

図 10. 心筋局所冷却による活動電位波形変化

C-2.3. 心筋局所冷却が心室スパイラル・リエントリーに及ぼす作用

ウサギ二次元灌流心に cross-field 刺激を加えて心室頻拍を誘発した。局所冷却を加えない心臓では、21 例の心室頻拍中 8 例で左心室前面の観察領域内にスパイラル・リエントリーが観察された（残りの 13 例では、一方向に伝播する興奮波が観察され、スパイラル・リエントリーの巡回中心が観察領域の外に存在すると考えられた）。スパイラル・リエントリーが観察された例では、その巡回中心は、心臓ごとに異なっていた。

冷却用プローブを用いて左心室前面の局所的冷却を加えた例では、20 例の心室頻拍全例で左心室前面の観察領域内にスパイラル・リエントリーを認め、そのブロックライン（巡回中心が移動した軌跡に相当する）の位置は常に冷却領域の辺縁部に存在していた（図 11）。

心臓に局所冷却を加えることによって定在化させたスパイラル・リエントリーでは、冷却部位近傍に比較的低電圧の直流通電を加えることにより、リエントリーを容易に停止させることができた（図 12、除細動閾値はコントロールの 40-50%まで低下）。

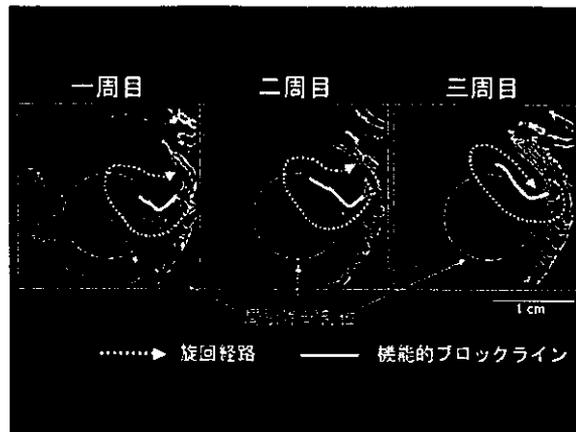


図 11. 局所冷却によるスパイラル・リエントリーの定在化

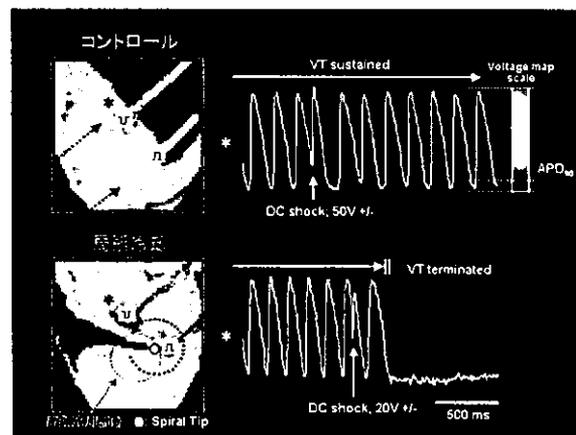


図 12. コントロール（上段）と局所冷却を加えた心臓（下段）における除細動通電の効果

D. 考察

D-1. 心筋再分極遅延薬 (nifekalant) による心室スパイラル・リエントリーの制御

本研究では、選択的 I_K 遮断薬 nifekalant による心筋再分極遅延が心室スパイラル・リエントリーのダイナミクスに及ぼす作用についてウサギ摘出心を用いて検討し、以下のことが明らかになった。

①Nifekalant はスパイラル・リエントリーの機能的ブロックラインを延長し、その巡回経路を一拍毎に不規則に変化させた：無秩序なさまよい運動 (chaotic meandering)。

