

厚生労働科学研究費補助金  
医療安全・医療技術評価総合研究事業

平成 18 年度  
総括・分担研究報告書

---

---

循環器疾患に対する根拠に基づく  
鍼治療の開発に関する研究  
(H18-医療-一般-023)

---

---

主任研究者：川田 徹

(国立循環器病センター研究所)

平成 19 (2007) 年 3 月

# 目 次

1. 総括研究報告書	
循環器疾患に対する根拠に基づく鍼治療の開発に関する研究	1
国立循環器病センター研究所	
川田 徹	
2. 分担研究報告書	
電気鍼刺激に対する動的な循環応答の定量的解析に関する研究	1 1
国立循環器病センター研究所	
宍戸 稔聡	
3. 刊行物一覧	2 0
4. 論文別刷り	2 1

循環器疾患に対する根拠に基づく鍼治療の開発に関する研究

主任研究者 川田 徹

国立循環器病センター研究所先進医工学センター循環動態機能部冠循環研究室長

研究要旨

本研究の目的は、循環器疾患に対する薬物療法によらない新たな治療法としての鍼治療を開発するために、動物実験を通して循環系に対する電気鍼の効果を科学的・系統的に評価し、小動物を用いた心不全モデルに対する電気鍼治療システムを作成してその治療効果を検証することである。本年度はシステム工学の分野で広く用いられている白色雑音法を用いて、電気鍼に対する循環応答をその静特性及び動特性の面から定量化した。その結果、電気鍼による血圧低下応答は刺激周波数が 10 付近で最大になること、この刺激条件における動的な血圧応答は 2 次遅れ系で近似可能であることが判明した。これらのデータを用いて数値シミュレーションを実施することで、次年度以降に血圧などを正確に制御する電気鍼システムの開発が可能であることが示唆された。

分担研究者 穴戸 稔聡

国立循環器病センター研究所先進医工学センター循環動態機能部血行動態研究室長

A. 研究目的

本研究の目的は、循環器疾患に対する新たな治療法として鍼治療（電気鍼）に着目し、①動物実験によって電気鍼の効果を科学的・系統的に評価し、②ラットなどの小動物に植込んで治療を実施できる電気鍼システムを開発して、③心不全に対する電気鍼の治療効果を定量的に評価することである。本研究を通して、根拠に基づく医療を実践するための基礎データを得ることは、西洋医学の中心である薬物療法を補完する科学的な鍼治療の開発につながり、総合医療の推進に貢献すると考えられる。

循環器疾患は日本人の死因統計において癌と並んで大きな割合を占めており、新しい治療法の開発による循環器疾患の制圧は厚生労働行政の重要な課題の一つである。循環器疾患は心臓や血管の病気であると考えられがちであるが、循環系を調節する自律神経活動の異常によって、病状が悪化することが分かってきた。たとえば、交感神経系の異常亢進が心不全を悪化させるという知見から、交感神経作用を抑制するβアドレナリン受容体遮断薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬が心不全の治療に用いられるようになり、一定の効果をあげている。しかし、これらの薬剤に耐えられない難治性の症例も多く、重症心不全の予後が不良であることは今も変わりがない。

薬物療法によらない新たな治療法として

遺伝子治療や再生医療が注目を集めているが、これらは細胞や組織を標的とした治療法である。前述のように循環器疾患の病態決定には自律神経系が深く関与しており、自律神経系を標的とした治療法の開発も必要である。鍼治療は全身の自律神経系に作用して種々の治療効果を発揮すると思われるが、その作用機序や治療効果に関する定量的なデータに乏しく、根拠に基づく医療が実践されるには至っていない。そこで、本研究では、動物実験を用いて循環器疾患に対する鍼治療の根拠を明らかにし、循環器疾患に対する新たな治療法としての鍼治療の基盤を確立する。

## B. 研究方法

### B-1. 実験手技

本年度は比較的手技の容易な中型動物（麻酔下のネコ）を用いて、鍼治療が循環系に及ぼす影響を定量的に解析した。ネンブタールを腹腔内投与して麻酔を施し、気管挿管を行って人工呼吸を行った。右大腿静脈より静脈カテーテルを挿入して持続麻酔を行った。右大腿動脈より動脈カテーテルを挿入して動脈圧を測定し、動脈圧波形から心拍数を計測した。両足の脛骨外側部にある足三里に相当する箇所とアキレス腱後部の皮膚を挟む形で2つの鍼電極（）を刺入し、2つの電極から通電することによって電気鍼刺激を行った。左側腹部切開を行い、腎臓交感神経に神経活動記録用の電極を装着した。

### B-2. プロトコール1

上記の実験条件において、電気鍼の位置、刺激頻度、刺激強度、刺激持続時間を変え

て、交感神経活動及び体血圧の応答を調べ、電気鍼刺激の静的な入出力関係を同定した。

刺激電流－刺激パルス幅平面における循環応答を調べる実験では、刺激周波数は10 Hzに固定して実験を行った。刺激パルス幅を0.1 msecに設定した後、1 mAで1分間の刺激を行い、1分後の循環応答を記録した。続いて、刺激電流を2 mAに増加させて1分間の刺激を行い、1分後の循環応答を記録した。同様に、刺激電流を3、4、5 mAまで増加させて循環応答を記録した後、体血圧が元のレベルに戻るまで3～5分間の休止時間をおいた。次に、刺激パルス幅を0.2 msecに設定した条件で、電流を1～5 mAまで変化させて、各1分間の刺激を行い、1分後の循環応答を記録した。同様に、刺激パルス幅を0.5、1.0、2.0 msecと変化させて、循環応答を記録した。

刺激周波数－刺激パルス幅平面における循環応答を調べる実験では、刺激電流は3 mAに固定して実験を行った。刺激パルス幅を0.1 msecに設定した後、1 Hzで1分間の刺激を行い、1分後の循環応答を記録した。続いて、刺激周波数を2 Hzに増加させて1分間の刺激を行い、1分後の循環応答を記録した。同様に、刺激周波数を5、10、15、20、50、100 Hzまで増加させて循環応答を記録した後、体血圧が元のレベルに戻るまで3～5分間の休止時間をおいた。次に、パルス幅を0.2、0.5、1.0、2.0 msecと変化させて同様の実験を繰り返し、循環応答を記録した。

### B-3. プロトコール2

プロトコール1で求めた最も有効な電気刺激条件（0.5～1.0 msec、10 Hz）を用い

て、2 値白色雑音 (0 mA と 3 mA、最小切り替え時間 4 sec) によるランダムな電気鍼刺激を 30 分間行い、交感神経活動と体血圧の応答をコンピュータに記録した。得られた入出力データを周波数解析し、鍼刺激から交感神経活動までの伝達関数及び鍼刺激から体血圧までの伝達関数を同定した。

