

フィールド医学とクロノミクス

大塚邦明[□]

東京女子医科大学東医療センター内科

生命現象には多重の時間構造（その各々の時間単位、クロノム）がある。筆者はまるごとの時系列データを、リズム・カオス（非線形現象）・トレンド（加齢・妊娠・疾病・治療等）の数理的事象の集合として認識し、それを数理的に解読し、重畳する事象をクロノムとして抽出して行く。単に、明暗・摂食条件・活動や労務状況等を基準化したときの時間構造ではなく、“生命と環境との相互作用の力学”を解読する学問体系をクロノミクスと称している。

疾病を正しく診断し、適切に治療するためには、生活の場での問題点や実態を明らかにする必要がある。医師が直接、地域に出て行き、生活するありのままの患者と医学的な対応をしつつ、各々異なる生活習慣、社会的背景、自然環境等が、疾病に及ぼす影響をもう一度とらえ直していくという、文化人類学的視点が重要である。すなわち、クロノミクスを基本に調査データを解析し、その背景にある環境要因を解読し、それに介入することが大切である。

地域に即した診断手法を見出して導入し、地域に即した医学的介入のあり方を確立することを目的として、2000年7月、フィールド医学調査を開始した。ここではこれまで得られた成績の一端として、血圧変動と予後との関わりについて紹介する。

1. はじめに

ヒトの生命と健康を考えると、より良き健康を求めるためには、己自身をよく知らなければならない。ヒトは地域に住み、自然に取り囲まれ、それぞれ独自の生態系を築き、独自の文化の中で生活している。宇宙の摂理の下で、銀河と太陽系の科学、地球と気象学の世界、生物学の世界と、繊細に言葉を交わしつつ、社会、歴史、経済、政治、あるいは愛、慈悲などの宗教とともに生きている。この各々の実像をできるかぎり見極め、ていねいに対応して行くことこそ、健康であることの意味を悟り、疾病の源を探っていく上での、基本姿勢である。

とは言え、そこで得た、たとえば時系列データを、そのままボンヤリと眺めていたのでは、実像を見極めることは難しい。そこに潜むシグナルを読み解くには、カーテンを開き、繊細な手法を用いて解読することが大切である。そのとき初めて、様々なシグナルが見えてくる。このような視点と、解読のシス

テムを、筆者らはクロノミクスと称している。多種多様な実像（クロノム）を解読する科学という意味である。解き明かされた実像のいずれかが、疾病予後・生命予後の指標になり得るであろうか？ 医師としてそれを検証して行くことが、筆者らの使命である。そのような心意気で、フィールドでの健康調査を開始した。地域の住民を訪問して診療するとともに、地域ごとに異なる自然界や宇宙との関わりをも調査し、地域に則した健康のあり方を考慮することが大切であると考えている。時間医学をフィールドに応用する新しい医学、「フィールド時間医学」の、これまでの足跡を紹介する。

2. クロノミクス

生命現象には多重の時間構造（Time Structure）がある。筆者らは、その各々の基本的時間単位をクロノム（chronome）と呼んでいる。時間生物学の立場から、生命現象情報の規則性を意味する時間単位

□otsukagm@dnh.twmu.ac.jp (〒116-8567 東京都荒川区西尾久2-1-10)

であり、CHRONos (=time)、NOMos (=rule)、chromosomeの合成語である。ゲノミクス、プロテオミクスと同様に、クロノムを解読しその意味を解析する学問体系をクロノミクスと称している¹⁰⁾。クロノミクスでは、観測したまるごとの生命現象時系列データを、リズム・カオス (非線形性)・トレンドとノイズの4つの数理事象として認識し、重畳するクロノムを解読して行く。単に、明暗・摂食条件・活動や労務状況等を基準化したときの時間単位と言うのではなく、“生命と環境との相互作用の力学”を解読する学問体系である。