②Nifekalant 存在下のスパイラル・リエントリー興奮波では、脱分極前面と再分極終末部

との相互作用がしばしば生じ、興奮波の分裂や旋回中心の突然の移動（ジャンプ）がみられた。

②Nifekalant は心室スパイラル・リエントリーは比較的早期に自然停止することが多く、その停止様式はコントロールと異なり、旋回中心が大きく移動して房室弁輪部に衝突したり、旋回中心がそれ自身の不応期領域で完全に囲まれるパターンが多かった。

スパイラル・リエントリーが心室細動の成立にどのように関与しているかについて、現在二つの考え方がある（Mother rotor 仮説と Multiple wavelet 仮説）。Mother rotor 仮説では、不応期の短い心室筋の一部の領域に速い回転を示す rotor（三次元の旋回性興奮）が存在し、ここから周辺の領域に興奮が不規則に伝搬すること（fibrillatory conduction）が本体であると考えられている。一方、multiple wavelet 仮説では、興奮波の分裂による端の切れた興奮波の生成が自己増殖的に繰り返し起こることが細動を持続させるメカニズムであり、mother rotor の存在は必ずしも必要ではないとされている。最近では、これらの二つの概念は相反するものではなく、相補的であり、病態や心筋組織の状態によって両者の寄与が異なるとする考え方が主流となってきた。

本研究の結果、 I_{Kr} 遮断薬（nifekalant）は心室筋二次元スパイラル・リエントリーを不安定化して、その成立を妨げる作用があることが明らかになった。したがって、心室筋の再分極遅延は mother rotor を基盤とする細動に対しては停止・予防効果が期待される。しかし、 I_{Kr} 遮断薬は、スパイラル・リエントリー興奮波の興奮前面がそれ自身の終末部と相互に作用する機会を増して、興奮波面の分裂を促すことが明らかになった。この作用は頻拍を multiple wavelet タイプの細動に移行さ

せやすくする可能性がある。したがって、 I_{Kr} 遮断による心筋再分極遅延は心室スパイラル・リエントリーの制御の観点からは理想的とは言い難い。

D-2. 心筋局所冷却による心室スパイラル・リエントリーの制御

心室細動や心室頻拍の発生機構であるスパイラル・リエントリーに対して低エネルギー電気刺激を加えて、早期に停止させる試みは、これまで主に仮想心筋モデルを用いたコンピュータ・シミュレーションで検討されてきた。代表的な方法としては、カオス理論に基づいた局所ペーシングによる制御（Garfinkel 1992）、反復刺激を加えてスパイラル・リエントリーを媒質の外へ追い出す共鳴ドリフト（Biktashev 1994）、交流電流刺激を加えて心筋活動電位を延長させる試み（Meunier 2001）、局所ペーシングにより解剖学的構造物からスパイラル・リエントリーを開放して停止させる試み（Pumir 1999; Takagi 2004）などがこれまで提唱されてきた。しかしながら、これらの理論はいずれも動物実験で有用性を示すには至っていない。

本研究では、これら従来の試みとは根本的に異なり、心室の一部に軽度の冷却を加えて、その領域にスパイラル・リエントリーの中心部分を定在化させ、興奮旋回経路中で最も心筋を補足（capture）しやすいコア領域近傍に弱い電気刺激を効率的に与えることでスパイラル興奮を停止させることを試みた。ウサギ心室筋の二次元標本を用いた動物実験では、予想通り、心筋局所冷却を加えることにより、除細動閾値を大幅に低下させることが可能であった。今後、厚みのある心室での検討や、心筋梗塞や心筋症など病態心での検討を行うことが必要である。

