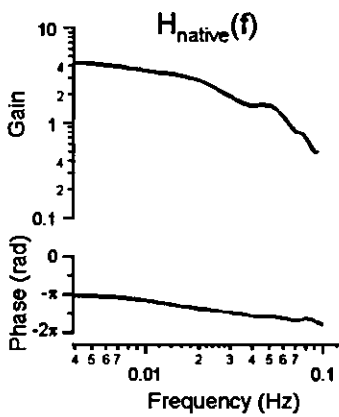


を定量的に表している (図C-1-B左)。すなわち、動脈圧低下の最大値は、約 30mmHg で、その後速やかに動脈圧は回復し、定常状態での動脈圧の低下は約 20mmHg に抑制されている。

健常者 7 名と動脈圧反射失調患者 5 名 (シャイ・ドレーガー症候群 3 名、純粹型自律神経失調症 2 名) から得られた動脈圧変動のデータから、図B-1 の枠組みにしたがって、ヒト動脈圧反射の開ループ伝達関数 $H_{\text{native}}(f)$ が図C-2のごとく推定された。

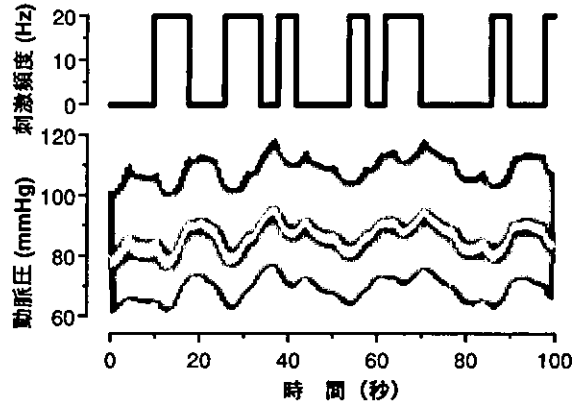


図C-2.ヒト動脈圧反射の開ループ伝達関数

開ループ伝達関数の定常ゲインは約 4 であった。入力周波数の増大とともにゲインが減少し、位相が徐々に遅れることが判明した。遮断周波数は 0.02Hz 付近であった。

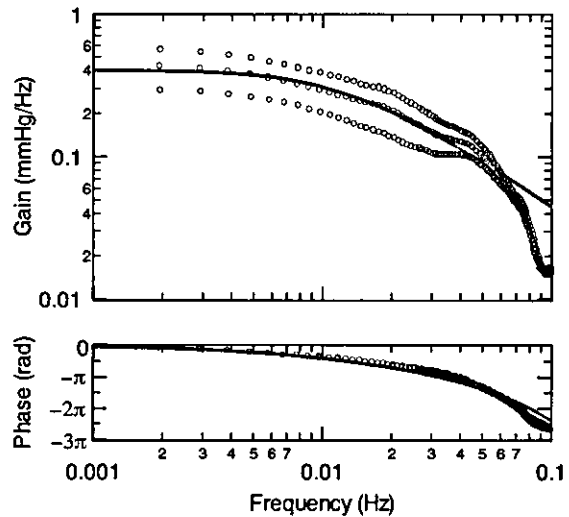
C-2.ヒトの交感神経刺激法の開発

下部胸髄の不規則刺激に対する動脈圧応答の記録を 20 例の患者から得ることができた。図C-3 に示すように、刺激に反応して、動脈圧は上昇した。



図C-3.脊髄交感神経の不規則な刺激に対する動脈圧応答

上記のようなデータから刺激頻度の変化を入力、動脈圧の変動を出力とした伝達関数を求めたところ、図C-4のような結果が得られた。



図C-4.ランダムな脊髄交感神経刺激に対する動脈圧の応答特性 (○印でプロットしたデータは平均±標準偏差である。赤実線は曲線近似の結果を示している。)

平均的な伝達関数 $H_2(f)$ を下記の二次の低域通過フィルターへの曲線近似法を用いて解析した。

$$H_2(f) = \frac{a}{1 + 2\zeta \left(\frac{f}{f_N} j \right) + \left(\frac{f}{f_N} j \right)^2} \exp(-2\pi f j L)$$

なお、 a は定常ゲイン、 ζ は減衰係数、 f_N は固有周波数、 L はラグ時間である。その結果、そ

それぞれ、0.4、2.6、0.06 Hz、9 秒という結果が得られた。

C-3. 血圧制御サーボコントローラ的设计

C-2 で得られた近似 $H_2(s)$ を用いて、ステップ状の血圧低下 (-20 mmHg) に対する血圧サーボシステムの振る舞いを比例補償係数 $K_p=0, 1, 2$ 、積分補償係数 $K_i=0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.2$ の組み合わせでシミュレーションした。 K_p と K_i の両者が 0 の場合には、外乱の影響は全く圧縮されない (図 C-5-1、2、3 の黒色実線)。

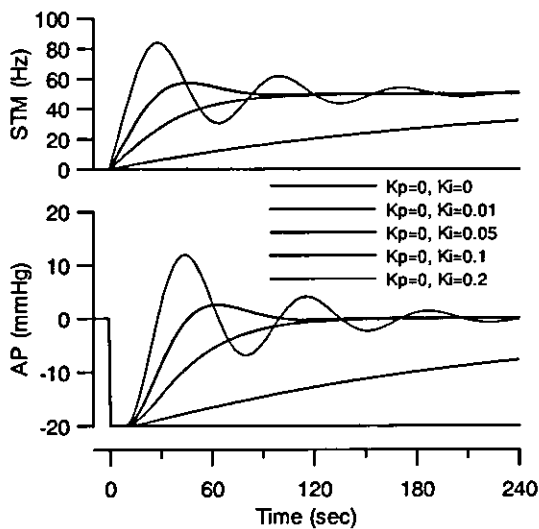


図 C-5-1. $K_p=0$ の場合

$K_p=0$ の場合、全体的に、システムの応答が緩徐である。 K_i の増加にしたがい、立上がり時間 (rise time, T_r) および整定時間 (settling time, T_s) の短縮がみられるが、 K_i が 0.05 を越えると不足減衰応答 (underdamped response) がみられるようになり、システムが不安定になってくる。