健康者の動脈波形の連続記録をスペクトル解析すると、3.3秒と10秒のリズムが抽出される。心拍 (RR間隔) の時系列をスペクトル解析しても、同様に3.3秒と10秒のリズムが抽出される。循環動態医学の分野では、前者をHF成分、後者をLF成分と称し、いずれも自律神経活動の指標として臨床応用されている。一方、心不全患者の心拍時系列をスペクトル解析すると、新たに数十秒～数分のゆらぎが観察される。このリズムはVLF成分と呼ばれ、心不全患者の生命予後の指標となるとの報告がある。ホルター心電図にて24時間以上の心拍時系列を記録し、それをスペクトル解析すると、24時間・12時間・8時間のリズムが抽出される。また、携帯型血圧計で血圧を24時間連続記録すると、起床後に一過性の著しい血圧上昇が観察される。臨床高血圧の分野では、血圧のモーニング・サージ (あるいは、早朝高血圧) と呼ばれている。携帯型血圧計で24時間血圧を7日間連続記録すると、このモーニング・サージに1週間の規則性が抽出され、モーニング・サージ (あるいは、早朝高血圧) は月曜に大きい (図1)¹¹⁾。携帯型血圧計で24時間血圧をほぼ1年間連続記録すると、血圧24時間平均値 (MESOR) は夏季に比し冬季に大きく、血圧の24時間変動幅 (circadian amplitude) も、夏季に比し冬季に大きい。このように生体现象の変動性には、秒単位・分単位・時間単位・概日・概週・概月・概年周期のゆらぎが多重的に存在し、フラクタル構造を呈している。

これらのリズムはいずれも、明暗・摂食条件・活動や労務状況等を基準化して記録したものではない。それ故、これらの生命現象の時間単位 (すなわち、クロノム) は、生命と環境とが相互に作用し合い、表出された結果の一面を表していることになろう。システムとしての生命を眺めるには、このような数理的アプローチが大切である。

生命は生体内外で、相互に干渉しあう現象の総体

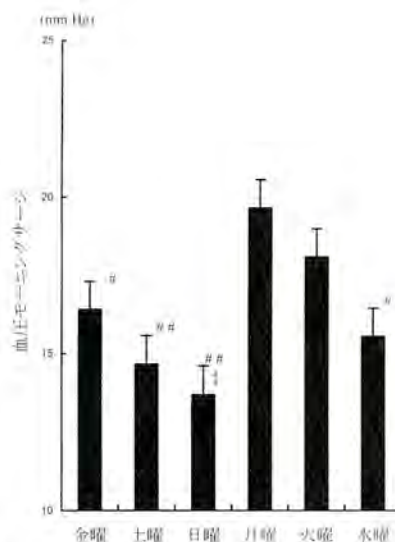


図1 血圧モーニングサージの日差変動
血圧モーニングサージに、月曜に高い1週間の変動 (月曜血圧上昇効果、すなわちマンデイ サージ) が観察される。 (# p<0.05, ## p<0.01)

である。システムの解読には、リズム解析だけでは十分とは言えない。クロノミクスでは、それ故、カオス (ならびに非線形) とトレンドの立場から、あわせて解析を遂行することを常としている。カオスを表象する事象にフラクタルがあり、近年、心拍変動フラクタル次元の低下と生命予後の関連を示すエビデンスが数多く報告されている¹²⁾。冠動脈疾患患者では、心拍変動フラクタル次元が早朝に著しく低下することが見いだされており¹³⁾、介入に時間を考慮した治療が必要であることを示している。トレンドを代表する事象に加齢がある。加齢とともに動脈硬化が進行すると、収縮期血圧は高くなるが、拡張期血圧は低下し、脈圧 (収縮期血圧と拡張期血圧の差) が増大して行く。加齢とともに心拍変動HF成分 (心臓を守る副交感神経活動) が低下するが、その低下は男性に比し女性で緩徐である¹⁴⁾。

3. 年輪のクロノミクス

時系列データは、得た記録をそのまま眺めていても、実像は見えないことが多い。クロノミクスとは、リズム・カオス・トレンドの立場からの手法を駆使して、得た時系列データに映る様々な周期性を抽出することが、その第一歩である。すなわち、時系列の背景にある、生活スタイル・自然環境などを解明する手法であり、生命と環境との相互作用の力学を解読する学問体系である。ここに、2189年間生育した巨樹の年輪解析の一例を提示し、クロノミクスの威力を紹介したい。

年輪幅(mm/年)の時系列(上段)と、その 1/f ゆらぎ(β)の時系列(下段)