E. 結論

心室筋活動電位分極遅延は mother rotor の成立を妨げて頻拍や細動の停止・予防にある程度有効であるが、興奮波の分裂を増加させ multiple wavelet タイプの細動への移行を促進することが示唆された。一方、心室筋の局所的冷却は、冷却領域へのスパイラル・リエントリー旋回中心の定在化させ、除細動閾値を低下させることが明らかとなった。心筋局所冷却と冷却領域への通電を組み合わせは、低エネルギー除細動の新たな方法となる可能性が考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Amino M, Yamazaki M, Nakagawa H et al: Combined effects of nifekalant and lidocaine on the spiral-type reentry in a perfused 2-dimensional layer of rabbit ventricular myocardium. *Circ J* (in press) 2005.
2. Yamazaki M Honjo H, Nakagawa H et al: Destabilization and early termination of spiral-type reentry by a class III antiarrhythmic agent, nifekalant, in a perfused 2-dimensional layer of rabbit ventricular myocardium. (in preparation).
3. 児玉逸雄, 本荘晴朗, 山本充 他: スパイラル・リエントリーと Na チャネル遮断薬. *心電図* 25:3-12, 2005.
4. 網野真理, 山崎正俊, 中川晴道 他: 致死性不整脈に対する lidocaine/nifekalant の併用効果. 活動電位光学マッピングによる実験的検討. *Prog in Med* 24: 2114-2118, 2004.
5. 中川晴道, 山崎正俊, 奥野友介 他: 心室スパイラルリエントリーにおける興奮波面の分裂. 活動電位光シグナルマッピングによるアミオダロン急性効果の検討. *Therap Res* 25: 1654-1656, 2004.

G-2. 学会発表

1. Yamazaki M, Nakagawa H, Okuno Y et al: Effects of nifekalant hydrochloride on the spiral-type functional reentry in 2-dimensional rabbit ventricular myocardium. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2004.3.27-29. (Tokyo)
2. Nakagawa H, YAMAZAKI Masatoshi, OKUNO Yusuke, et al: Acute amiodarone slows down the spiral rotation and prevents the wave-break during ventricular tachycardia. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2004.3.27-29. (Tokyo)
3. Amino M, Yoshioka K, Fujikura H, et al: Arrhythmogenic substrates in the epicardial borderzone of rabbit hearts after myocardial infarction: A high-resolution optical mapping analysis. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2004.3.27-29. (Tokyo)
4. Namba T, Yao T, Ikeda T, et al: Coronary artery affects the wave propagation in a thin ventricular myocardium: study by the optical mapping and computer graphics techniques. The 68th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2004.3.27-29. (Tokyo)
5. Nakagawa H, Yamazaki M, Okuno Y, et al: Acute amiodarone prevents VT deterioration to VF through a widening of excitable gap.

