

厚生労働省科学研究補助金（身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業）

平成15年度  
総括・分担研究報告書

---

---

植込み型突然死防止装置の開発

(H15-フィジー001)

---

---

主任研究者：杉町 勝  
(国立循環器病センター研究所)

平成16（2004）年3月

# 目 次

1. 総括研究報告書	
植込み型突然死防止装置の開発	1
国立循環器病センター研究所	
杉町 勝	
2. 分担研究報告書	
植込み型突然死予防装置の全体設計	9
九州大学大学院	
砂川 賢二	
心機能モニタ（コンダクタンス容積測定法の信号処理）の開発	19
国立循環器病センター研究所	
杉町 勝	
新しい除細動方法の開発	24
国立循環器病センター研究所	
稲垣 正司	
心室ペーシングによる致死性不整脈の治療法の開発	30
国立循環器病センター研究所	
高木 洋	
神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法の開発	38
国立循環器病センター研究所	
川田 徹	
神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法の開発	45
国立循環器病センター研究所	
神谷 厚範	
心機能モニタ（コンダクタンス法による心室容積または心駆出率）の開発	50
国立循環器病センター研究所	
上村 和紀	
致死性不整脈例への ICD 植込みの適応に関する研究	54
国立循環器病センター	
鎌倉 史郎	

虚血心における心臓リモデリングおよびその神経制御の検討： 迷走神経刺激による電氣的リモデリングと細胞生存シグナルへの作用 高知大学 佐藤 隆幸	57
コンピュータシミュレーションにおける効率的な電極配置・除細動波形の設計 東京大学 久田 俊明	70
神経刺激およびペーシング治療による電気生理学的効果の評価 名古屋大学 児玉 逸雄	81
不整脈の検出アルゴリズムの開発 東北大学 吉澤 誠	100
呼吸統制による心不全治療（分担課題名） 富山医科薬科大学 麻野井 英次	109
I. 体内植込み機器のシステム化の開発 II. 電極リードの開発 III. 自律神経刺激による新しい治療法の開発分担  テルモ株式会社研究開発センター 片山 國正	115
植込み機器制御のための超小型省電力電子回路の開発 オリンパス株式会社 研究開発統括室 高山 修一	134
ICD 通信システム・除細動高電圧発生方式の開発 松下電器株式会社 ヘルスケア社 吉住 修三	145
システムLSIの開発 株式会社日立超LSIシステムズ 小川 真	227
3. 刊行物一覧	232
4. 論文別刷り	237

植込み型突然死防止装置の開発

主任研究者 杉町 勝（国立循環器病センター研究所 循環動態機能部 室長）

研究要旨：

本研究では、従来の植込み型除細動器（ICD）の限界を克服する新しい植込み型突然死防止装置を開発、製品化する。まず、植込み型治療機器の開発基盤を確立するために、既存の ICD について技術調査を行った。これによって、企業と共同で、既存の ICD の機能を凌駕し小型で長寿命な機器を開発する事が十分に可能であることが確認できた。従来の ICD の持つ、①心室細動発生時の失神を逃れることができない、②イベントや心機能などの患者の病態を遠隔モニタする機能がない、③致死性不整脈の予防機能がない、といった限界を克服する機能の開発を開始した。心室細動発生時の失神を防ぐために、不整脈の高速検出アルゴリズムのプロトタイプを作成し、電極および通電波形の最適化や新しい除細動法の開発のために必要な基礎技術を確立した。また、理論的検討によって超低エネルギー除細動の可能性を確認した。心機能や不整脈イベントを連続的に遠隔モニタするために、遠隔通信システムについて理論的検討を行うとともに、完全植込み装置によって心機能を連続計測する基盤技術を確立した。致死性不整脈の発生を予防するために、自律神経刺激による心臓への電気生理学的影響や抗不整脈作用・細胞保護作用を明らかにし、大動脈減圧神経刺激や呼吸パターンを利用して自律神経系に介入することによって交感神経活動抑制と迷走神経活動促進を行い、致死性不整脈や心不全を治療できる可能性を示した。

砂川 賢二  
九州大学大学院循環器内科学 教授  
稲垣 正司  
国立循環器病センター研究所 室長  
高木 洋  
国立循環器病センター研究所 室長  
川田 徹  
国立循環器病センター研究所 室長  
神谷 厚範  
国立循環器病センター研究所 室員  
上村 和紀  
国立循環器病センター研究所 室員  
鎌倉 史郎  
国立循環器病センター内科心臓部門 医長  
佐藤 隆幸  
高知大学医学部循環制御学 教授  
久田 俊明  
東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授

児玉 逸雄  
名古屋大学環境医学研究所 教授  
吉澤 誠  
東北大学情報シナジーセンター 教授  
麻野井英次  
富山医科薬科大学医学部第二内科 助教授  
片山 國正  
テルモ株式会社研究開発センター 部長  
高山 修一  
オリンパス株式会社研究開発センター 室長  
吉住 修三  
松下電器産業株式会社ヘルスケア社バイオメ  
ディカル開発センター グループマネージャ  
小川 眞  
株式会社日立超 L S I システムズシステムソ  
リューション本部 ME プロジェクト室 室長

## A.研究目的

心臓性突然死による死者は、米国で年間 40 万人、本邦においても年間 7 万人と推測され、その克服は先進各国において国家的な急務とされている。心臓性突然死の 80~90%は心室細動などの致死性不整脈が原因であることから、致死性不整脈に対して精力的研究が行われてきた。最近の大規模臨床試験によって植込み型除細動器 (ICD) がこれらの致死性不整脈に対して高い有効性を持つことが明らかとなり、特に心筋梗塞後心不全患者の突然死に対しては一次予防効果を持つことも報告されている。しかしながら、ICD 治療を行った場合にも心不全患者の 5 年生存率は 70%に満たない。従って、心臓突然死医療の現状を打破するために、従来の ICD を超える新たな治療機器の開発が求められている。

本研究では、心臓突然死を防止する新しい植込み型治療機器を開発、製品化することを目的として、以下の目標を達成する。

### A-1.植込み型治療機器の開発基盤の確立

ICD 製造に関連した既存技術について先行している企業に追いつき、植込み型治療機器を開発、製品化できる開発基盤を企業と共同で整える。

### A-2.新しい機能の開発

先行企業がすでに市場を席巻している治療機器の分野に新規企業が参入していくために、既存の治療機器にはない独創的な発想に基づく新しい機能を開発する。従来の ICD には、①心室細動発生時の失神を逃れることができず、自動車の運転ができない、②イベントや心機能などの患者の病態を遠隔モニタする機能がない、③致死性不整脈の予防ができない、といった限界があった。本研究では、これらの限界を克服する機能を開発する。

①ICD 機能の高性能化：従来の ICD では高エネルギーショックによって致死性不整脈を停止させるまでに 10 秒以上の診断および充電時間を要する。不整脈の診断時間を短縮し、低エネルギー通電によって致死性不整脈を停止することが可能となれば、患者が失神