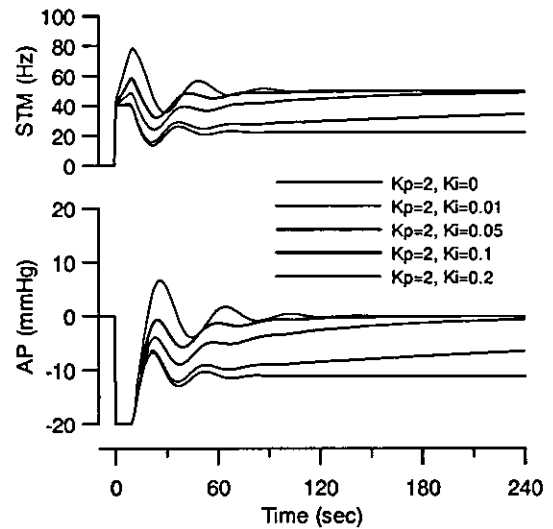


図 C-5-2. $K_p=2$ の場合

$K_p=2$ の場合、 T_r は短く応答は迅速であるが、 K_i の値に関わらず、システムは不安定である。

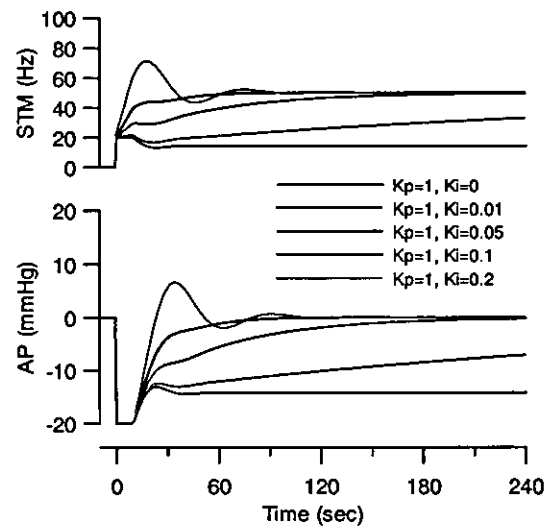
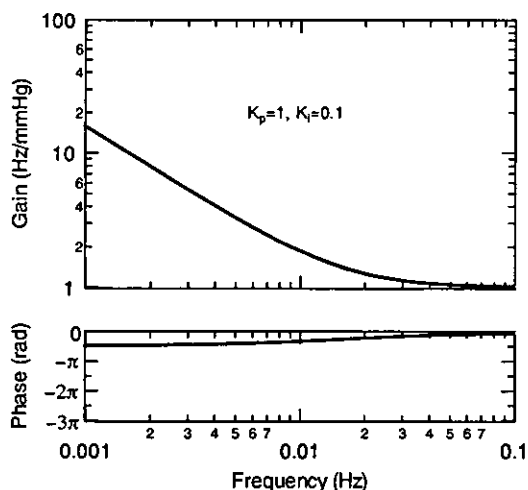


図 C-5-3. $K_p=1$ の場合

$K_p=1$ の場合、システムの応答は、 $K_p=0$ に比べ迅速で、 K_i が 0.1 になるまでほとんど振動はみられない。 $K_i=0.1$ の時、 T_r は約 50 秒で、 T_s は 60 秒以内であった。システムの迅速な応答と安定性の両者を満たすものとして、この付近の条件が適していると考えられる。この場合の $H_1(s)$ をボード線図で示すと、図 C-6 のようになる。



図C-6.比例・積分補償型のサーボコントローラの応答特性

D. 考察

D-1. ヒト動脈圧反射の機能ダイナミクスを同定する方法の開発

動脈圧反射のような生体内のフィードバックシステムの機能ダイナミクスを同定する方法として、開ループ解析法が有用である。研究分担者らは、この手法を用いて、ラットの動脈圧反射の機能ダイナミクスを報告してきたが、フィードバックループを開くために、圧受容器領域を体循環から分離独立させるための外科的処置が必要であった。当然のことながら、この手法をヒトに適用することはできない。

そこで、ヒトに適用可能な方法として、図B-1に示すような手法を提案し、今回の研究でその手法の妥当性を評価した。図C-2に示されたヒト開ループ伝達関数は、図A-5右に示されたラットのものと同定するには類似していたが、ラットに比べ、ヒトでは、まず定常ゲインが高く、遮断周波数が低かった。定常ゲインの違いは、おそらく、起立にともなう動脈圧低下、すなわち外乱の影響がヒトではより大きくなるため、その影響を抑制するために発達し

た機能であろう。

動脈圧反射機能を再建するためのバイオニック装置を開発するためには、まず、正常な機能ダイナミクスを定量的に同定しなければならない。今回の研究により、ヒト動脈圧反射の機能を記述する伝達関数が世界で初めて同定され、バイオニック装置の臨床開発の第一歩につながることを期待される。

D-2. ヒトの交感神経刺激法の開発

ヒト交感神経の刺激、たとえば、寒冷昇圧試験により動脈圧が上昇することは知られていることである。しかし、動脈圧のコントロールを目的として交感神経を刺激する場合には、交感神経刺激に対する動脈圧の反応にみられる過渡応答がわかっていなければならない。また、図A-7に示された戦略にそって、今後ヒトの血管運動中枢のロジックを同定し、バイオニック装置にその動作原理を移植するためにも不可欠なデータである。

また、交感神経刺激により、十分な昇圧効果を得られることも重要である。今回の研究では、下部胸髄について検討した。その理由は、動物実験データから、大内臓神経の支配領域を刺激することがもっとも大きな昇圧効果を生むことが期待されたからであるが、今後、刺激部位と昇圧効果についてより詳細な検討を行い、より迅速で効果的な刺激部位の同定を行う予定である。

D-3. 血圧制御サーボコントローラ的设计

血圧制御中枢の動作原理を比例・積分補償型のサーボコントローラ的设计理論にもとづいて、コンピュータシミュレーションし、適当な比例補償係数と積分補償係数を求めること

ができた。今後は、この血圧サーボシステムを応用した血圧の自動制御を試みたい。

E. 結論

- ①ヒトの動脈圧反射の機能ダイナミクスを開ループ伝達関数として表現することに成功した。これにより、バイオニック動脈圧反射が再建すべき機能を定量的に把握することができた。
- ②ヒトの交感神経の電気刺激法として硬膜外カテーテル電極を用いた手法が有用であることが判明した。
- ③ヒトの血圧をサーボ制御するためのシステムの設計に成功した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. 真鍋涉, 横山武志, 山下幸一, 北岡智子, 真鍋雅信, 山崎文靖, 西山友貴. 腹臥位での手術中に冠動脈攣縮から心室頻拍へ移行した 1 症例. *麻酔*, 53: 1065-1068, 2004
2. 横山武志, 真鍋涉, 山下幸一, 真鍋雅信, 山崎文靖, 西山友貴. 病的肥満を伴うレノックス症候群患者の麻酔経験. *臨床麻酔*, 28: 1811-1814, 2004
3. 佐藤恭子, 山崎文靖, 古野貴志, 佐藤隆幸, 杉浦哲朗, 土居義典. 高血圧治療における塩酸ベニジピンと AII 受容体拮抗薬併用療法の検討. *新薬と臨床*, 53: 13-23, 2004.
4. Kudo Y, Yamasaki F, Kataoka H, Doi Y, Sugiura T. Effect of serum albumin on

QRS wave amplitude in patients free of heart disease. *Am J Cardiol*, 95: 789-791, 2005.

5. Yamasaki F, Furuno T, Sato K, Zhang D, Nishinaga M, Sato T, Doi Y, Sugiura T. Association between arterial stiffness and platelet activation. *J Hum Hypertens*, in press, 2005
6. Zhang D, Ando M, Yamasaki F, Sato T. Neural reflex hypotension induced by very small dose of hypertonic NaCl solution in anesthetized rats. *Jpn J Physiol*, in press, 2005
7. Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Zhang D, Yamasaki F, Muramoto K, Sato T. Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein. *Circulation*, in press, 2005
8. 杉本健樹, 小林道也, 岡林雄大, 甫喜本兼弘, 西森秀明, 山崎文靖, 森本利明, 高橋保, 笹栗志朗, 荒木京二郎. Cisplatin の心嚢内注入が奏効した乳癌心嚢転移の 1 例. *癌と化学療法*, in press, 2005

G-2. 学会発表

1. Yamasaki F, Sato K, Ando M, Doi Y, Sugiura T, Sato T. New quantitative assessment of orthostatic hypotension: A white-noise approach with random head-up tilting. *Am J Hypertens*, 17: 13A, 2004. American Society of Hypertension, New York, USA, 2004.05
2. Yamasaki F, Sato K, Ando M, Doi Y, Sugiura T, Sato T. Different roles of vagal and sympathetic systems in heart rate control for stabilizing arterial