- The 25th Annual Scientific Sessions of NASPE-Heart Rhythm Society. 2004.5.19-22. (San Francisco, USA)
6. Yamazaki M, Nakagawa H, Okuno Yusuke et al: Block of I_{Kr} destabilizes spiral wave dynamics and promotes termination of ventricular tachycardia in 2-dimensional rabbit ventricular myocardium. The 25th Annual Scientific Sessions of NASPE-Heart Rhythm Society. 2004.5.19-22. (San Francisco, USA)
 7. 荒船龍彦, 梨子本紫保, 山口喬弘 他: 光学マッピングを用いた心筋興奮伝播に対する点電気刺激効果の解析. 第43回エム・イー学会大会, 2004.5.20-21. (金沢)
 8. 網野真理, 吉岡公一郎, 藤倉寿則他: 活動電位光シグナルマッピングによる梗塞後心筋の電気的特性. 第19回日本心臓ペーシング・電気生理学学会学術大会, 2004.5.27-29. (新潟)
 9. 山崎正俊, 中川晴道, 盧智波 他: β 遮断薬の電気生理学的作用: オプティカルマッピング法による心室興奮観察とイオン電流測定による検討. 第17回東海心筋代謝研究会, 2004.6.25. (名古屋)
 10. Yamazaki M, Nakagawa H, Okuno Y et al: Nifekalant promotes spatiotemporal repolarization heterogeneity of spiral reentry. The 31st International Congress on Electrocardiology. 2004.6.27-7.1. (Kyoto)
 11. Nakagawa H, Yamazaki M, Okuno Y et al: Acute amiodarone prolongs VT cycle length and prevents wave-break of spiral type excitations. The 31st International Congress on Electrocardiology. 2004.6.27-7.1. (Kyoto)
 12. Amino M, Yoshioka K, Usui K et al: Combined effects of nifekalant and lidocaine on spiral-type reentrant ventricular arrhythmias in rabbit hearts. The 31st International Congress on Electrocardiology. 2004.6.27-7.1. (Kyoto)
 13. Namba T, Yao T, Nakagawa H et al: Unexcited core of spiral wave reentry has a small but obviously depolarized potential: study by optical mapping and computer graphics. The 31st International Congress on Electrocardiology. 2004.6.27-7.1. (Kyoto)
 14. Arafune T, Takada Y, Nashimoto S et al: Analysis of virtual electrode polarization induced break excitation and capture mechanisms of excitation propagation by electrical point stimulus. The 31st International Congress on Electrocardiology. 2004.6.27-7.1. (Kyoto)
 15. Takada Y, Nashimoto S, Yamaguchi T et al: Simultaneous detection of wave propagation velocity and direction in optical mapping data of cardiac excitation using optical flow. The 31st International Congress on Electrocardiology. 2004.6.27-7.1. (Kyoto)
 16. Kodama I, Honjo H, Yamazaki M et al: Pharmacological modification of spiral-type reentry. The International Symposium for Cardiac Arrhythmias. 2004.7.3. (Nagoya)
 17. Namba T, Yao T, Ikeda T et al: Coronary arteries interfere with the wave propagation and cause the reentrant waves, in a thin ventricular myocardium. European Society of Cardiology Congress 2004. 2004.8.28-9.1. (Munich, Germany)
 18. 網野真理, 吉岡公一郎, 藤倉寿則 他: 致死性心室性不整脈に対する重粒子線照射治療の可能性. 第21回日本心電学会学術集

- 会, 2004.9.13-14. (京都)
19. 高田祐平, 梨子本紫保, 山口喬弘 他: オプティカルフローを用いた心臓興奮伝播現象の解析に関する研究. 第 21 回日本心電学会学術集会, 2004.9.13-14. (京都)
20. 荒船龍彦, 高田祐平, 梨子本紫保 他: Virtual Electrode 現象誘発スパイラルリエントリの解析. 第 21 回日本心電学会学術集会, 2004.9.13-14. (京都)
21. 山崎正俊, 石黒有子, 中川晴道 他: ニフェカラントによる再分極遅延が心室スパイラルリエントリに与える影響. 第 21 回日本心電学会学術集会, 2004.9.13-14. (京都)
22. 梨子本紫保, 高田祐平, 山口喬弘 他: 心臓活動電位および心臓表面三次元形状同時取得・表示システム. 第 2 回生活支援工学系学会連合大会, 2004.9.13-15. (東京)
23. 荒船龍彦, 高田祐平, 梨子本紫保 他: 仮想電極効果による Re-entry の分裂及び停止. 第 20 回心電情報処理ワークショップ, 2004.10.2-3. (大分)
24. 網野真理, 吉岡公一郎, 白井和胤 他: 致死性不整脈に対する低侵襲性心外膜アブレーション. 第 20 回心電情報処理ワークショップ, 2004.10.2-3. (大分)
25. 高田祐平, 荒船龍彦, 梨子本紫保 他: 心表面膜電位 Mapping 所見の表示に用いる各種画像解析法の検討. 第 20 回心電情報処理ワークショップ, 2004.10.2-3. (大分)
26. Nakagawa H, Yamazaki M, Ishiguro Y et al: Acute amiodarone decreases dynamic instability of repolarization and prevents wave breakup during spiral wave reentry. American Heart Association Scientific Sessions 2004. 2004.11.7-10. (New Orleans, USA)

