

200400226A

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16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17（2005）年3月

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16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17（2005）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	
最適通電波形の検討のための高電圧大電流リニアアンプの開発	1 1
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	2 3
国立循環器病センター研究所	
稲垣 正司	
神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法の開発	3 0
国立循環器病センター研究所	
川田 徹	
神経刺激による不整脈の予防的治療法の開発	3 7
国立循環器病センター研究所	
穴戸 稔聡	
心機能モニター（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	4 2
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	4 6
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气的リモデリングと細胞生存シグナルへの作用	5 1
高知大学	
佐藤 隆幸	
自律神経刺激による急性虚血時不整脈の治療法の開発	6 3
九州大学大学院	
砂川 賢二	
心臓シミュレータの開発・シミュレーションによる電極・通電法の設計に関する研究	7 4
東京大学大学院	
久田 俊明	

効果的な除細動法の開発：心室スパイラル・リエントリーの制御 名古屋大学 児玉 逸雄	9 1
不整脈の検出アルゴリズムの開発 東北大学 吉澤 誠	1 0 2
呼吸統制による心不全治療 富山医科薬科大学 麻野井 英次	1 1 2
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	1 2 1
植え込み機器制御の為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	1 4 7
ICD 通信システムの開発・ICD 除細動高電圧発生方式・ペーシング回路の開 発及び、使用部材の課題調査検討 松下電器株式会社 ヘルスケア社 吉住 修三	1 5 8
システムL S Iの開発 株式会社日立超L S Iシステムズ 小川 真	1 6 7
3. 刊行物一覧	1 7 5
4. 論文別刷り	1 8 1

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 部長）

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国内で開発、製品化する。本年度は、既存 ICD の仕様・機能・性能の調査に基づいて、FPGA 内臓の CPU を用いたブレッドボードとして ICD の一次試作機を作成し、人体ファントムを用いた評価後、動物で徐脈・頻拍・細動の診断及び治療機能を確認した。また、1)除細動機能の高性能化のため、①自己組織化マップを用いた不整脈の高速検出法、②電極や通電法の設計が可能な高速の心臓除細動シミュレータ、③心筋局所冷却によるスパイラル・リエントリの制御方法を開発した。2)病態モニタ機能の開発のため、①経皮通信用アンテナの試作と評価、②電極リードと本体を用いたコンダクタンス法により心拍出量の相対的変化のモニタや胸郭内水分量の推定方法の検討を行った。3)致死性不整脈の予防的治療法の開発のため、①心筋梗塞慢性期の不整脈に対する迷走神経刺激の効果を確認し、②アセチルコリン（ACh）が虚血時にギャップ結合の機能を維持し不整脈を予防することを明らかにし、③迷走神経刺激の抗炎症作用が血行動態におよぼす影響、④呼吸制御と呼吸に連携した自律神経制御による心不全治療法について検討した。

稲垣 正司  
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  
穴戸 稔聡  
国立循環器病センター研究所 室長  
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  
砂川 賢二  
九州大学大学院循環器内科学 教授  
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国内で開発、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. 国産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欧米企業に追いつき、国内で植込み型治療機器を開発、製品化できる開発基盤を国内企業と共同で整える。

### A-2. 新しい機能の開発

外国企業がすでに市場を席巻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、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ペーシングによる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. 国産植込み型治療機器の開発基盤の確立

製品化を目指した取り組みとして、本年度は、昨年度の既存 ICD の仕様・機能・性能の調査に基づいて、ICD とそのプログラムの一次試作機を作成することを目標に研究を行った。まず、市販製品の仕様・機能・性能の調査結果を基に、試作機の仕様書（ハードウェア及びアルゴリズムソフト）を企業研究者と大学・国研の研究者とで共同で作成した。仕様書を基に、試作機の開発（ICD 本体、プログラマ）に着手した。開発においては、3つの基板ブロック（アナログ・デジタル・ドライバ基板）を企業間で分担しておこなった。作成した試作機を、3通りの手段を用いて評価した。まず、専用の ICD 評価装置を開発し、ドライな実験室内で擬似信号を用いた試験を行った。この試験を通過した後、総務省調査報告書に準拠した生理食塩水を用いた「人体ファントム」での試験を行った。最終的には、動物（イヌ）に実際に装着し、迷走神経刺激による徐脈、心室頻拍、心室細動を誘発し、試作機がこれらを診断・治療できるかを検討した。

また、来年度以降に体内植込み機器のシステム化を進める上で、体内植込みパッケージが準拠すべき規格・製作上の技術課題を明確にするため、市販されている ICD を参考に構造、材料の分析等を行った。さらに、ペーシングリード、ICD リード、神経リードの構造、材料、特許、現状における課題などを調査し、神経リードを試作した。

また、将来、臨床への導入を円滑に行うために、臨床での ICD の使用動向について文献的調査を行った。突然死の原因として近年注目され、かつその原因遺伝子が解明されつつある QT 延長症候群(LQTS)、およびカテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)の ICD 植込み適応基準について OVID/MEDLINE (1966～2005 年)、医学中央雑誌(1983～2005 年)を用いて調査した。

## B-2. 新しい機能の開発

### B-2-1. ICD 機能の高性能化

不整脈検出高速化のためのアルゴリズム開発に関しては、本年度は、まず、昨年度提案した定常ゲイン同定法が持つ時变的パラメータ推定の速応性が悪いという欠点を改善する試みを行った。

コンピュータ・シミュレーションによる最適な電極配置・通電法の設計に関しては、本年度は、これまでのプロトタイプシミュレータの高精度化、高速化を行った。心筋細胞電気生理モデルとして Luo-Rudy (LR91) モデルを採用し、パラメータをヒト心筋細胞の活動電位持続時間に合うよう調整した。細胞の電氣的接続としては、細胞間のギャップ結合に加えて細胞外間質液を通じての伝播までを考慮した bi-domain モデルを用い、有限要素法により心筋を離散化した。これにより ICD 設計で重要な外部からの刺激電流を表すことが可能となる。なお、心臓は成人男性の CT 画像を基にボクセル有限要素でモデル化した。除細動シミュレーションでは、心臓のみならず心臓と接するトルソ、血液領域の電気伝導解析が必要となる。このため組織、器官毎の異なる伝導率を有する有限要素モデルを Visible Human の胸郭 MRI 画像をもとに作成した。心臓は細かいメッシュでトルソは粗いメッシュで離散化するが、そのような複合メッシュを用いても除細動の数値計算は巨大な連立 1 次方程式を解く問題に帰着するため、解法には独自の並列化マルチグリッド(多重格子)法を採用した。また、この計算を実現するために、高速通信の可能な PC クラスタシステムを構成した。更に計算を効率化するため時空間的に無駄のない選択的な時間積分を行うなど、様々の工夫を行った。