- pressure against orthostatic stress in humans. *Am J Hypertens*, 17: 14A, 2004. American Society of Hypertension, New York, USA, 2004.05
3. 佐藤隆幸, 安藤元紀, 李 梅花, 鄭 燦, 砂川賢二, 山崎文靖. 神経インターフェイス技法を用いた心不全治療と術中血圧制御. *循環制御*, 25(Suppl): 36-37, 2004. 第25回日本循環制御医学会総会, 函館, 2004.06
 4. 安藤元紀, 柿沼由彦, カタレ ラジェシュ, 山崎文靖, 佐藤隆幸. 迷走神経刺激は急性心筋虚血によるキャップ結合タンパク質コネキシン 43 のリン酸化タイプの減少を防ぐ. *循環制御*, 25(Suppl): 98, 2004. 第25回日本循環制御医学会総会, 函館, 2004.06
 5. 佐藤恭子, 北岡裕章, 土居義典, 山崎文靖, 杉浦哲朗, 安藤元紀, 佐藤隆幸. 心不全における血流再分布の調節異常: 軽運動負荷による皮膚温と中心温からの評価. 第5回 Neurocardiology Workshop, 東京都, 2004.07
 6. 佐藤恭子, 山崎文靖, 高田淳, 北岡裕章, 佐藤隆幸, 杉浦哲朗, 土居義典. 慢性透析患者における血液透析中の血圧変動評価: 心拍変動を用いた検討. 第21回日本心電学会学術集会, 京都, 2004.09
 7. Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Yamasaki F, Shishido T, Zheng C, Li M, Sato T. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein from dephosphorylation and degradation. *Circulation*, 110 (Suppl III): 296-297, 2004. American Heart Association, New Orleans, USA, 2004.11
 8. 佐藤恭子, 山崎文靖, 高田淳, 杉浦哲朗, 佐藤隆幸, 湯浅健司, 土居義典. 慢性透析患者における血液透析中の血圧変動評価: 心拍変動を用いた検討. 第41回日本臨床生理学会総会, 宇都宮市, 2004.11
 9. Sato K, Yamasaki F, Ando M, Kitaoka H, Sugiura T, Sato T, Doi Y. Opposite response of core temperature and blunted response of forearm skin temperature to bicycle ergometer exercise in chronic heart failure. *American College of Cardiology*, Orland, USA, 2005.03
 10. Sato K, Yamasaki F, Ando M, Kitaoka H, Takata J, Sugiura T, Sato T, Doi Y. Opposite response of core temperature and blunted response of forearm skin temperature to bicycle ergometer exercise in chronic heart failure. *Jpn Circ J*, 69(Suppl I): 186, 2005. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03
 11. Yamasaki F, Sato K, Ando M, Doi Y, Sugiura T, Sato T. Noninvasive approach for manipulating arterial pressure(AP) using abdominal air shock pants. *Jpn Circ J*, 69(Suppl I): 264, 2005. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03
 12. Sato K, Yamasaki F, Furuno T, Sato T, Sugiura T, Doi Y. Prognostic value of nonlinear heart rate dynamics in chronic atrial fibrillation patients. *Jpn Circ J*, 69(Suppl I): 376, 2005. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03
 13. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Yamasaki F, Sato T. Vagal nerve stimulation activates TNF α and protects heart against acute ischemic injury. *Jpn Circ J*, 69(Suppl I): 392, 2005. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03

14. Kakinuma Y, Ando M, Kuwabara M, Katare RG, Yamasaki F, Sato T. Acetylcholine from vagal nerve stimulation protects cardiomyocytes against acute ischemia and hypoxia by additive induction of hypoxia inducible factor-1 α through nonhypoxic pathway. Jpn Circ J, 69(Suppl I): 437, 2005. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03
15. Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Sato T. A HIF-1 α -regulated gene, a factor involved in anti-apoptosis and cardioprotection against hypoxia through depression of cardiac energy metabolism. Jpn Circ J, 69(Suppl I): 562, 2005. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03
16. Kuwabara M, Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Doi Y, Sato T. Granulocyte colony-stimulating factor activates cell survival signaling cascade to protect cardiomyocyte from cell death. Jpn Circ J, 69(Suppl I): 591, 2005. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03

H.知的所有権の取得状況

1. 発明人：小椋敏彦, 佐藤隆幸, 山崎文靖,
発明の名称：生体圧迫装置および血圧測定装置, 出願番号：特願 2004-171876
2. 発明人：小椋敏彦, 佐藤隆幸, 山崎文靖,
発明の名称：自動血圧制御装置, 出願番号：特願 2004-171875

重度の起立性低血圧による寝たきりを防止するバイオニック血圧制御装置の要素技術
の開発及びその臨床応用

臨床応用可能なヒト圧反射機能評価法の開発

分担研究者 佐藤 隆幸（高知大学医学部 教授）

研究要旨：

- ① バイオニック動脈圧反射装置の設計には再建すべき正常な動脈圧反射の機能を定量的に把握すること不可欠である。
- ② 血漿ノルエピネフリン値を交感神経活動の指標とした手法で、ヒトの交感神経性動脈圧反射の平衡線図解析に成功した。
- ③ ヒト動脈圧反射の制御部における設定値は、110～120 mmHg であると推定された。

A.研究目的

A-1.背景

老年医学の進歩とともに、加齢にともなう動脈圧反射障害が起立性低血圧を引き起こし、多くの寝たきり老人の一義的な原因であることが報告されるようになってきた。また、中高年を好発年齢とする進行性の神経変性疾患、例えば、シャイ・ドレーガー症候群・多系統萎縮症、あるいは、外傷による高位脊髄損傷などでは、生命維持に極めて重要な血管運動中枢が侵されたり、交感神経遠心路障害により、圧反射機能が廃絶するため、重度の起立性低血圧や起立性失神をおこすようになる（図A-1）。そして最期には、寝たきり状態となり（全面介助率 45%、厚生労働省の平成9年度療養生活実態調査による）、生活の質が著しく障害される。さらに、嚥下性肺炎や尿路

感染症を繰り返し（入院率 60%）、死にいたることが多い。残念なことに、現在のところ治療の手だては全くない。

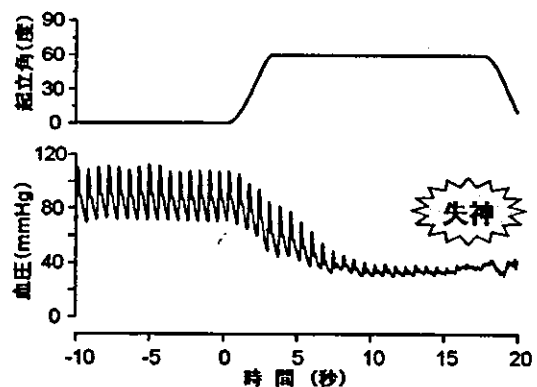


図 A-1.動脈圧反射失調による起立性低血圧

A-2.起立性低血圧の病態生理

血圧は、臥位であれば上肢と下肢でほぼ等しいが、立位をとると重力の影響を受け、心臓への静脈還流量が減少するため、上半身、

とくに心臓より上部の血圧は低下する。立位時に症状がないためには脳への適度な血流が必要であり、生理学的範囲内の血圧低下であれば脳血管の自動調節により脳血流はある程度保たれるが、過度に血圧が低下する場合はめまいや失神などの症状を引き起こす。この血圧低下を速やかに圧縮代償し安定化させることが動脈圧反射の働きである。

人が起立すると循環血液量の分布は大きな偏りを生じる。重力により 500-700ml の血液が胸腔内から下方の下肢や腹部内臓系などに移動し、心臓への還流血量は約 30%減少するため心拍出量は減少する。このため心房レベル以上の血圧は低下する。この短時間に生ずる循環動態の急激な変化に対して、圧受容器反射と循環血漿量を維持維持するシステムがその変化を打ち消すように働く。なかでも圧受容器反射はもっとも重要な働きをしている。