27. 本莊晴朗, 山崎正俊, 中川晴道 他: 心室スパイラルリエントリのダイナミクスと抗不整脈薬の作用. 第 41 回日本臨床生理学会総会ワークショップ, 2004.11.19-20. (宇都宮)

28. Amino M, Yoshioka K, Usui K et al: Efficacy of irradiation by heavy ion beam for arrhythmogenic substrates of ischemic rabbit heart: high resolution optical mapping analysis. International Society for Heart Research, The 21st Annual Meeting of the Japanese Section, 2004.11.24-25. (Kofu)

G-3. 新聞報道

なし

H. 知的所有権の取得状況

心筋局所冷却とリアルタイム・フィードバックを組み合わせた心室細動予防装置 (特許出願準備中, 発明者: 児玉逸雄, 神谷香一郎, 本莊晴朗, 山崎正俊, 佐久間一郎, 中沢一雄, 芦原貴司)

研究協力者

名古屋大学 環境医学研究所

神谷香一郎, 本莊晴朗, 山崎正俊,
中川晴道, 石黒有子, 奥野友介,
網野真理, 山本 充

東京大学大学院 新領域創成科学研究科

佐久間一郎, 荒船龍彦, 山口喬弘,
梨子本紫保, 高田祐平

京都大学大学院 医学研究科

芦原貴司

国立循環器病センター研究所

中沢一雄

東京都保健医療公社 大久保病院

柴田仁太郎

植込み型突然死防止装置の開発
不整脈の検出アルゴリズムの開発

分担研究者 吉澤 誠（東北大学 情報シナジーセンター 教授）

研究要旨：

本研究では、心内心電図信号と心室容積信号に基づく新しい致死性不整脈検出アルゴリズムを提案し、その有効性を評価することを目的とした。昨年度では、瞬時振幅法と定常ゲイン同定法の2つの新しいアルゴリズムを提案し、その評価を行った。その結果、どちらの方法でも致死性不整脈の検出に心室容積情報が有効であることが明らかとなったが、実用上解決すべき問題がまだ残っている。本年度では、まず、時変パラメータの推定能力が十分でなかった定常ゲイン同定法の改良を行った。すなわち、固定トレースゲイン法と、データの時間窓をずらしながら一括型最小2乗法を逐次的に適用する方法の2つを試みた。次に、教師なし学習が可能な自己組織化マップを用いることによって、心内心電図信号と心室容積信号の瞬時波形情報に基づく致死性不整脈の自動分類の可能性を検討した。その結果、SOMによるVFとVTの自動分類が、それぞれ72%と89%の正答率でほぼ可能であることが明らかとなった。

A. 研究目的

従来の植込み型除細動器（ICD）は、心室細動（VF）や心室頻脈（VT）などの致死性不整脈の検出を、主として心電図情報に基づいて行っている[2]。心電図の間隔情報を処理する方法では、VFとVTを確実に区別することが困難である。また、植込み対象患者に応じて不整脈検出用パラメータの設定値を変える必要もある。

これに対して、本プロジェクトで開発中のICDでは、心内心電図に加え、コンダクタンス・カテーテルと同様の原理に基づいた心室容積信号の計測が可能となる。これらの情報を組み合わせることにより、より早期にかつ正確に致死性不整脈の発生が検出できる可能性がある。

そこで本研究では、心内心電図信号と心室容積信号の瞬時波形に基づく新しい致死性不整脈検出アルゴリズムを提案し、その有効性を評価することを目的とする。

昨年度では、瞬時振幅法と定常ゲイン同定法の2つの新しいアルゴリズムを提案し、その評価を行った。その結果、どちらの方法でも致死性不整脈の検出に心室容積情報が有効であることが明らかとなったが、実用上解決しなければならない問題がいくつか残っていた。

そこで本年度では、まず、時変パラメータの推定精度が十分でなかった定常ゲイン同定法の改良を行った。すなわち、オンライン同定法における固定トレースゲイン法の適用と、データの時間窓をずらしながら