を起こす前に治療を終えることが可能となり、心筋傷害も低減される。このために、不整脈検出アルゴリズムの高速化を行うとともに、コンピュータシミュレーションを用いて最適な電極の配置と通電法を設計し、除細動エネルギーの低減をはかる。さらに、これまでの直流除細動とは異なる機序による超低エネルギー通電除細動について基礎研究を行う。

②病態モニター機能の開発：現在の ICD には不整脈イベントを記録する機能はあるが、不整脈イベントを遠隔地からモニタする機能は十分に発達していない。現在、多くの ICD メーカーが遠隔モニタ機能の研究を行っているが、ほとんどは不整脈イベントに限ったものである。一方、ICD 植込み患者の多くは心機能が低下した心筋梗塞後の患者である。これらの患者に対して、不整脈イベントだけでなく心機能についても遠隔モニタを行うことができれば、きめの細かい患者管理が可能になる。心不全や不整脈の病態を連続的に遠隔モニタする機能を開発する。

③神経刺激および心室同期ペーシングによるの致死性不整脈の予防的治療法の開発：重篤な心疾患における病態の進行や致死性不整脈発生に循環器系の神経性調節の破綻が深く関わっていることが知られている。これまでの研究成果から、迷走神経緊張を高め、交感神経緊張を低下させることによって、不整脈のより原因近くで致死性不整脈の発生を防止することが可能と推測される。これまでの ICD にはなかった不整脈の予防機能を開発するために、神経刺激や心室同期ペーシングを用いて心不全の進展を抑制し、より疾患の原因近くで致死性不整脈の発生を防止する新しい治療法を開発する。

## B.研究方法

### B-1.植込み型治療機器の開発基盤の確立

既存 ICD の仕様・機能・性能の調査、技術文献調査、回路構成の検討、小型化技術・省電力化技術の研究、日米の特許調査を行った。技術動向は文献、特許、インターネット

等により調査をした。特許は、ICD に関して過去 40 年余の日本、米国の年度別、技術分類別、出願人別の調査を行った。さらに、これまでに施行された大規模試験結果等に基づいて、本邦における虚血性心疾患、非虚血性心筋症の ICD 植込み適応基準を文献的に考察した。OVID/MEDLINE(1966~2004 年)を用いて致死性不整脈を伴う虚血性心疾患、心筋症の治療と、ICD に関する大規模臨床試験について記述した代表的な論文を抽出し、そこから現時点で最も妥当と思われる適応基準を求めた。

また、調査結果を基に、企業研究者と大学・国研の研究者とで、試作機の目標とする仕様、実現性等について検討した。

## B-2.新しい機能の開発

### B-2-1.ICD 機能の高性能化

高速の不整脈検出アルゴリズムとして、心内心電図の情報に加えて心室容積情報を用いることにより不整脈の検出を高速化する方法を検討した。左心室容積波形のヒルベルト変換を利用することによってその瞬時振幅を求める方法(瞬時振幅法)と、心電図から左心室容積までのシステムを時系列モデルで記述しその定常ゲインを逐次型最小 2 乗法によってリアルタイムで求める方法(定常ゲイン同定法)を提案し、イヌにおいてその不整脈検出能力を評価した。

最適な電極位置や通電方法を設計できるシミュレータを開発するために、プロトタイプの左心室シミュレータにおける細胞の電気生理学モデルおよび興奮収縮連関モデルを Luo-Rudy2000 モデルと Negroni モデルによって高度化し、その妥当性を検証した。また単純な矩形板を用いて、電気現象と機械現象のおのおのを離散化解析するためのメッシュ粗さに関する検討をおこなった。

心臓突然死の原因となる心室細動や心室頻拍の多くは心室における機能的なリエントリーを機序とし、この心臓の機能的リエントリーの形成には渦巻き型の興奮旋回(スパイラルリエントリー)が重要な役割を果たすこ

とが知られている。超低エネルギー通電除細動法の開発にはリエントリー性不整脈の複雑な興奮伝播・消退過程を解析することが不可欠である。このために、時間および空間分解能に優れた光学的活動電位マッピングシステムを新たに開発し、ウサギ Langendorff 灌流心において評価を行った。また、心室スパイラルリエントリーの旋回ダイナミクスについて解析した。

コンピュータシミュレーションによって、スパイラルリエントリーを外部からの脱分極閾値以下の低エネルギー通電によってコントロールして心室細動を停止させる方法の理論的検討を行った。心筋シートモデル(Luo-Rudy I、2次元、異方性、バイドメインモデル)にスパイラルリエントリーを誘発し、媒質両端の刺激電極から反復する低エネルギー通電を行い、スパイラルリエントリーの応答を検討した。反復刺激法には、定常反復刺激と心電図トリガによる feedback 反復刺激の 2 種類の刺激方法を用い、様々な刺激強度とタイミングで評価した。

### B-2-2.病態モニター機能の開発

遠隔モニター機能の開発のために、患者体内の ICD と病院内管理装置間で心電図リアルタイム遠隔検診などのデータ通信を行える ICD 通信システムの文献的検討を行った。体内 ICD とのデータ転送は、通信時に ICD に電力を供給できる経皮的通信を検討した。管理装置との通信は、患者が自由に行動できる通信ネットワークを検討した。

植込み装置によってコンダクタンス法による心室容積モニタを可能にするため、心内電極のみでコンダクタンス信号の較正(血液抵抗率・パラレルコンダクタンス)を行うシステムを開発し、ラット従来法による較正と比較し測定精度を検証した。また、交流の分離のための効率的なデジタル処理アルゴリズムを開発した。

### B-2-3.神経刺激および心室ペーシングによる致死性不整脈の予防的治療法の開発

交感神経刺激が心室の活動電位持続時間

および受攻性に及ぼす影響の経時的変化を单相性活動電位 (MAP) および T 波トレイン法による心室細動誘発閾値の計測によって検討した。

迷走神経刺激による抗不整脈作用の機序を明らかにするために、ラット心筋梗塞モデルを用いて、迷走神経刺激によるギャップ結合蛋白の構成分子であるコネキシン 43 のリン酸化について検討した。また、ラット心筋細胞を用いて、迷走神経伝達物質であるアセチルコリンの生存シグナルへの影響の有無と、標的分子候補としての低酸素誘導型転写因子への影響の有無とその関係について検討した。

大動脈減圧神経の電気刺激による交感神経活動抑制、迷走神経活動促進が、心筋梗塞急性期の生存率に及ぼす影響をラット心筋梗塞モデルで検討した。

呼吸を利用して自律神経系への介入を行う治療法を開発するために、呼吸による交感神経活動の制御様式を白色ノイズ法と自己回帰モデルを用いてモデル化し、呼吸による効果的な交感神経抑制法をモデルから推定した。推定した呼吸法が交感神経活動に及ぼす影響を急性実験で検討した。

