ニューログラム記録を行い、良好なS/N比で記録できた場合、5分間、地上でのコントロール記録を行った。格納庫からエプロンに出て、エンジンを回し始めるまで、電源は切れてしまうので、この間におけるデータレコーダーへの記録はできない。名古屋空港から飛び立ち、実験空域に到着するまでは、記録をせず、実験空域到着3分前から再度記録を開始した。各パラボラごとにサウンドモニターを行い、電極がはずれていないかを毎回チェックした。最大10回のパラボラ終了後、記録を停止し、名古屋空港へ帰着した。

### B-2-5 解析方法

DAT式データレコーダー（Sony-Magnescape社製PC-216Ax）に記録したデータは、帰還後にデータ解析ソフト、スパイク2（Cambridge Electronic Design Ltd., Cambridge, UK）によりサンプリング周波数16 kHz（筋交感神経活動）、100 Hz（呼吸、胸部インピーダンス、重力変化）、500 Hz（心電図）、200 Hz（フィナプレス波形）によりマイクロコンピュー-

ター（Macintosh 7500/100, Apple, Cupertino, CA）に取り込んだ。筋交感神経活動は、ノイズリジェクターにより中心部ノイズを除去し、0.1秒の時定数でアナログ積分し、全波整流積分波として解析した。

筋交感神経総活動量は、ニューログラムの全波整流積分波のトレースの下とベースラインに囲まれた面積として、定義される。過重力状態に突入前90~30秒の1分間における筋交感神経総活動量を100%として、2G、 $\mu\text{G}$ の状態での増減を変化率として比較した（Sugiyama et al. 1996）。

筋交感神経活動が動脈圧受容器反射により支配されているか、心肺圧受容器反射により支配されているかを確認するために、筋交感神経活動と、動脈圧変化、胸部インピーダンスの変化との関係を解析した。瞬時心拍数は、心電図のR-R間隔より計算し、拍/分（beats per min, bpm）として解析した。

結果は、平均±標準偏差で表し、筋交感神経総活動量の変化と胸部インピーダンス、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧との変化の関係を解析した。

## B-3 直線加速度負荷装置内での記録

### B-3-1 被験者

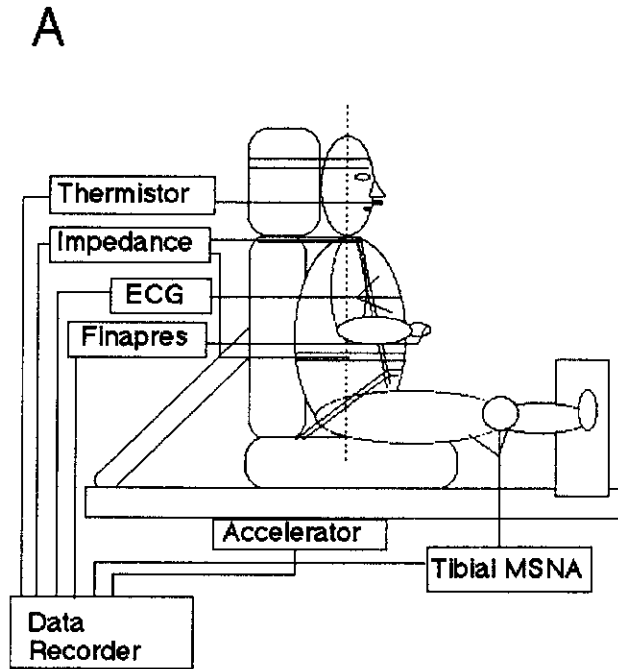
被験者は、16名の男性（年齢：20.8 ± 0.9 (SE) 歳、身長169.8 ± 5.6 cm、体重64.3 ± 2.2 kg）を対象とした。

### B-3-2 直線加速度負荷装置

被験者を、名古屋大学環境医学研究所附属宇宙医学実験センターに設置された直線加速度負荷装置内で座位を取らせた。本負荷装置は、永久磁石による浮上方式により最大加速度0.5G (4.9 m/sec<sup>2</sup>)を負荷できる。走行距離が18mに限られているために、正負方向の加速度が繰り返して負荷できるが、その様式は余弦加速度変化、定加速度、段階的加速度のうちから選択でき、さらに外部の光、電磁波、音などから遮閉されている。（図2）

