

とが知られている^{40,43,44,51,52}。さらにストレスなどの外乱による入力が見床下部へ影響し、心臓血管中枢を介する自律神経のバランスの変化を惹起し、非線形ダイナミクスの力学系パラメータが変動する可能性も考えられる。このように心拍変動のフラクタル成分は上位中枢における調節系の複雑さを示すといわれているが、その機構はまだ明らかにはされていない^{53,54}。

一回拍出量の制御フィードバックループには心臓血管中枢だけではなく、呼吸中枢も大きく関与し、一回拍出量からの周期的な入力信号が血圧受容器や心臓受容器を介して、延髄の心臓血管中枢と呼吸中枢を経て、視床下部に伝えられる^{40,43,44}。さらに心拍変動と同様にストレスなどの外乱による入力が見床下部に影響し、心臓血管中枢と呼吸中枢を介する自律神経のバランスの変化が惹起され、非線形ダイナミクスの力学系パラメータが変動することを推測される。このように異なる反射経路と外乱による入力一回拍出量と心拍変動のフラクタル成分が一致しない原因として推測された。

一回拍出量のフラクタル次元が高いので、一回拍出量の非線形ダイナミクスに影響する力学的なパラメータがより多く、より複雑なダイナミクスを形成している可能性が示唆されたものと考えられる。

本研究では、心拍変動のフラクタル次元と被験者の年齢との間に有意な逆相関が認められた。Kaplan⁵⁵らは心拍変動に現れるゆらぎの複雑さは加齢とともに失われると述べている。また心拍変動に現れるゆらぎの複雑さの減少は加齢変化の有用な指標となる可能性がある⁵⁶と報告されている⁵⁶。一方、一回拍出量のフラクタル次元には年齢との間に相関が認められなかった。心拍変動と一回拍出量のフラクタル次元の間に相関が認められなかったことは、心拍変動のフラクタル次元と一回拍出量のフラクタル次元には異なる生理学的意義があると考えられた。

3. 一回拍出量のゆらぎの臨床意義

Sieber⁵⁷の報告によると、冠状動脈バイパス術前の患者では起立負荷前後の一回拍出量のHFとLFのパワーの有意な変化が認められなかったが、バイパス術後の患者では起立負荷後の一回拍出量のHFとLFのパワーが負荷前より有意に減

少した。

臨床的には心筋梗塞に伴う心不全の状態では、心拍変動のゆらぎが消失すると報告されている^{14,36}。心筋梗塞における除神経は心臓だけに起こり、血管運動には影響を与えない。延髄中枢から心臓への制御信号は遮断されているが、血管への制御信号は遮断されていないため、交感神経と副交感神経活動による一回拍出量への影響は残る可能性がある。心拍変動にゆらぎがない心筋梗塞患者でも、交感神経と副交感神経活動は左室の収縮時系列には影響を与えることになる。心筋梗塞患者の一回拍出量のスペクトル解析の結果、RR間隔とは異なるゆらぎ成分が残存していることが示されている⁵⁸。これは左室収縮に影響する前負荷や後負荷の影響が関与することを示しており、AQ法による左室収縮の解析がRR間隔の解析とは異なる情報をもたらすことを示している³¹。

Akselrod²⁹によると、糖尿病患者の心拍変動のゆらぎのHFとLF成分は健常者に比べて小さいが、左室容積変動のゆらぎのHFとLF成分には有意な差が認められなかった。拡張型心筋症の患者では、心拍変動と左室容積変動のゆらぎのHFとLF成分ともに健常者より小さいことが報告されている。このように左室容積変動のゆらぎの減少は心臓収縮機能障害により起こされる可能性が考えられる。

心拍変動のHFとLFの低下がこれらの心疾患の共通点であるが、一回拍出量のゆらぎの高周波数と低周波数成分の変動は必ずしも一致しない^{14,29,31,36}。したがって一回拍出量のゆらぎのHFとLFの変化は心疾患の鑑別診断に有用であると考えられる。

本研究は循環系を支配する自律神経機能の定量的な評価方法として、心臓超音波断層法が利用可能であることを示した。すなわち従来は評価方法がほとんど存在しなかった血管運動の情報を含む左室収縮のゆらぎが非線形力学理論に基づき定量化可能であることを示した。今後、各種心疾患患者のデータを蓄積し、新しい診断法を確立したい。

結 論

1. 一回拍出量と心拍変動の周期性ゆらぎスペクトルの高周波数成分と低周波数成分は必ずしも一致しない。心拍変動と一回拍出量の周期性ゆらぎ

成分が異なる自律神経活動情報を示す可能性が示唆された。

2. 一回拍出量と心拍変動の非線形フラクタル成分は必ずしも一致しない。
3. 心拍変動のフラクタル成分には加齢との関連があり、一回拍出量のフラクタル成分には加齢との関連はないことが明らかになった。
4. 一回拍出量のゆらぎには心拍変動のゆらぎから得られない自律神経機能の情報が含まれると考えられる。心拍変動のゆらぎがなくなる心疾患の診断において一回拍出量のゆらぎが新しい自律神経活動の情報を提供する可能性があると考えられた。

謝 辞

本稿を終えるにあたり終始多大なる懇切丁寧な御指導、御鞭撻をいただきました東北大学加齢医学研究所病態計測制御研究分野、仁田新一教授、山家智之助教授、西條芳文と南家俊介助手に深甚なる謝意を表します。

さらに東北大学大学院工学研究科の田中 明助手、加齢医学研究所病態計測制御分野の医局員諸先生及び留学生方に深謝致します東北大学加齢医学研究所病態計測制御分野秘書飯島久子さん、伊藤洋子さんに感謝の意を表します。

文 献

- 1) Van Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP: Heart rate variability. *Ann Intern Med* 118(6): 436-447, 1993.
- 2) Yamamoto Y, Hughson RL: On the fractal nature of heart rate variability in humans: Effects of data length and β -adrenergic blockade. *Am J Physiol* 266(1 Pt 2): R40-R49, 1994.
- 3) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ: Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213(4504): 220-222, 1981.
- 4) Sayers BM: Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 16(1): 17-32, 1973.
- 5) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E: Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 59(2): 178-193, 1986.
- 6) Mandelbrot BB: *The Fractal Geometry of Nature*. Freeman, San Francisco, 1982.
- 7) 高安秀樹: フラクタル. 朝倉書店, 東京, 1986.
- 8) 佐野雅己, 高安秀樹: カオスの構造とフラクタル. フラクタル科学, 朝倉書店, 東京, 58-114, 1987.
- 9) Feder J: *Fractals*. Plenum Press, New York, 1988.
- 10) 山本義春, 大橋恭子: 心拍ゆらぎの非正常解析. *医学のあゆみ* 177: 587-591, 1996.
- 11) 久保豊, 大塚邦明: フラクタルとカオス. *医学のあゆみ* 177: 593-597, 1996.
- 12) Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN: Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 85(1): 164-171, 1992.
- 13) Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, Ward DE, Camm AJ: Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 18(3): 687-697, 1991.
- 14) Butler GC, Yamamoto Y, Hughson RL: Heart rate variability to monitor autonomic nervous system activity during orthostatic stress. *J clin pharmacol* 34(6): 558-562, 1994.
- 15) Hughson RL, Maillet A, Dureau G, Yamamoto Y, Gharib C: Spectral analysis of blood pressure variability in heart transplant patients. *Hypertension* 25(4 Pt 1): 643-650, 1995.
- 16) Pomeranz B, Macaulay RJ, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248(1 Pt 2): H151-H153, 1985.
- 17) Lipsitz LA, Mietus J, Moody GB, Goldber-