(倫理面への配慮)

本年度に実施した急性実験はすべて深麻酔下で実施し、実験終了後は直ちに大量の麻酔薬 (ペントバルビタール) の静脈投与によって実験動物を安楽死させた。実験は、国立循環器病センターの実験動物委員会の審査を受けた上で、日本生理学会の示す動物実験指針にしたがって実施した。

## C. 研究結果

### C-1. 刺激電流-刺激パルス幅平面

電気鍼刺激の刺激周波数を 10 Hz に固定した状態で、刺激電流を 1~5 mA、刺激パルス幅を 0.1~2.0 msec で変化させて体血圧の応答を調べたところ、5 匹の実験例において、この範囲の設定では刺激電流が大きいほど、また、刺激パルス幅が長いほど降圧効果は大きかった。

なお、刺激パルス幅を 5.0 msec まで増加させた 2 匹においては、刺激電流が 2.0 mA 以上、刺激パルス幅が 2.0 msec 以上で降圧効果が縮小し、刺激電流が 5.0 mA、刺激パルス幅が 4.0 msec 以上で昇圧に転じた。

以上のことから、交感神経活動の抑制や降圧を目的として電気鍼刺激を行う場合、刺激電流は 2~5 mA、刺激パルス幅は 0.5~2.0 msec で刺激を行うことが適切であると推察された。

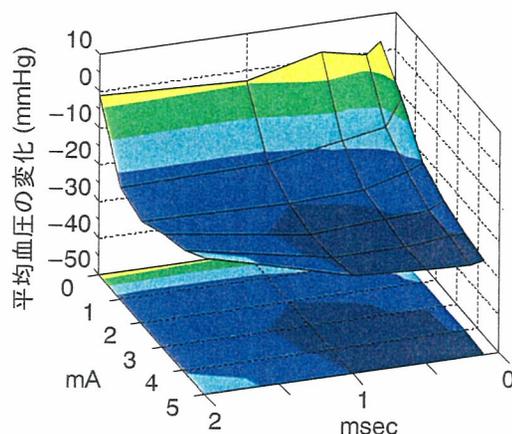


図1 刺激電流-刺激パルス平面における血圧変化

### C-2. 刺激周波数-刺激パルス幅平面

電気鍼刺激の刺激電流を 3.0 mA に固定した状態で、刺激周波数を 1~100 Hz、刺激パルス幅を 0.1~2.0 msec で変化させて体血圧の応答を調べたところ、5 匹の実験例において、刺激パルス幅に関係なく、刺激周波数が 5~15 Hz の範囲で最大の降圧応答を示した。刺激周波数が 40 Hz になると降圧作用は無くなり、80 Hz 以上では昇圧傾向に転じた。

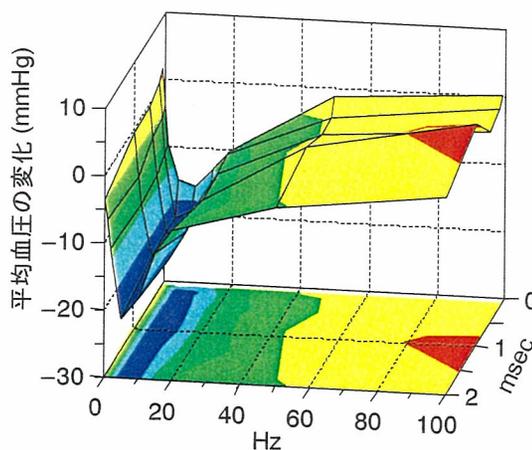


図2 刺激周波数-刺激パルス平面における血圧変化

以上のことから、交感神経活動の抑制や降圧を目的として電気鍼刺激を行う場合は、

刺激周波数として 5~15 Hz、特に 10 Hz 程度が適切であると推察された。

### C-3. 電気鍼刺激から交感神経活動までの動特性

2 値白色雑音を用いて刺激電流をランダムにオン・オフすることによって、電気鍼刺激に対する交感神経活動及び血圧の動的な応答を調べた。

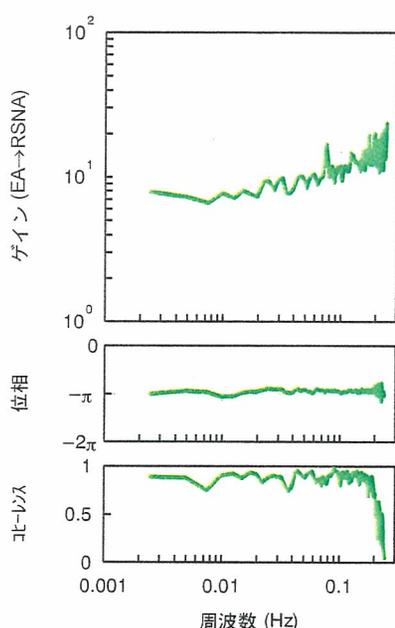


図 3 電気鍼刺激から腎臓交感神経活動までの伝達関数

電気鍼刺激から腎臓交感神経活動までの伝達関数は、周波数が高くなるほど応答が大きくなる微分特性の傾向を示した(図 3)。ただし、0.0025 Hz から 0.25 Hz の間でのゲインの増加は高々 2 倍程度であり、これまでに知られている圧反射の中樞弓で観察されるほどのゲインの増加 (Kawada et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 284: H404-H415, 2003 など) は見られなかった。また、位相特性はすべての周波数にわたって  $-\pi$  ラジアンを示しており、電気鍼刺激

で腎臓交感神経活動が抑制されていることが分かる。コヒーレンスは観察した周波数範囲において 0.7 以上を示し、電気鍼に対して腎臓交感神経活動がほぼ線形的に応答したことを意味している。

### C-4. 電気鍼刺激から血圧応答までの動特性

電気鍼刺激から血圧応答までの伝達関数は、電気鍼刺激から腎臓交感神経活動までの伝達関数とは対照的に、周波数が高くなるほど応答が小さくなる低域通過フィルターの性質を示した (図 4)。