## C. 研究結果

### C-1. 植込み型治療機器の開発基盤の確立

既存 ICD の不整脈検出 (レート、インターバル)、不整脈治療 (抗頻拍ペーシング、バースト・ランプ、カルディオバージョン、单相・2相ショック)、徐脈ペーシング、テレメトリー、メモリ、パラメータ変更等の機能について調査を終えた。既存 ICD の使用半導体素子は単体・IC・LSI・メモリ等を含む、多数のヘアチップが使用されているが、半分以上の LSI がカスタム開発されており、極めて高密度に纏め上げられていた。これらのカスタムチップが ICD システムの小型化、低電力化に大きく貢献していると思われた。また、現用 ICD と同等の性能を持つ高電圧発生・充放電方式と 1 次電池と 2 次電池方式を検討し、標準部材でも構成できる高電圧発生・充放電

方式と電池方式の可能性を得た。特許は、ICD 関連の日米過去 40 年余の調査を行い、日本 794 件、米国 2726 件を抽出し分類した。アメリカの技術分類別件数は、衝撃エネルギー発生関連が 755 件と多く、電極/リード関連が 598 件、検出関連が 479 件、治療アルゴリズム関連が 330 件、構造/材料関連が 112 件と続き、低消費電力化は 26 件と少なかった。

日本における現在の ICD の適応基準は MADIT、MUSTT、AVID、CIDS、CASH 等の欧米の虚血性心疾患の大規模臨床試験結果に基づいて決定されている。これらの臨床試験によって、虚血性心疾患の突然死に対する ICD の 2 次予防効果は確立されており、1 次予防効果についてもほぼ確立されている。一方、非虚血性心筋症に対する突然死予防効果については、確立されていない。

### C-2. 新しい機能の開発

#### C-2-1. ICD 機能の高性能化

二種類の高速不整脈検出アルゴリズムを比較した結果、瞬時振幅法では、計算量が多いばかりでなく、左心室容積にアーチファクトが含まれる場合に心室細動ではないと誤判定されたのに対し、定常ゲイン同定法では、計算量が少なく、この誤りを犯しにくいことが判明した。

開発した左心室シミュレータを用いて、左心室に発生したスパイラルリエントリーによって心臓のポンプ機能が完全に失われることが再現できた。0.75[mm]間隔のメッシュおよび 2.1[mm]間隔のメッシュで構造解析を行った場合、両メッシュサイズでの応力の時刻歴は大局的には一致した。差異は応力変化の空間勾配が大きいところに見られたが、最大でも誤差は 10%程度であった。

高速デジタルビデオカメラを用いた心臓蛍光画像の二次元画像処理・解析システムと、光ファイバプローブ計測システムから構成される光学的活動電位マッピングシステムを開発した。さらに、2 波長同時記録によって、拍動下の心臓においても詳細な心筋活動電位のマッピングが可能なマッピングシステムを

開発した。本システムから得られる信号は、微小ガラス電極法による膜電位記録と良好に一致した ( $r^2=0.97$ )。開発したシステムによって、機能的リエントリーのダイナミクスを検討した。左室前面のリエントリーでは Z 字状の機能的ブロックラインが形成されるパターンが多く、ブロックラインは活動電位の phase shift を伴う中央部分と、局所的伝導遅延による周辺部分から構成されていた。中央部分のブロックラインでは振幅の小さな二峰性電位が記録されることから、その成立に電気緊張作用が関与すると考えられた。局所伝導遅延によるブロックラインは常に心筋線維走向と平行に形成され、心筋構築の異方性の影響を強く受けることが判明した。Na チャネル抑制は、ブロックライン両端で興奮波が向きを変える部分における伝導遅延を増強（ブロックラインを延長）して巡回周期を延長するとともに、興奮間隙を拡大した。心筋線維走向が一様でない心尖部付近では、巡回中心の軌跡が円形の領域（コア）を描くリエントリーが形成されやすく、Na チャネル抑制はコア領域を拡大して頻拍を徐拍化するとともに、興奮間隙を延長させた。

コンピュータ・シミュレーションによる検討では、反復低エネルギー通電に対して、2次元媒質上のスパイラルリエントリーは次の3種類の応答を示した。①反復低エネルギー刺激によりスパイラルリエントリーの核が媒質境界に向かって徐々に移動し、最終的に核が媒質境界に衝突してスパイラルリエントリーは停止する。②反復低エネルギー刺激によりスパイラルリエントリーの核は meandering を起こすが媒質境界まで移動することはなく、スパイラルリエントリーは持続する。③反復低エネルギー刺激によりスパイラルリエントリーは分裂し、複数のスパイラルリエントリーが持続して存在する。心電図トリガによる feedback 反復刺激を行うことによって、スパイラルリエントリーが停止する刺激条件を広げることが可能であった。心電図トリガによる feedback 反復刺激によ

って、刺激閾値以下の通電によって心室細動を短時間に停止できる可能性が示唆された。

### C-2-2.病態モニター機能の開発

ICD 植込み患者が定期的に通院し ICD 検査を受信する負担をなくし、心電図情報を常時リアルタイムで遠隔モニタできる遠隔通信システムを実現するためには、ICD 植込み期間が電池寿命で制限されることから、ICD 電池電力を使用せずにデータ転送ができる方式が望まれる。病院内管理装置との通信方式は、患者行動を妨げず、患者がどこにいてもデータ転送ができるなどの条件を勘案して、ICD 経皮的通信は通信しながら電力供給が可能な RFID 方式を主とし、これに携帯電話網を組み合わせた通信システムの基本設計を進めた。

今回開発した方法により計測した血液抵抗率と体外にて計測した抵抗率を比較したところ、両者は良好に一致した ( $r^2 = 0.88$ )。この血液抵抗率およびパラレルコンダクタンスの較正法を使用して算出された心室容積値に基づく心拍出量は、超音波血流計により計測された心拍出量と良好に一致した ( $r^2 = 0.96$ )。また、開発したデジタル処理アルゴリズムによって求めた交流実効値は従来のアナログ回路によるものとよく一致した。

### C-2-3.神経刺激および心室ペーシングによる致死性不整脈の予防的治療法の開発

交感神経刺激により単相性活動電位持続時間 (MAPD<sub>90</sub>) は一過性に延長し、 $7 \pm 1.3$  秒後にピークに達した ( $\Delta\text{MAPD}_{90} = 5.5 \pm 3.2$  ms) 後、徐々に短縮し定常に達した ( $\Delta\text{MAPD}_{90} = -14.5 \pm 6.9$  ms)。一部除神経を行った心臓においては、交感神経刺激により心室細動の誘発閾値は MAPD<sub>90</sub> に一致した二峰性の変化をした。即ち、交感神経刺激により誘発閾値は一過性に低下し ( $20.2 \pm 8.4$  mA)、一時的にコントロール状態に復した ( $24.0 \pm 7.1$  mA) 後、再び低下した ( $23.8 \pm 7.8$  mA)。

迷走神経刺激により急性心筋梗塞後のコネキシン 43 のリン酸化の減少が抑制され、不整脈の発生も減少した。アセチルコリンにより Akt キナーゼを介する細胞生存シグナルの