### B-3-3 実験のセットアップ

被験者を、装置の上を走行するカプセル中に設置されたシートに着席し、4点式ベルトで、また、頭部もヘッドレストにベルクロテープにて固定した。両脚は伸展させ、水平位に保った。下腿を発泡スチロール製足台にて支え、カプセル内は暗黒に保つ



はフィナプレス (Ohmeda, Finapres 2300) により、右中指から記録し、右室と同等の高さに粘着テープで固定した。被験者にメトロノームを聞かせ、呼吸を 0.25 Hz (2 秒吸期、2 秒呼期) に保つ統制呼吸を行ってもらうとともに、呼吸を鼻腔部に固定したサ

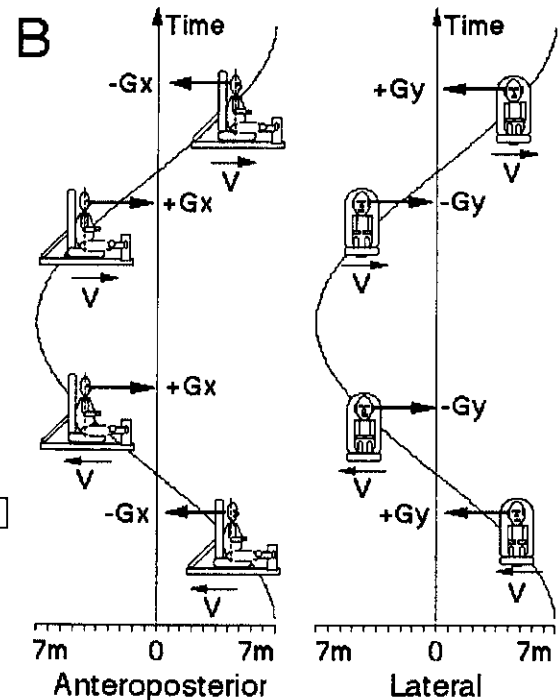


図 2. 実験のセットアップ

た。

筋交感神経活動の記録は、余弦走行様式の方が安定するため、走行距離 14m にて本走行様式を採用した。10 名の被験者においては、前後方向 ( $\pm G_x$ )、6 名では左右方向 ( $\pm G_y$ ) に加速度を負荷した。加速度の正負に付け方は、Glaister の命名法に従い、前方向への加速度を  $+G_x$  (眼球が陥没する方向)、右方向への加速度を  $+G_y$  (眼球が左方移動する方向) とした。各刺激においては、5 回の連続する同加速度の反復する区間により構成され、その前後に 23 秒にわたる安静区間を設けた。各被験者においては、ピーク加速度  $\pm 0.10 G$  ( $0.98 \text{ m/sec}^2$ )、 $\pm 0.15 G$  ( $1.47 \text{ m/sec}^2$ )、 $\pm 0.20 G$  ( $1.96 \text{ m/sec}^2$ ) の 3 種類の加速度負荷を行った。各 5 回の反復運動総時間は、それぞれ 83.5、66.5、58.0 秒であった。刺激の間隔は 5 分とした。

### B-3-4 測定

#### B-3-4-1 マイクロニューログラフィー

右脛骨神経から下腿三頭筋支配の筋交感神経活動を記録した。記録方法は航空機内規録と同様にし、オシロスコープにて観察した。記録した信号は、500~5,000Hz のバンドパスフィルターを通し、データレコーダーに収録した。別経路で制御室内において全波整流積分波をモニターし、SN比を確認した。筋交感神経活動の同定基準は先述の記載に準じた。

#### B-3-4-2 その他の測定

心拍数は、心電図を生体増幅器 (日本光電 AB-621G) にて増幅した R-R 間隔から計測した。血圧

はフィナプレス (Ohmeda, Finapres 2300) により、右中指から記録し、右室と同等の高さに粘着テープで固定した。被験者にメトロノームを聞かせ、呼吸を 0.25 Hz (2 秒吸期、2 秒呼期) に保つ統制呼吸を行ってもらうとともに、呼吸を鼻腔部に固定したサ