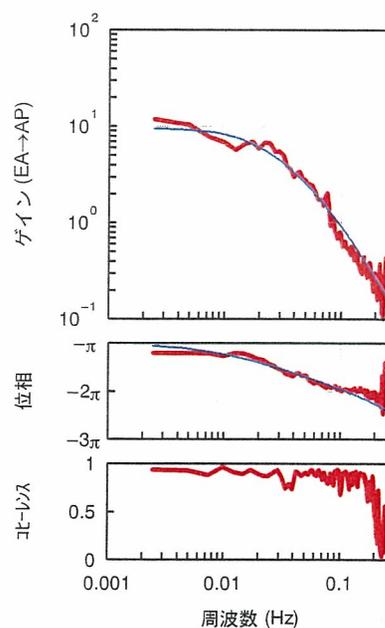


図 4 電気鍼刺激から血圧応答までの伝達関数と 2 次遅れ系の伝達関数による近似

位相は非常に低い周波数で逆相 ( $-\pi$  ラジアン) であり、電気鍼刺激に対して血圧が低下することを意味する。周波数が高くなるにつれて、位相の遅れは大きくなり、0.1 Hz では  $-2\pi$  ラジアンに達した。入出力間の線形性を示すコヒーレンスは 0.0024 Hz (解析の基本周波数) ~ 0.2 Hz の範囲で

0.7~0.9 であり、この実験条件下では、電気鍼刺激に対する血圧応答を線形システムでほぼ記述できることが判明した。

これまでの私たちの研究から、電気鍼刺激に対する血圧応答にみられるような低域通過フィルターの性質は 2 次遅れ系のシステムで近似できることが分かっている (Kawada et al. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R1110-R1120, 2004 など)。2 次遅れ系の伝達関数は次の式で与えられる。

$$H(f) = \frac{K}{1 + 2\zeta \frac{f}{f_N} j + \left(\frac{f}{f_N}\right)^2} \exp(-j2\pi fL)$$

$K$  は定常ゲイン (mmHg/mA)、 $f_N$  は自然周波数または固有周波数 (Hz)、 $\zeta$  は減衰係数、 $L$  は無駄時間 (sec) である。この 2 次遅れ系を用いて、電気鍼刺激から血圧応答までの伝達関数を近似したときの係数をまとめた結果を表 1 に示す。

表 1 電気鍼刺激から血圧応答までの伝達関数を 2 次遅れ系で近似したときの係数の値 (平均±SD, n=5)

$K$ (mmHg/mA)	9.9±4.4
$f_N$ (Hz)	0.035±0.010
$\zeta$	1.35±0.33
$L$ (sec)	0.98±0.55

### C-5. 電気鍼刺激から心拍数応答までの動特性

電気鍼刺激から心拍数応答までの伝達関数は、血圧応答と同じく、周波数が高くなるほど応答が小さくなる低域通過フィルターの性質を示した (図 5)。しかしながら、ゲインの低下は血圧応答に比べて緩やかであった。位相は非常に低い周波数では逆相 ( $-\pi$  ラジアン) であり、電気鍼刺激に対

して心拍数が低下することを反映している。周波数が高くなるにつれて、位相の遅れは大きくなり、0.2 Hz では  $-2\pi$  ラジアンに達した。コヒーレンスは 0.1 Hz 付近までは 0.7 以上の値を示したが、それよりも高い周波数領域では低下した。

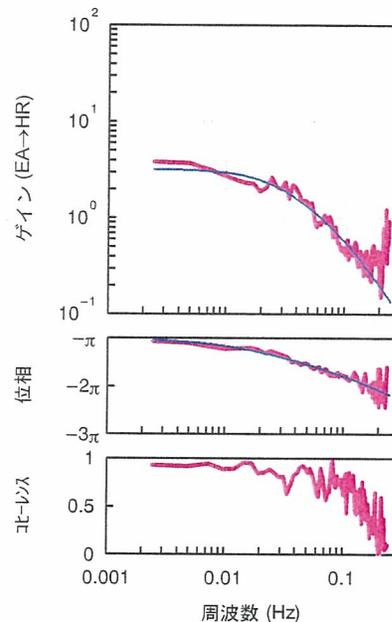


図 5 電気鍼刺激から血圧応答までの伝達関数と 2 次遅れ系の伝達関数による近似

前項と同じく、2 次遅れ系を用いて、電気鍼刺激から心拍数応答までの伝達関数を近似したときの係数をまとめた結果を表 2 に示す。

表 2 電気鍼刺激から心拍数応答までの伝達関数を 2 次遅れ系で近似したときの係数の値 (平均±SD, n=4)

$K$ (bpm/mA)	6.3 ± 5.7
$f_N$ (Hz)	0.086 ± 0.033
$\zeta$	1.15 ± 0.16
$L$ (sec)	1.00 ± 0.34

### D. 考察

麻酔下のネコにおいて、電気鍼実験を行ったところ、刺激電流-刺激パルス幅平面

においては、おおむね刺激電流が大きくなるほど血圧は大きく低下した。一方、刺激パルス幅が血圧応答に及ぼす影響は、刺激電流のそれに比べて無視できる程度に小さかった。したがって、電気鍼治療システムの設計においては、制御の操作量として刺激電流が適切であることが示唆された。

一方、刺激周波数－刺激パルス幅平面においては、10 Hz 以下では刺激周波数の増加に対して血圧が急激に低下したが、10 Hz 以上では降圧効果が弱くなり、80 Hz 以上では昇圧に転じる傾向がみられた。したがって、刺激周波数を操作量とする場合には、10 Hz 以下で制御するか 10 Hz 以上で制御するかによって、血圧応答の方向が変わるので、調節範囲を適切に選択する必要があると考えられる。刺激周波数－刺激パルス幅平面においても、刺激パルス幅が血圧応答に及ぼす影響はきわめて小さく、刺激パルス幅は操作量としては不適切であることが示唆された。

白色雑音入力を用いて、電気鍼刺激に対する循環応答の動特性を推定したところ、電気鍼刺激から交感神経活動までの伝達関数は、入力の変調周波数が高くなるほど応答が大きくなる緩やかな微分特性を示した。位相は 0.0024～0.2 Hz の広い周波数範囲にわたって逆相を示し、電気鍼刺激によって交感神経活動を抑制することが可能であることが判明した。

交感神経活動の応答とは対照的に、電気鍼刺激から血圧応答や電気鍼刺激から心拍数応答までの伝達関数は、入力の変調周波数が高くなるほど応答が小さくなる低域通過フィルターの性質を示した。いずれの伝達関数も 2 次遅れ系でほぼ近似できたが、

電気鍼刺激－血圧応答の伝達関数に比べて、電気鍼刺激－心拍数応答のほうが個体間のばらつきが大きかった。この原因として、心拍数応答に関わる迷走神経活動の個体差が考えられるが、この解釈が正しいかどうかを確認するためには、迷走神経系または交感神経系の効果を遮断した状態での電気鍼刺激実験が必要である。