活性化が認められた。これにより、低酸素誘導型転写因子の誘導、最終的にはミトコンドリア機能保持と心筋細胞保護作用が明らかとなった。

ラットの急性心筋梗塞モデルにおいて、大動脈減圧神経の電気刺激 (20Hz、 $0.96 \pm 0.1V$ ) は、60 分後の生存率を 5.9% から 60.0% に改善した ( $p < 0.01$ )。非刺激群では死亡したラットの 94.1% が致死性不整脈による死亡であったのに対し、刺激群では致死性不整脈による死亡は 40% であった。エバンスブルー液の注入により左心室の灌流領域を確認し、リスクエリアの評価を行ったが、両群間で差を認めなかった。

呼吸による交感神経活動の制御様式は 3 次の多項式でモデル化できた。この伝達関数を用いて、吸気時間と呼気時間を 2 秒から 8 秒へ徐々に延長させた場合の交感神経活動を予想したところ、肺拡張時間の延長によって交感神経活動の抑制効果が 20% から 70% へ増大すると予想された。しかし、実際に心不全患者において深く遅い呼吸統制を行うと、交感神経活動は有意に抑制されたが、その効果は伝達関数から予想した程度より小さかった。

## D. 考察

### D-1. 植込み型治療機器の開発基盤の確立

既存の ICD に関する技術調査の結果、一部に難しい仕様もあるが、既存の ICD の機能を含め、目標仕様の実現は可能と考えられた。今後、調査検討結果に基づき、心電図波形を用いた信号処理シミュレーション、最適回路構成の検討、CPU 搭載実験ボードの作成とソフトウェアでの機能確認・変更、新しいアルゴリズムの実装検証等を行うと共に LSI 化の検討を進める。微細プロセスを利用した LSI 化と高密度実装による小型化、LSI の微細化及び演算精度とクロックシステムの最適化による省電力化を図って行く。また、特許調査については、仕様や設計の固まり具合に応じて調査対象範囲を拡大すると共に、抵触判断の観点

から調査を深めてゆく必要がある。

欧米では MADIT II や DEFINITE 等の新たな臨床試験結果に基づいて植込み適応が拡大されようとしているが、医療事情が異なる日本では欧米と同じ植込み適応基準が採用されるとは限らない、国産の医療機器開発に際しては国内の医療状況にも注意を払いながら開発を進めていく必要がある。

### D-2. 新しい機能の開発

#### D-2-1. ICD 機能の高性能化

不整脈の高速検出に関しては、心内心電図波形と左心室容積情報を利用した定常ゲイン同定法によって心室細動を高速に検出することが可能となった。本法ではさまざまな外部状態や患者の個人差に影響を受けるとされる閾値の設定が必要であり、適切な閾値を設定するためには、今後、多くの症例を蓄積する必要がある。

開発中の心臓シミュレータに、胸郭モデルを追加し、心筋梗塞等の基質条件や、刺激等の誘因条件を解析に反映させることによってより高度のシミュレーションが実現でき、ICD 設計へ貢献できると考えられる。シミュレータのメッシュサイズによる検討では、機械現象のシミュレーションについては 2 mm 程度の粗さでも許容範囲と考えられたが、ICD 設計のためのシミュレーションに及ぼす効果については今後検討を続けていく必要がある。

光学的活動電位マッピングシステムを用いた観察により、心室筋における機能的リエントリーのダイナミクスが、①興奮前面のジオメトリー (湾曲効果 *curvature effect*)、②興奮前面と再分極終末部との相互作用 (*wave front-tail interaction*)、③心筋構築の異方性 (*anisotropy*) により規定されていることが明らかとなった。今後、電気刺激がこれらのスパイラルリエントリーの規定因子に与える影響について検討し、致死性心室性不整脈の制御方法を考察する。

コンピュータ・シミュレーションによって、非常に菲薄化した心筋に発生する 1 つの

spiral wave が原因となる心室細動であれば、刺激閾値以下の微弱な feedback 反復刺激によって除細動可能であることが示唆された。今後、本法によって spiral wave を低エネルギー通電によってコントロールできることを実験的に確認する。

#### D-2-2. 病態モニター機能の開発

患者体内の ICD と患者が装着する送受信器間の経皮的通信を RFID 方式で行い、通信と同時に搬送波の電磁誘電で給電して ICD 電池電力を節減できる通信回路構成を検討した。経皮的 RFID 通信特性など、実証実験を要する問題などが残されてはいるが、患者に負担をかけず、患者がどこに居ても患者の行動を妨げずに、心電図リアルタイム遠隔検診と ICD 管理ができる ICD 通信システム構築の可能性が得られた。今後はシステムと機器の詳細設計を経て実証実験に展開する必要がある。

心拍出量・駆出率を連続的にモニターするために、体外補正作業を必要とせず、心内電極からのコンダクタンス信号のみで心室容積値までの算出を行うシステムを開発した。また、信号のフィルタ処理と実効値算出をすべてデジタル処理によって行い、交流分離の際の実効値の経年変化や回路構成の複雑さを克服する方法を開発した。これによって、完全植込み機器による心機能の連続モニターの基盤技術が整った。また、心拍出量・駆出率の連続モニター技術は、心機能のモニター以外にも不整脈検出に利用可能と考えられる。今後、心内の電極と植込み型装置本体を利用した具体的計測法を確立し、低消費電力化などの検討の後、開発機器への実装を行う。

#### D-2-3. 神経刺激および心室ペーシングによる致死性不整脈の予防的治療法の開発

交感神経刺激により活動電位持続時間は二相性変化を示した。また、局所的除神経を行った心臓では、交感神経刺激により心室受攻撃性は二峰性変化を示した。心筋梗塞後心不全患者等では交感神経の分布に不均一性が存在するため、これらの患者に対して自律神経刺激を行う場合には、その影響の複雑な経時

的变化に十分注意する必要があると考えられた。

急性心筋虚血における迷走神経刺激は、ギャップ結合蛋白であるコネキシン 43 のリン酸化を保持することで電気的カップリングを維持することが明らかとなった。さらに細胞レベルにおける直接作用としては、生存シグナルを介した細胞保護作用をもつことが明らかとなった。迷走神経刺激が新たな標的分子を介する心不全における総合的な治療戦略の一つとなりうる可能性が示唆された。

ラットを用いた実験によって、動脈圧反射を介した交感神経活動の抑制と迷走神経活動の促進は、急性心筋梗塞の予後の改善に有効であることが示唆された。今後、大動脈減圧神経を利用して慢性的に交感神経活動の抑制と迷走神経活動の促進を行い、より疾患の原因近くで致死性不整脈の発生を防止する方法を開発する。

呼吸による交感神経活動の制御様式を伝達関数によりモデル化することができた。この結果、肺を長時間伸展させる深い呼吸により交感神経活動が効果的に抑制できることがわかった。しかし、心不全患者においては、深く遅い呼吸統制による交感神経活動の抑制効果は伝達関数から予想した程度より小さく、心不全の重症化に伴い呼吸統制だけでは自律神経系を効果的に制御できなくなることが示唆された。そこで、呼吸から自律神経系を結ぶ肺伸展反射をバイオニック装置により代行させ、時々刻々変動する呼吸状態に応じて刺激様式を変えながら呼吸相に同期して迷走神経を刺激するシステムを開発した。本装置は、個々の心不全患者の重症度に応じて呼吸による自律神経制御の様式を自由に変調できるため、呼吸統制と併用することにより、効果的な交感神経抑制を実現できる可能性がある。