シミュレーションによって提案された種々の通電波形を任意に動物実験で実現するために、高電圧大電流リニアアンプを開発した。従来の除細動器は、体外式、植込み式ともに、コンデンサに蓄えられた電荷を自由に

放電させるものであり、高電圧かつ大電流であり高速に変化する通電波形を研究者が任意に設定できる装置はこれまでに全く開発されていない。短時間ではあるが高電圧かつ大電流をどのように電源供給するか、高電圧・大電流への増幅に伴う熱の発生をどのように抑制するかという2つの問題に対応するために、並列コンデンサ切替方式とパルス幅変調方式の2種類の動作原理を検討した。

心臓突然死の原因となる心室細動や心室頻拍の発生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。心室細動や心室頻拍に対する有効な制御方法（新しい機序による超低エネルギー除細動法）を開発するために、本年度の研究では昨年度に開発した光学的活動電位マッピングシステムを用いて動物実験による基礎的検討を行った。まず、遅延整流 K<sup>+</sup>チャンネル遮断による心室筋活動電位再分極遅延と、心室筋の一部の可逆的冷却による心室スパイラル・リエントリーの制御について、ウサギ摘出灌流心臓二次元標本の活動電位高分解能光学マッピングを用いて実験的に検討した。さらに、昨年度にコンピュータ・シミュレーションにより基礎的理論を確立した刺激閾値以下の低エネルギー反復刺激による除細動法について、動物実験により効果の検証を行った。

#### 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、昨年の調査研究で明らかになった体内植込み機器の無線通信に関する国際的な ITU 勧告や国内での論議について、更に技術的要件の精査をおこなった。これを元に周波数などを決めて、通信機能の研究を進めた。特にポイントとなるアンテナ方式について、各種アンテナを試作して生体内（今回の研究では豚肉）での特性を実験した。併せて、電磁界シミュレーションを行った。

心機能を連続的にモニターするために、①右

心室コンダクタンス法により左心室容積・駆出率を推定する手法、②肺コンダクタンス法により胸郭水分量（肺水腫の重傷度）を推定する手法を検討した。右心室コンダクタンス法による左心機能推定のために、右心室カテーテル上の2電極を記録電極として励起電極を左前胸部皮下に埋め込んだ Generator、冠状静脈洞に留置した電極、腕頭動脈内に留置した電極とした3つのパターンでコンダクタンス信号を記録し、左心室内のコンダクタンスカテーテルから得られるコンダクタンス信号と比較した。胸郭内水分量を推定するために、右心室心尖部に楔入したカテーテル先端電極と左前胸部皮下に埋め込んだ Generator 間に定電流を注入して右心室内カテーテル上の電極と左鎖骨下静脈内に留置した電極間で肺コンダクタンス信号を記録した。

#### 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

これまでに電氣的な迷走神経刺激が心筋梗塞急性期の致死性不整脈を抑制することが知られていることから、本年度は、このような上流治療が心不全慢性期においても有効かどうかを検討した。冠動脈閉塞による心不全ラットを用いて、上室性または心室性の期外収縮が全心拍数の5%以上発生した慢性期において、右頸部迷走神経を間欠的に電気刺激した。

迷走神経刺激による不整脈予防効果の作用メカニズムを明らかにするために、心筋細胞初代培養系を用いた解析システムを確立し、細胞レベルにおけるアセチルコリン（ACh）の心筋細胞への直接作用を調べた。

また、アセチルコリン（ACh）の虚血心に対する抗不整脈効果とその機序を、光学的活動電位マッピングにより検討した。

迷走神経刺激はラット急性心筋梗塞モデルにおいて予後を改善するが、その詳細な機序は明らかでない。最近の研究では、迷走神経刺激が肝臓でのサイトカインの合成・放出

などの炎症作用を抑制することが報告されている。この抗炎症作用が迷走神経刺激による心筋梗塞急性期の血行動態の改善及び生存率改善に関与するかどうかを検討した。

心不全の進行および突然死の予防を目標に、生命活動の最も中心的現象である呼吸に着目し、トレーニングによる呼吸制御と呼吸に連携した自律神経制御の二つ面から新たな心不全治療法を検討した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、「動物の保護及び管理に関する法律」(昭和48年10月1日法律第105号)、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」(昭和55年3月27日総理府告示第6号)に基づき、各施設の倫理委員会承認された方法で行った。

## C. 研究結果

### C-1. 国産植込み型治療機器の開発基盤の確立

ICD 本体は、後の機能追加/省電力化が容易な FPGA 内臓の CPU を用いたブレッドボード(機能確認用基板)を製作した。シングルチェンバー ICD とし、心室性不整脈の診断/治療のみを行った。徐脈治療、頻拍治療では数ボルトのペーシング治療を行い、細動治療では Max30 ジュールの除細動ショック放電治療を行った。また、プログラマは PC 上に専用アプリケーションを動作させることで実現した。Bluetooth 無線通信にてプログラマから、ICD 本体の診断、治療パラメータを書き換えたり、心内心電図表示が可能なものを作成した。擬似心電評価/人体ファントムを用いて評価を行い、試作機の有効性を確認した。その後、動物実験(イヌ)によって、徐脈・頻拍・細動の診断及び治療機能の確認を行うことが出来た。本年度の試作機により、現在臨床で用いられている ICD の基本機能に関しては、基盤技術が確立された。