圧受容は、頸動脈洞や大動脈弓部および心肺の圧受容器、中枢、その遠心路である交感神経、交感神経の効果器としての末梢血管や心臓からなり、一連のループと考えられる。圧受容器反射系には高圧系と低圧系があり、高圧系の圧受容体は頸動脈洞や大動脈弓部に存在し、動脈圧の変化を直接感知し、低圧系の圧受容体は心房や大静脈に存在し、高圧系が感知できないような低い血圧の変化を感知する。これらの受容器はすべて進展受容器で、血圧による血管壁の進展を感知する。感知された血圧の変化は舌咽神経や迷走神経の調圧神経を介して延髄孤束核に伝えられ、さらに延髄腹外側核(血管運動中枢)、延髄腹外側野吻

側、疑核に伝えられる(求心路)。血管運動中枢では、大脳皮質や視床下部からの情報を統合した上で、交感神経に命令を伝達する。交感神経遠心路は脊髄中間質外側核で交感神経節前線維となり交感神経節に向かう。節後線維は血圧調節に重要な役割を果たしている細動脈(抵抗血管)や静脈を支配する。

一方、立位の状態を持続すると液性因子により循環血漿容量を増加し血圧を上昇させる系が賦活される。レニン-アンギオテンシン系が作動し、バソプレッシンは分泌され、心房利尿ペプチドは減少する。健常者では圧受容器反射ほど重要ではないが、自律神経失調患者では相対的に役割が増大する。

健常者ではこの2つの機構により血圧低下は軽度であるが、そのどちらかに異常を生じた場合、起立時に高度の血圧低下をきたし臨床症状を呈するが、高圧系、すなわち動脈圧反射の障害による起立性低血圧がより臨床的には重要である。

A-3.起立性低血圧の従来の治療法

起立性低血圧に対する治療法としてこれまで薬物療法と心臓ペースメーカーによる頻拍ペーシングが試されてきたがいずれも無効であった。血管収縮剤やミネラルコルチコイドによる薬物療法の場合、仮に、起立時の低血圧を防止することに成功しても、臥位時の重症高血圧をまねき、脳出血を引き起こすことさえあった。また頻拍ペーシングは、動脈圧調節の前負荷(中心静脈圧)依存性を増強し、むしろ起立性低血圧を悪化させた。このようなことから、ヒトの体位変換時の血圧調節に

絶対的に重要な圧反射機能を再建することこそが治療の唯一の方法であると認識されるようになった。

A-4. 分担研究課題の目的

分担研究者らは、制御工学、システム工学の手法を応用し、バイオニック装置による機能再建のためのモデルとなる正常な圧反射機能を評価する枠組みとして下記に示すような平衡線図解析法を開発し、動物実験においてその妥当性を証明してきた。

本分担研究では、ヒトに適応可能な平衡線図解析法を開発する。

A-5. これまでの動物実験における実績

A-5-1. 動脈圧反射における動作点決定機構の解明 (ラット)

バイオニック圧反射装置で動脈圧を制御する場合に、制御の目標になる動脈圧を設定する必要がある。しかしながら、従来の圧反射の生理学には合理的に設定値および解析的に動作点を定める枠組みが無かった。そこで本研究代表者は圧受容器反射を介した交感神経による動脈圧調節をシステム工学的に解析する枠組みを提案しその有用性を実験的に確認した。

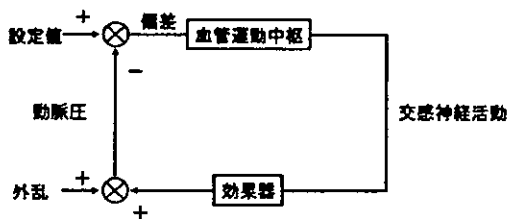


図 A-2. 動脈圧反射のブロック線図

圧反射は受容器圧を神経活動に変換する

動脈圧→交感神経関係からなるフィードバック制御部（血管運動中枢）と交感神経→動脈圧関係からなる制御対象部（効果器）に分けられる（図A-3）。原理的にはこの二つの特性曲線の平衡点が動作点、また、制御部の特性曲線において、交感神経活動がゼロとなる動脈圧が設定値になることが期待される。この枠組みの合理性を検証するために、ラットの頸動脈洞にサーボポンプで圧を加え（図A-3）頸動脈洞圧、交感神経活動、体循環動脈圧を測定した。

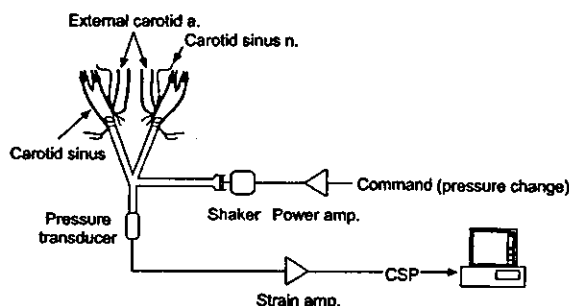


図 A-3. 頸動脈洞圧を任意に制御する実験系

ついで、頸動脈洞圧→交感神経活動関係および交感神経活動→動脈圧関係から求められた二つの特性曲線を一つの平衡線図として解析し、その平衡点から圧反射閉ループ状態での動作点を推定した（図A-4）。多数例による検討から、本法による動作点の推定値と実測値がよく一致することが証明された。

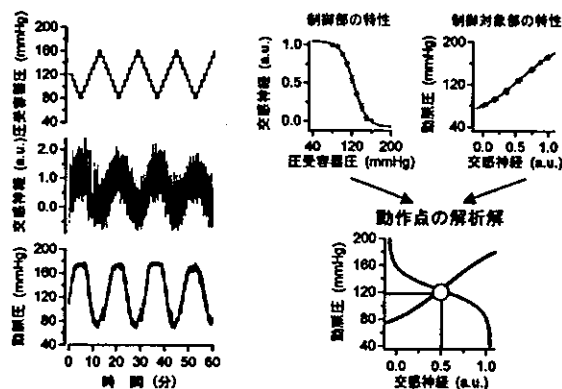


図 A-4. 動脈圧反射の平衡線図解析

さらに、出血下で、二つの特性曲線を求め(図A-5)、解析的に求めた平衡点から推定される動作点が実測とよく一致することが確認された。

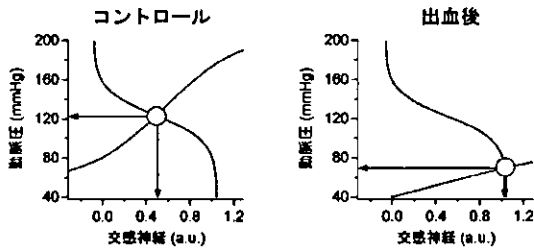


図 A-5.出血による動作点の移動

以上のような結果から、動脈圧反射における設定値は、図A-6における P_{set} として推定することが可能である。すなわち、設定値は、交感神経活動がゼロとなる圧と考えられる。

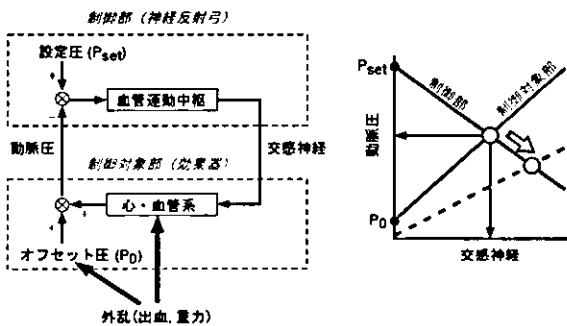


図 A-6.平衡線図解析法による動脈圧反射における設定値の推定法および外乱の影響の評価法

この方法を応用して、ヒトバイオニック動脈圧反射システムにおける設定値を設計することが可能となると結論付けられる。

B.研究方法

B-1.ヒト動脈圧反射の平衡線図解析法の理論的背景

機能再建にあたっては、まず、正常機能を定量し、ついで、それを手本として機能を模

倣する装置を開発しなければならない。研究対象となる動脈圧反射の機能は、起立などの外乱による動脈圧変動を抑制し、安定化させるフィードバックシステムである。それゆえ、圧反射の機能評価には設定値や動作点決定機構を定量的・解析的に理解する枠組みが必須である。理論的には、平衡線図解析法が有用であるが、A-3 に示したような圧受容器領域をアイソレーションし、任意の圧入力を加える方法は、ヒトには適応不可能である。