ーミスターにてモニターした。胸腔内液体量を推定するために、インピーダンスプレシスモグラフィ (日本光電製 AI-601G) にて頸部と胸部 (剣状突起の高さ) の間にアルミ箔テープを貼付することにより、胸部インピーダンス ( $Z_0$ ) を測定した。全ての記録はデジタルデータレコーダー (ソニープレジジョンテクノロジー PC-216A) に収録した。同時にこれらの記録は、スリプリングを通じて制御室においてモニターし、ペンレコーダーに描出した。

### B-3-5 解析

全てのデータは 200Hz (16 ビット) のサンプリングレートでデジタル化 (National Instruments 社製 Lab View) し、コンピューターのハードディスクに収録した (アップル社製、パワーマック 7200)。平均血圧は、(収縮期圧 + 拡張期圧  $\times 2$ )  $\div 3$  により各拍毎に、瞬時心拍数は、R-R 間隔から  $60 / (\text{R-R 間隔, 秒})$  の式により算出した。加速度モードに入る 1 分前における平均血圧、心拍数、胸腔内インピーダンスを 1 分間測定し、その平均を対照値とした。

コンピューターにより、心電図 R 波からの筋交感神経活動積分波形のバースト頂点を検出し、一拍毎に血圧波から収縮期圧と拡張期圧を測定した。各拍の筋交感神経活動積分波形と基線の囲む面積を各拍における筋交感神経総活動量とした。これら各拍における筋交感神経活動総活動量を三次元スプライン補間し、時系列データとして 1 秒毎の値を補正した。対照データ記録区間における筋交感神経総活動量の値を 100% として、変化率により表した (図

3)。

加速度の変化に応じた各循環器パラメーターの計測は、5回の往復測定を各1回のサイクルとして測定した。5回の往復測定時における総区間実施時（それぞれ83.5、66.5、58.0秒）における平均心拍数、平均血圧、平均胸部インピーダンスを合計した。ここで筋交感神経総活動量の計算式を次のように定義する。すなわち、 $MSNA\% = (\text{加速負荷時における積分バースト面積} \div \text{総区間の秒数}) \div (\text{対照時における筋交感神経総活動量} \div 60) \times 100$ とした。総区間における1分間あたりの筋交感神経活動バースト数も数え、burst rateとして表した。