これまでに、電気鍼刺激に対して循環系がどのような応答を示すかについては定量的なデータが乏しかった。本研究結果から、交感神経活動、血圧、心拍数のいずれの応答も、電気鍼刺激に対して高いコヒーレンスを示し、少なくとも麻酔下のネコにおいては線形的な応答をすることが判明した。このことは、推定された伝達関数を用いて、電気鍼に対する生体の動的な応答を高い精度で予測できることを意味する。生体の動的な応答が予測できるということは、適切な制御系を設計することによって、生体応答を自在に制御できることを示唆する。これらのデータを元に、目的とする交感神経活動や血圧レベルに応じて電気鍼の刺激強度を自動的に調節する治療システムの開発が可能になると考えられる。

## E. 結論

本年度は電気鍼刺激に対する循環応答をその静特性と動特性の面から定量的に解析した。その結果、刺激電流の増加に応じて降圧効果が増大すること、刺激周波数は 10 Hz 付近で最大効果を示し、それ以上の周波数では降圧効果が弱くなることが判明した。適切な刺激条件を用いて、生体の動的な応答を伝達関数の形で定量化したところ、電気鍼刺激から交感神経活動までの伝達関数

は緩やかな微分特性を示し、0.0024~0.2 Hz の範囲でほぼ逆相の応答を示した。これに対して、電気鍼刺激から血圧応答や電気鍼刺激から心拍数応答までの伝達関数は低域通過フィルターの性質を示し、いずれも2次遅れ系で近似することができた。これらの生体応答は電気鍼刺激に対して高いコヒーレンスを示したことから、適切な制御系の設計によって、これらの生体応答を自在に制御する電気鍼治療システムの開発が可能であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文

1. Kawada T, Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Kamiya A, Uemura K, Mori H, Sugimachi M. Hypothermia reduces ischemia- and stimulation-induced myocardial interstitial norepinephrine and acetylcholine releases. *J Appl Physiol* 102: 622-627, 2006.
2. Kamiya A, Kawada T, Mizuno M, Miyamoto T, Uemura K, Seki K, Shimizu S, Sugimachi M. Baroreflex increases correlation and coherence of muscle sympathetic nerve activity (SNA) with renal and cardiac SNAs. *J Physiol Sci* 563: 25-33, 2006.
3. Kawada T, Miyamoto T, Miyoshi Y, Yamaguchi S, Tanabe Y, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M. Sympathetic neural regulation of heart rate is robust against high plasma catecholamines. *J Physiol Scil* 56: 235-245, 2006.
4. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Effects of Ca<sup>2+</sup> channel antagonists on nerve stimulation-induced and ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H2187-H2191, 2006.
5. Zheng C, Kawada T, Li M, Sato T, Sunagawa K, Sugimachi M. Reversible vagal blockade in conscious rats using a targeted delivery device. *J Neurosci Methods* 156: 71-75, 2006.
6. Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugeno Y, Sunagawa K, Sugimachi M. Short-term electroacupuncture at Zusanli resets the arterial baroreflex neural arc toward lower sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H318-H326, 2006.
7. Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, Kawada T, Shimizu S, Shishido T, Yoshizawa M, Sugimachi M, Sunagawa K. Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. *J Appl Physiol* 100: 1278-1286, 2006.

## G-2. 学会発表

1. 杉町 勝、川田 徹、宍戸 稔聡、李 梅花、鄭 燦、佐藤 隆幸、砂川 賢二. バイオニック心臓病学：循環調節の機能再建と異常是正. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 124、2006.
2. 鄭 燦、川田 徹、田辺 慎一、植村 俊雄、宍戸 稔聡、砂川 賢二、杉町 勝. 情報量計測：自律神経系の神経インターフェースに関する基礎研究. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 185、2006.
3. 上村 和紀、神谷 厚範、日高 一郎、川田 徹、清水 秀二、宍戸 稔聡、吉澤 誠、杉町 勝、砂川 賢二. 急性重症心不全の循環管理を支援する血行動態自動制御システムの開発. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 241、2006.
4. 杉町 勝、川田 徹、宍戸 稔聡、砂川 賢二. 植え込み治療装置の微小デバイス化. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 274、2006.
5. 藤崎 巖、川田 徹、高木 洋、砂川 賢二. 高機能心拍制御機能を有したトレーニング機器の開発と実用化. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 291、2006.
6. 川田 徹、高木 洋、藤崎 巖、砂川 賢二、杉町 勝. 加速度センサー併用による正確なイヤセンサー心拍検知. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 292、2006.
7. 宮本 忠吉、高木 洋、稲垣 正司、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、砂川 賢二、杉町 勝. 心不全ラットにおける呼吸化学調節系の定量評価－呼吸異常のメカニズム解明への解析的アプローチ. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 545、2006.
8. 川田 徹、李 梅花、有海 秀人、杉町 勝. ニューラルカスケードによる動脈圧反射系の静特性及び動特性の一括同定. 第 27 回日本循環制御医学会総会 循環制御 51、2006.
9. 杉町 勝、上村 和紀、神谷 厚範、李 梅花、鄭 燦、川田 徹. 心不全の制御：急性心不全と慢性心不全の制御戦略. 第 27 回日本循環制御医学会総会 循環制御 38、2006.
10. 宮本 忠吉、高木 洋、稲垣 正司、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、砂川 賢二、杉町 勝. 心不全ラットにおける呼吸異常発生機構の解明－統合的枠組みによる化学反射系の定量評価－. 第 27 回日本循環制御医学会総会 循環制御 55、2006.
11. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、佐藤 隆幸、砂川 賢二、杉町 勝. 迷走神経電気刺激治療は心筋梗塞後心不全ラットのバゾプレッシン分泌と食塩摂取量を抑制する. 第 27 回日本循環制御医学会総会 循環制御 64、2006.
12. 杉町 勝、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡. Analysis of pressure regulatory system by control engineering approach. Neuroscience 2006 in Kyoto JAPAN. 第 29 回日本神経科学大会 The 29th Annual