- ger AL: Spectral characteristics of heart rate variability before and during postural tilt. Relations to aging and risk of syncope. *Circulation* **81**(6): 1803-1810, 1990.
- 18) 早野順一朗, 岡田暁宣, 安間文彦: 心拍のゆらぎ: そのメカニズムと意義. *人工臓器* **25**: 871-880, 1996.
- 19) Vandenberg BF, Rath LS, Stuhlmuller P, Melton HE Jr, Skorton DJ: Estimation of left ventricular cavity area with an on-line, semiautomated echocardiographic edge detection system. *Circulation* **86**(1): 159-166, 1992.
- 20) Perez JE, Waggoner AD, Barzilai B, Melton HE Jr, Miller JG, Sobel BE: On-line assessment of ventricular function by automatic boundary detection and ultrasonic backscatter imaging. *J Am Coll Cardiol* **19**(2): 313-320, 1992.
- 21) Marcus RH, Bednarz J, Coulden R, Shroff S, Lipton M, Lang RM: Ultrasonic backscatter system for automated on-line endocardial boundary detection: evaluation by ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* **22**(3): 839-847, 1993.
- 22) Stewart WJ, Rodkey SM, Gunawardena S, White RD, Luvisi B, Klein AL, Salcedo E: Left ventricular volume calculation with integrated backscatter from echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* **6**(6): 553-563, 1993.
- 23) 八木登志員, 吉川純一, 吉田 清・他: Acoustic quantification 法による左室容積と駆出率の評価. *超音波医学* **20**: 669, 1993.
- 24) Morrissey RL, Siu SC, Guerrero JL, Newell JB, Weyman AE, Picard MH: Automated assessment of ventricular volume and function by echocardiography: validation of automated border detection. *J Am Soc Echocardiogr* **7**(2): 107-115, 1994.
- 25) Sun JP, Stewart WJ, Yang XS, Lee KS, Sheldon WS, Thomas JD: Automated echocardiographic quantification of left ventricular volumes and ejection fraction: validation in the intensive care setting. *J Am Soc Echocardiogr* **8**(1): 29-36, 1995.
- 26) 冨本茂裕, 中谷 敏, 田中教雄, 上松正朗, 別府慎太郎, 永田正毅, 浜田星紀, 高宮 誠, 宮武邦夫: 自動的境界認識システム搭載超音波装置による左室容積の評価: 超高速コンピューター断層法との対比. *Journal of Cardiology* **25**: 37-42, 1995.
- 27) 石出信正, 滝島 任: 心力学とその臨床. 光明堂, 1992.
- 28) 河原剛一: 生体リズムゆらぎの機能的解釈. *BME* **11**: 66-85, 1997.
- 29) Akselrod S, Amitayt Y, Lang RM, Mor-Avi V, Keselbrener L: Spectral analysis of left ventricular area variability as a tool to improve the understanding of cardiac autonomic control. *Physiol Meas* **21**(1): 319-331, 2000.
- 30) Caiani EG, Turiel M, Muzzupappa S, Porta A, Baselli G, Pagani M, Cerutti S, Malliani A: Evaluation of respiratory influences on left ventricular function parameters extracted from echocardiographic acoustic quantification. *Physiol Meas* **21**(1): 175-86, 2000.
- 31) 山家智之, 佐々木英彦, 南家俊介, 藪部太郎, 仁田新一, 吉澤 誠, 目黒泰一郎: 心内膜自動解析による左室収縮のゆらぎの解析. 第11回生体・生理工学シンポジウム論集: 533-536, 1996.
- 32) 南 茂夫: 科学計測のための波形データ処理. CQ出版, 166-180, 1988.
- 33) 橋本佳三, 比留間伸行, 武田常広: 調節変動のパワースペクトル解析に関する考察—最大エントロピー法 (MEM) と高速フーリエ変換 (FFT) —*視覚の科学* **15**(4): 211-218, 1994.
- 34) 日野幹雄: スペクトル解析. 朝倉書店, 1977.
- 35) 山家智之, 南家俊介, 小林信一, 永沼 滋, 柿沼義人, 秋保 洋, 井筒憲司, 永沼 徹, 西條芳文, 仁田新一, 吉住直彦, 田中 明, 阿部健一, 吉澤 誠, 高安美佐子, 高安秀樹: 精神作業負荷における循環動態の非線形解析によるストレス評価. *疲労と休養の科学* **10**: 93-98, 1995.
- 36) Gitter JA, Czerniecki MJ: Fractal analysis of the electromyographic interference pattern. *J Neurosci Methods* **58**(1-2): 103-108, 1995.
- 37) 南家俊介, 山家智之, 仁田新一: 覚醒下迷走神経活動電位の非線形解析. *日本臨床生理学会雑誌* **29** (6): 357-361, 1999.
- 38) 鳥居鎮夫, 川村浩: 生体リズムの生理学. 医学書院, 1987.
- 39) 田村康二: 時間診療学. 永井書店, 2001.
- 40) 大須賀美恵子, 寺下裕美, 下野大海: 心臓血管系モデルを用いた自律神経指標の解釈. *BME*

11: 66-85, 1997.

41) Saul JP: Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. *News in Physiological Sciences* 5: 32 1990.

42) Takahashi T, Okada A, Aaitoh T, Hayano J, Miyamoto Y: Difference in human cardiovascular response between upright and supine recovery from upright cycle exercise. *Eur J Appl Physiol* 81(3): 233-239, 2000.

43) 林 博史: 心拍変動の臨床応用. 医学書院, 1999.

44) 井上 博: 循環器疾患と自律神経機能. 医学書院, 1996.

45) Nakamura Y, Yamamoto Y, Muraoka I: Autonomic control of heart rate during physical exercise and fractal dimension of heart rate variability. *J Appl Physiol* 74(2): 875-881, 1993.

46) Yamamoto Y, Fortrat, JO, Hughson, RL: On the fractal nature of heart rate variability in humans: effects of respiratory sinus arrhythmia. *Am J Physiol* 269(2 Pt 2): H480-H486, 1995.

47) Butler GC, Ando SI, Floras JS: Fractal component of variability of heart rate and systolic blood pressure in congestive heart failure. *Clin Sci (Lond)* 92(6): 543-550, 1997.