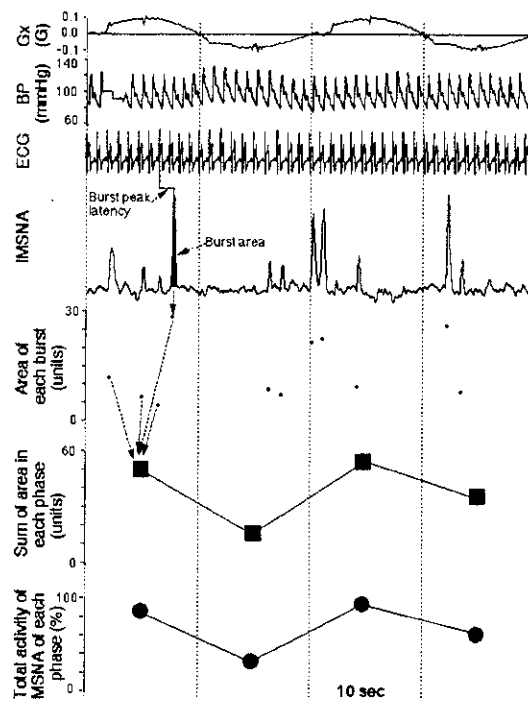


図3. 筋交感神経活動の定量化方法

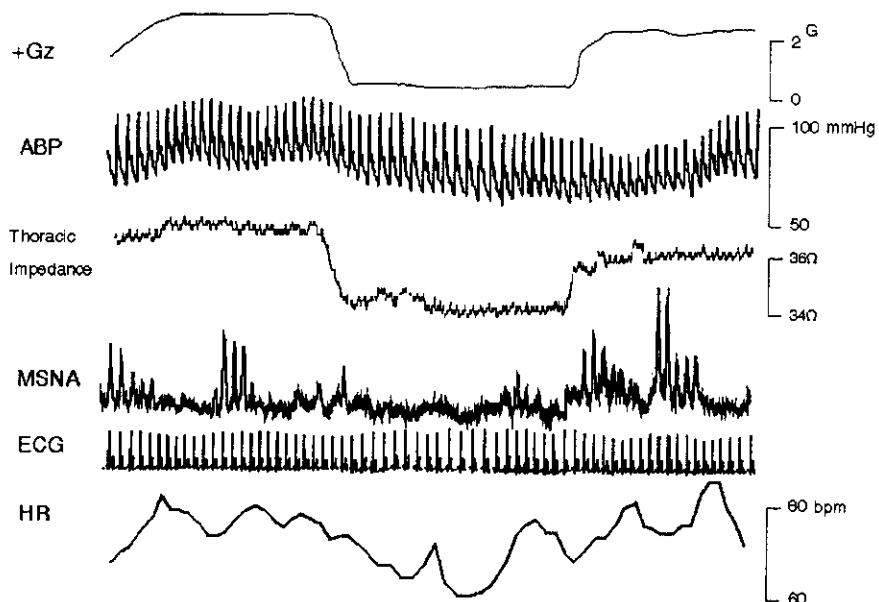


図4. 重力プロフィール、血圧、胸部インピーダンス、筋交感神経活動の積分波形、心電図、瞬時心拍数

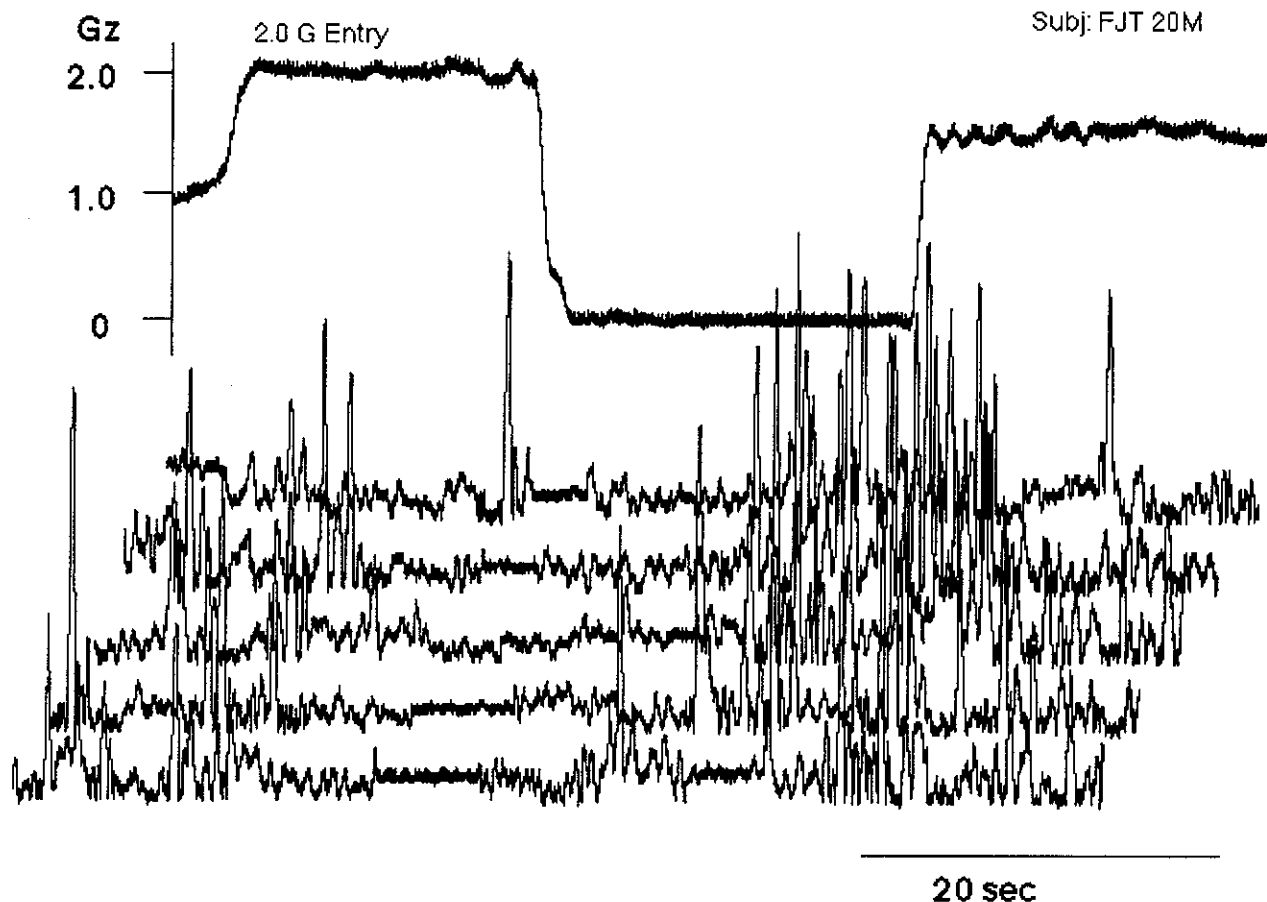


図8. 6名の被験者における筋交感神経活動の加速度負荷中の抑制

往復の加速度を5回の総区間における往復測定時に筋交感神経総活動量を、積分波形の面積から+、-方向としてそれぞれ別に計算した。余弦走行様式時における加速度負荷の各相における筋交感神経総活動量を以下の様に定義した。すなわち、 $MSNA\% = (\text{ある相の積分バースト面積} \div \text{その相の長さ(秒)}) \div (\text{対照時における筋交感神経総活動量} \div 60) \times 100$ とした。5回の総区間における各相の、平均心拍数、平均血圧、平均胸部インピーダンスの対照時基礎活動に対する相対的変化をそれぞれ計算した。加速度の方向性反応を測定するため、筋交感神経総活動量、平均心拍数の相対的変化、平均血圧の+方向、-方向のそれぞれの平均も計算した得られた値は全て平均±標準偏差にて表し、一元配置分散分析(one-way ANOVA)を加速度負荷中途加速度負荷後の変化を評価するために適用した。有意差水準は0.05とした。