- Meeting of the Japan Neuroscience Society.
13. Sunagawa K, Zheng C, Li M, Shishido T, Kawada T. Masaru Sugimachi Comprehensive Physiological Identification of Cardiovascular Regulation Enables to Restore and Correct Pathological Regulation. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006 (WC 2006).
  14. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kamiya A, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K. Sensitive Central Controller of Ventilation in Rats with Chronic Heart Failure Contributes to Hyperpnea Little at Rest but More During Exercise. IEEE EMBC pp.4627-4630, 2006.
  15. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Restoration of Vagal Tone by Donepezil Markedly Improves Longterm Survival in Rats with Incurably Severe Heart Failure The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
  16. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Donepezil Exerts its Preventive Effect on Ventricular Dysfunction on Top of Losartan in Rats with Extensive Myocardial Infarction. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
  17. Uemura K, Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Kamiya A, Yamazaki T, Sugimachi M. Efferent Vagal Nerve Stimulation Suppresses Matrix Metalloproteinase Activity in Myocardial Ischemia-reperfusion Injury in Rabbit. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
  18. Miyamoto T, Takaki H, Inagaki M, Shishido T, Kawada T, Kamiya A, Sunagawa K, Sugimachi M. Central Chemoreflex Hypersensitivity in Rats with Chronic Heart Failure Contributes to Hyperpnea Little at Rest but More during Exercise The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
  19. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Miyamoto T, Uemura K, Shishido T, Inagaki M, Sugimachi M. Angiotensin II Attenuates Vagal Stimulation-Induced Acetylcholine Release in the Ventricle. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
  20. Une D, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M. Sympathetic Vasoconstriction Affects Graft Flow of Internal Thoracic Artery Only at Rest. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
  21. Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Kamiya A, Kawada T, Sano S,

- Sugimachi M. We Should Assess the Physiological Characteristics of Hypoplastic Right Ventricle for Surgical Management of Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
22. Kawada T, Zheng C, Miyamoto T, Uemura K, Shishido T, Li M, Sugimachi M. Angiotensin II Attenuates Dynamic Vagal Control of Heart Rate. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
23. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝. K<sub>ACh</sub>チャンネルは迷走神経性心拍反応を高速化し倍化する. 第84回日本生理学会大会 Program 2007.
24. 川田 徹、山崎 登自、秋山 剛、穴戸 稔聡、神谷 厚範、水野 正樹、杉町 勝. アンジオテンシンIIは迷走神経刺激時の心筋間質におけるアセチルコリン放出を抑制する. 第84回日本生理学会大会 Program 2007.
25. Smizu S, Shishido T, Uemura K, Kamiya A, Kawada T, Sugimachi M. New Physiological Classification for Surgical Management of Hypoplastic Right Ventricle in Pulmonary Atresia With Intact Ventricular Septum. 56th Annual Scientific Session, ACC.07.
26. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Restoration of Vagal Tone by Donepezil Markedly Prevents Progression of Ventricular Remodeling and Dysfunction in Rats With Extensive Myocardial Infarction. 56th Annual Scientific Session, ACC.07.
- H. 知的所有権の取得状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（医療安全・医療技術評価総合研究事業）  
分担研究報告書

電気鍼刺激に対する動的な循環応答の定量的解析に関する研究

分担研究者 宍戸 稔聡

国立循環器病センター研究所先進医工学センター循環動態機能部血行動態研究室長

研究要旨

本研究の目的は、電気鍼刺激に対する動的な循環応答を定量化することによって、電気鍼を用いた循環器疾患に対する治療システムを開発することである。本年度は麻酔下のネコを用いて電気鍼刺激に対する動的な循環応答を定量化した。システム工学の分野で広く用いられている白色雑音法を用いて伝達関数を推定したところ、電気鍼刺激から遠心性交感神経活動までの伝達関数は、周波数が高くなるほど応答が大きくなる緩やかな微分特性を示した。これに対して、電気鍼刺激から血圧応答、電気鍼刺激から心拍数応答までの伝達関数は、周波数が高くなるほど応答が小さくなる低域通過フィルターの性質を示した。これらのデータを元に伝達関数のモデル化と数値シミュレーションを行うことで、神経活動や血圧などを正確に制御する電気鍼システムの開発が可能になることが示唆された。

A. 研究目的

循環器疾患は心臓や血管の病気であると考えられがちであるが、循環系を調節する自律神経活動の異常によって、病状が悪化することが分かってきた。たとえば、交感神経系の異常亢進が心不全を悪化させるという知見から、交感神経作用を抑制するβアドレナリン受容体遮断薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬が心不全の治療に用いられるようになり、一定の効果をあげている。しかし、これらの薬剤に耐えられない難治性の症例も多く、重症心不全の予後が不良であることは今も変わりが無い。

薬物療法によらない新たな治療法として遺伝子治療や再生医療が注目を集めているが、これらは細胞や組織を標的とした治療法である。前述のように循環器疾患の病態

決定には自律神経系が深く関与しており、自律神経系を標的とした治療法の開発も必要である。鍼治療は全身の自律神経系に作用して種々の治療効果を発揮すると思われるが、その作用機序や治療効果に関する定量的なデータに乏しく、根拠に基づく医療が実践されるには至っていない。

電気鍼を用いて循環系の治療制御を行う上で必要とされるデータは、電気鍼刺激に対して、自律神経活動、血圧、心拍数などがどのような動的応答を示すかということである。工学の分野において制御システムを設計する場合には、制御対象となるシステムの動特性を定量化した上で、シミュレーションを行い、最適な制御システムを設計する。本年度はこのような制御系の設計に必要な、電気鍼刺激に対する動的な循環

応答の定量化を目的として研究を実施した。

## B. 研究方法

### B-1. 実験手技

研究は麻酔下のネコを用いて行った。ネブタールを腹腔内投与して麻酔を施し、気管挿管を行って人工呼吸を行った。右大腿静脈より静脈カテーテルを挿入して持続麻酔を行った。右大腿動脈より動脈カテーテルを挿入して動脈圧を測定し、動脈圧波形から心拍数を計測した。両足の脛骨外側部にある足三里に相当する箇所とアキレス腱の後側の皮膚を挟む形で2つの鍼電極を刺入し、2つの電極から通電することによって電気鍼刺激を行った。左側腹部切開を行い、腎臓交感神経に神経活動記録用の電極を装着した。

### B-2. プロトコール

電気鍼刺激（パルス幅 0.5~1.0 msec、刺激周波数 10 Hz）を用いて、2 値白色雑音（0 mA と 3 mA、最小切り替え時間 4 sec）によるランダムな入力を 30 分間行い、交感神経活動、体血圧、心拍数の応答をコンピュータに記録した。得られた入出力データを周波数解析し、電気鍼刺激から交感神経活動までの伝達関数、電気鍼刺激から体血圧までの伝達関数、電気鍼刺激から心拍数までの伝達関数を推定した。

### B-3. 解析方法

伝達関数  $H(f)$  はシステムの入出力関係を広い周波数範囲にわたって定量的に記述したものであり、これによって鍼刺激が循環系に及ぼす作用を客観的に評価できる。