市販されている ICD の構造、材料の分析等の結果、チタンの金属ケースとシリコン又はポリウレタンの樹脂によるヘッダの接続には強度維持のために特殊な接着が必要であることが判った。ICD リードは導線、ボディ構造に様々な工夫が施されていたが加速的耐久性試験では僅か1万回でリードボディが破断しており、フィールドでのリード寿命の短さを裏付ける結果であった。ICD リードの最大の課題は機械的耐久性の向上にあると考えられた。神経リードについてはヘリカル型リードを試作し、犬右頸部迷走神経へ植え込み10%の心拍数減少に必要な刺激電圧の変化を12週間にわたり観察した。刺激閾値は6V以下で安定し、病理組織学的にも異常は見られなかった。加速的耐久性試験の繰返し曲げ試験では1000~10000回の間で破断し、繰返し捻り試験では10万回でも異常は見られなかった。これらの結果から試作神経電極リードは数ヶ月の慢性動物実験への利用は可能であると判断された。

臨床での ICD の使用動向調査の結果、先天性 LQTS では、β遮断薬、メキシレチン等が突然死予防に用いられているが、それらの治療にも関わらず、失神を伴う Torsade de Pointes や心室細動を繰り返す例の二次予防に ICD 植込みが必要と考えられた。CPVT では嚴重な運動制限とβ遮断薬投与が突然死予防に極めて重要であるが、それにも関わらず、失神や心室細動を生じる例が ICD の適応と考えられた。一方、遺伝子解析で重症型と診断された例や、突然死の家族歴を有する例への一次予防目的の ICD 植込みも今後検討する必要があると思われる。

### C-2. 新しい機能の開発

#### C-2-1. ICD 機能の高性能化

イヌの心電図波形と心室容積波形を対象として不整脈高速検出法を検討した結果、固

定トレースゲイン法では推定の速応性は改善されたが安定性が悪かったのに対し、時間窓を移動する一括型最小2乗法を用いることによって速応性が十分で安定な推定が可能となった。ただし、定常ゲインの推定だけではVFとVTの区別がつかなかった。これに対し、教師なし学習が可能な自己組織化マップ(SOM)の適用を試みた。その結果、SOMによれば正常状態・VF・VTの自動分類がほぼ可能であり、心室容積情報が致死性不整脈の分類に有用であることが示された。

ICDの設計に用いるシミュレータ高速化を行った結果、Pentium4 3.2GHz 120CPUを用いた場合、1心周期の除細動シミュレーションを40分程度で済ませることが可能となった。開発したシミュレータを用いて正常拍動時の興奮伝播を解析した。心室内壁に一樣に興奮の伝播の極めて速い層(伝導率5.0(S/m))を設ける事によりプルキンエ繊維を模擬し、左心室内膜の一部に刺激を加えた。トルソ表面で得られる心電図は、概ね再現できた。次に、心室細動のシミュレーションを行った。電気刺激によって誘発した渦巻き様興奮波は時間が経つにつれ、徐々に分裂、微細化し心室細動へと発展し概ね実際の現象を再現できた。更に、通電時に刺激点近傍に出現する仮想電極(Virtual electrode)現象も再現することができた。また、本シミュレータには、心臓と接する各組織・臓器を詳細にモデル化したトルソも含まれているため、心臓の興奮伝播からトルソ内の電気伝導に至るまでを高精度に解析することが可能となり、臨床において日常的に得られる心電図との直接的な比較検証が可能となった。

任意の通電波形を出力できる高電圧大容量リアンプとして、電源の容量、増幅素子での熱発生の問題は並列コンデンサ切替方式、パルス幅変調方式のどちらの方式によっても解決ができると考えられたが、並列コンデンサ切替方式では通電波形を変更するたびに実験を中断してすべてのコンデンサの充電電圧を変更する必要があるため、より効

率的な動物実験が可能なPWM方式を採用した。同方式により小型で高速のIGBT素子を用いて、任意の波形を忠実に高電圧・大電流に増幅することが可能となった。シミュレータの提案する最適電極配置・通電波形の動物実験での確認が可能となった。

光学的活動電位マッピング装置を使った検討によって、心筋遅延整流K<sup>+</sup>チャンネル遮断による心室筋活動電位再分極遅延は、心室スパイラル・リエントリーの停止を促すが、興奮波分裂による細動への移行を促進するため、リエントリーの制御の面からは理想的ではないことが明らかになった。一方、心室筋の一部の可逆的冷却によってスパイラル・リエントリーの機能的ブロックラインが冷却領域周辺に定在化された。電氣的に最も心筋を補足しやすいスパイラル・リエントリーのコア領域の周辺に電気刺激を効率的に与えることにより、低エネルギーの通電によって心室スパイラル・リエントリーを停止させることができることが示され、心筋局所冷却と冷却領域への直流通電の組み合わせは新たな低エネルギー除細動法となり得ることが示唆された。一方、低エネルギー反復刺激は実験では心室細動を停止させることができなかった。通電前後での左室前面のspiral wave tip(特異点)の平均数にも明らかな変化は認められなかった。

#### C-2-2. 病態モニター機能の開発

電磁界シミュレーションおよび生体実験の結果、自由空間では電界型アンテナの効率が良かったが、体内では磁界型アンテナの特性が優れていることが明らかとなった。

右心室コンダクタンス信号はいずれの電極配置でも左心室コンダクタンスとほぼ時相の一致する信号を得ることができたが、小さな振幅の信号しか得られなかった。また、下大静脈から高調食塩水を注入して右心室カテーテルから得られる信号は左心室カテーテルから得られる信号より時相が早く、得られる信号は右心室心尖部付近の限局した部位の容積を反映しているに過ぎないと考えられた。冠静脈洞に留置した電極と右心室カテーテル

上の電極を記録電極とした場合、得られる信号は左心室信号と同相だが、その形態は心室容積を反映しているとは言いがたく、左心室容積の推定は困難と考えられた。一方、肺コンダクタンス信号は肺動脈楔入圧と良好に相関し ( $r^2=0.9977$ )、肺コンダクタンス法にて胸郭水分量が推定できる可能性が示された。

### C-2-3. 神経刺激および心室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

心筋梗塞慢性期においても、迷走神経刺激開始 1~2 日で期外収縮の頻度が減少し、1 週間の刺激中効果が持続した。刺激停止数日後に再び期外収縮の頻度は増加した。以上のことから迷走神経刺激による上流治療は、慢性心不全に伴う不整脈の抑制にも有効であることが示唆された。