## E. 結論

### E-1. 植込み型治療機器の開発基盤の確立

既存の ICD の機能を凌駕し、小型で長寿命な機器を開発する事は十分に可能であるこ

とが分った。今後、試作機の設計、製作の中で目標仕様の達成度と限界並びに個々の仕様項目間でのトレードオフを見極め最適化してゆく。

## E-2.新しい機能の開発

①不整脈の高速検出アルゴリズムや ICD 設計用プロトタイプシミュレータを完成させるとともに、超低エネルギー除細動法の開発に向けて新たな光学的活動電位マッピングシステムの開発や除細動法の理論的検討を行い、ICD 機能の高機能化の目処を立てることが出来た。

②患者がどこにいても患者心電図遠隔検診と ICD 管理ができる ICD 通信システム構築の可能性が得られた。また、完全植込み装置によって心機能を連続計測する基盤技術を開発した。

③神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法の開発に向けて、自律神経刺激による心臓への電気生理学的影響や抗不整脈作用・細胞保護作用を明らかにした。また、大動脈減圧神経刺激や呼吸パターンを利用して自律神経系に介入することによって交感神経活動抑制と迷走神経活動促進を行い、致死性不整脈や心不全を治療できる可能性を示した。

## F.健康危険情報

なし

## G.研究発表

### G-1.論文

各分担報告書参照

### G-2.学会発表

各分担報告書参照

### G-3.新聞報道

1. 第 24 回日本循環制御医学会、市民公開講座の開催について紹介された。2003 年 4 月 19 日 毎日新聞
2. 第 24 回日本循環制御医学会の開催について紹介された。2003 年 5 月 11 日

## Medical Academy News

3. バイオニックブレインの研究について紹介された。2003 年 6 月号 日経バイオビジネス
4. 高機能の植え込み型除細動器開発について紹介された。2003 年 9 月 3 日 化学工業日報
5. 高機能の植え込み型除細動器開発プロジェクト参加企業について紹介された。2003 年 10 月 21 日 化学工業日報
6. 致命的不整脈の研究について紹介された。2004 年 2 月 18 日 読売新聞

## H.知的所有権の取得状況

### 1. 国内特許出願

心室容積測定装置及び心室容積測定方法  
出願日 2004 年 3 月 15 日出願  
発明者 砂川 賢二、杉町 勝、川田 徹  
出願番号 特願 2004-72234

植込み型突然死防止装置の開発  
植込み型突然死予防装置の全体設計

分担研究者 砂川賢二（九州大学大学院循環器内科学 教授）

**研究要旨：**

植込み型除細動器（ICD）の高い有効性は最近の大規模臨床試験で明らかとなっている。しかしながら、従来の ICD には、①致死性不整脈の予防機能がない、②心室細動発生時の失神を逃れることができず、自動車の運転ができない、③イベントや心機能などの患者の病態を遠隔モニタする機能がない、といった限界があった。今回これらの限界を克服する植込み型装置の全体設計を行った。致死性不整脈の発生を予防するために、心不全の進展を抑制し、より疾患の原因近くで致死性不整脈の発生を防止する神経刺激や心室ペースングによる治療機能を付加する。心室細動発生時の失神を防ぐために、不整脈高速診断アルゴリズムを付加し、電極および通電波形の最適化や新しい除細動法の開発により低エネルギー除細動を可能にする。よりきめの細かい患者管理を可能にするため、心機能や不整脈イベントを連続的に遠隔モニタする機能を付加する。

**A. 研究目的**

心臓性突然死による死者は、米国で年間 40 万人、本邦においても年間 7 万人と推測され、その克服は先進各国において国家的な急務とされている。心臓性突然死の 80~90% は心室細動などの致死性不整脈が原因であることから、致死性不整脈に対して精力的研究が行われてきた。最近の大規模臨床試験によって植込み型除細動器（ICD）がこれらの致死性不整脈に対して高い有効性を持つことが明らかとなり、特に心筋梗塞後心不全患者の突然死に対しては一次予防効果を持つことも報告されている。しかしながら、ICD 治療を行った場合にも心不全患者の 5 年生存率は 70% に満たない。従って、心臓突然死医療の現状を打破するために、従来の ICD を超える新たな治療機器の開発が求められている。

本研究では、従来の ICD を凌駕する突然死防止効果がある植込み型機器を開発するため、

開発する機器に求められる機能を明らかにし、全体設計を行った。

**B. 研究方法**

従来の ICD には、①致死性不整脈の予防機能がない、②心室細動発生時の失神を逃れることができず、自動車の運転ができない、③イベントや心機能などの患者の病態を遠隔モニタする機能がない、といった機器の限界があった。

今回開発する機器では、これらの限界を超えるための機能を付加する。本年度の研究では、上記の 3 点を克服するために必要な機能について検討した。

**C. 研究結果**

**C-1. 致死性不整脈の発生を予防する機能**

重篤な心疾患における病態の進行や致死性不整脈発生に循環器系の神経性調節の破綻が深く関わっていることが知られている。こ

れまでに、研究担当者らは、破綻した調節系を電子装置で置換する神経制御システムや生体論理により制御される人工臓器を用いて心疾患を治療する治療戦略を創出し研究を進めてきた。この中で、植込み型神経刺激装置によって迷走神経を刺激することによってラット心筋梗塞急性期に起こる心室細動による死亡率を劇的に低下させ、心筋梗塞慢性期の迷走神経刺激によって心臓リモデリングが抑制され生存率を劇的に改善することが明らかとなった（図 C-1A、B）。

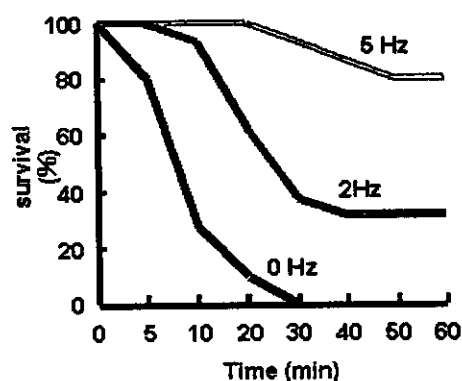


図 C-1A 心筋梗塞急性期の迷走神経刺激による生存率の改善。赤線：刺激頻度 5Hz の迷走神経刺激。青線：刺激頻度 2Hz の迷走神経刺激。黒線：迷走神経刺激なし。