ここではコンピュータに記録した時系列

データを 10 Hz でリサンプリングし、電気鍼刺激の入力信号を  $x(t)$ 、交感神経活動、体血圧、心拍数などの出力信号を  $y(t)$  とした。 $2^{12} = 4096$  点を 1 セグメントとして、入出力信号のフーリエ変換  $X(f)$ 、 $Y(f)$  を計算し、入力のパワースペクトル  $S_{XX}(f)$  及び入出力のクロススペクトル  $S_{YX}(f)$  を次の式から計算した。

$$S_{XX}(f) = E[X(f) \cdot X(f)^*]$$

$$S_{YX}(f) = E[Y(f) \cdot X(f)^*]$$

$X(f)^*$  は  $X(f)$  の共役複素数、 $E[\ ]$  はアンサンブル平均を表す。ここでは 9 回のアンサンブル平均を行った。これらを元に、 $H(f)$  を次の式から計算した。

$$H(f) = \frac{S_{YX}(f)}{S_{XX}(f)}$$

また、入出力の線形性を示す二乗コヒーレンス  $Coh(f)$  を次の式から計算した。

$$Coh(f) = \frac{|S_{YX}(f)|^2}{S_{XX}(f) \cdot S_{YY}(f)}$$

$S_{YY}(f)$  は出力信号のパワースペクトルを示す。コヒーレンスの値が 1 のとき、出力信号は入力信号を完全な線形に相関している。コヒーレンスの値が 0 のとき、出力信号は入力信号と独立である。

（倫理面への配慮）

本年度に実施した急性実験はすべて深麻酔下で実施し、実験終了後は直ちに大量の麻酔薬（ペントバルビタール）の静脈投与によって実験動物を安楽死させた。実験は、国立循環器病センターの実験動物委員会の審査を受けた上で、日本生理学会の示す動物実験指針にしたがって実施した。

## C. 研究結果

### C-1. ランダムな電気鍼刺激に対する動的な循環応答

白色雑音を用いて電気鍼の刺激電流をランダムにオン・オフすることで、電気鍼刺激に対する交感神経活動、血圧、心拍数の動的な応答を調べた。

図1は動的な応答を調べた実験の代表例である。最上段は電気鍼(EA)の刺激コマンド、2段目は血圧(AP)とその平均値、3段目は心拍数(HR)、最下段は腎臓交感神経活動(RSNA)とその平均値を示している。

ランダムな電気鍼刺激によって、血圧、心拍数、腎臓交感神経活動が大きく変化した。この実験条件では約30分間安定して入出力関係を調べることができた。電気鍼刺激を終了すると、血圧、心拍数、腎臓交感神経活動は元のレベルに復した。

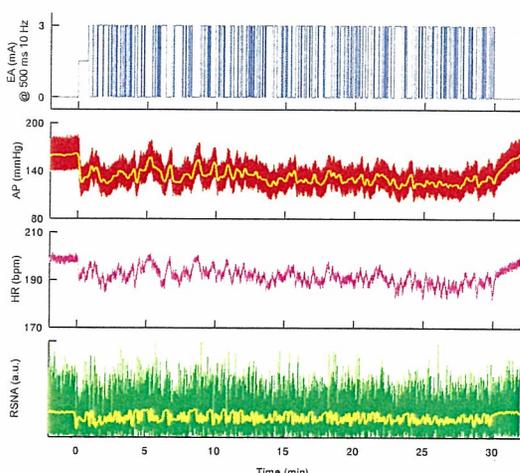


図1 白色雑音による電気鍼(EA)入力に対する血圧(AP)、心拍数(HR)、腎臓交感神経活動(RSNA)の応答を示す時系列データの代表例

### C-2. 電気鍼刺激から腎臓交感神経活動までの動特性

電気鍼刺激から腎臓交感神経活動までの伝達関数は、周波数が高くなるほど応答が

大きくなる微分特性の傾向を示した(図2右)。位相特性は観測したすべての周波数にわたって $-\pi$ ラジアンを示しており、電気鍼刺激で腎臓交感神経活動が抑制されたことが分かる。コヒーレンスは観測した周波数範囲において0.7以上を示し、電気鍼に対して腎臓交感神経活動がほぼ線形的に回答したことを意味している。なお、0.2 Hz以上でコヒーレンスが低下しているが、これは入力として用いた白色雑音の最小切り替え時間が4秒(最小周期8秒)であり、白色的な入力パワーの上限が0.125 Hzになることから(図2左上)、入力パワーの減少がコヒーレンス低下の原因であると考えられる。

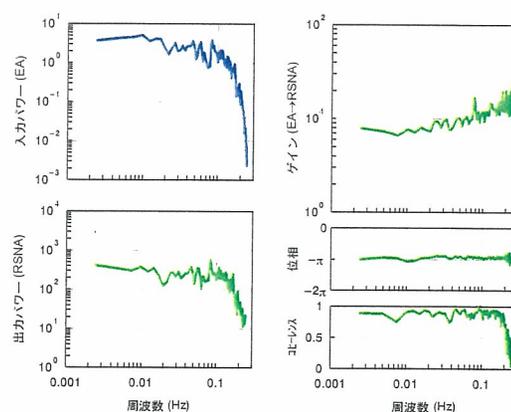


図2 電気鍼刺激から腎臓交感神経活動までの伝達関数

### C-3. 電気鍼刺激から血圧応答までの伝達関数

電気鍼刺激から血圧応答までの伝達関数は、電気鍼刺激から腎臓交感神経活動までの伝達関数とは対照的に、周波数が高くなるほど応答が小さくなる低域通過フィルターの性質を示した(図3右)。伝達関数の横軸の周波数は、電気鍼刺激の周波数ではなく、刺激電流の変調周波数である。たとえば、伝達関数の周波数0.1 Hzは、10秒周

期で電気鍼の刺激電流が変化したときの血圧応答を示し、伝達関数の周波数 0.01 Hz は 100 秒周期で刺激電流が変化したときの血圧応答を示す。0.01 Hz に比べて 0.1 Hz におけるゲインは 10 分の 1 程度であり、血圧は電気鍼刺激に対してゆっくりした応答を示すことが分かる。位相は非常に低い周波数で逆相 ( $-\pi$  ラジアン) であり、電気鍼刺激に対して血圧が低下することを意味する。周波数が高くなるにつれて、位相の遅れは大きくなり、0.1 Hz では  $-2\pi$  ラジアンに達した。入出力間の線形性を示すコヒーレンスは 0.0024 Hz (解析の基本周波数) ~ 0.2 Hz の範囲で 0.7 以上の値を示し、この実験条件下では、電気鍼刺激に対する血圧応答を線形システムでほぼ記述できることが判明した。