培養実験系でも虚血モデル動物と同様な ACh によるリン酸化ギャップ結合タンパク質 (PCx43) の保存効果が確認され、その効果は ACh によるタンパク分解系の抑制作用によることが明らかとなった。低酸素負荷条件下であるにもかかわらず ACh 存在下では、心筋細胞どうしの PCx43 を介する電気的なカップリングが正常に機能しその同期性が高まること、ミトコンドリア機能が改善しカスパーゼ 3 (アポトーシスシグナル) 活性が抑制されることがわかった。ACh には、心筋細胞における電氣的興奮の伝導を正常化しその同期性を高める作用があること、細胞生存シグナルを増強し心筋細胞の虚血耐性を高める作用があることが示された。

光学的活動電位マッピングにより、ACh は虚血境界領域の興奮伝導を改善し、伝導遅延部分を縮小することで急性虚血後の VT/VF 誘発率を著しく低下させることが明らかとなった。

迷走神経刺激によって肝臓での炎症性サイトカインの合成・放出が抑制され、心筋梗塞急性期の血行動態が改善されることが明らかとなった。

神経循環動態の系統的解析により、深く遅い呼吸制御が速やかに交感神経活動を抑え、

心臓の減負荷をもたらすことを明らかにした。呼吸相に同期した迷走神経刺激によって、呼吸性心拍変動が正常および心筋梗塞ラットにおいて増幅された。さらに最適な呼吸同期レベルの設定により、迷走神経刺激量が睡眠時に多く活動時に減少する日内変動が明瞭となった。

## D. 考察

### D-1. 国産植込み型治療機器の開発基盤の確立

製品化を目指した研究として、昨年度の既存 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、日米の特許調査に基づいて、ICD とそのプログラムの一次試作機を作成した。さらに、試作機の機能評価を 3 段階の評価試験を通して行った。その結果、市販 ICD の実現に必要な技術を確立し、かつ小型で長寿命な ICD を開発する事に対して目処をつける事が出来た。来年度は、本成果を基にシングルチェンバー ICD からデュアルチェンバー ICD に機能拡張を行うために、心房内診断治療の機能追加や微小の心電信号レベルにも対応可能とするゲイン補正回路の組み込みを図るなど、市販 ICD と同等性能の試作機の開発を目標に取り組んで行く。また、小型化については、今回の実験を通して得られた結果を基に、機能や回路・部品の見直しを図り大幅な小型化を実現していく。加えて省電力化を進める為に、本試作機での詳細な電力消費を計測し、ソフトウェアとハードウェアの両面からシステムの最適性を導き出して行きたい。その上で、最適な回路、アルゴリズム、きめ細かなシステム制御等を駆使した最適な LSI につなげ、超小型省電力 ICD を実現して行く。

また、今年度得られたパッケージング、各種リードに関する技術調査の結果をもとに、今後、パッケージ技術の確立、ICD リードの試作、神経電極リードの改善を行っていく。

### D-2. 新しい機能の開発

#### D-2-1. ICD 機能の高性能化

不整脈の高速診断に関しては、心電図情報と心室容積情報の両方を入力する SOM を使えば、正常状態・VF・VT の自動分類が可能であることが明らかとなった。ただし、正答率は VF で 72%、VT で 89% とまだ十分なものではない。しかし、SOM が与えるマップの情報を参考にしながら、既存の致死性不整脈検出アルゴリズムで採用されている人為的に構築する if-then ルールによる判定方法と SOM あるいは定常ゲイン同定法とを併用することにより、総合的な正答率・誤答率の向上は十分期待できる。また、頻繁な期外収縮、上室性不整脈、病態変動による心電図波形の変化が大きくなったような場合、および患者の個人差が大きい場合には、SOM を使ったとしても閾値の設定をそれらに応じて変更しなければならない。そのためには、今後、動物ではなく臨床のデータ数を増やすことにより適切な閾値の設定が可能となるデータベースの構築を行う。

最適な電極の配置と通電法を設計するために、本年度は設計の実用に耐え得る高精度かつ高速な心臓除細動シミュレータを開発した。今後、本シミュレータを用いて ICD 電極配置・電極形状、通電電圧・波形などのパラメータ最適化を行う。エネルギー消費量および付加電圧がなるべく小さい範囲で除細動が可能パラメータを見出すのが目標である。初期の段階では、現状の ICD の設置方法や通電波形などを参考にシミュレーションを行い、その解析結果を分析しながらヒューリスティックな判断で次に行うシミュレーションのためのパラメータを定め、再びその解析結果を参考に次のパラメータを決めるというサイクルを繰り返す。次にこれらの試行錯誤のなかで、パラメータ最適化のためのノウハウを蓄積し、次のシミュレーションパラメータを決定する手続きをできるだけ自動化する。シミュレーション結果の解析においては、除細動の成否だけを見るのではなく、通電後の電位の様子や、LR モデル内の各種変数の変化を高機能の可視化ツールを用いて分析する。種々

のシミュレーションによる成否例と蓄積されたデータをもとに成否の鍵を握る要素を探索する。将来的には、本解析ツールは、ICD 設計のみならず、心筋細胞の電気生理モデルをより精密化するためのツールとしても活用できると考えられる。またこれにより更に精密な細胞モデルが得られれば、種々の心臓病への応用範囲も広がると思われる。一方、トルソモデル表面での電位分布から心電図が得られることも本シミュレータの特徴であり、逆問題的に利用すれば臨床応用への貢献が出来ると考えられる。

シミュレーションによって提案された任意の電極配置や通電波形の効果を動物実験で確認するために、高電圧大電流リニアアンプを開発した。類似装置は他用途のものも含め存在せず、従来の除細動器はコンデンサに蓄えられた電荷を自由に放電させるという全く波形を制御しない方法で通電を行っていた。本研究の高電圧大電流リニアアンプの開発を受け、次年度の前半にシミュレータを駆使して提案される種々の電極配置や通電波形を動物実験において再現することが可能となった。今後、最適電極配置、通電波形の設定が円滑に進捗するものと考えられる。