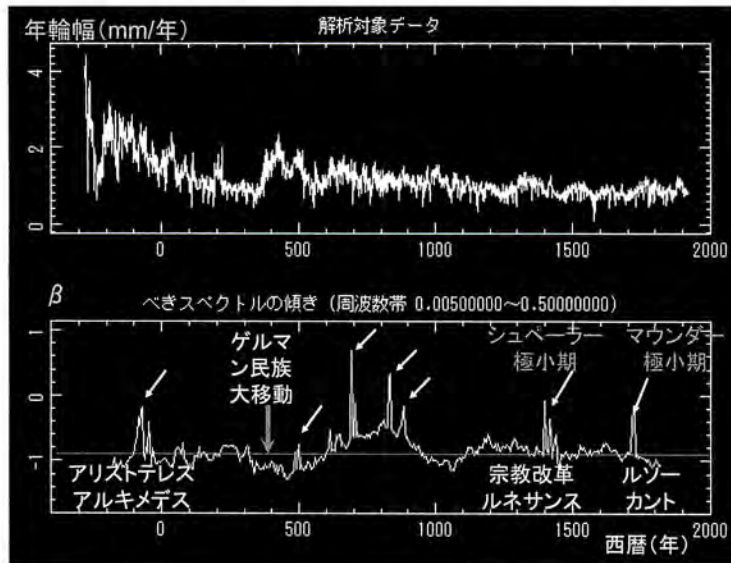


図2 年輪幅 (mm/年) の時系列 (上段) と、その $1/f$ ゆらぎ (β) の時系列 (下段) ベキスペクトルの傾き (β) が -1 に近い場合、その時系列データにはフラクタル特性 (自己相似性) があることを表している。 β は $0 \sim 2$ に分布し、 0 に近い場合はその時系列はフラクタル特性を消失し、規則性のない乱雑な状況にあることを意味する。

図下段の矢印に示すとおり、年輪の成長には、通常認められるはずのフラクタル特性が、時折消失している。気候変動があったことを示している。その気候変動に一致するかのように、文化の勃興 (アリストテレスやアルキメデス)、宗教改革やルネサンス、ルソーやカントが出現していることは興味深い。

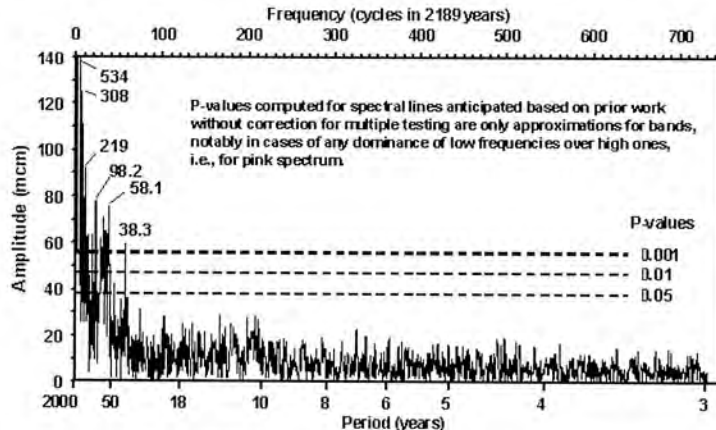


図3 セコイア2189年間の年輪のスペクトル解析。

米国カリフォルニアの巨樹、セコイアの2189年間の年輪を解析対象とした。木は気候の影響をうけて成長の大小をくりかえし、年輪を表出する。樹木は、互いに近接する樹木間で、環境の影響を干渉しあうため、ここでは、年輪幅 (mm/年) の推移を表す時系列データとして、11本の平均値を用いた。この時系列 (図2上段) をそのまま眺めたのでは、樹齢が若い頃の成長が大きいこと位しか読みとれない。そこでクロノミクスでの解読を試みた。年輪の2175

年間 時系列データをフラクタル (ここでは、 $1/f$ ゆらぎ) 解析すると、 $1/f$ ゆらぎ ($\beta: -1.0017$) が抽出された。そこで次に、200年長の観測データを、5年間ずらして順次フラクタル解析し、 β の変遷を解読して行った (図2下段)。その結果、地球規模の気候変動が、年輪成長のフラクタル性の消失として反映されていることが解読された。年輪成長のフラクタル性が安定していた西暦300年頃に、ゲルマン民族の大移動が起り、太陽活動が低下し小氷河