ヒト圧反射の機能評価法に求められる条件として、次のような2点を考慮しなければならない。

- ①非(低)侵襲的測定法
- ②定量的評価

これらの条件を満たす方法として、以下のようなシステム生理学的手法が有効である。そこで、図B-1に示すように自律神経節遮断薬を用いた方法を考案した。

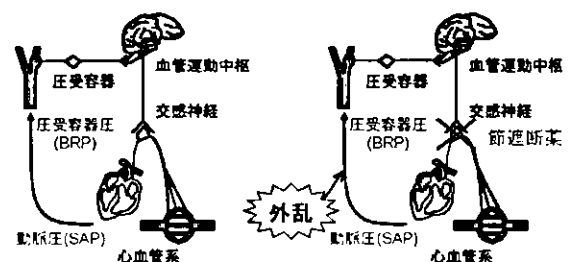


図 B-1.自律神経節遮断薬による圧反射ループのオープン化

動脈圧反射にかかわる遠心性自律神経としては交感神経系が重要である。したがって、圧反射の制御部は、圧受容器で検知される動脈圧と交感神経活動との関係でその特性が決定される。一方、制御対象部は、交感神経活動と動脈圧との関係でその特性が記述される。外乱圧縮率を解析的に求めるためには、何ら

かの方法により、各要素の特性と動作点を求める方法が有用である (*Sato et al. Am J Physiol, 1999*)。制御部の特性はさらに、設定圧（交感神経活動がゼロとなる圧を制御部の設定値とみなすことができる）とゲイン（入力変化に対する出力変化の比）により特徴づけられる。一方、制御対象部の特性は、オフセット圧（交感神経活動がゼロのときの体循環動脈圧）とゲインにより特徴づけられる。これら二つの特性曲線を一つの図に重ね合わせたものが平衡線図（図 B-2）である。システムの開ループゲインは、それぞれの特性曲線のゲインの積、動作点は、二つの特性曲線の交差する点である。制御部のゲインを G、制御対象部のゲインを H、とすると外乱圧縮率は $GH/(1+GH)$ となる。

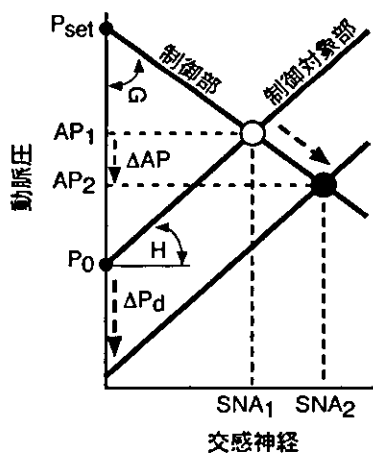


図 B-2. ヒト動脈圧反射の平衡線図解析法

外乱として、臥位から立位に体位変換した場合を考える。静脈還流の現象に伴い、制御対象部の特性曲線が平衡線図上、下方移動（○から●）したとする（図 B-2）。外乱が加わる前後での動脈圧の変化を ΔAP 、外乱の影響を ΔP_d とする。外乱前後の動脈圧レベルをそれぞれ、 AP_1 と AP_2 、交感神経レベルを SNA_1

と SNA_2 とする。図 B-2 より、

$$SNA_1 = (P_{set} - AP_1) \times G$$

$$AP_1 = SNA_1 \times H + P_0$$

$$SNA_2 = (P_{set} - AP_2) \times G$$

$$AP_2 = SNA_2 \times H + P_0 + \Delta P_d$$

となる。したがって、外乱の加わる前後での動脈圧の変化は、

$$\begin{aligned} \Delta AP &= AP_1 - AP_2 \\ &= \Delta P_d / (1 + GH) \end{aligned}$$

となる。一方、自律神経節遮断薬を投与後、圧反射が動作していない場合には、動脈圧の変化は ΔP_d となる。

したがって、圧反射により外乱の影響が $1/(1+GH)$ 倍に圧縮されると考えられる。

以上のような、解析的に外乱圧縮率を求める方法は、同時に、外乱圧縮率に異常が認められた場合に、その原因が制御部にあるのか、制御対象部にあるのかを明らかにしてくれるという重要な利点がある。

B-2. 対象および倫理面への配慮

高知大学医学部倫理委員会に承認された手続きにしたがって、インフォームドコンセントが得られた健常ボランティアを対象とした。

本研究で用いられるすべての薬物および対象となる健常ボランティアや患者に適用されるすべての医療機器はすでに薬事法上承認されているものであり、通常の診療行為以上の危険性はない。また、バイオニック動脈圧反射装置の臨床開発に関する臨床研究の実施計画は、平成 14 年 10 月 23 日に高知大学医学部倫理委員会に承認されている。

B-3.計測

B-3-1.非侵襲的連続的動脈圧測定法（トノメトリー）による動脈圧の測定

経皮的に橈骨動脈の拍動を触れる位置にトノメトリーセンサーを装着した。動脈圧測定のためのいわゆる基準点の位置は、鎖骨レベルとした。

B-3-2.血漿ノルエピネフリン濃度（PNE）

交感神経活動の指標となる PNE の測定のため、肘静脈に留置針を固定し、測定時点ごとに 5mL の採血を行った。採血後直ちに血漿を遠心分離し、 -80°C で凍結保存した。後日、高速液体クロマトグラフィー法を用いて、電気化学的に PNE を測定した。

B-4.プロトコール

起立角度が任意に制御できる電動傾斜ベッドに対象者を臥位で固定した。

以下の時点（図 B-3 の①から⑥に相当）で動脈圧の測定と PNE 測定のための採血を行った。まず、副交感神経のはたらきを遮断するため、硫酸アトロピン 0.04mg/kg を静脈内投与後、①～③の計測を行い、その後、自律神経節遮断薬として、トリメタファン (TMP, $0.1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) を静脈内に持続投与しながら④～⑥の測定を行った。なお測定の間隔は 20 分とした。

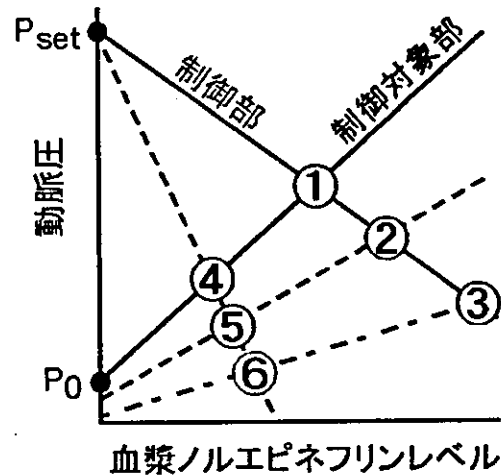


図 B-3.血漿ノルエピネフリンレベルを交感神経活動の指標とした動脈圧反射の平衡線図解析法

自律神経遮断薬投与前（硫酸アトロピン投与後）

- ①安静時 (supine: SUP)
- ②傾斜角プラス 15 度 (head-up tilt: HUT₁₅)
- ③傾斜角プラス 60 度 (HUT₆₀)

自律神経遮断薬 (TMP) 投与後

- ④傾斜角ゼロ度 (TMP-SUP)
- ②傾斜角プラス 15 度 (TMP-HUT₁₅)
- ③傾斜角プラス 60 度 (TMP-HUT₆₀)