低エネルギー反復通電による除細動方法は、コンピュータ・シミュレーションでは良好な結果を示したが、実験では除細動効果を認めなかった。今後、薬剤との併用による除細動効果の有無や特定の病態における効果について検討を進める。一方、心臓の一部分に可逆的な軽度の冷却を加えることにより、その領域にスパイラル・リエントリーの旋回中心（コア領域）を定在化させ、電氣的に最も心筋を補足しやすいスパイラル・リエントリーのコア領域の周辺に電気刺激を効率的に与えることにより、現在用いられている高エネルギー通電による除細動法よりもはるかに低エネルギーの通電によって心室スパイラル・リエントリーを停止させることができる可能性が示された。今後、病態心モデルを用いた実験や in vivo 実験などを行ってこの方法の

有効性を更に検証するとともに、心筋を効率よく冷却する装置の設計・開発を進め、最終的には生体への植え込みが可能な不整脈治療・予防装置を作成することを目指す。

#### D-2-2. 病態モニター機能の開発

本年度の研究により、ICDの経皮通信における基幹技術の一つであるアンテナ方式などが確立された。今後この成果を、通信機能付きICDの実用化に活用する。患者体内のICDと病院内管理装置間のデータ転送を行うICD通信システムにより、患者がどこにいてもリアルタイム遠隔検診と、ICD管理が可能になる。これにより患者データと除細動治療履歴データを常時把握でき、突然死予防手法の基礎データ蓄積ができるようになる。また、患者の緊急時の救急システムとの連携の可能性も期待される。

本年度に開発した肺コンダクタンス法によって胸郭水分量が推定できる可能性が示された。胸郭水分量およびその増減を鋭敏に反映するPCWPは心不全患者の予後を最も強く予測する血行動態指標として知られており、この方法を使うことで心不全患者の水分バランス管理が容易になると考えられる。一方、右心室コンダクタンスによる心拍出量推定には限界があることが明らかになり、今後の臨床応用に際して、どの程度の精度・再現性で心拍出量の推定が可能かを詳細に検討する必要がある。

#### 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

これまでに迷走神経刺激が急性心筋虚血で誘発された致死的不整脈を抑制することはよく知られていたが、心不全の慢性期に頻発する不整脈と迷走神経活動との関係は不明であった。本年度の研究で、ラット心不全モデルにおいて、慢性期に頸部迷走神経を間欠的に電気刺激すると、上室性または心室性の期外収縮が抑制されることが判明した。心不全症状がある程度進行した慢性期にもかかわらず、迷走神経刺激による上流治療が、期外収縮に対する強力な抑制作用を持つことを実証

したものであり、この結果は、迷走神経刺激による上流治療が心筋梗塞急性期だけでなく、より遅い時期にも治療効果があることを示唆しており、本研究で開発される植込み型治療機器への搭載が期待される。

本年度の研究により、AChによる抗不整脈効果の電気生理学的機序や、膜輸送分子の発現調節と細胞生存シグナルの増強作用などこれまでに報告されていない心筋細胞に対するAChの薬理作用が明らかとなった。新たなAChの心筋細胞に対する作用機序とその効果から、迷走神経刺激に替わる代替的な薬物療法としてコリンエステラーゼ阻害剤使用への可能性が示された。虚血モデル動物実験を再現できる単離心筋細胞を用いたin vitro実験系を確立した。このin vitroアッセイシステムの問題点は、単離した心筋細胞の配向を制御していないために、培養細胞の形態やギャップ結合の局在がin vivoの組織構築のそれと大きな隔たりがあることである。そこで次年度は、マイクロパターニング技術や細胞工学的手法を駆使して、一端培養系におとした細胞を規則的に配列させ、配列させた細胞シートに機械的・電気的な刺激を加えて培養細胞の再組織化を促すアッセイシステムに発展させ、より生体に近い条件での機序解明研究に供する。

迷走神経刺激による心筋梗塞急性期の予後改善効果には肝臓におけるサイトカインの合成・放出抑制が関与していることが明らかになった。迷走神経心臓枝のみの刺激よりも上位での迷走神経刺激の方がより大きな生命予後改善効果をもつ可能性が示唆され、今後の植込み型治療機器における神経刺激の部位を決定する上で有用な情報を提供する。今後、動物種差による効果の差を含め大動物での検討が必要である。

多くの心不全患者で呼吸性交感神経制御を検討したところ、モデル解析から予測されたとおり、深く遅い呼吸が効果的に交感神経活動を抑制することが確認された。この成績は、心不全の結果生じている呼吸様式の異常

を是正することにより、逆に心不全を回復に導く可能性を示唆する。覚醒無拘束ラットにおいて長時間正確な呼吸位相の同定と、これに連動した迷走神経刺激を長時間実施するシステムを確立した。本システムは、設定により活動量の増加に伴い一定の呼吸数を超えると迷走神経刺激を遮断することができる。生理的な迷走神経活動の日内変動を生成できるため、心不全で失われている迷走神経緊張の変動をある程度代行できる可能性がある。今後、かかる機能代行為目的として、迷走神経刺激が心拍数に及ぼす影響をあらかじめ伝達関数で求め、時々刻々と変化する呼吸様式に連携して迷走神経刺激様式を変え任意の心拍制御を可能にするシステムを開発する。このシステムを心筋梗塞ラットに長期間適用し、循環動態、自律神経機能およびこれらの概日リズム、長時間リズムの同調性に及ぼす影響を検討する。

## E. 結論

### E-1. 国産植込み型治療機器の開発基盤の確立

一次試作機の開発を通して、ICDの基本機能に関して基盤技術が確立された。

### E-2. 新しい機能の開発

①不整脈判別アルゴリズムや除細動シミュレータを完成させ、有望な超低エネルギー除細動法を発見した。

②ICDとの経皮通信に必要な基盤が整い、心機能モニタの技術がほぼ確立した。

③心筋梗塞慢性期におけるVSの効果を確認し、抗不整脈作用・細胞保護作用の機序を明らかにした。呼吸パターンを利用した心不全治療の可能性を示した。

## 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

各分担報告書参照

## H. 知的所有権の取得状況

各分担報告書参照

植込み型突然死防止装置の開発

最適通電波形の検討のための高電圧大電流リニアアンプの開発

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 部長）

研究要旨：

パルス幅変調方式を用い高電圧大電流リニアアンプの開発を行った。同方式は、短時間ではあるが高電圧かつ大電流をどのように電源供給するか、高電圧・大電流への増幅に伴う熱の発生をどのように抑制するかという2つの問題を解決することができ、かつ短時間で波形の変更が可能で効率的な動物実験を実現する。増幅効率がいい小型で高速のIGBT素子を用いて、任意の波形を忠実に高電圧・大電流に増幅することが可能となった。シミュレータの提案する最適電極配置・通電波形の動物実験での確認が可能となった。