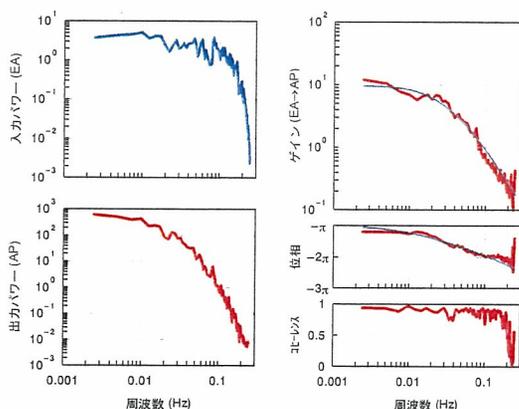


図 3 電気鍼刺激から血圧応答までの伝達関数と 2 次遅れ系の伝達関数による近似

すでに述べたように白色的な入力パワーの上限が 0.125 Hz であることから (図 3 左上)、正しく伝達関数が推定できているのは高々 0.2 Hz 程度までになる。0.2 Hz では血圧応答のゲインは十分に小さいので、電気鍼刺激に対する血圧応答を同定する上限周波数としては妥当であると考えられる。

これまでの私たちの研究から、電気鍼刺

激に対する血圧応答にみられるような低域通過フィルターの性質は 2 次遅れ系のシステムで近似できることが分かっている (Kawada *et al. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 286: R1110-R1120, 2004 など)。2 次遅れ系の伝達関数は次の式で与えられる。

$$H(f) = \frac{K}{1 + 2\xi \frac{f}{f_N} j + \left(\frac{f}{f_N} j\right)^2} \exp(-j2\pi fL)$$

$K$  は定常ゲイン (mmHg/mA)、 $f_N$  は自然周波数または固有周波数 (Hz)、 $\xi$  は減衰係数、 $L$  は無駄時間 (sec) である。この伝達関数を用いて、図 3 に示す動特性を近似したところ、 $K = -9.6$ 、 $f_N = 0.034$ 、 $\xi = 1.24$ 、 $L = 0.98$  であった (図 3 右、細線)。表 1 は 5 匹から得られた動特性をまとめたものである。

表 1 電気鍼刺激から血圧応答までの伝達関数を 2 次遅れ系で近似したときの係数の値 (平均  $\pm$  SD,  $n=5$ )

$K$ (mmHg/mA)	$9.9 \pm 4.4$
$f_N$ (Hz)	$0.035 \pm 0.010$
$\xi$	$1.35 \pm 0.33$
$L$ (sec)	$0.98 \pm 0.55$

#### C-4. 電気鍼刺激から心拍数応答までの伝達関数

電気鍼刺激から心拍数応答までの伝達関数もまた、周波数が高くなるほど応答が小さくなる低域通過フィルターの性質を示した (図 4 右)。しかしながら、ゲインの低下は血圧応答に比べて緩やかであった。位相の変化は血圧応答とほぼ同じく、非常に低い周波数で逆相 ( $-\pi$  ラジアン) であり、電気鍼刺激に対して心拍数が低下することを反映した。周波数が高くなるにつれて、

位相の遅れは大きくなり、0.2 Hz では $-2\pi$ ラジアンに達した。コヒーレンスは 0.1 Hz 付近までは 0.7 以上の値を示したが、それよりも高い周波数領域では低下した。

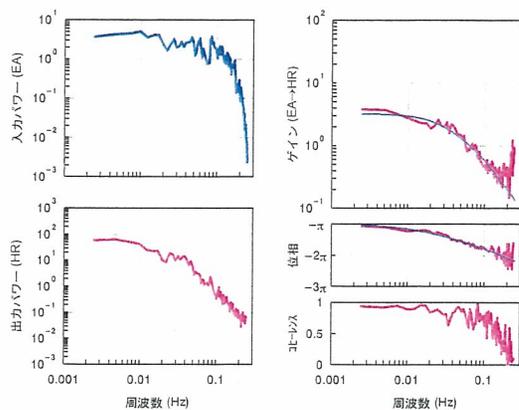


図 4 電気鍼刺激から心拍数応答までの伝達関数と 2 次遅れ系の伝達関数による近似

図 4 右に示す心拍数応答の動特性についても 2 次遅れ系で近似したところ、 $K=-3.2$ 、 $f_N=0.054$ 、 $\xi=1.35$ 、 $L=0.73$  であった (図 4 右、細線)。表 2 は 4 匹から得られた動特性をまとめたものである。5 匹中 1 匹は何らかの原因で心拍数の応答が極めて小さく、伝達関数が低域通過フィルターの形を示さなかったので 2 次遅れ系への近似は行わなかった。

表 2 電気鍼刺激から心拍数応答までの伝達関数を 2 次遅れ系で近似したときの係数の値 (平均 $\pm$ SD, n=4)

$K$ (bpm/mA)	$6.3 \pm 5.7$
$f_N$ (Hz)	$0.086 \pm 0.033$
$\xi$	$1.15 \pm 0.16$
$L$ (sec)	$1.00 \pm 0.34$

#### D. 考察

麻酔下のネコにおいて、電気鍼刺激は交感神経活動抑制、血圧低下、心拍数低下作用を示した。本研究では動脈圧反射をつかさどる圧受容器や、心肺受容器からの求心

路である迷走神経を切除しない状態で実験を行っているので、これらの反射系は電気鍼刺激の効果打ち消すように作用すると考えられる。それにも関わらず、電気鍼刺激に対する血圧応答のゲインが約 10 であることは、1 mA の刺激で血圧が約 10 mmHg 変化したことを意味しており、電気鍼刺激が強力な血圧低下作用を持つことを示唆する。

麻酔下のウサギを用いた私たちの研究において、電気鍼刺激が動脈圧反射の中樞弓の特性を、交感神経活動が下がる方向にリセットすることが明らかとなっている (Michikami *et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: H318-H326, 2006)。動脈反射系を切除していない状態にも関わらず、交感神経活動や体血圧が大きく変化したことの原因として、リセットの影響が考えられる。

表 1、表 2 の比較から分かるように、電気鍼刺激から血圧応答までの伝達関数に比べて、電気鍼刺激から心拍数応答までの伝達関数の個体差は大きく、定常ゲイン  $K$  や自然周波数  $f_N$  の値は大きくばらついた。この原因の 1 つとして、迷走神経の応答の個体差が考えられる。交感神経の緊張によって心拍数は増加するのに対して、迷走神経の緊張によって心拍数は低下する。したがって、電気鍼刺激に対して迷走神経が交感神経とは逆向きの応答を示すと仮定すると、迷走神経の応答が大きいくほど、心拍数応答の定常ゲインが増大することが考えられる。また、交感神経に比べて迷走神経による心拍数調節は高速であることから、電気鍼に対する迷走神経の応答が大きいくほど、心拍数応答の自然周波数が高くなることが予測