期とされる氷河期（シュベラー極小期とマウンダー極小期）に一致して、年輪成長のフラクタル性が消失し、宗教改革やルネサンス等が勃興し、世界の文化が書き換えられた様子が読みとれる。

一方、この年輪（mm/年）の時系列データをスペクトル解析してみると、約500年の周期性が抽出される（図3）¹⁾。これは太陽活動から抽出される周期性に相当する故に、太陽活動が間接的に気候に影響し、木は気候の影響をうけて成長の大きさをくりかえし、年輪を表出したと推測される。Palesらの報告¹⁾によれば、約500年の周期性は、創造的文化活動にもみいだされると報告されている（499年：95%信頼限界で459-539年）。年輪のこのスペクトル解析から、地球の気候変動には約500年の周期性があったこと、その気候変動に影響を受けて、世界の文化が書き換えられていたことが推測される。

4. フィールド医学

筆者等は、2000年から、フィールド医学にとり組んできた。生態学という言葉が、今ほど一般的でなかった時代、生物の研究は、死物の研究でもあった。採集された植物や動物の標本を、学者が研究室で、整理し、分類する。これが古典的生物学であった。このような生物学にあきたらず、自然の中にあるがままの生き物の世界を描き出すことを目指して、研究室から野にでていった人々がいた。後に生態学という学問を創始することになる、今西錦司博士らの若き学徒たちである。筆者等はこの考えを、フィールド医学と称して、医学の分野に展開している。本場に適切な高血圧診療を目指すためには、臓器障害や合併症を抱えながら暮らしている高血圧患者たちの、生活の場での問題点や実態を明らかにする必要があるであろう。そのためには、医師が直接、地域に出て行き、そこで生活するありのままの患者と医学的な対応をしていく中で、おのおの異なる生活習慣、社会的背景、自然環境などという枠の中で、それらが高血圧に及ぼす影響をもう一度とらえ直していくという、文化人類学的視点が重要である。

フィールド医学調査は、75歳以上の住民を対象とする長寿検診と、40歳から74歳までを対象とするHealth Watch検診を、並行して行うことにした。長寿検診は、毎年7月に約1週間訪問し、以下の項目につき調査と診療を実施することとした。すなわち、(1)血管の硬さ（上腕から足首までの動脈の硬さを測るbaPWV計測³⁾と、頸動脈内膜中膜肥厚度IMT計測⁴⁾）、(2)体位変換（座位・臥位・立位）

に伴う血圧・心拍数の動揺性。(3)1時間ホルター心電図を用いた心拍変動と心拍のゆらぎ⁵⁾。

(4)抑うつアンケート調査と精神科医による診断⁶⁾。(5)ADL機能のアンケート調査とUp & Go試験、Functional Reach試験、ボタン試験（指先の器用さ）。(6)認知機能の調査としての、MMSE、HDSR、Kohs立方体試験⁶⁾、実行機能として時計描画試験とかな拾い試験。(7)体内時計の機能評価調査として、10秒・60秒・120秒の時間経過を予測する検査Time Estimation。ならびに、(8)自然環境・電気の普及・娯楽施設の有無・宗教への関心等、文化人類学的項目のアンケート調査である。

Health Watch検診は、携帯型血圧計を用いて、24時間血圧の7日間連続記録⁷⁾を実施し、継続して、家庭血圧計を用いて、起床直後と就寝直前の血圧を、30日間連続して測定した。その後、3ヶ月毎に約3日間訪問し、診療とともに生活スタイル、自然環境の変化等を追跡調査した。見出された疾病へ治療介入とともに、疾病発症の危険要因に対しても、地域に生活するありのままの住民の姿を調査することにより、文化人類学的視点にたつて、それらが疾病に及ぼす影響をもう一度とらえ直し、医学的な対応をしていく中で、より良い疾病予防のあり方を模索し、治療介入の効果の実態を調査して行くこととした。