A.研究目的

本プロジェクトでは、従来の植込み型除細動器に種々の付加機能を追加することにより差別化をはかり、わが国独自の高性能突然死防止装置を開発する。主たる付加機能のひとつとして高速かつ低電力で除細動を可能にすることを目指している。その実現には通電のための電極配置や通電波形の最適化が必要である。これまで経験的に行われていた電極配置や通電波形の最適化を包括的かつ系統的に行うためには計算機上のシミュレータと動物

実験を組み合わせることで効率的に最適な条件を検索する必要がある。

図1は電極配置および通電波形の最適化に関する開発のロードマップである。東京大学久田研究室との共同研究によってシミュレーション速度の飛躍的な向上がもたらされ（図2）、シミュレータを用いて包括的かつ系統的に検討することによって最適な電極配置および通電波形の候補を絞り込むことが現実的になってきた。しかしシミュレーションには種々の仮定や近似を用いているのも確かであ

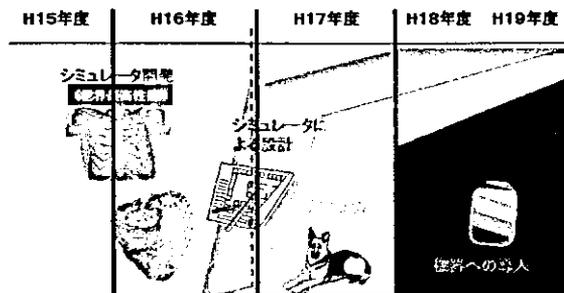
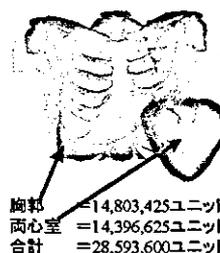


図1 電極配置および通電波形の最適化に関する開発のロードマップ



- 並列マルチグリッド解法
- バイドメインが不要な部分では省略
- 適応時間刻み
- CPU並列化
- 負荷の均等分散
- 階層的データ通信

PCクラスタ(120CPU)  
+アルゴリズム改善で  
1秒の計算が数日→40~80分

図2 電極配置および通電波形の最適化のためのシミュレータ速度の飛躍的な向上（東京大学久田研究室との共同研究による）

り、シミュレーションで得られた結果を動物実験で確認する必要があることはよく知られている。

シミュレーションによって提案された種々の通電波形を任意に動物実験で実現するためには、特殊な高電圧大電流リニアアンプが必要である。除細動器に必要な高電圧かつ大電流であり高速に変化する通電波形を研究者が任意に設定できる装置はこれまでに全く開発されていない。従来の除細動器は、体外式、植込み式ともに、コンデンサに蓄えられた電荷を自由に放電させ、結果的に指数関数的に減衰する放電波形となっている。二相性の放電でも単に指数関数減衰波形の極性を途中で交替させているに過ぎない。

以上のような背景を受け、私たちはシミュレータにより提案されるいかなる通電波形をも再現できる高電圧大電流リニアアンプの開発を、シミュレータによる最適通電波形の検討に先立って行った。

## B. 研究方法

### B-1. 高電圧大電流リニアアンプの使用形態と動作原理の決定

図3はリニアアンプの使用形態を示したものである。動物実験を行うユーザ（研究者）は図3左に示す実験用コンピュータを用いて任意の通電波形を作成し、それをコンピュー

タに装着したDA（デジタル・アナログ）変換器を用いて電圧に変換して出力する。この際に通電に必要な電圧の1/100の電圧、すなわち、例えば750Vに対して7.5VをDA変換器からは出力する。

リニアアンプ（図3中）は入力した電圧波形を忠実に100倍に増幅して最大 $\pm 10V$ の電圧を $\pm 1000V$ にまで増幅すると同時に、 $\pm 40A$ までの電流を流すことを許容する。これは生体の抵抗値を25~100 $\Omega$ と想定した結果である。またリニアアンプの入出力間には電気的な接続はなく完全にアイソレートする必要がある。

図3の使用形態を考慮の上で、1) 短時間ではあるが高電圧かつ大電流をどのように電源供給するか、2) 高電圧・大電流への増幅に伴う熱の発生をどのように抑制するかを検討して、動作原理を決定した。

### B-2. 高電圧大電流リニアアンプの設計と製作

使用形態と動作原理の検討の結果（C-1）を受けて、リニアアンプの詳細設計を行い作製にとりかかった。高圧電源、PWM素子、出力用フィルタ、通電波形の指定方法などについて詳細な検討を行った。出力用のフィルタについてはMatlabを用いて予めフィルタの係数を見積もった上で、実機を用いて係数（フィルタ用部品の定数）の調整を行った。

## C. 研究結果

### C-1. 高電圧大電流リニアアンプの使用形態と動作原理の決定

短時間ではあるが高電圧かつ大電流をどのように電源供給するか、高電圧・大電流への増幅に伴う熱の発生をどのように抑制するかという2つの問題に対応するために、2種類の動作原理（解決方法）を提案して、

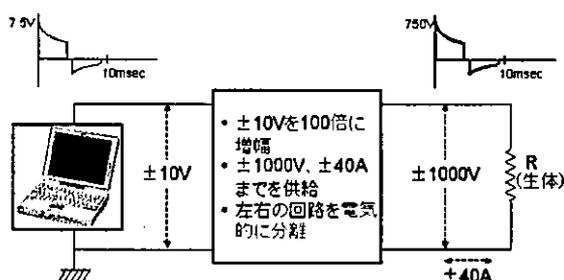


図3 高電圧大電流リニアアンプの使用形態

それらの優劣を比較した。

第一の方法は並列コンデンサ切替方式であり、予め通電波形の各時相に対応する電圧に充電した多数のコンデンサを高速に切り替えて任意の通電波形を実現するものである（図4）。予め充電を行うために大容量の電源は必要としない。また基本的にリニア動作はしないので充電時、放電時、スイッチの切替に発生する熱はわずかである。