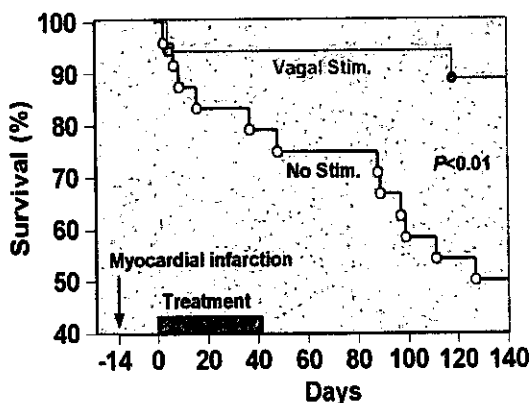


図 C-1B 心筋梗塞慢性期の迷走神経刺激による生存率の改善

これらの研究成果から、迷走神経緊張を高め、交感神経緊張を低下させることによって、

致死性不整脈発生のより原因近くに介入することによって致死性不整脈の発生を防止することが可能と推測される。今回開発する機器では、大動脈減圧神経等の刺激や呼吸のコントロールによって、迷走神経緊張を高め、交感神経緊張を低下させる機能を付加する。

本年度は、交感神経刺激や迷走神経刺激が心臓の電気生理学的特性やリモデリングに及ぼす影響の基礎的検討を行うとともに、大動脈減圧神経刺激を用いた心筋梗塞急性期不整脈の治療法開発および呼吸同期神経刺激システムの開発を行った。

## C-2. 心室細動発生時の失神を防ぎ、自動車の運転を可能にする機能

従来 ICD では高エネルギーショックによって致死性不整脈を停止させるまでに 10 秒以上の診断および充電時間を要し、不整脈に伴う失神を防ぐことはできない。不整脈の診断時間を短縮し、低エネルギー通電によって致死性不整脈を停止することが可能となれば、患者が失神を起こす前に治療を終えることが可能となる。

このためには、まず、不整脈検出アルゴリズムの高速化が必須である。失神をもたらす不整脈では不整脈中の心拍出量が極めて低下していることが予想されるため、診断アルゴリズムに心臓の機械的現象の指標を加えることで不整脈診断が高速かつ確実になると推測される。本年度は、コンダクタンス法により心室容積を連続的にモニタし、従来から不整脈診断に用いられてきた心電図情報とあわせて利用することにより診断を高速化するアルゴリズムの開発を開始した。

除細動に必要なエネルギーを低減するためには、電極や通電波形の最適化が不可欠である。これまでも、電極や通電波形の最適化に関して多くの研究がなされてきたが、その計算量の大きさから理論的検討は十分になされてこなかった。研究グループでは、これまでに全心臓の電氣的シミュレーションを行ってきた（図 C-2）。本年度は、これらの研究

成果を背景として、電極や通電波形の理論的設計を可能にするシミュレータの開発を開始し、シミュレータに要求される仕様について基礎的検討を終えた。今後、開発するシミュレータを利用して最適な電極や通電波形を設計し、除細動エネルギーの低減を図る。

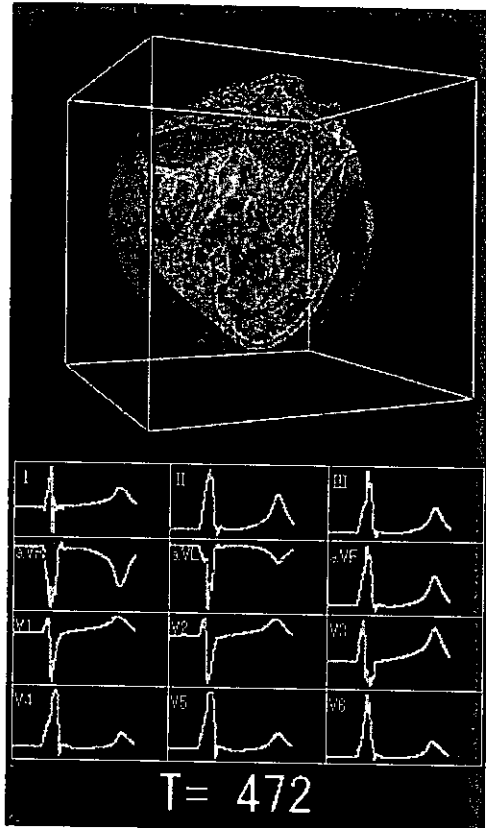


図 C-2 コンピュータシミュレーションによる心臓電気活動および心電図の再現

致死性不整脈の興奮波を超低エネルギー通電によってコントロールすることが出来れば充電を待たずに不整脈の治療を開始し、停止することが可能となる。本研究では、これまでの直流除細動とは異なる機序による超低エネルギー通電除細動について基礎研究を行い、開発機器への搭載を目指す。本年度は、コンピュータ・シミュレーションによる理論的検討を開始するとともに、光学的活動電位マッピングシステムを開発して機能的リエントリのダイナミクスに影響する因子を明らかにした。

C-3. イベントや心機能などの患者の病態を遠

## 隔モニタする機能

現在の ICD には不整脈イベントを記録する機能はあるが、不整脈イベントを遠隔地からモニタする機能は十分に発達していない。現在、多くの ICD メーカーが遠隔モニタ機能の研究を行っているが、ほとんどは不整脈イベントに限ったものである。一方、ICD 植込み患者の多くは心機能が低下した心筋梗塞後の患者である。MADIT II 研究後、この傾向はますます強くなっている。これらの患者に対して、不整脈イベントだけでなく心機能についても遠隔モニタを行うことが出来れば、きめの細かい患者管理が可能になる。今回開発する機器では、心不全や不整脈の病態を連続的に遠隔モニタする機能を付加する。

本年度は、患者体内の ICD と病院内管理装置間で心電図信号などのデータ通信を行える ICD 通信システムの基礎的検討を行うとともに、コンダクタンス法による植込み型心室容積モニタの基盤技術を開発した (図 C-3)。

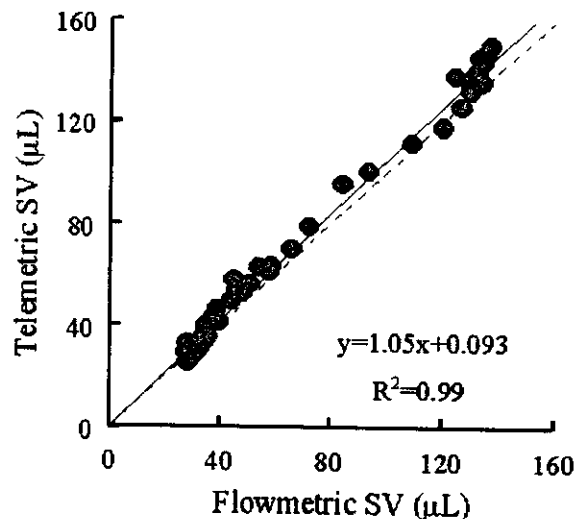


図 C-3 植込み型心室容積モニタの精度。植込み型モニタによって記録された一回心拍出量(縦軸)と超音波血流計により計測された一回心拍出量(横軸)は良く一致した。

## D. 考察

植込み型除細動器は既に確立された治療機器として多くの製品が市販されている。

しかしながら、従来の機器には、①致死性不整脈の予防機能がない、②心室細動発生時の失神を逃れることができず、自動車の運転ができない、③イベントや心機能などの患者の病態を遠隔モニタする機能がないという限界があった。これらの限界を克服する、新しい治療機器の開発に目処をつけることが出来た。