フィールドとして、北海道U町（高齢化率30%）を選んだ。東経141度51分、北緯43度27分に位置し、樺戸連山と石狩川の間にひろがる総面積101.08km²の平地である。いくつもの川や沼が点在し、夏季は気候も温暖で湿度も低く、稲作を中心とした農村として発展している。メロン、馬鈴薯、アスパラガス、ぼたんそば等の産地として評価も高い。西に樺戸連山が南北に走るため、冬は雪が多く、年間降雪量は13~14mに達する。世帯数990戸、人口2500人の小さな町であるが、夏・冬の温度差が大きく、この気候を利用したワイン用のぶどう栽培が盛んで、住民は独自の生活様式を開拓してきた。

明治20年に開墾の鉞が入り、明治29年（1896年）に、坂本龍馬の甥、坂本直寛が当地に立ち寄った。坂本直寛は明治31年に、妻と4人の子どもをつれて、U町に入植し、中央の板垣退助らにはかり、当時の大洪水の救済に努めたことが記録されている。明治32年には、龍馬の養嗣子、坂本直が逝った後、その妻、留が、次男とともに直寛を頼ってU町に移住し、大正4年までU町に住んでいたことが記されている。

地域住民を総合的に機能評価することにより、疾

病予後・生命予後に関わる要因を抽出し、介入することを目的として、2000年7月、フィールド医学調査を開始した。ここではこれまで得られた成績の一端として、血圧変動と予後との関わりについて紹介する。

1) 短期的血圧変動としての起立性血圧低下と、生命予後・疾病予後

まずは、短期的血圧変動としての起立性血圧低下の意義について提示する。まず、その一端として、起立性低血圧(OH)の関与を解析した。75歳以上の地域住民298名を対象に、BMI、血圧、起立性血圧変動、心拍変動(SDNN、VLF、LF、HF、LF/HF)、ADL機能(Up & Go, Functional Reach, Button test)、認知機能(MMSE, HDSR, Kohs立方体試験)、ならびに血液尿検査を追跡調査した。OHは、臥位から立位の際の収縮期血圧が、20mmHg以上低下した場合と定義し、追跡開始時のOHの有無(transient OH, OHt)とともに、追跡期間中のOHの持続(persistent OH, OHp)を診断した。2005年11月までの追跡期間1894日の間に38名が死亡し、うち心脳血管死は12名であった。Cox比例ハザード回帰にて、心脳血管死へのOHの関与を解析した結果、心脳血管死に関わる要因として、動脈硬化度baPWV ($p < 0.005$)、心房細動 ($p < 0.05$)、HDSR ($p < 0.05$)、MMSEの増悪 ($p < 0.05$)とともに、OHp (相対リスクと95%信頼区間: 4.19, 1.13–15.52, $p < 0.05$)が抽出された。年齢・性・収縮期血圧・心拍数で補正しても有意であり(相対リスク4.29, 1.01–18.23, $p < 0.05$)、地域高齢者住民の生命予後の改善には、OH(なかでも、持続するOH)への介入が有用であることを示している。

次いで、起立時の血圧低下(OH、臥位から立位の際の収縮期血圧の変化)が認知機能増悪の予知の指標として有用であるか否かを検討した。2000年に比し2005年のMMSE, HDSR, Kohsが、各々3ポイント以上低下した場合を、認知機能増悪と定義した。追跡期間1894日の間にMMSEの増悪は、75歳以上の地域住民298名中124名に観察された。総合的機能評価各項目のうちOHのみが、統計上有意に認知機能の増悪に関与した。その相対危険度は、 -10mmHg の起立性血圧低下で各々、1.17 ($P < 0.05$)で、年齢と性で補正しても統計上有意であった。すなわち、起立性血圧低下が大きい地域住民ほど、5年の間に認知機能が増悪する可能性が大きいこと、血圧変動への介入が有効である可能性を示している。

2) 血圧概日リズムと生命予後・疾病予後

現在の医学で、高血圧を検出するための優れた方法は高度に発達しているが、高血圧患者の、その人の機能を評価する方法は、まだ基準化されていない。高血圧患者の「健康」を総合的な機能の面から客観的に評価する方法をまず確立し、かつそれをライフスタイル、すなわち生活習慣、自然環境、心理的、社会的背景の中でとらえてゆく視点が重要である。このような立場から筆者らは携帯型血圧計ABPを用いて、24時間血圧を7日間連続して記録している。その結果、24時間血圧(ABP)に日差変動がある(すなわち、仮面ABP高血圧、masked ABP hypertension)ばかりでなく、夜間の血圧下降様式にも日差変動があること(masked non-dipper)等を報告してきた。