48) Yamamoto Y, Nakamura Y, Sato H, Yamamoto M, Kato K, Hughson RL: On the fractal nature of heart rate variability in humans: effects of vagal blockade. *Am J Physiol* 2(4 Pt 2): R830-R837, 1995.

49) Butler GC, Yamamoto Y, Xing HC, Northey DR, Hughson R: Heart rate variability and fractal dimension during orthostatic challenges. *J Appl Physiol* 75(6): 2602-12, 1993.

50) 久野弘明, 伊藤正美, 三田克己: FDPS 法

(Fractal Decomposition of Power Spectrum) による心拍数変動のスペクトル解析. *人間工学* 33: 235-241, 1997.

51) 茂吉雅典, 横山清子, 渡辺興作, 高田和之, 高田和之, 向井誠時, 岡田暁宜, 早野順一郎: 新しい心拍数変動パラメータによる tilt 試験に対する自律神経反応の分析. *医用電子と生体工学* 34: 161-170, 1996.

52) 是松聖悟, 小川昭之, 佐藤圭右, 澤口佳乃子: 一産児における連続 48 時間血圧揺らぎ現象の解析: 静睡眠期と動睡眠期の比較. *医用電子と生体工学* 34: 224-229, 1996.

53) Chau NP, Chanudet X, Bauduceau B, Gautier D, Larroque P. Fractal dimension of heart rate and blood pressure in healthy subjects and in diabetic subjects. *Blood Press* 2(2): 101-107, 1993.

54) Evans JM, Ziegler MG, Patwardhan AR, Ott JB, Kim CS, Leonelli FM, Knapp CF: Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes. *J Appl Physiol* 91(6): 2611-2618, 2001.

55) Kaplan DT, Furman MI, Pincus SM, Ryan SM, Lipsitz LA, Goldberger AL: Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. *Biophys J* 59(4): 945-949, 1991.

56) 西江 弘: 応用カオス. サイエンス社, 東京, 1994.

57) Siebert J, Wtorek J, Rogowski J: Stroke volume variability-cardiovascular response to orthostatic maneuver in patients with coronary artery diseases. *Ann N Y Acad Sci* 873: 182-190, 1999.

58) 山家智之, 吉澤 誠, 大坂和久, 田林暁一, 高安秀樹, 竹田 宏, 仁田新一: 循環系のカオスの起源と臨床応用について. *加齢医学研究所雑誌* 50(1): 1999.

Fluctuation in heartrate variability and stroke volume by Acoustic Quantification method

Hong jian LIU¹⁾, Tomoyuki YAMBE¹⁾, Shunsuke NANKA¹⁾,
Akira TANAKA²⁾, Ryoichi NAGATOMI³⁾, Shin-ichi NITTA¹⁾

¹⁾ Department of Medical Engineering and Cardiology, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

²⁾ Graduate School of Engineering, Tohoku University

³⁾ Department of Medicine and Science in Sports and Exercise, Graduate School of Medicine, Tohoku University

In order to develop a new diagnosis tool to evaluate the cardiac function, it may be important to study the mechanisms of the fluctuations in the stroke volume. We had recorded electrocardiogram and the time series data of stroke volume for 12 healthy normal male subjects by using acoustic quantification method. The periodic fluctuations of low frequency peak (LF) and high frequency peak (HF) of the spectrum in the time series data were evaluated quantitatively using the power spectrum analyzing method. Fractal dimension of the time series data was analyzed by the box-counting method. LF peak around 0.1 Hz and HF peak around 0.3 Hz were clearly observed in the spectrum of stroke volume as we shown in the heart rate variability (HRV) spectrum. LF/HF ratio of stroke volume was significantly lower than LF/HF ratio of HRV, though the fractal dimension of stroke volume was significantly higher than fractal dimension of HRV. No significant correlation of HF, LF and fractal dimension was observed between heart rate variability and stroke volume. Our results suggested that the fluctuation in stroke volume gave us the different type of an autonomous nerve information compared with heart rate variability. Evaluation of the fluctuations in stroke volume may be useful for the basic pathophysiological research and quantitative clinical diagnosis for circulatory regulatory system including an autonomic nervous system.

Key words : fluctuations, fractal dimension, spectrum analysis, heart rate variability, stroke volume.

Kareigaku Kenkyusho Zasshi 54(3), 107-121, 2003.

PDE 阻害薬が複雑系としての心機能に与える影響

山家 智之, 吉澤 誠^{*1}, 田中 明^{*2}
 阿部 健一^{*1}, 平 竜三^{*3}, 田林 暁一^{*4}
 竹田 宏^{*5}, 仁田 新一

要 旨

心機能を推定する指標として Emax に注目し, 左室容量の計測なしで Emax を推定できるパラメータ最適化法を用いて PDE 阻害薬の薬理学的効果について非線形力学理論を駆使して解析を行った. 健康な山羊を用いた動物実験において, コンダクタンスカテーテル・ピッグテイルカテーテルによって左室圧容量曲線を得, Emax を計測した. 更にパラメータ最適化法によって左室容量の情報なしで Emax を推定した. PDE 阻害薬としてミルリノンを選択し, 薬理学的効果について検討した. その結果, PDE 阻害薬の著明な強心作用は左室容量曲線の直接計測と, パラメータ最適法の双方において観察された. パラメータ最適化法によって得られた Emax のリアルタイム時系列曲線を高次元位相空間へ埋め込んで非線形アトラクタを再構築したところ, ミルリノンの投与によって複雑系としての非線形力学系が変動しているのが観測された. カオス的な複雑性は, 系のシステムとしての安定性を示唆する可能性が指摘されており, PDE 阻害薬の積極的効果として判定できうる新しい特性と考えられた. 種々の薬理学的作用が非線形力学系としての心機能に与える影響の解析はトータルシステムとしての薬理作用を考える上で今後ますます重要になっていくものと考えられる.

Key words: parameter optimization method, Emax, chaos, strange attractor, phase space

1. 緒 言

日常臨床の現場において治療方針の策定, 予後の判定などを行うためにも心不全患者の心機能の把握が決定的に重要であることは論を待たない. そこでこれまでに様々なパラメータを用いた心機能診断法が研究されてきた. 現在まで考案された様々な指標の中で, 心機能を数値的に最も定量的に解析するためには,

Emax の推定法が最も確立された方法論であると報告されている^{1,2)}. しかしながら, Emax の推定には左室容量の測定が不可欠であるので臨床応用を行うに当たって困難が伴う. そこでわれわれは電気回路シミュレーションの方法論を用いて左室の容量を計測することなしに大動脈の流量波形だけから Emax を推定する方法論を開発してきた³⁾.