一括型最小2乗法を逐次的に適用する方法を試みた。

次に、教師なし学習が可能な人工的ニューラル・ネットワークである自己組織化マップ (self organizing map; SOM) [1]を用いることによって、心内心電図信号と心室容積信号の瞬時波形情報に基づく致死性不整脈の自動分類が可能かどうかを検討した。

B. 研究方法

B-1. 昨年度開発したアルゴリズムの問題点

昨年度では、瞬時振幅法と定常ゲイン同定法の2つの新しいアルゴリズムを提案した。

瞬時振幅法では、心室容積信号のヒルベルト変換から解析信号を作り、その絶対値を取ることで瞬時振幅を得る。瞬時振幅が拍動の強さに対応するとみなし、この値が小さいときはVFまたはVTであると判断する。

一方、定常ゲイン同定法では、心電図信号を入力とし、心室容積信号を出力とするシステムをリアルタイムに同定し、そのパラメータから入力から出力までの定常ゲイン K を求める。 K が拍動の強さに対応するとみなし、この値が小さいときはVFまたはVTであると判断する。

イヌにおいて計測した心内心電図信号とコンダクタンス・カテーテルによる心室容積信号を対象にして、上記2つの方法の評価を行った。その結果、心室情報を単独で処理する瞬時振幅法より、心電図情報と心室情報の両方を処理する定常ゲイン同定法の方が、混入する雑音やアーチファクトの影響を受けにくいことが明らかとなった。

しかし、定常ゲイン同定法にも問題がある。すなわち、定常ゲイン同定法は逐次型システム同定法を応用しており、その時変パラメータの推定精度が十分でなかった。また、 K の値の大小で正常状態と不整脈状態

の区別は可能であるが、それを判定する閾値の設定は今後の多くの実験で決める必要がある。さらに、正常状態から不整脈状態を区別できてもVFとVTの区別は困難であった。

B-2. 定常ゲイン同定法の改良

B-2-1. 定常ゲイン同定法

いま正常状態のときを考える。図1のように、心電図のインパルス状のR波が生じた後、心室が収縮すると心室容積信号波形は減少し、次のR波が来る前に再び上昇する。その結果、入力 $u(t)$ が周期 T のインパルス列で出力 $y(t)$ が正弦波状の信号となる。このとき、入力のラプラス変換 $U(s)$ は

$$U(s) = \frac{1}{1 - e^{-Ts}} \quad (1)$$

であり、出力のラプラス変換 $Y(s)$ は

$$Y(s) = \frac{As + B}{s^2 + \left(\frac{2\pi}{T}\right)^2} \quad (2)$$

であるから、システムの伝達関数 $G(s)$ は

$$\begin{aligned} G(s) &= \frac{Y(s)}{U(s)} \\ &= (As + B) \frac{1 - e^{-Ts}}{s^2 + \left(\frac{2\pi}{T}\right)^2} \quad (3) \end{aligned}$$

となる。(3)式は、システムが正弦波の周波数 T^{-1} [Hz] に近い固有周波数を持つ共振系であることを意味する。

昨年度提案した定常ゲイン同定法は次のようなものである。

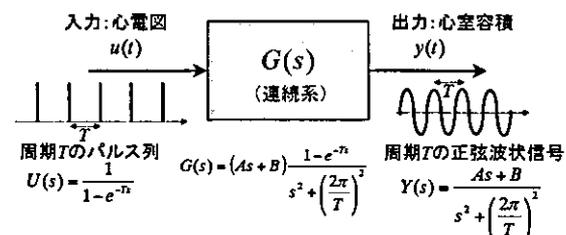


図1 心電図のパルス列を入力とし、正弦波状信号を出力とするシステムの伝達関数。

入力信号 $u(t)$ をサンプリング周期 Δt [s] でサンプリングしてできる信号を $u(k)$ で表し、出力信号 $y(t)$ のそれを $y(k)$ とする。ここで k は離散時間である。このシステムの時系列モデルのひとつである ARX (autoregressive exogenous input) モデル

$$y(k) = a_1 y(k-1) + a_2 y(k-2) + \dots + a_n y(k-n) + b_1 u(k-d) + b_2 u(k-1-d) + \dots + b_m u(k-m+1-d) + w(k) \quad (4)$$