そこで、血圧概日リズムの異常と生命予後・疾病予後との関わりについて紹介する。2001年4月から2005年10月まで、北海道U町における40歳以上の地域住民205名を対象として、血圧、BMI、7日間の24時間血圧、抑うつ・QOL、血液尿検査を追跡調査し、Cox比例ハザード回帰にて心脳疾患予後の要因を解析した。24時間収縮期血圧(24-h SBP) $< 135\text{mmHg}$ をABP正常血圧(NT)、第1日目の24-h SBPが135以上を1st day ABP高血圧(HT)、7日間の24-h SBPの平均値が135以上を7-day ABP HTとした。7日の間に24-h SBPが正常血圧である群を、masked ABP HTと定義した。その結果、205名中95名がABP NT、残り110名中76名(69.1%)がmasked ABP HT、34名(30.9%)がABP HTであった。追跡期間1633日の間に心脳血管病発症が13名観察された。Cox比例ハザード回帰にて抽出された心脳疾患予後の要因と、その相対リスクならびに95%信頼限界は以下の通りであった。(1) 1st day ABP HTによる心脳血管病発症の予測は統計上有意ではなかった($p < 0.09$)。

(2) 7-day ABP HT: 5.76 (1.44–23.04), $p < 0.005$ で、年齢・性で補正しても有意(5.07: 1.27–20.30, $p < 0.05$)であった。すなわち、心脳血管事故の要因として、7日間(24時間)収縮期血圧の関わりが大きく、masked ABP HTの頻度が高いことが、その原因の1つであると推察された。

次いで、地域在住壮年住民における心脳血管事故発症に関わる要因としてのmasked non-dipperの意義を解析した。同様に、北海道U町における40歳以上の地域住民205名を対象として、血圧、BMI、7日間の24時間血圧、抑うつ・QOL、血液尿検査を追跡調査し、Cox比例ハザード回帰にて心脳疾患予後の

要因を解析した。24時間収縮期血圧 (24-h SBP) < 135mmHgを正常血圧、24-h SBPが135以上で夜間の血圧下降度が10%以上を“dipper”、10%未満を“non-dipper”とした。7日の間にnon-dipperが見られない夜間がある群を、“masked non-dipper”と定義した。追跡期間1633日の間に心脳血管病発症が13名観察され、Cox比例ハザード回帰にて抽出された心脳疾患予後の要因と、その相対リスクならびに95%信頼限界は以下の通りであった。(1) 第1日目non-dipper: 2.53 (1.19-5.37), $p < 0.05$ も7日間SBPで補正するとこの有意性は消失。(2) 7日間non-dipper: 3.06 (1.46-6.42), $p < 0.005$ で、年齢・性・7日間SBPで補正しても有意 (4.45:1.24-13.25, $p < 0.05$)。 (3) masked non-dipperは高血圧の69%に観察され、その相対リスクは2.36 (1.29-4.33), $p < 0.01$ で、7日間SBPで補正しても有意 (2.84:1.10-7.36, $p < 0.05$)であった。すなわち、心脳血管事故の要因として、non-dipperの関わりが大きく、年齢・性・7日間SBPとは独立した指標であることが抽出された。なかでも、masked non-dipperの頻度が高く、24時間ABPの限界が推測される。