B-5. 解析法

体位変換などにより制御対象部の機能特性曲線に対して外乱が加わった場合を想定する。HUT は図 B-3 における制御対象部曲線を左上方に偏位させることが予想される。したがって、平衡点は HUT の角度の増加とともに①から②へ、②から③へと移動すると考えられる。したがって、①②③を通る回帰曲線から正常な制御部の機能特性を推定すること

が可能となる。

一方、安静時に自律神経節遮断薬を投与すると、交感神経末端からの PNE の放出が減少するとともに、制御部の機能曲線は、 P_{set} を支点として時計方向に回転することが予想される。したがって平衡点は①から④へ移動すると考えられる。ついで、HUT を加えると、平衡点は④から⑤へ、⑤から⑥へと移動すると考えられる。④⑤⑥を通る回帰曲線から自律神経遮断薬投与後の制御部の機能曲線が求められる。安静時、HUT₁₅、および HUT₆₀ 時の制御対象部の機能曲線は、それぞれ①と④、②と⑤、および③と⑥を結ぶ直線から推定される。

C. 研究結果

15 名の健常男性 (19-37 歳) からデータを得た。自律神経節遮断薬投与後の HUT₆₀ は、動脈圧低下による吐気のため、全例での測定ができなかったため、解析から除いた。すなわち、解析に用いた平衡点は、図 B-3 における①から⑤までである。また、⑥を解析から除いたため、神経遮断薬投与後の制御部の機能曲線と HUT₆₀ 時の制御対象部の機能曲線の推定は行えなかった。

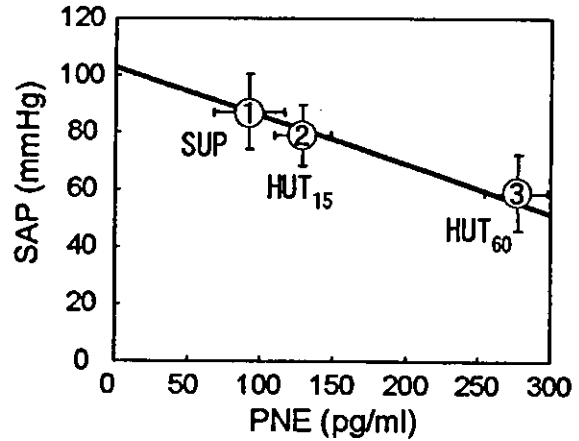


図 C-1. 制御部の機能特性

動脈圧, SAP; 血漿ノルアドレナリン値, PNE; 安静仰臥位, SUP; 傾斜角 15 度, HUT₁₅; 傾斜角 60 度, HUT₆₀

制御部の機能特性の推定結果を図 C-1 に示す。安静仰臥位、傾斜角 15 度、および傾斜角 60 度における動脈圧-血漿ノルアドレナリン値

(SAP-PNE) 関係は右下がりの直線状に並び、

$$SAP = -0.17 \times PNE + 103$$

で表すことが可能であった。したがって、制御部のゲイン G は、 $8.9 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ 、設定値 P_{set} は、 103 mmHg と推定された。

一方、制御対象部の機能特性の推定結果を図 C-2 に示す。SAP-PNE 関係は、仰臥位時には、

$$SAP = 0.61 \times PNE + 34$$

傾斜角 15 度時には、

$$SAP = 0.36 \times PNE + 33$$

したがって、制御対象部のゲイン H は、仰臥位時には、 $0.61 \text{ mmHg} \cdot \text{pg}^{-1} \cdot \text{ml}$

傾斜角 15 度時には、 $0.36 \text{ mmHg} \cdot \text{pg}^{-1} \cdot \text{ml}$ と推定された。

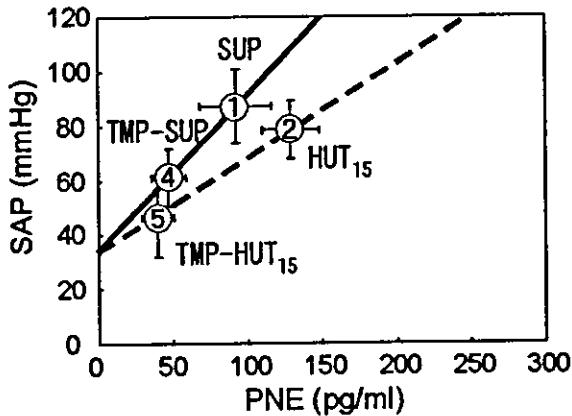


図 C-2.制御対象部の機能特性

動脈圧, SAP; 血漿ノルエピネフリン値, PNE; 安静仰臥位, SUP; 節遮断後仰臥位, TMP-SUP; 傾斜角 15 度, HUT₁₅; 節遮断後傾斜角 15 度, TMP-HUT₁₅

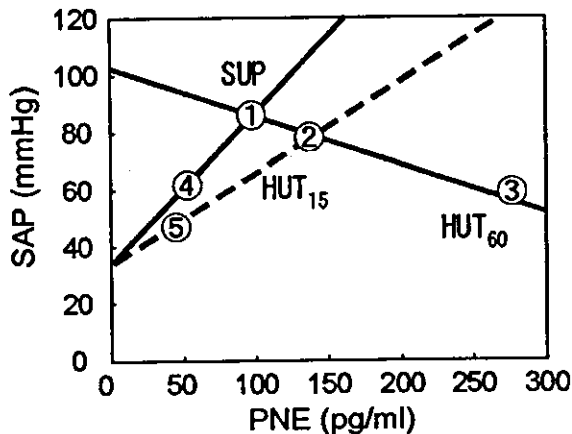


図 C-3.ヒト動脈圧反射の平衡線図

動脈圧, SAP; 血漿ノルエピネフリン値, PNE; 安静仰臥位, SUP; 傾斜角 15 度, HUT₁₅; 傾斜角 60 度, HUT₆₀

図 C-1 と図 C-2 から、図 C-3 のような平衡線図が得られた。仰臥位での動作点付近における動脈圧反射の開ループゲインは 5.4 と推定された。

D.考察

起立性低血圧の主たる原因である動脈圧反射失調を定量的に理解し、機能再建をはかるためには、正常なヒト動脈圧反射機能を定量的・解析的に評価する方法の確立が急務で

あった。

われわれは、これまでに、動物実験において、侵襲的ないわゆる開ループ法を用いて、交感神経を遠心路とする動脈圧反射の平衡線図が有用であることを示してきた。とりわけ、動脈圧反射の設定値や制御部と制御対象部のゲインが定量的に求められることは、きわめて重要な点である。これらは、バイオニック装置の設計に必須な点であろう。

そこで、本研究では、臨床に応用可能な非侵襲的な手法で交感神経性動脈圧反射の平衡線図解析を行う方法を開発した。外乱の入力に応じて、平衡点が移動したが、それらは理論的にほぼ予想されたものであった。得られた結果から、ヒト交感神経性動脈圧反射の設定値が約 100 mmHg であることがはじめてあきらかにされたことは特筆すべき点であろう。なお、この値は、平均動脈圧であり、その基準点を鎖骨レベルにしているため、心臓レベルを基準点とした場合には、110 ないし 120 mmHg になると思われる。

E.結論

- ①バイオニック動脈圧反射装置の設計には再建すべき正常な動脈圧反射の機能を定量的に把握すること不可欠である。
- ②血漿ノルエピネフリン値を交感神経活動の指標とした手法で、ヒトの交感神経性動脈圧反射の平衡線図解析に成功した。
- ③ヒト動脈圧反射の制御部における設定値は、110~120 mmHg であると推定された。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