心不全治療における強心薬の位置づけは, 血行動態の改善, 安定化を目的とした心血管作動・減負荷薬であり, ガイドライン等では具体的にはカテコラミン製剤等があげられている. 例えば塩酸ドパミンは腎動脈拡張作用により心拍出量だけでなく尿量も増加させるが, イノダイレーター (強心/血管拡張薬) も尿量増加が得られることは広く報告されている. 心筋酸素需

東北大学加齢医学研究所病態計測制御

^{*1}東北大学情報シナジーセンター

^{*2}東北大学大学院工学研究科システム制御工学

^{*3}石巻赤十字病院整形外科

^{*4}東北大学大学院医学系研究科心臓血管外科

^{*5}東北学院大学工学部

(受領:平成14年7月23日)

給バランスは、カテコラミン製剤のマイナス方向に対し、血管拡張作用に伴う減負荷が期待できるイノダイレーターでは良好であることが期待されるので、心筋虚血が絡んだ病態では有効であると思われる。また、カテコラミン製剤には、耐性、 β 受容体のダウンレギュレーションによる反応性低下、心筋酸素需給バランス悪化、不整脈の発生などの様々な問題がある上、鬱血の改善や減負荷効果があまりないことが報告されており、血管拡張作用を合わせ持つイノダイレーターを使用することが推奨されている。PDE 阻害薬等のイノダイレーターは、血管拡張作用により鬱血の改善や心筋酸素需給バランス改善効果が期待されるので汎用されつつある⁵⁶⁾。しかしながらこのような強心剤の投与が、複雑系としての生体に対して如何なる作用をもたらすかは明らかではない⁷⁻¹⁰⁾。

本研究では代表的な PDE 阻害薬であるミルリノンの強心作用について、山羊を用いた動物実験を行い、 E_{max} の測定を行うことによって、臨床的に有用な薬剤が複雑系としての生体に如何なる影響を与えるかについて検討を行った。特にパラメータ最適化法によって E_{max} のリアルタイム変動を観測することによって時系列曲線のゆらぎを観察し、左室の収縮性を支配する力学系の推定を試みた。その結果、若干の知見を得たので報告する。

2. 実験方法

健康な山羊を用いて吸入麻酔下に動物実験を行い、左第4肋骨床で開胸して胸腔内にアプローチした。心尖部からコンダクタンスカテーテルを心室内に挿入し大動脈から逆行性にピッグテイルカテーテルを左心室内に挿入し、左心室の容量と圧を同時記録した。圧計測用カテーテルを大動脈内に留置し、電磁流量計を上行大動脈に装着し、心拍出量の計測を行った。経静脈的に中心静脈を確保し、種々の薬剤の投与を行った。

3. 心機能推定法

E_{max} を用いて心機能を評価するためには左心室の容積の直接の計測と何らかの方法による心負荷の変動が不可欠になる。もしも一心拍内の情報のみで E_{max} の推定ができれば、臨床上前問題となる負荷の変動が必要でないばかりではなく、一心拍毎の連続的な心機能の変動がモニターできることになる。

単一心拍内での推定法はいくつか提案されており、Senzaki らの方法論と吉沢の方法論が有用である。わ

れわれは2つの方法を比較検討した結果、従来の TV カーブから E_{max} を求める方法論と比較したところ、吉沢氏らの方法論の方がより有用な相関を呈していたので本研究では、吉沢のパラメータ最適化法を応用した³⁴⁾。

収縮開始後の任意時間 t における左心室圧の瞬時値を $P(t)$ 、瞬時容積を $V(t)$ とした時の瞬時圧容積比(弾性; elastance) は、式 (1) で記述される。

$$E(t) = \frac{P(t)}{V(t) - V_0} \quad (1)$$

これを変形すると、式 (2) が得られる。

$$V_0 = V(t) - \frac{P(t)}{E(t)} \quad (2)$$

駆出期において、離散時間 t 毎に心室圧と容積が得られるとし、時間の原点 $t_0 = 0$ と、 t_i は、駆出開始時刻と、駆出終了時刻であるとする。ある一拍内で V_0 が一定であると仮定すると、(2) 式の左辺は一定値になり、任意の異なる時間 t_i 、 t_m において、(3) 式が成り立つ。

$$V(t_i) - \frac{P(t_i)}{E(t_i)} = V(t_m) - \frac{P(t_m)}{E(t_m)} \quad (3)$$

もし時間関数 $E(t)$ が、 t の n 次多項式で近似的に記述できれば、式 (2) は、 $n+1$ 個の未知数からなる C_1, C_2 個の連立方程式と言うことになる。従って n が C_1, C_2 より小さければ、 $P(t)$ と $V(t)$ から未知関数 $E(t)$ を求めることが出来る。

$\tilde{E}(t)$ を近似する時間関数 $\tilde{E}(t)$ のうち、最も簡単なものとして、傾き $a > 0$ と、バイアス $b > 0$ で決まる時間の一次関数(線形関数)

$$\tilde{E}(t) = at + b \quad (4)$$

が考えられるので式 (3) に代入すると、

$$V(t_i) - \frac{P(t_i)}{at_i + b} = V(t_m) - \frac{P(t_m)}{at_m + b} \quad (5)$$

が得られるので、式 (5) の式誤差を定義する。

$$\epsilon_{i,m} = \left\{ V(t_i) - \frac{P(t_i)}{at_i + b} \right\} - \left\{ V(t_m) - \frac{P(t_m)}{at_m + b} \right\} \quad (6)$$

定義した式 (6) の式誤差 $\epsilon_{i,m}$ の二乗平均が最小になるように近似関数 $\tilde{E}(t)$ を求める。

4. 実験結果

実験の経過中、血行動態は安定し、良好な心電図と血行動態記録とコンダクタンスカテーテルによる左心室容量の計測が可能であった。得られた左室内圧容積曲線の一例を Fig. 1 に示す。上行大動脈を遮断して後

負荷を増減させて Emax を得た。PV カーブの左肩から比較的容易に Emax の推定が可能であった。更に強心作用を持つミルリノン投与により Emax の傾きが大きくなり、ミルリノンが心機能に与える薬理効果が確認された。

連続的・実時間的で、左室容量計測が不必要なパラメータ最適化法にて Emax を計測した時系列データを Fig. 2 に提示する。Fig. 1 での確認されているミルリノンの強心作用が、左室容量の計測なしで、左室圧と大動脈流量から推定可能であった。得られた Emax の時系列曲線を観察すると、興味深いことにゆらぎの存在が観察されており、前負荷、後負荷に依存しないと報告されてきた Emax にゆらぎが存在する可能性が示唆された。

このゆらぎの持つ非線形特性を観測するべく、Takens の理論に則って位相平面へ埋め込みを行ってアトラクタを再構築し、非線形力学特性について観察した¹¹⁻¹³⁾。Fig. 3 に高次元位相空間に埋め込んだ Emax の時系列曲線のストレンジアトラクタを提示する。アトラクタには初期値依存性と推測される特性が観察され、時系列曲線にカオス性が存在し、薬物の投与によって複雑性の増加を示唆する所見が観察された。

5. 考 察

Emax の時系列曲線には本来、前負荷と後負荷は影響しない心筋の収縮性・粘弾性を示唆するものと報告されてきた。本研究の結果から Emax の時系列曲線にゆらぎが観察されることが判明した。最も信頼される心機能の定量的なパラメータであり、前負荷後負荷