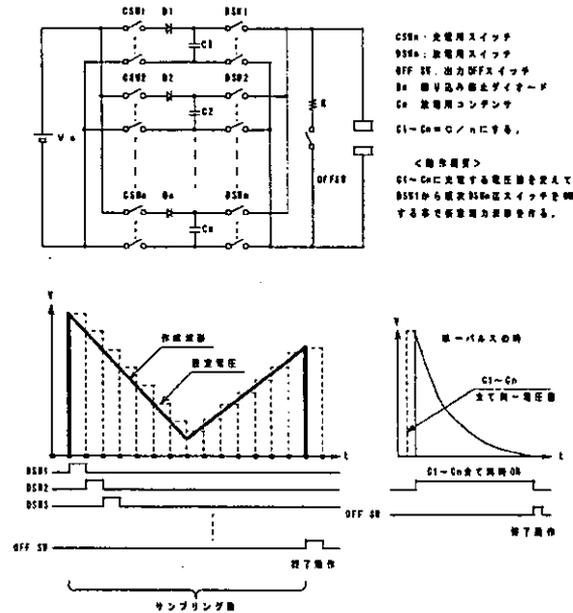


図4 並列コンデンサ切替方式による高電圧大電流リニアアンプの動作原理

第二の方法はインバータ方式の一種であるPWM（パルス幅変調）方式である。通電波形（図5上段、リニアアンプへの入力）を高速パルスのパルス幅（デューティ比）に変換した（図5中段）上で高電圧に増幅する。高電圧に増幅したパルスに低域通過フィルタを適応することによりパルス幅を再度電圧に変換することができる（図5下段）。すなわちデューティ比が大きいパルスに対しては高い電圧が出力され、デューティ比が小さければ出力電圧は低くなる。図5に示すように立ち上がりの部分に0.3ms程度の遅れがあるが他は忠

実に波形を再現した高電圧の波形が得られている。

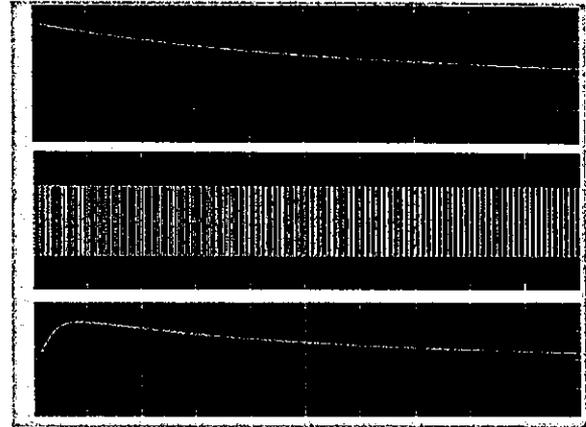


図5 パルス幅変調（PWM）方式による高電圧大電流リニアアンプの動作原理  
 上段より入力波形、パルス幅変調波形、増幅された出力波形

PWM方式では、電圧増幅はパルスに対して行われるために増幅の効率はきわめて良く熱の発生は少ない。パルスがOFFの際には負荷、増幅器双方に熱の発生はない。パルスがONの際には負荷に対しては大きな電流が流れて最終的には熱となって放散するが増幅器では熱の発生はほとんどない。これらの条件が満たされるために増幅のための素子は（高電圧大電流を扱うにも拘らず）小型（ごく一般的な電力トランジスタ程度の大きさ）のものを用いることができる。また通電時間が短いために電源回路に大型のコンデンサを付加することにより大容量の電源は必要としないことが明らかになった。

以上の検討の結果、電源の容量、増幅素子での熱発生の問題はどちらの方式によっても解決ができると考えられたので、より効率的な動物実験が可能なPWM方式を採用した。これは並列コンデンサ切替方式では通電波形を変更するたびにすべてのコンデンサの充電電圧を変更する必要があり、そのために実験

が中断する恐れがあると考えたためである。

## C-2. 高電圧大電流リニアアンプの設計と製作

C-1 の結果を受け、さらに以下の検討を行って詳細設計・装置製作をすすめた。

高圧電源には大容量 (20000  $\mu$ F) のコンデンサを用いることにより、電源から電力の供給がなくても通常の通電波形であれば電源電圧の低下を 4%以下に留めることが可能であると試算された。実際、安全のために動作中には外部電源を切断することとした。また電源には絶縁型のシールドトランスを用いた。電源 ON 時の定常に達する時間は 15 秒以内、通電後の回復に要する時間は 5 秒以内と考えられた。

PWM 素子の選定に当たっては可及的高速にスイッチングが可能な素子を選定した。高速の素子であるほどスイッチング頻度を高速に設定でき、出力用フィルタ (下記) による波形立ち上がりの遅れを最小にしながら出力波形に残るリップルをより小さくすることが可能となる。理論的なスイッチング速度は MOS-FET が最も高速であるがゲート端子の充放電に時間を要するために実際には高速で動作しないことが明らかとなった。MOS-FET に次ぐ (高電圧の条件では最速の) 高速素子である IGBT を使用しスイッチング頻度は 20kHz とした。

出力用フィルタは立ち上がりの遅れと出力波形のリップルをともに最小となるように設定した。しかしながら出力用フィルタの最適な定数は生体負荷 (抵抗値) によって変動するために動物実験を行いながら調整する必要があることが明らかになった。図 5 の例では生体の抵抗値を 50  $\Omega$  と仮定し、フィルタの定数を  $C=1.5 \mu$ F、 $L=8$ mH と設定した。