### C. 研究結果

#### C-1 自然呼吸下におけるパラボリックフライト

これらの点をふまえて、実際のパラボリックフライトを施行した。自然呼吸下におけるパラボリックフライトでは、91回にわたるパラボラが施行され、筋交感神経活動は、6名の被験者において19回のパラボラで、胸部インピーダンスは、6名の被験者で

46回のパラボラで、血圧と心拍数は、13名の被験者で91回のパラボラで得られた。

#### C-1-1 微小重力下における筋交感神経活動の変化

図4に、上から重力変化、血圧波、胸部インピーダンス、筋交感神経活動のニューログラム、心電図、心拍数を記録し得た24歳の男性の記録を示す。

2Gから微小重力( $\mu G$ )への変化とともに、胸部インピーダンスは減少(胸腔内血液量は増加)し、血圧の下降、軽度の筋交感神経活動の賦活化、そして軽度の心拍数の上昇が観察された。

図5は、パラボリックフライト中の筋交感神経活動の全波整流積分波をアレイ表示したものである。過重力に伴い筋交感神経活動の賦活化が観察されるが、続いて抑制がみられ、パラボラ突入時にも抑制されるが、20秒間の $\mu G$ 後半にやや賦活化がみられた。

筋交感神経活動は、重力が1G→2G→ $\mu G$ →1.5G→1Gと変化するのに応じて、それぞれコントロール状態→賦活化→抑制→賦活化→軽度の抑制と変化した。このパラボリックフライトにより生ずる過・微小重力状態における筋交感神経活動の変化は、図5に示すアレイ表示により確定された。筋交感神経活動は、過重力(2G)状態の前半で賦活化されるが、すぐにコントロールレベルに戻った。その後、 $\mu G$ に突入し、抑制の後に徐々に軽度の賦活化が観察さ