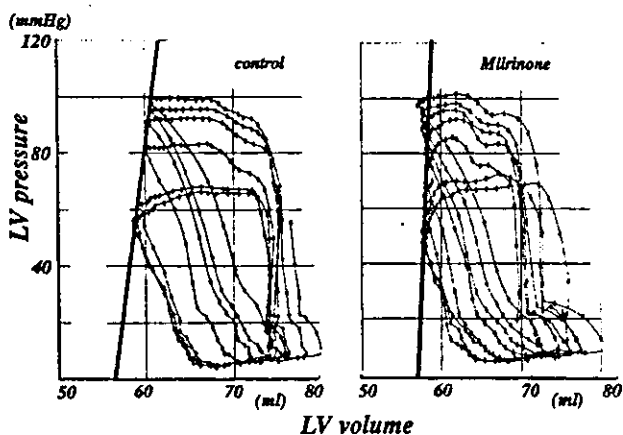


Fig. 1 Pressure volume curve of the left ventricle during PDE inhibitor intravenous administration.

のような外乱に影響されないのが重要な臨床の指標であると考えられてきた Emax にゆらぎが存在するという観測は興味深いものと考えられる。

薬物加療による効果を代表的な心不全治療薬剤である PDE 阻害薬のミルリノンを用い Emax から検討したところ、静脈内投与により Emax は増大しているのが左室圧容量曲線から観測されたが、パラメータ最適化法により、左室容量を計測しなくてもリアルタイム観測が具現化した。更に高次元位相空間に再構築したアトラクタから、明らかな複雑化が観測され、非線形力学系が変化していることが示された。PDE 阻害薬のような強心作用を持つ薬剤では循環動態において 1 つの力学系として非線形ダイナミクスに影響する。従って、非線形数学理論に則って力学パラメータをアトラクタから観察すれば当然力学系が変化している現象が観察されるものと考えられ、薬剤加療による力学系の変化がアトラクタの複雑化として観察されたものと考えられた。

心拍変動だけでなく、血管・心収縮力をも含有した心臓血管系のダイナミクスにおける血行動態に、カオスのダイナミクスが重要な役割を果たしているとするれば、一要素である収縮力の非線形力学系の変化は重要な知見であり、更なる検討を必要とする重要な課題と考えられる。更に種々の薬理学的効果をゆらぎの観点から非線形力学系の変化として定量化し、複雑系の視

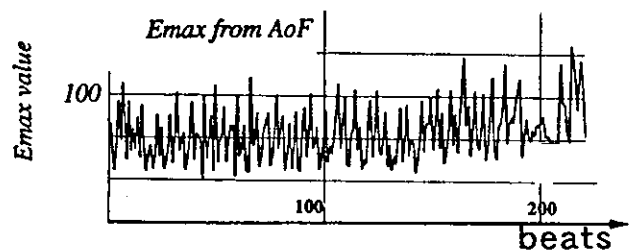


Fig. 2 Time series data of Emax evaluated by the parameter optimization method during PDE inhibitor administration.

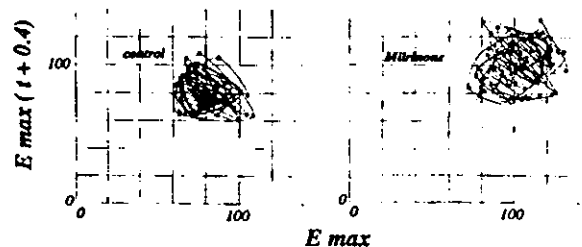


Fig. 3 Return of Emax time series data during PDE inhibitor intravenous administration.

点からの検討を行って行きたい。

稿を終えるに当たり、事務処理のお手伝いいただいた加齢医学研究所病態計測制御分野、伊藤洋子女史、飯島久子女史、動物実験に当たってお手伝いいただいた加齢医学研究所、菊池公夫氏、並びに工学部電気工学科システム制御工学分野の学生諸君に深謝いたします。

本研究の研究費の一部は、文部科学省科学研究費奨励研究(A)0979078、基盤研究(B)(2)11480253、及び厚生省循環器病研究委託事業の援助により行われました。記して謝意を表します。

ABSTRACT

Effect of PDF Inhibitor on Complex Dynamics in Cardiac Function

Tomoyuki YAMBE, Makoto YOSHIZAWA,*¹
Akira TANAKA,*² Ken-ichi ABE,*² Ryuzou TAIRA,*³
Kou-ichi TABAYASHI,**⁴ Hiroshi TAKEDA**⁵
and Shin-ichi NITTA

Department of Medical Engineering and Cardiology,
Institute of Development, Aging and Cancer,
Tohoku University

*¹Tohoku University Information Synergy Center

**²Graduate School of Engineering, Tohoku University

**³Ishinomaki Red Cross Hospital,

**⁴Department of Cardiovascular Surgery

Tohoku University Graduate School of Medicine,

**⁵Faculty of Engineering, Tohoku Gakuin University

In order to evaluate the effect of phosphodiesterase inhibitor upon complex dynamics of the cardiac contractility, parameter optimization method (POM) was utilized in the animal experiments using healthy goats. Conductance catheter and pig tail catheter were utilized to measure the pressure volume curve of left ventricle. POM enables us the Emax evaluation without measuring the left ventricular volume. Milrinone was administered intravenously to evaluate the effect of PDE inhibitor upon complex dynamics of the Emax. As the results, positive inotropic effect of PDE

inhibitor was confirmed by PV curve and POM. Reconstructed attractor of the Emax showed complex behavior suggesting chaotic dynamics. Strange attractor showed more complex behavior during PDE administration, suggesting the effect of PDE inhibitor upon nonlinear complex dynamics of the cardiac contractility.