通電波形の指定は当初リアルタイムに行うように考えていたが、安全性を考慮して、予め通電波形はリニアアンプに内臓のメモリに

格納し通電時は入力用コンピュータを切り離すこととした。

これらの検討結果を受け、最終回路設計を行い (図 6、最終ページ) 装置製作を行った。テストおよび最終調整は動物実験と並行して行う予定である。

## D. 考察

シミュレーションによる予備的検討によれば、現在の植込み型除細動器における電極配置では心臓の外側や右心室内の電極の近傍におおきな電位勾配が生じていることが示されている。一方、心筋内の電位勾配は前記の部分に比較すると数%に過ぎず、除細動通電においては多くの電力が無駄になり熱として放散していることが考えられる。このことから包括的かつ系統的に最適な電極配置および通電波形を設定することは除細動電力の大幅な低減につながり、電池の節約、装置の小型化、長寿命化、過度の通電による痛みやショックの低減、充電時間の短縮による高速除細動など多くのメリットが考えられる。そのような意味で最適な電極配置および通電波形を設定は植込み型突然死防止装置の主たる付加機能として大きな可能性をもち、また既製品に対する大きな優位性を確保できると考えられる。

シミュレーションによって提案された任意の電極配置や通電波形はその低電力化の効果を動物実験で確認する必要がある。この動物実験を実現するために高電圧大電流リニアアンプの開発が必要である。類似装置は他用途のものも含め存在せず、従来の除細動器はコンデンサに蓄えられた電荷を自由に放電させるという全く波形を制御しない方法で通電を行っていた。

本研究の高電圧大電流リニアアンプの開発を受け、次年度の前半にシミュレータを駆使して提案される種々の電極配置や通電波形を

動物実験において再現することが可能となった。今後、最適電極配置、通電波形の設定が円滑に進捗するものと考えられる。

#### E. 結論

パルス幅変調方式を用い高電圧大電流リニアアンプの開発を行った。同方式により小型で高速の IGBT 素子を用いて、任意の波形を忠実に高電圧・大電流に増幅することが可能となった。シミュレータの提案する最適電極配置・通電波形の動物実験での確認が可能となった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文

1. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Myocardial interstitial choline and glutamate levels during acute myocardial ischaemia and local ouabain administration. *Acta Physiol Scand*. 2005 (in press).
2. Uemura K, Kawada T, Kamiya A, Aiba T, Hidaka I, Sunagawa K, Sugimachi M. Prediction of circulatory equilibrium in response to changes in stressed blood volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 (in press).
3. Uemura K, Kawada T, Sugimachi M, Zheng C, Kashihara K, Sato T, Sunagawa K. A self-calibrating telemetry system for measurement of ventricular pressure-volume relations in conscious, freely moving rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287: H2906-H2913.
4. Kashihara K, Kawada T, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. Adaptive predictive control of arterial blood pressure based on a neural network during acute hypotension. *Ann Biomed Eng*. 2004; 32: 1365-1383.
5. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kawada T, Yanagiya Y, Sugimachi M, Sunagawa K. Integrated characterization of the human chemoreflex system controlling ventilation, using an equilibrium diagram. *Eur J Appl Physiol*. 2004 (in press).
6. Yanagiya Y, Sato T, Kawada T, Inagaki M, Tatewaki T, Zheng C, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic epidural stimulation restores arterial pressure regulation during orthostasis. *J Appl Physiol*. 2004; 97: 984-990.
7. Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Inagaki M, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. Cardiac sympathetic nerve stimulation does not attenuate dynamic vagal control of heart rate via alpha-adrenergic mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004; 287: H860-H865.
8. Kashihara K, Kawada T, Li M, Sugimachi M, Sunagawa K. Bezold-Jarisch reflex blunts arterial baroreflex via the shift of neural arc toward lower sympathetic nerve activity. *Jpn J Physiol*. 2004; 54: 395-404.

9. Kawada T, Uemura K, Kashihara K, Kamiya A, Sugimachi M, Sunagawa K. A derivative-sigmoidal model reproduces operating point-dependent baroreflex neural arc transfer characteristics. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 286: H2272-H2279.
  10. Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Jin Y, Kashihara K, Sunagawa K. A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 286: H2376-H2385.
  11. Kawada T, Miyamoto T, Uemura K, Kashihara K, Kamiya A, Sugimachi M, Sunagawa K. Effects of neuronal norepinephrine uptake blockade on baroreflex neural and peripheral arc transfer characteristics. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2004; 286: R1110-R1120.
  12. Sugimachi M, Okamoto H, Hoka S, Sunagawa K. Faster oscillometric manometry does not sacrifice the accuracy of blood pressure determination. *Blood Press Monit.* 2004; 9: 135-141.
  13. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K. Muscle mechanoreflex induces the pressor response by resetting the arterial baroreflex neural arc. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2004; 286: H1382-H1388.
- G-2.学会発表
1. Kazunori Uemura, Koji Kashihara, Toru Kawada, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. A comprehensive physiological model of circulation for automatic piloting hemodynamics in patients with acute heart failure. *Experimental Biology* 2004.
  2. Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Kenta Yamamoto, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Muscle sympathetic nerve activity parallels cardiac and renal sympathetic nerve activity. *Experimental Biology* 2004.
  3. 神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 圧反射性交感神経調節の動的静的中枢特性を評価する無侵襲的方法の開発：フェニレフリン・ニトロプルシド法の新展開 第43回日本エム・イー学会大会
  4. 宮本 忠吉、稲垣 正司、高木 洋、川田 徹、山元 健太、杉町 勝、砂川 賢二 身体コンディショニングが呼吸化学調節系の運動適応機構に及ぼす影響 第43回日本エム・イー学会大会
  5. 高木 洋、猪野 靖、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 慢性心不全患者における運動時呼吸異常による予後予測 第43回日本エム・イー学会大会
  6. 上村 和紀、柏原 考爾、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 覚醒・非拘束ラットにおける、Bluetooth 無線を用いた植込み型心室圧容積遠隔測定システム 第43回日本エム・イー学会大会
  7. 柏原 考爾、川田 徹、上村 和紀、杉町 勝、砂川 賢二 ニュートラルネットワークによる適応予測制御方式を用いた自動薬剤投与システムの開発 第43回日本エム・イー学会大会
  8. 杉町 勝、稲垣 正司、川田 徹、高木 洋、佐藤 隆幸、砂川 賢二 完全植込型のバイオニック治療機器の開発 第43