を考える。ここで、 $d \geq 1$ は時間遅れであり、 $w(k)$ は白色性を仮定する残差である。 $u(k)$ から $y(k)$ までのパルス伝達関数 $G(z)$ は

$$G(z) = \frac{(b_1 + b_2 z^{-1} + \dots + b_m z^{-m}) z^{-d}}{1 - a_1 z^{-1} - a_2 z^{-2} - \dots - a_n z^{-n}} \quad (5)$$

である。

(4) 式の係数は逐次型最小 2 乗法でリアルタイムに同定することができる。 $k \rightarrow \infty$ のときの入力 $u(\infty)$ に対する出力 $y(\infty)$ の比で定義される定常ゲイン K が

$$K = \frac{y(\infty)}{u(\infty)} = \frac{b_1 + b_2 + \dots + b_m}{1 - (a_1 + a_2 + \dots + a_n)} \quad (6)$$

のように求められる。

一方、VF 状態のときは、入力が不規則な振幅と周期を持つ信号であり、出力は振幅がほぼ 0 となるため、システムの定常ゲイン K は 0 に近づく。

連続系が(3)式のような 2 次系で表されると仮定すると、それに対応する最も簡単な離散系(4)式の次数は $n=2$ 、 $m=1$ である。入力と出力の位相ずれは時間遅れ d によって調整することができる。

B-2-2. 一括型最小 2 乗法による同定

図 2 は、イヌにおいてコンダクタンス・カテテルにより計測した左心室容積信号 (上段の実線: Volume) と右心室内心電図信号 (下段: ECG) を示したものである。ただし、すべてのデータの単位は相対値である。

25 秒間の心電図信号と容積信号を周期

10ms でサンプリングし、0.5Hz~3Hz を通過帯域とする帯域通過フィルタを通過させた。心電図信号から容積信号までの(4)式のシステムを、一括型最小 2 乗法で同定した。次数は $n=2$ 、 $m=1$ であり、 d は誤差関数を最小にするものとして $d=27$ (270ms) とした。そのときの推定出力は図 2 上段の点線のようにになった。容積信号の実測値と推定値は、振幅の極大部分でずれているが、立ち上がりと立ち下りの部分でよく合っている。

図 3 は図 2 の同定結果から求めたボード線図である。そのゲイン特性は約 9rad/s (1.5Hz) のところにピークをもつ共振系であることがわかる。

以上から、次数を $n=2$ 、 $m=1$ とする選択が妥当であることがわかる。

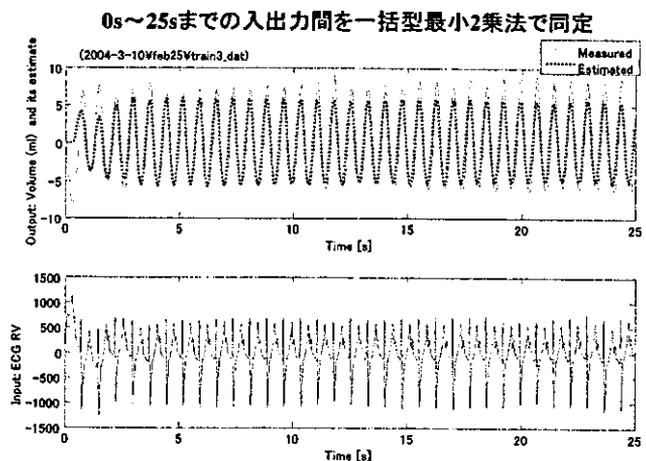


図 2 25 秒間のデータを一括型最小 2 乗法で同定したときの結果。上段の実線: 心室容積信号の実測値。上段の点線: 心室容積信号の推定値。下段: 右心室留置心電図信号。