文 献

- 1) Suga H, Sagawa K, Shoukas AA: Load independence of the instantaneous pressure-volume ratio of the canine left ventricle and effects of epinephrine and heart rate on the ratio. *Circ Res* 1973, **32**(3): 314-322
- 2) Suga H, Sagawa K: Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle. *Circ Res* 1974, **35**: 117-126
- 3) Yoshizawa M, Abe K, Takeda H, Yambe T, Nitta S: Classical but effective techniques for estimating cardiovascular dynamics. *IEEE Eng Med Biol* 1997, **16**: 106-112
- 4) Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Takeda H, Kakinuma Y, Yambe T, Nitta S: A beat-by-beat estimation method for Emax as an inverse problem. *IEEE Eng Med Biol* 1997, **16**: 106-112
- 5) Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA, Gheorghade M: Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002, **287** (12): 1541-1547
- 6) Maskin CS, Sinoway L, Chadwick B, Sonnenblick EH, Le Jemtel TH: Sustained hemodynamic and clinical effects of a new cardiogenic agent, WIN 47203, in patients with severe congestive heart failure. *Circulation* 1983, **67**(5): 1065-1070
- 7) West BJ: *Fractal Physiology and Chaos in Medicine*, World Scientific, Singapore, 1990
- 8) Yambe T, Nitta S, Sonobe T, Naganuma S, Kakinuma Y, Izutsu K, Akiho H, Kobayashi S, Ohsawa N, Nanka S, Tanaka M, Fukuju T, Miura M, Uchida N, Sato N, Tabayashi K, Koide S, Abe K, Takeda H, Yoshizawa M: Deterministic chaos in the hemodynamics of an artificial heart. *ASAIO J* 1995, **41**: 84-88
- 9) Crutchfield JP, Farmer JD, Packard NH, Shaw RS: Chaos. *Sci Am* 1986, **255**: 46-57
- 10) Yambe T, Nitta S, Sonobe T, Naganuma S, Kakinuma Y, Kobayashi S, Tanaka M, Fukuju T, Miura M, Sato N, Mohri H, Koide S, Takeda H, Yoshizawa M, Kasai T, Hashimoto H: Chaotic hemodynamics during oscillated blood flow. *Artif Organs* 1994, **18**: 633-637
- 11) Goldberger AL, Rigney DR, West BJ: Chaos and fractals in human physiology. *Sci Am* 1990, **259**: 35-41
- 12) Yambe T, Nitta S, Katahira Y, Sonobe T, Naganuma S, Kakinuma Y, Matsuzawa H, Tanaka M, Miura M, Satoh

- N, Mohri H, Yoshizawa M, Takeda H: Fundamental rhythm of the sympathetic nerve discharges in animals with total artificial hearts. *ASAIO J* 1992, **39**: 91-95
- 13) Tsuda I, Tahara T, Iwanaga H: Chaotic pulsation in human capillary vessels and its dependence on mental and physical conditions. *Int J Bifurc Chaos* 1992, **2**: 313-324
- 14) Denton TA, Diamond GA, Helfant RH, Khan S, Karaguenzian H: Fascinating rhythm—a primer to chaos theory and its application on cardiology. *Am Heart J* 1990, **20**: 1419-1440
- 15) Yambe T, Abe Y, Yoshizawa M, Imachi K, Tabayashi K, Takayasu H, Takeda H, Gouhara K, Nitta S: Strange hemodynamic attractor parameter with L/R total artificial heart automatic control algorithm. *Int J Artif Organs* 1996, **19**: 302-306
- 16) Takens F: Detecting strange attractors in turbulence. in Rand DA, Young LS (eds), *Lecture Notes in Mathematics*, Berlin, Springer-Verlag, Berlin, 1981, pp366-381
- 17) Yambe T, Nitta S, Sonobe T, Naganuma S, Kakinuma Y, Kobayashi S, Nanka S, Ohsawa N, Akiho H, Tanaka M, Fukuju T, Miura M, Uchida N, Safo N, Mohri H, Yoshizawa M, Koide S, Abe K, Takeda H: Chaotic behavior of the hemodynamics with ventricular assist device. *Int J Artif Organs* 1995, **18**: 17-21
- 18) Wolf A, Swift JB, Swinney HL, Vastano JA: Determining Lyapunov exponents from a time series. *Physica* 1985, **D16**: 285-317

Susumu SATOMI
Dai HONMA
Takeshi MAEDA

Tohoku University
Toki Corporation
Toki Corporation

An about 10,000 Japanese per year died with an esophagus cancer. Everybody knows that an operation of an esophagus cancer is difficult. It is because the reconstruction of an esophagus is needed. An operation will become easy if there is an artificial esophagus. An esophagus moves food by peristalsis. A simple pipe is not enough as an esophagus. We invented the esophagus in which a peristalsis is possible. The developed artificial esophagus consists of a macromolecule material and artificial peristalsis muscles. Bio-absorbable material was used as a regenerative esophagus tissue. Human's esophagus can swallow a thing by peristalsis. In order to realize a peristalsis, the shape memory alloy ring was used. The coil was made from the fiber of the shape memory alloy which improved durability by nanotechnology molecular crystal arrangement. The ring of a coil contracted in order and the peristalsis took shape. The animal experiment using the goat of the same weight as Japanese people was tried. The developed artificial esophagus was replaced with the excised esophagus. It was confirmed that the peristalsis had been realized in the body of a goat. By the artificial esophagus, an operation of an esophagus cancer becomes easy. In the future, we can undergo an operation using an endoscope with artificial esophagus. Since there is little invasion, an operation of an old man will become possible. It is expected that invention of the artificial esophagus with peristalsis movement brings big progress to esophagus cancer surgical therapy.

Keywords: Artificial esophagus, nano technology, shape memory alloy, bio-absorbable material, regenerative medicine.

1 緒言

人工臓器の開発が始まった当初より、システムの小型軽量化は大きな課題であった。もちろん、基本的には人間の体内に余剰スペースはあるはずがない。多少でもスペースを圧排すれば、生物の体は基本的には体内の異物は排除する方向へ働くことが知られている。手術の後、しばらくたってから、縫合の糸が排出されたりすることは日常の臨床でもよく観測される。ペースメーカーなどは皮下にポケットを作って埋め込まれているが、皮膚の伸展性に頼っているだけであり、圧迫された周囲組織は反応性に増殖してペースメーカーポケットを形成し、異物を排除しようとする。

従って体内に埋め込まれる人工内臓には可能な限り小型の軽量のものが望まれることは自明である。ナノテクノロジーは、この問題を解決するキーテクノロジーとなる可能性がある[1-6]。

我々はスペースユーティリティが高く、埋め込可能で、人間の蠕動運動を模擬した人工食道の開発に成功し、世界で初めて動物の体内で蠕動運動の具現化に成功したので、若干の知見を交えて報告する。

2 人工食道開発の必要性

先日までテレビ放映されていた「白い巨塔」では、主人公の財前教授は「食道癌」手術の権威者という設定になっている。格好の良い主役が得意とするくらい、食道癌の手術が難しい手術であることを象徴している

といえるかもしれない。実際にも、あらゆる癌手術の中でも、食道癌の手術は、膵臓癌の手術などと並んで最も困難な手術の一つである。その理由の一つには、食道の切除後の再建の問題がある[7,8]。癌を持った食道は切除できても、切除したままでは食物を飲み込むこともできないので、食道の代用として胃か腸管を用いるのが通常である。胃か腸を吊り上げるか、切り離して、食道の部位に埋め込むことになるが、そのためには開腹手術が必要になる。更に、ただ切り離すだけでは、たちまち消化管は壊死してしまうので、栄養血管ごと保存的に移植しなければならないので当然手術時間も長引き、手術の困難さはいや増すばかりである。更には、切除後どうしても再建に使う消化管が足りなくなり、食道再建を諦めて、胃に穴を開けて胃管から栄養剤を投与せざるを得なくなる場合すらあり得る。

リンパ腺転移があるかもしれない食道癌の切除のためには、当然ながら開胸手術が必要になる場合が多い。開胸して食道癌を切除し、開腹して消化管を切り離し、栄養血管に気を配りながら丁寧に食道のあった位置に再建用の消化管を移植して、縫合不全を起こさないように細かく縫合するわけになるので、手術時間は長引き、侵襲は大きく、高齢者や呼吸機能に問題がある患者には手術を行うことはできない。