心疾患は社会の高齢化に伴い今後さらに増加することが予想され、心疾患医療の高度化を可能にする医療機器の開発は国家的な急務である。本機器が完成すれば、心疾患による死亡者を4万人/年削減することが期待され、国民の健康寿命伸延に資する。また、わが国の医療機器産業は慢性的輸入超過の状態にあり、特にペースメーカー等の治療機器分野においてこの傾向は顕著である。外国企業がすでに市場を席卷している治療機器の分野に国内企業が参入していくためには、全く独創的な発想に基づく機器を開発する必要がある。本研究で開発される独創的な治療機器はわが国の貴重な知的財産となり、国内医療機器産業の活性化や新規産業の創出に大きく貢献する。

## E. 結論

本プロジェクトで開発を行う植込み型装置の基本的な全体設計を終えた。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 論文

1. A Novel Framework of Circulatory Equilibrium. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Jin Y, Kashihara K, Sunagawa K: Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2004 (in press).
2. Mano T: Bed rest attenuates sympathetic and pressor responses to isometric exercise in antigravity leg muscles in humans. Kamiya A,

- Michikami D, Shiozawa T, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Sunagawa K, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2003 (in press).
3. NG-nitro-L-arginine methyl ester-induced norepinephrine release from cardiac sympathetic nerve endings in anesthetized cats. Y, Yamazaki T, Akiyama T, Sunagawa K: Neurosci Lett, 353: 205-208, 2003.
4. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K: Circulation, 109: 120-124, 2004.
5. Muscle mechanoreflex induces the pressor response by resetting the arterial baroreflex neural arc. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K: Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003 (in press).
6. Biphasic response of action potential duration to sudden sympathetic stimulation in anesthetized cats. Tatewaki T, Inagaki M, Kawada T, Shishido T, Yanagiya Y, Takaki H, Sato T, Sugimachi M, Sunagawa K: Circ J, 67: 876-880, 2003.
7. Heat stress modifies human baroreflex function independently of heat-induced hypovolemia. Kamiya A, Michikami D, Hayano J, Sunagawa K: Jpn J Physiol, 53: 215-222, 2003.
8. Inhibition of cholinesterase elicits muscarinic receptor-mediated synaptic transmission in the rat adrenal medulla. Akiyama T, Yamazaki T, Mori H, Sunagawa K: Auton Neurosci, 107: 65-73, 2003.
9. Alpha-adrenergic vascular responsiveness to sympathetic nerve activity is intact after head-down bed

- rest in humans. Kamiya A, Michikami D, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 286: R151-R157, 2003.
10. Intravenous angiotensin II does not affect dynamic baroreflex characteristics of the neural or peripheral arc. Kashihara K, Takahashi Y, Chatani K, Kawada T, Zheng C, Li M, Sugimachi M, Sunagawa K: *Jpn J Physiol*, 53: 135-143, 2003.
  11. Reduced oxygen uptake increase to work rate increment ( $\Delta/\Delta WR$ ) is predictable by response to constant work rate exercise in patients with chronic heart failure. Toyofuku M, Takaki H, Sugimachi M, Kawada T, Goto Y, Sunagawa K: *Eur J Appl Physiol*, 90: 76-82, 2003.
  12. Dynamics of sympathetic baroreflex control of arterial pressure in rats. Sato T, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 285: R262-R270, 2003.
  13. Transmural heterogeneity of the action potential configuration in the feline left ventricle. Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Hidaka I, Tatewaki T, Sunagawa K: *Circ J*, 67: 449-454, 2003.
  14. Pathophysiology of orthostatic hypotension after bed rest: paradoxical sympathetic withdrawal. Kamiya A, Michikami D, Fu Q, Iwase S, Hayano J, Kawada T, Mano T, Sunagawa K: *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285: H1158-H1167, 2003.
  15. Bezold-Jarisch reflex attenuates dynamic gain of baroreflex neural arc. Kashihara K, Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K: *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 285: H833-H840, 2003.
  16. Effects of moderate hypothermia on norepinephrine release evoked by ouabain, tyramine and cyanide. Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Sunagawa K: *J Cardiovasc Pharmacol*, 41 Suppl 1: S111-S114, 2003.
  17. Attenuation of hypercapnic carbon dioxide chemosensitivity after postinfarction exercise training: possible contribution to the improvement in exercise hyperventilation. Tomita T, Takaki H, Hara Y, Sakamaki F, Satoh T, Takagi S, Yasumura Y, Aihara N, Goto Y, Sunagawa K: *Heart*, 89: 404-410, 2003.
  18. High plasma norepinephrine attenuates the dynamic heart rate response to vagal stimulation. Miyamoto T, Kawada T, Takaki H, Inagaki M, Yanagiya Y, Jin Y, Sugimachi M, Sunagawa K: *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 284: H2412-H2418, 2003.
  19. Ohe T, Towbin JA, Napolitano C, Priori SG: Epinephrine unmasks latent mutation carriers with LQT1 form of congenital long-QT syndrome. Shimizu W, Noda T, Takaki H, Kurita T, Nagaya N, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Sunagawa K, Echigo S, Nakamura K, *J Am Coll Cardiol*, 41: 633-642, 2003.
  20. Uniformity in dynamic baroreflex regulation of left and right cardiac sympathetic nerve activities. Kawada T, Uemura K, Kashihara K, Jin Y, Li M, Zheng C, Sugimachi M, Sunagawa K: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 284: R1506-R1512, 2003.
  21. Effects of ketamine on exocytotic and noradrenaline release. Kitagawa H,



Yamazaki T, Akiyama T, Mori H, Sunagawa K: non-exocytotic Neurochem Int, 42: 261-267, 2003.

22. Input-size dependence of the baroreflex neural arc transfer characteristics. Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Miyamoto T, Zheng C, Li M, Sugimachi M, Sunagawa K: Am J Physiol Heart Circ Physiol, 284: H404-H415, 2003.

#### G-2.学会発表

1. The baroreflex neural arc approximates a derivative-sigmoidal model. Kawada T, Sunagawa K. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (2003.8.24-29)
2. Cardiac geometry itself is a substrate of ventricular fibrillation: vortex-like reentry created by geometry in 3-dimensional computer model. Inagaki M, Sugimachi M, Nakazawa K, Kawada T, Watanabe H, Sugiura S, Hisada T, Sunagawa K. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (2003.8.24-29)
3. Oxygen uptake kinetics faithfully reflect the presence and extent of left-ventricular dysfunction in dilated cardiomyopathy patients with preserved functional capacity. Asada K, Takaki H, Ino Y, Sunagawa K. Scientific Sessions of The European Society of Cardiology. World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering (2003.8.24-29)
4. Combined analysis of VE/CO<sub>2</sub> slope and slow periodic oxygen uptake oscillations accurately predicts future cardiac events in patients with dilated cardiomyopathy. Takaki H, Ino Y, Goto Y, Sunagawa K. Scientific Sessions of The European Society of Cardiology (2003.8.30-9.4)
5. Changes in oxygen uptake oscillations after 3-month concurrent in patients with heart failure. Yamamoto H, Takaki H, Suzuki S, Nagaya N, Yasumura Y, Aihara N, Goto Y, Sunagawa K. Scientific Sessions of The European Society of Cardiology (2003.8.30-9.4)
6. High-resolution analysis for exercise-induced negative U-wave is highly sensitive for localization of left-anterior-descending coronary artery ischaemia especially in patients with single-vessel disease. Hirose E, Takaki H, Satomi K, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Sugimachi M, Sunagawa K. Scientific Sessions of The European Society of Cardiology (2003.8.30-9.4)
7. Post-exercise ST-slope analysis accurately identifies false-positive ST responses even in subjects with resting ST depression. Asada K, Takaki H, Shimizu W, Suyama K, Kurita T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Scientific Sessions of The European Society of Cardiology (2003.8.30-9.4)
8. High-resolution analysis for exercise-induced negative U-wave in the recovery identifies the presence of anterior ischaemia even in patients with false-negative ST responses. Hirose E, Takaki H, Satomi K, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Sugimachi M, Sunagawa K. Scientific Sessions of The European Society of Cardiology