G-1.論文

1. Yanagiya Y, Sato T, Kawada T, Inagaki M, Tatewaki T, Zheng C, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic epidural stimulation restores arterial pressure regulation during orthostasis. *J Appl Physiol*, 97: 984-990, 2004
2. Kakinuma Y, Zhang Y, Ando M, Sugiura T, Sato T. Effect of electrical modification of cardiomyocytes on transcriptional activity through 5' AMP-activated protein kinase. *J Cardiovasc Pharmacol*, 44: S435-S438, 2004
3. Uemura K, Kawada T, Sugimachi M, Zheng C, Kashihara K, Sato T, Sunagawa K. A self-calibrating telemetry system for measurement of ventricular pressure-volume relations in conscious, freely moving rats. *Am J Physiol*, 287: H2906-H2913, 2004
4. 佐藤恭子, 山崎文靖, 古野貴志, 佐藤隆幸, 杉浦哲朗, 土居義典. 高血圧治療における塩酸ベニジピンと AII 受容体拮抗薬併用療法の検討. *新薬と臨床*, 53 13-23, 2004.
5. Kakinuma Y, Ando M, Kuwabara M, Katare RG, Okudela K, Kobayashi M, Sato T. Acetylcholine from vagal stimulation protects cardiomyocytes against ischemia and hypoxia involving additive nonhypoxic induction of HIF-1 α . *FEBS Lett*, in

press, 2005

6. Kudo Y, Kakinuma Y, Mori Y, Morimoto N, Karashima T, Furihata M, Sato T, Shuin T, Sugiura T. HIF-1 α is involved in the attenuation of experimentally induced rat glomerulonephritis. *Nephron Exp Nephrol*, in press, 2005
7. Yamasaki F, Furuno T, Sato K, Zhang D, Nishinaga M, Sato T, Doi Y, Sugiura T. Association between arterial stiffness and platelet activation. *J Hum Hypertens*, in press, 2005
8. Zhang D, Ando M, Yamasaki F, Sato T. Neural reflex hypotension induced by very small dose of hypertonic NaCl solution in anesthetized rats. *Jpn J Physiol*, in press, 2005
9. Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Zhang D, Yamasaki F, Muramoto K, Sato T. Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein. *Circulation*, in press, 2005

G-2.学会発表

1. Yamasaki F, Sato K, Ando M, Doi Y, Sugiura T, Sato T. New quantitative assessment of orthostatic hypotension: A white-noise approach with random head-up tilting. *Am J Hypertens*, 17: 13A, 2004. American Society of Hypertension, New York, USA, 2004.05
2. Yamasaki F, Sato K, Ando M, Doi Y,

- Sugiura T, Sato T. Different roles of vagal and sympathetic systems in heart rate control for stabilizing arterial pressure against orthostatic stress in humans. *Am J Hypertens*, 17: 14A, 2004. American Society of Hypertension, New York, USA, 2004.05
3. 佐藤隆幸, 安藤元紀, 李 梅花, 鄭 燦, 砂川賢二, 山崎文靖. 神経インターフェイス技法を用いた心不全治療と術中血圧制御. 循環制御, 25(Supple): 36-37, 2004. 第25回日本循環制御医学会総会, 函館, 2004.06
 4. 李 梅花, 鄭 燦, 川田 徹, 稲垣正司, 佐藤隆幸, 杉町 勝, 砂川賢二. Chronic vagal stimulation therapy exerts beneficial effects on failing hearts through a different mechanism from its adrenergic antagonism. 循環制御, 25(Supple): 96, 2004. 第25回日本循環制御医学会総会, 函館, 2004.06
 5. 有海秀人, 李 梅花, 鄭 燦, 神谷厚範, 川田 徹, 稲垣正司, 佐藤隆幸, 杉町 勝, 砂川賢二. 大動脈減圧神経刺激による急性心筋梗塞後生存率の改善. 循環制御, 25(Supple): 97, 2004. 第25回日本循環制御医学会総会, 函館, 2004.06
 6. 安藤元紀, 柿沼由彦, カタレ ラジェシュ, 山崎文靖, 佐藤隆幸. 迷走神経刺激は急性心筋虚血によるキャップ結合タンパク質コネキシン43のリン酸化タイプの減少を防ぐ. 循環制御, 25(Supple): 98, 2004. 第25回日本循環制御医学会総会, 函館, 2004.06
 7. 佐藤恭子, 北岡裕章, 土居義典, 山崎文靖, 杉浦哲朗, 安藤元紀, 佐藤隆幸. 心不全における血流再分布の調節異常: 軽運動負荷による皮膚温と中心温からの評価. 第5回 Neurocardiology Workshop, 東京都, 2004.07
 8. 佐藤恭子, 山崎文靖, 高田淳, 北岡裕章, 佐藤隆幸, 杉浦哲朗, 土居義典. 慢性透析患者における血液透析中の血圧変動評価: 心拍変動を用いた検討. 第21回日本心電学会学術集会, 京都, 2004.09
 9. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sunagawa K. Chronic vagal stimulation exerts its beneficial effects on the failing heart independently of its anti-b-adrenergic mechanism. *Circulation*, 110 (Supple III): 84, 2004. American Heart Association, New Orleans, USA, 2004.11
 10. Zheng C, Li M, Sato T, Inagaki M, Aiba T, Sugimach M. Vagal stimulation markedly suppresses arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after large myocardial infarction. *Circulation*, 110 (Supple III): 85, 2004. American Heart Association, New Orleans, USA, 2004.11
 11. Kakinuma Y, Kuwabara M, Doi Y, Ando M, Sato T. Vagal nerve stimulation and acetylcholine protect cardiomyocytes from acute ischemia and hypoxia through non-hypoxic induction of hypoxia-inducible factor-1 α . *Circulation*, 110 (Supple III): 201, 2004. American Heart Association, New Orleans, USA, 2004.11
 12. Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Yamasaki F, Shishido T, Zheng C, Li M, Sato T. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein from dephosphorylation and degradation.

- Circulation, 110 (Supple III): 296-297, 2004. American Heart Association, New Orleans, USA, 2004.11
13. 佐藤恭子, 山崎文靖, 高田淳, 杉浦哲朗, 佐藤隆幸, 湯浅健司, 土居義典. 慢性透析患者における血液透析中の血圧変動評価: 心拍変動を用いた検討. 第41回日本臨床生理学会総会, 宇都宮市, 2004.11
 14. 佐藤隆幸, 安藤元紀, 川田 徹. 動脈圧反射系の平衡線図解析. 日本病態生理学会雑誌, 13: 30 第15回日本病態生理学会大会, 岐阜市, 2005.01
 15. 安藤元紀, 佐藤隆幸. 圧受容器反射系の動特性: マウスからヒトまで. 日本病態生理学会雑誌, 13: 42, 第15回日本病態生理学会大会, 岐阜市, 2005.01
 16. 安藤元紀, 佐藤隆幸. 迷走神経刺激とギャップ結合. 日本病態生理学会雑誌, 13: 43, 第15回日本病態生理学会大会, 岐阜市, 2005.01
 17. Sato K, Yamasaki F, Ando M, Kitaoka H, Sugiura T, Sato T, Doi Y. Opposite response of core temperature and blunted response of forearm skin temperature to bicycle ergometer exercise in chronic heart failure. American College of Cardiology, Orland, USA, 2005.03
 18. Sato K, Yamasaki F, Ando M, Kitaoka H, Takata J, Sugiura T, Sato T, Doi Y. Opposite response of core temperature and blunted response of forearm skin temperature to bicycle ergometer exercise in chronic heart failure. Jpn Circ J, 69(Suppl I): 186, 2005. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03
 19. Yamasaki F, Sato K, Ando M, Doi Y, Sugiura T, Sato T. Noninvasive approach for manipulating arterial pressure(AP) using abdominal air shock pants. Jpn Circ J, 69(Suppl I): 264, 2005. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03
 20. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Sugimachi M, Sato T, Sunagawa K. Effects of abdominal vagal nerve activation on hemodynamics of acute myocardial infarction. Jpn Circ J, 69(Suppl I): 265, 2005. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03
 21. Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T, Sugimachi M, Sato T, Sunagawa K. Chronic vagal stimulation decreased vasopressin secretion and sodium ingestion in heart failure rats after myocardial infarction. Jpn Circ J, 69(Suppl I): 266, 2005. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03
 22. Sato K, Yamasaki F, Furuno T, Sato T, Sugiura T, Doi Y. Prognostic value of nonlinear heart rate dynamics in chronic atrial fibrillation patients. Jpn Circ J, 69(Suppl I): 376, 2005. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03
 23. Katare RG, Ando M, Kakinuma Y, Yamasaki F, Sato T. Vagal nerve stimulation activates TNF α and protects heart against acute ischemic injury. Jpn Circ J, 69(Suppl I): 392, 2005. 第69回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03
 24. Zheng C, Li M, Sato T, Inagaki M, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Vagal stimulation markedly suppresses

- arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after large myocardial infarction. *Jpn Circ J*, 69(Suppl I): 408, 2005. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03
25. Kakinuma Y, Ando M, Kuwabara M, Katare RG, Yamasaki F, Sato T. Acetylcholine from vagal nerve stimulation protects cardiomyocytes against acute ischemia and hypoxia by additive induction of hypoxia inducible factor-1 α through nonhypoxic pathway. *Jpn Circ J*, 69(Suppl I): 437, 2005. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03
26. Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Sato T. A HIF-1 α -regulated gene, a factor involved in anti-apoptosis and cardioprotection against hypoxia through depression of cardiac energy metabolism. *Jpn Circ J*, 69(Suppl I): 562, 2005. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03
27. Kuwabara M, Kakinuma Y, Ando M, Katare RG, Yamasaki F, Doi Y, Sato T. Granulocyte colony-stimulating factor activates cell survival signaling cascade to protect cardiomyocyte from cell death. *Jpn Circ J*, 69(Suppl I): 591, 2005. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03
28. Ariumi H, Kawada T, Sato T, Sunagawa K, Sugimachi M. Aortic depressor nerve stimulation markedly improves the survival rate after acute myocardial infarction in rats. *Jpn Circ J*, 69(Suppl I): 646, 2005. 第 69 回日本循環器学会総会・学術集会, 横浜市, 2005.03

G-3.総説

1. 佐藤隆幸. 神経インターフェイス技法を用いた心不全治療と術中血圧制御. 循環制御 25: 348-351, 2004
2. 佐藤隆幸. バイオニックラットからの提言: 迷走神経の電気刺激療法. 循環制御 25: 23-27, 2004

G-4.新聞報道

1. バイオニック医療「血圧を電気信号で制御」について紹介された。2004年6月1日付 日経産業新聞
2. 「血圧低下を秒単位で回復 バイオニック医療の新装置 高知大、最先端を走る」として共同通信社の医療新世紀最新医療情報記事で紹介された (2004.10.12)。
岩手日報(2004.10.04), デーリー東北 (2004.10.05), 西日本新聞(2004.10.06), 高知新聞(2004.10.16), 熊本日日新聞 (2004.11.24) 他多数

H.知的所有権の取得状況

1. 発明人: 小椋敏彦, 佐藤隆幸, 山崎文靖, 発明の名称: 生体圧迫装置および血圧測定装置, 出願番号: 特願 2004-171876
2. 発明人: 小椋敏彦, 佐藤隆幸, 山崎文靖, 発明の名称: 自動血圧制御装置, 出願番号: 特願 2004-171875

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yanagiya Y, Sato T, Kawada T, Inagaki M, Tatewaki T, Zheng C, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K.	Bionic epidural stimulation restores arterial pressure regulation during orthostasis.	J Appl Physiol	97	984-990	2004
Kakinuma Y, Zhang Y, Ando M, Sugiura T, Sato T	Effect of electrical modification of cardiomyocytes on transcriptional activity through 5'AMP-activated protein kinase	J Cardiovasc Pharmacol	44	S435-S438	2004
Uemura K, Kawada T, Sugimachi M, Zheng C, Kashihara K, Sato T, Sunagawa K.	A self-calibrating telemetry system for measurement of ventricular pressure-volume relations in conscious, freely moving rats.	Am J Physiol	287	H2906- H2913	2004
Kudo Y, Yamasaki F, Kataoka H, Doi Y, Sugiura T.	Effect of serum albumin on QRS wave amplitude in patients free of heart disease.	Am J Cardiol	95	789-791	2005
Kakinuma Y, Ando M, Kuwabara M, Katare RG, Okudela K, Kobayashi M, Sato T.	Acetylcholine from vagal stimulation protects cardiomyocytes against ischemia and hypoxia involving additive nonhypoxic induction of HIF-1 α .	FEBS Lett		in press	2005
Kudo Y, Kakinuma Y, Mori Y, Morimoto N, Karashima T, Furihata M, Sato T, Shuin T, Sugiura T.	HIF-1 α is involved in the attenuation of experimentally induced rat glomerulonephritis.	Nephron Exp Nephrol		in press	2005
Yamasaki F, Furuno T, Sato K, Zhang D, Nishinaga M, Sato T, Doi Y, Sugiura T	Association between arterial stiffness and platelet activation.	J Hum Hypertens		in press	2005
Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Mori H, Sugimachi M	Myocardial interstitial choline and glutamate levels during acute myocardial ischaemia and local ouabain administration.	Acta Physiologica Scandinavica		in press	2005
Zhang D, Ando M, Yamasaki F, Sato T.	Neural reflex hypotension induced by very small dose of hypertonic NaCl solution in anesthetized rats.	Jpn J Physiol,		in press	2005

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Zhang D, Yamasaki F, Muramoto K, Sato T.	Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein.	Circulation		in press	2005
真鍋渉, 横山武志, 山下幸一, 北岡智子, 真鍋雅信, 山崎文靖, 西山友貴	腹臥位での手術中に冠動脈攣縮から心室頻拍へ移行した1症例.	麻酔	53	1065-1068	2004
横山武志, 真鍋渉, 山下幸一, 真鍋雅信, 山崎文靖, 西山友貴.	病的肥満を伴うレノックス症候群患者の麻酔経験	臨床麻酔	28	1811-1814	2004
佐藤恭子, 山崎文靖, 古野貴志, 佐藤隆幸, 杉浦哲朗, 土居義典	高血圧治療における塩酸ベニジピンと A II 受容体拮抗薬併用療法の検討.	新薬と臨床	53	13-23	2004
佐藤隆幸	神経インターフェイス技法を用いた心不全治療と術中血圧制御	循環制御	25	348-351	2004
佐藤隆幸	バイオニックラットからの提言: 迷走神経の電気刺激療法	循環制御	25	23-27	2004
池本竜則, 谷口慎一郎, 牛田享宏, 谷俊一	超高齢者(80歳以上)の頸髄症手術の検討	中国・四国整形外科学会雑誌	16	239-242	2004
牛田享宏, 横山武志, 山崎文靖, 池本竜則, 谷俊一, 佐藤隆幸	脊髄硬膜外電気刺激を応用した周術期自動血圧管理システムの開発	整形外科	55	1562	2004
谷口慎一郎, 谷俊一, 石田健司, 牛田享宏, 池本竜則	【最新腰部脊柱管狭窄症診療マニュアル】腰仙部神経根障害の電気生理学的評価法	Orthopaedics	17	33-41	2004
杉本健樹, 小林道也, 岡林雄大, 甫喜本兼弘, 西森秀明, 山崎文靖, 森本利明, 高橋保, 笹栗志朗, 荒木京二郎.	Cisplatin の心嚢内注入が奏効した乳癌心嚢転移の1例	癌と化学療法		in press	2005