生体の食道の代用に使える「人工食道」が存在すれば、開腹の必要はなくなり、手術は飛躍的に簡略化する。更に、もしも胸腔鏡で埋め込むことができるような小型の人工食道が完成すれば、手術適応は大きく拡大し、高齢者への手術も可能になり、社会復帰を促すことができるので、ICUに寝たきりの集中治療を鑑み

連絡先： 山家 智之，〒980-8575 仙台市青葉区星陵 4-1，
東北大学加齢医学研究所，e-mail: yambe@idac.tohoku.ac.jp

れば、大きな医療費節約にもなり、社会的にも大きな福音になる。

しかしながら現在までに実用可能な人工食道は開発されていない。

食道は、只の食物を通す管ではなく、自らも蠕動運動によって食物を輸送している。試しに逆立ちして物を飲み込んでみても、人間は重力に逆らって蠕動運動により食物を飲み込める。蠕動機能の不全は、食物の誤飲などに結びつきやすい。高齢者の場合は、食物の誤飲により物が気管に入れば、感染から容易に誤飲性肺炎に直結して死の転帰をとりやすい。

すなわち、この蠕動の機能がなければ本当の意味での「人工食道」とは言いがたい。

僭越にも「人工食道」と名付けられたただの「管」は存在するが、これまでに、埋め込み可能で食物を飲み込むことができる「人工食道」は発明されていない[7,8]。

そこで、胸腔鏡でも埋め込み手術を行うことができる超小型でありながら、生体の食道と同じ蠕動運動作用も保持する新しい人工食道の研究に着手した。

3 人工食道の構造開発

文献をあたれば、これまでに食道において蠕動運動を行う方法論についてはいくつかの提案が行われてきた。HPなどを検索してみても様々な方法論が提案されており、モータを人工食道の管の脇に置いて扱って食物を送る方法、螺子を食道内を通して、食物を突き刺して移動させる方法などが提案されている。

人間の体内の中でも、胸の中はひときわスペースが少ない部位である。胸腔の中には食道以外に、肺も気管も心臓も存在する。多少スペースに余裕がある腹腔内とは異なり、胸腔内にはモータを置くスペースなど全くないといっても過言ではない。ましてや螺子を使うなど現実性はない。実際、人工心臓の開発でも、駆動アクチュエータを置くスペースがないので、腹腔内にモータを置く方向性が研究されて説得力を持っているのが現状である。

限られた胸腔内のスペースで蠕動運動を行うために、我々は形状記憶合金アクチュエータに着目した。形状記憶合金は体積比で人間の筋肉の約千倍の効率を持つと報告されており、人工臓器には最適なアクチュエータ候補の一つである[9-11]。しかしながらこれまでは、その耐久性の問題がリミティングファクターになっていた。我々はこの問題を最先端のナノテクノロ

ジーによって解決した。すなわち、通常の形状記憶合金では、分子結晶構造の配列が不ぞろいで、形状変形時にすべての方向に力がそろわないので部分、部分にヒステリシスがかかる。これが耐久性を制限する主な要因になっている。我々はこの問題を、分子結晶のナノレベル配列を改善することによって解決した。

従来型のナノレベル分子結晶配列は不整があり、力のかかる方向性が整わないが、ある特殊な方法論でナノレベル結晶配列を整合させると、変形量も大きくなるだけでなく耐久性が三桁上昇する現象が確認されている。

我々はこのシステムで現在、十数億回のレベルの繰り返し耐久性をオンゴーイングで確認中であり、これは通常の従来型形状記憶合金より二桁から三桁上の耐久性である。

このシステムにより小型軽量のアクチュエータが具現化した。

蠕動運動を具現化するためには、人間の蠕動運動を観測してシミュレートするのが、現実性が高いと思われる。そこで、バリウムを飲んで食道の蠕動運動を観測し、ビデオ画像に撮影した。得られた画像はパーソナルコンピュータに入力し、蠕動運動を数値化して解析した。この運動をシミュレートすることを目標に人工食道の動きの具現化を図った。リング状の蠕動筋肉を順次収縮させれば、基本的には人間と同じ蠕動を具現化することができる可能性がある。

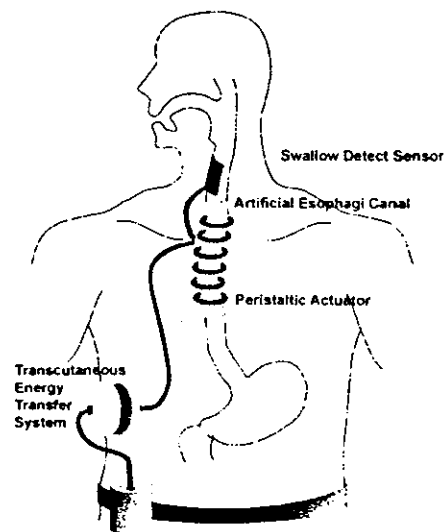


Fig. 1 Schematic illustration of totally implantable artificial esophagus.

この原理を応用して埋め込み可能な人工食道開発を計画した。

Fig.1 に計画中の埋め込み式人工食道の概念図を提示する。

4 ナノテク人工食道動物実験

ナノ形状記憶合金アクチュエータの応用により、蠕動運動を具現化した人工食道を試作した。ナノテクによりナノレベル分子構造配列を整えた形状記憶合金でリングを作成し、そのリングを更に大きなリング状に構成して蠕動筋肉を構成し、蠕動運動を具現化した。

体外である程度の蠕動運動が具現化したことが確認されたので、体内環境での作動を確認するべく動物実験も試みた。

Fig. 2 に動物実験中の人工食道を提示する。

人工臓器の実験では実験動物の選択も重要であり、例えば人間用の人工心臓の実験にラットやマウスを使えわけには行かず、ある程度人間と同じような大きさの実験動物が必要である。

そこで本研究では人間をほぼ同じ体重を持つ健康な山羊を実験に用いた。実験に当たっては東北大学加齢医学研究所動物実験倫理委員会の厳密な審査を受け規定に厳密に従って実験を行った。

ハローセンによる吸入麻酔で麻酔導入を行い、気管切開で気道を確認し、頸静脈に中心静脈カテーテルを挿入し、血管を確認した。

山羊の頸部を切開し、気管の後方の食道にアプローチし、約30cmに渡って食道を切除し、開発した人工食道で置換した。

Fig. 2 に埋め込み後の人工食道の写真を提示する。埋め込み後の人工食道には形状記憶合金で蠕動筋が装着されている。通電により山羊の体内で体内環境でも蠕動運動が期待できることが確認された。



Fig. 2 A photograph of an animal experiment of an artificial esophagus with peristaltic movement using a healthy goat.