される。ただし、この考察が正しいかどうかを確認するためには、アトロピン等で迷走神経の心臓作用を遮断するか、 $\beta$ 遮断薬等で交感神経の心臓作用を遮断するかした状態で、電気鍼に対する心拍数応答を調べる実験が必要である。

電気鍼刺激に対する動的な循環応答を調べた結果、交感神経活動、血圧、心拍数のいずれの応答も、電気鍼刺激に対して高いコヒーレンスを示した。このことは、電気鍼に対する生体応答を高い精度で予測することが可能であることを意味する。また、生体応答の予測が可能であることは、適切な制御系を設計することで、これらの生体応答を自在に制御することが可能であることを示唆する。

#### E. 結論

工学の分野で広く用いられている白色雑音法を用いて、電気鍼刺激に対する動的な循環応答を定量化することが可能であった。これまでにこのような定量的な解析は実施されていないことから、本研究結果は電気鍼を用いた循環器疾患に対する新たな治療システムの開発に大きく貢献すると期待される。

電気鍼刺激から交感神経活動までの伝達関数は緩やかな微分特性を示し、0.0024～0.2 Hz の範囲においてほぼ完全な逆相の応答を示した。これに対して、電気鍼刺激から血圧応答や電気鍼刺激から心拍数応答までの伝達関数は低域通過フィルターの特性を示し、いずれも 2 次遅れ系で近似可能であった。麻酔下のネコにおいて、これらの生体応答は電気鍼刺激に対して高いコヒーレンスを示したことから、適切な制御系を

設計することで、これらの生体応答を自在に制御することが可能であると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文

1. Kawada T, Miyamoto T, Miyoshi Y, Yamaguchi S, Tanabe Y, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M. Sympathetic neural regulation of heart rate is robust against high plasma catecholamines. *J Physiol Sci* 56: 235-245, 2006.
2. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Effects of  $Ca^{2+}$  channel antagonists on nerve stimulation-induced and ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: 2187-2191, 2006.
3. Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugeno Y, Sunagawa K, Sugimachi M. Short-term electroacupuncture at Zusanli resets the arterial baroreflex neural arc toward lower sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 291: 318-326, 2006.
4. Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, Kawada T, Shimizu S, Shishido T, Yoshizawa M, Sugimachi M,

Sunagawa K. Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. *J Appl Physiol* 100: 1278-1286, 2006.

#### G-2. 学会発表

1. 杉町 勝、川田 徹、宍戸 稔聡、李梅花、鄭 燦、佐藤 隆幸 砂川 賢二. バイオニック心臓病学：循環調節の機能再建と異常是正. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 124、2006.
2. 鄭 燦、川田 徹、田辺 慎一、植村俊雄、宍戸 稔聡、砂川 賢二、杉町勝. 情報量計測：自律神経系の神経インターフェースに関する基礎研究. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 185、2006.
3. 上村 和紀、神谷 厚範、日高 一郎、川田 徹、清水 秀二、宍戸 稔聡、吉澤 誠、杉町 勝、砂川 賢二. 急性重症心不全の循環管理を支援する血行動態自動制御システムの開発. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 241、2006.
4. 杉町 勝、川田 徹、宍戸 稔聡、砂川 賢二. 植え込み治療装置の微小デバイス化. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 274、2006.
5. 日高 一郎、稲垣 正司、宍戸 稔聡、杉町 勝. 自己組織化マップを用いた心筋シートモデルにおける虚血領域の検出. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 369、2006.
6. 宮本 忠吉、高木 洋、稲垣 正司、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、砂川 賢二、杉町 勝. 心不全ラットにおける呼吸化学調節系の定量評価－呼吸異常のメカニズム解明への解析的アプローチ－. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 545、2006.
7. 清水 秀二、宍戸 稔聡、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝. 右心低形成症候群に対する術式決定のためのシミュレーション. 第 45 回日本生体医工学会大会 第 44 巻 546、2006.
8. 宮本 忠吉、高木 洋、稲垣 正司、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、砂川 賢二、杉町 勝. 心不全ラットにおける呼吸異常発生機構の解明－統合的枠組みによる化学反射系の定量評価－. 第 27 回日本循環制御医学会総会 循環制御 55、2006.
9. 杉町 勝、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡. Analysis of pressure regulatory system by control engineering approach. *Neuroscience 2006 in Kyoto JAPAN*. 第 29 回 日本神経科学大会 The 29th Annual Meeting of the Japan Neuroscience Society.
10. Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K. Comprehensive Physiological Cardiovascular Model Enables Automatic Correction of Hemodynamics in Patients with Acute Life-Threatening Heart Failure. *IEEE EMBC* pp.198-201, 2006.

11. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kamiya A, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K. Sensitized Central Controller of Ventilation in Rats with Chronic Heart Failure Contributes to Hyperpnea Little at Rest but More During Exercise. IEEE EMBC pp.4627-4630, 2006.
12. Sunagawa K, Zheng C, Li M, Shishido T, Kawada T. Masaru Sugimachi Comprehensive Physiological Identification of Cardiovascular Regulation Enables to Restore and Correct Pathological Regulation World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006 (WC 2006).
13. Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Sano S, Sugimachi M. Use of Model Analysis to Predict Cardiovascular Dynamics in One and a Half Ventricle Repair. Cardiovascular System Dynamics Society 2006.
14. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Restoration of Vagal Tone by Donepezil Markedly Improves Longterm Survival in Rats with Incurably Severe Heart Failure The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
15. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sato T, Sugimachi M. Donepezil Exerts its Preventive Effect on Ventricular Dysfunction on Top of Losartan in Rats with Extensive Myocardial Infarction. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
16. Miyamoto T, Takaki H, Inagaki M, Shishido T, Kawada T, Kamiya A, Sunagawa K, Sugimachi M. Central Chemoreflex Hypersensitivity in Rats with Chronic Heart Failure Contributes to Hyperpnea Little at Rest but More during Exercise. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
17. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Miyamoto T, Uemura K, Shishido T, Inagaki M, Sugimachi M. Angiotensin II Attenuates Vagal Stimulation-Induced Acetylcholine Release in the Ventricle. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
18. Une D, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M. Sympathetic Vasoconstriction Affects Graft Flow of Internal Thoracic Artery Only at Rest. The 71st Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society.
19. Shimizu S, Shishido T, Uemura K, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. We Should Assess the Physiological Characteristics of Hypoplastic Right Ventricle for Surgical Management of Pulmonary Atresia With Intact Ventricular