- (2003.8.30-9.4)
9. Impact of bionic approach in managing cardiovascular diseases. Sunagawa K. The 23<sup>rd</sup> International Symposium of UOEH (2003.9.10-12)
  10. An integrative model for the central processing of the arterial baroreflex comprised of dynamic linear and static nonlinear components. Kawada T, Sunagawa K. IEEE EMBS Asian-Pacific Conference on Biomedical Engineering (2003.10.20-22)
  11. Cellular mechanism of T-wave alternans preceding ventricular fibrillation in model of the Brugada syndrome-high resolution optical mapping study. Aiba T, Hidaka I, Shimizu W, Inagaki M, Uemura K, Sunagawa K. American Heart Association Scientific Sessions 2003 (2003.11.9-12)
  12. Self-calibratable ventricular pressure-volume telemetry system for rats. Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. American Heart Association Scientific Sessions 2003 (2003.11.9-12)
  13. Short-term vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival of rats with chronic heart failure. Li M, Zheng C, Kawada T, Sato T, Sunagawa K. American Heart Association Scientific Sessions 2003 (2003.11.9-12)
  14. Chronic vagal stimulation prevents ventricular remodeling in rats after myocardial infarction. Li M, Zheng C, Sato T, Sunagawa K. American Heart Association Scientific Sessions 2003 (2003.11.9-12)
  15. High-resolution optical mapping reveals cellular mechanism of T-wave alternans preceding ventricular fibrillation in a model of the Brugada syndrome. Aiba T, Aiba T, Hidaka I, Shimizu W, Inagaki M, Uemura K, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  16. A BLUETOOTH based telemetry system for the measurement of ventricular pressure-volume relationship in conscious, freely moving rats. Uemura K, Kawada T, Sugimachi M, Zheng C, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  17. Static, not dynamic, baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity (SNA) parallels that of renal and cardiac SNAs. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  18. Muscle mechanoreflex induces a parallel upward-shift of the arterial pressure-sympathetic nerve activity (SNA) relation. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  19. Muscle mechanoreflex induces the pressor response by resetting the arterial baroreflex neural arc.

- Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
20. High-resolution analysis for exercise-induced negative U-wave is highly sensitive for localization of LAD ischemia especially in patients with single-vessel disease. Hirose E, Takaki H, Satomi K, Shimizu W, Kurita T, Sutama K, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  21. Is left ventricular (LV) dysfunction an essential prerequisite for the genesis of slow  $VO_2$  oscillations during exercise? Yamamoto H, Takaki H, Ohya H, Noguchi T, Yokoya T, Ozaki M, Nishi I, Inagawa Y, Tsutsumi Y, Goto Y, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  22. Prediction of symptomatic hypotension after maximal exercise using a post-exercise rapid, excessive HR decrease. Ohnishi E, Takaki H, Satomi K, Shimizu W, Sutama K, Kurita T, Kamakura S, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  23. Single point Swan-Ganz cardiac output (CO), right ( $P_{RA}$ ) and left ( $P_{LA}$ ) atrial pressures enables accurate prediction of changes in hemodynamics. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Kashihara K, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  24. Sympatho-vagal interaction via the  $\alpha$ -adrenergic mechanism is negligible in dynamic vagal control of heart rate *in vivo*. Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  25. Splanchnic nerves are essential efferent in the chronic baroreflex control of arterial pressure. Zheng C, Li M, Kawada T, Sato T, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  26. Bezold-Jarisch (BJ) reflex lowers arterial pressure mainly via the downward shift of the baroreflex neural arc. Kashihara K, Kawada T, Yanagiya Y, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  27. Abdominal vagal nerve activation does not account for the beneficial effects of vagal stimulation on mortality of myocardial infarction. Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T, Sugimachi M, Sato T, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
  28. Slow  $VO_2$  oscillations during exercise is attenuated immediately after PTMC even when peak  $VO_2$  insignificantly

- increased. Yamamoto H, Takaki H, Ohya H, Noguchi T, Yokoya T, Ozaki M, Nishi I, Inagawa Y, Tsutsumi Y, Goto Y, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
29. High resolution optical mapping of cardiac action potentials in freely beating rabbit hearts. Hidaka I, Inagaki M, Aiba T, Sugimachi M, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
30. Exercise-induced ST-segment elevation indicates severe ventricular dysfunction and predicts future cardiac events in dilated cardiomyopathy. Takahama H, Takaki H, Ohya H, Noguchi T, Yokoya T, Ozaki M, Nishi I, Inagawa Y, Tsutsumi Y, Goto Y, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
31. Sodium channel block with pilsicainide accentuates the arrhythmogenic substrate in a model of the Brugada syndrome. Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, Inagaki M, Uemura K, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
32. Incidence of symptomatic hypotension after strenuous exercise is reduced after exercise training in patients with acute myocardial infarction. Ohnishi E, Takaki H, Tsutsumi Y, Ohya H, Aihara N, Yasumura Y, Goto Y, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
33. Chronic vagal stimulation exerts its beneficial effects on the failing heart through a non-adrenergic mechanism. Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Sugimachi M, Sato T, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
34. Spontaneous breath-by-breath variations (fast but random) in exercise VO<sub>2</sub> are reduced in patients with chronic heart failure. Sasaki H, Takaki H, Noguchi T, Yokoya T, Ozaki M, Nishi I, Inagawa Y, Tsutsumi Y, Ohya H, Goto Y, Sunagawa K. The 68th Japanese Circulation Society General Meetings and a Scientific Meeting (2004.3.27-29)
- G-3.新聞報道
1. 第24回日本循環制御医学会、市民公開講座の開催について紹介された。2003年4月19日 毎日新聞
  2. 第24回日本循環制御医学会の開催について紹介された。2003年5月11日 Medical Academy News
  3. バイオニックブレインの研究について紹介された。2003年6月号 日経バイオビジネス
  4. 高機能の植え込み型除細動器開発について紹介された。2003年9月3日 化学工業日報
  5. 高機能の植え込み型除細動器開発プロジェクト参加企業について紹介された。2003年10月21日 化学工業日報
- H.知的所有権の取得状況
1. 国内特許出願