5 経皮エネルギー伝送システム

あらゆる種類の体内に埋め込まれる人工臓器ではエネルギーの供給が重要な問題になる。エネルギー供給用のチューブが皮膚を貫通する方式では慢性期に感染の発生の危惧が否定しきれない。

これまでに経皮エネルギー伝送の方法論がいろいろな施設で試みられているが、電磁誘導の方式ではあまり高い伝送効率は追求しきれなかった。そこで東北大学では独自のナノテクノロジーによる電磁シールドリング技術を追求している [12-15]。

我々は、ナノ粉体を集合させることによるフェライトファイバーによって磁気シールドリングを具現化した経皮エネルギー伝送システムを開発した (Fig. 3)。

Fig. 4 に提示するように慢性動物実験でその信頼性の検討を進めており、現在約1ヶ月の経過を見てオンゴーイングである。超長期に渡る安定性・信頼性が確認されつつある。

この経皮エネルギー伝送ユニットはもちろん他の人工臓器にも有用である。



Fig. 3 Transcutaneous energy transmission system (TETS) by the use of magnetic shielding.



Fig. 4 Chronic animal experiment of the TETS using a goat.

6 再生医療による食道管

食物と接触する消化管では、あらゆる人工臓器の中でも最も感染症に対する対策が困難である。例えば、人工心臓も感染しては困るが、基本的に血液は無菌的環境にあり、感染の機会が少ない。消化管では、いわば中身は食物や便であり、当然最近などの感染源は大変数多く含有され、感染の機会が多い。

そこで、我々は、再生医療材料の応用によりこの問題を解決した。

Fig. 5 に提示するように、生体吸収性素材を用いて食道管を作成し、動物実験を行った。山羊は約一週間後から飲水可能となり。一ヵ月後には内面は食道内膜により被覆される。しかしながら筋層の再生は認められず、蠕動運動は不可能である。

再生された内膜は当然生体の内膜と同等の感染防御性が期待できるので、蠕動がない状態でも有効と思われるが、開発した蠕動運動装置を組み合わせることで、生体適合性が高い全く新しい人工食道が具現化するものと大きく期待される。

7 結言

以上のように形状記憶合金によるアクチュエータと生体吸収性再生医療素材、人工臓器工学技術を組み合わせることで、食物を飲み込むことができる全く新しい人工食道が具現化するものと大きく期待される。

謝辞

本研究の一部は、科学技術振興財団成果活用宮城ブラザ研究プロジェクト、厚生労働省科学研究費萌芽的基礎研究事業、文部科学省科学研究費、及び医薬品機構基礎研究事業のサポートによるものです。記して謝意を表します。

参考文献

- [1] C.D. Kilts, Potential new drug delivery systems for antidepressants: an overview, *J Clin Psychiatry*, 64 Suppl No.18, pp.31-33, 2003.
- [2] M. Antonietti, Self-organization of functional polymers, *Nat Mater*, Vol.2, No.1, pp.9-10, 2003.
- [3] Y. Cao, L. Lam, Projections for insulin treatment for diabetics, *Drugs Today (Barc)*, Vol.38, No.6, pp.419-427, 2002.
- [4] E. Putman, Entering the small, small world of nanotechnology, *Biomed Instrum Technol*, Vol.36, No.6, pp.375-381, 2002.



Fig. 5 Regenerative artificial esophagus using bio-absorbable material.

- [5] N.I. Moldovan, M. Ferrari, Prospects for microtechnology and nanotechnology in bioengineering of replacement microvessels, *Arch Pathol Lab Med*, Vol.126, No.3, pp.320-324, 2002.
- [6] A. Prokop, Bioartificial organs in the twenty-first century: nanobiological devices, *Ann N Y Acad Sci*, No.944, pp.472-490, 2001.
- [7] F.J. Branicki, A.L. Ogilvie, M.R. Willis, M. Atkinson, Structural deterioration of prosthetic oesophageal tubes: an in vitro comparison of latex rubber and silicone rubber tubes, *Br J Surg*, Vol.68, No.12, pp.861-864, 1981.
- [8] G. Buess, B. Lorenz, J. Eitenmuller, W. Steinbrich, Problems of dissolution after long-term placement of a Celestin oesophageal tube, *Endoscopy*, Vol.14, No.15, pp.182-184, 1982.
- [9] C.M. dos Santos, F.L. da Cunha, V.I. Dymnikov, The application of shape memory actuators in anthropomorphic upper limb prostheses, *Artif Organs*, Vol.27, No.5, pp.473-477, 2003.
- [10] S. Amae, M. Wada, Y. Luo, H. Nakamura, S. Yoshida, T. Kamiyama, T. Yambe, T. Takagi, S. Nitta, R. Ohi, Development of an implantable artificial anal sphincter by the use of the shape memory alloy, *ASAIO J*, Vol.47, No.4, pp.346-350, 2001.
- [11] K. Hayashi, J. Seki, T. Nakamura, Application of shape memory alloys to the actuator of the artificial heart, *Iyodenshi To Seitai Kogaku*, Vol.23, No.1, pp.1-6, 1985.
- [12] E. Okamoto, T. Inoue, K. Watanabe, T. Hashimoto, E. Iwazawa, Y. Abe, T. Chinzei, T. Isoyama, S. Kobayashi, I. Saito, F. Sato, H. Matsuki, K. Imachi, Y. Mitamura, Development of an implantable high-energy and compact battery system for artificial heart, *Artif Organs*, Vol.27, No.2, pp.184-188, 2003.
- [13] T. Yambe, H. Hashimoto, S. Kobayashi, T. Sonobe, S. Naganuma, S.S. Nanka, H. Matsuki, M. Yoshizawa, K. Tabayashi, H. Takayasu, H. Takeda, S. Nitta, Development and evaluation of totally implantable ventricular assist system using a vibrating flow pump and transcutaneous energy transmission system with amorphous fibers, *Heart Vessels*, Suppl 12, pp.41-43, 1997.

- [14] T. Yambe, M. Yoshizawa, A. Tanaka, K. Abe, S. Kawano, H. Matsuki, S. Maruyama, S. Amae, N. Wada, T. Kamiyama, T. Takagi, R. Luo, J. Hayashi, Y.A. Kovalev, X.D. Sha, S. Nanka, Y. Saijo, Y. Mibiki, M. Shibata, S. Nitta, Recent progress in artificial organ research at Tohoku University, *Artif Organs*, Vol. 27, No. 1, pp.2-7, 2003.
- [15] T. Yambe, Y. Shiraishi, M. Yoshizawa, A. Tanaka, K. Abe, F. Sato, H. Matsuki, M. Esashi, Y. Haga, S. Maruyama, T. Takagi, Y. Luo, E. Okamoto, Y. Kubo, M. Osaka, S. Nanka, Y. Saijo, Y. Mibiki, T. Yamaguchi, M. Shibata, S. Nitta, Artificial myocardium with an artificial baroreflex system using nano technology, *Biomed Pharmacother*, 57 Suppl, No.1, pp.122s-125s., 2003.