3) 血圧モーニング・サージに観察される1週間のリズム

心血管系事故の発症は早朝に多く、血圧日内変動に観察されるモーニングサージ・早朝高血圧が心事故や脳事故の引きがねになる可能性がある。そのため高血圧治療においては、これを如何に抑制するかが治療のポイントになる。筆者らは7日間ABPから、血圧の1週間変動性を評価した。その結果、早朝血圧と血圧のモーニングサージに月曜の血圧上昇(マンデーサージ)がみられることを見出した(図1)⁹⁾。身体活動、精神的ストレス、生活習慣などが血圧値に影響することは、よく知られている。労働日の血圧が、休息日のそれよりも高いことも報告されている。多くの人々は日曜に休息し、仕事のストレスから解放されるが、一方、職場にもどる月曜は、休息から仕事への気分変換に、精神的ストレスを感じる事が少なくない。心血管系事故が月曜に多いとの疫学調査があり、他の曜日に比し月曜に心筋梗塞発症が20%、心臓性急死が18.3%多いこと、脳梗塞も月曜に多いことが報告されている。今回観察された覚醒時血圧の月曜上昇や、血圧モーニングサージの月曜ピーク現象は、これら心血管系事故が月曜に多いことの原因の1つとして、重要な役割を担っているのかもしれない。月曜の血圧上昇と心血管系

事故との関係が今後明らかにされれば、その予防のあり方に重要な示唆を与えることであろう。

おわりに

「リハビリ (rehabilitation)」とは、文字通り「機能 (ability)」を再びと言う意味である。しかし、脳卒中で一度失った手脚の機能を、取り戻すことは至難の技である。それよりも、「機能 (ability)」を「保つ (preserve)」することの方が、格段に重要である。このことを筆者らは「プリハビリテーション (prehabilitation)」と呼んでいる。筆者が求めている、時間医学とフィールド医学の接点が、ここにある。

「プリハビリテーション」には3つの概念が含まれている。一つは、クロノミクスを基本に調査データを解析することである。手に入れたデータは、そのまま眺めても、その実像を見極められない。それを、クロノミクス (すなわち、線形・非線形・トレンド解析) を用いて、いわば煮たり焼いたり、いろいろと工夫を凝らして料理することが必要である。その背景にある環境要因を解読し、それに介入することが大切である。二つ目は、フィールドの対象が、必ずしも病人とは限らないことである。病気の発症を予測し、医学的介入を加えていくことに主眼をおいている。すなわち、「プリハビリテーション」とは「未病」に着眼し、「未病」への介入に大きなウェイトを置いていることが特徴である。三つ目は、地域に即した診断手法を見出して導入し、地域に即した医学的介入のあり方を確立することを目的としている点である。人は皆、風土や文化が異なる背景の中で生活している。正しく診断し、適切に治療するためには、文化人類学的な立場で総合的に未病を見つめることこそが肝要であろう。

ここにヒトが在ることの意味は、まだわれわれの科学では明らかにされていない。何故われわれは、宇宙の中のほんの塵のような地球で、生命を育みまた消えていくのであろうか。この意味がいつか科学の眼でみることが出来る日がくることであろう。今は、時空間に浮かぶ生命を大切にしたい。そのためには、時計遺伝子研究という要素還元論的アプローチと、フィールド医学という複雑なシステムとして生命をみつめる2つの手法を、並行して駆使し、生命と健康を見つめて行きたい。

参考文献

- 1) Halberg F, Cornélissen G, Otsuka K: Biomed

- Pharmacother 58:150s-187s(2004)
- 2) Hotta N, Otsuka K, Murakami S: Biomed Pharmacother 59:45s-48s(2005)
 - 3) Matsuoka O, Otsuka K, Murakami S: Biomed Pharmacother 59:40s-44s(2005)
 - 4) Murakami S, Otsuka K, Hotta N: Biomed Pharmacother 59:49s-53s(2005)
 - 5) Murakami S, Otsuka K, Kubo Y: Am J Hypertens 17:1179-1183(2004)
 - 6) Murakami S, Otsuka K, Yamanaka G: Biomed Pharmacother 58:45s-47s(2004)
 - 7) Otsuka K, Cornelissen G, Halberg F: Clin Sci (Lond), 93:299-308(1997)
 - 8) Otsuka K, Nishimura Y, Kubo Y: Computers in Cardiology 24:49-52(1997)
 - 9) Otsuka K, Yamanaka G, Shinagawa M: Biomed Pharmacother 58:48s-55s(2004)
 - 10) Otsuka K, Murakami S, Kubo Y: Biomed Pharmacother 57: 1 s-18s(2003)
 - 11) Perkiomaki JS, Makikallio TH, Huikuri HV: Clin Exper Hypertens 27:149-158(2005)
 - 12) Yamanaka G, Otsuka K, Hotta N: Biomed Pharmacother 59: 31s-39s(2005)