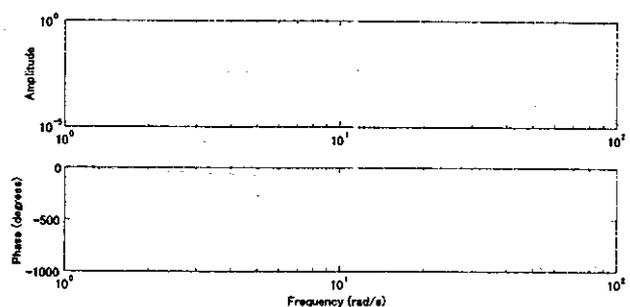


図 3 図 2 の同定結果のボード線図。

B-2-3. 忘却係数を用いた逐次最小 2 乗法

昨年度では、正常状態から VF/VT 状態への移行を表現するために(4)式のシステムを時変システムとみなし、その係数を、忘却係数入を用いた逐次型最小 2 乗法 [3] で同定した。しかし、変化するパラメータへの推定値の追従を重視するために入を小さく選ぶと推定パラメータの安定性が悪くなるという欠点がある。

B-2-4. 固定トレースゲイン法

忘却係数入を用いた逐次最小 2 乗法の欠点を補う方法として固定トレースゲイン法 [3] が知られている。この方法では、推定誤差共分散行列のトレースを固定することで入を可変とする。つまり、データベクトルのノルムが大きく精度の良い推定が可能な場合には、短い時定数で推定値を更新するが、推定に必要とされるいわゆるリッチネスを満たさないデータベクトルの場合には、過去の推定値を更新しないというアルゴリズムである。ただし、トレースの固定値の選び方でパラメータの追従特性が変わってくる。

B-2-5. 一括型最小 2 乗法を、時間窓を連続的にずらして適用する方法

一括型最小 2 乗法は時変パラメータを逐次的に推定することはできない。しかし、対象とするデータの時間窓をずらしていくことにより、パラメータの時間変化にある程度追従できる。一括型最小 2 乗法は安定的な同定が可能であるとともに、逐次型同定法における係数パラメータの追従特性を決める設定値を選択する問題が避けられる。

B-2-6. 一括型最小 2 乗法を R 波の時刻毎に時間窓をずらして適用する方法

一括型最小 2 乗法で時間窓を連続的にずらしていく方法は、計算量が多いとともに、時間窓の端が心周期内のどの時点あるかによってパラメータの推定値が周期的に変動する。そこで、時間窓の端が必ず心電図の R 波に対応するようにし、拍毎にパラメータ同定をすれば、計算量が減り、心周期内のパラメータ

の不要な変動成分を除去できる。

時間窓の端が必ず心電図の R 波に対応するようにするためには、心電図の R 波の認識が正しくできることが必要である。

B-3. 自己組織化マップ (SOM) による方法

B-3-1. SOM の学習アルゴリズム

定常ゲイン同定法によって定常ゲインが正しく推定でき、正常状態と VF/VT 状態が区別できても、定常ゲインだけでは VF と VT を区別することは困難である。そこで、入力ベクトルの自動分類を行うことが可能な自己組織化マップ (SOM) [1] を導入する。

学習アルゴリズムは次のとおりである。

SOM は複数のニューロンが平面上に並んで構成されており、 i 番目のニューロンが重みベクトル $w_i(t)$ を持つ。初期状態では $w_i(t)$ はランダムなベクトルである。 $x(t)$ を分類対象の入力ベクトルとするとき、

$$b = \operatorname{argmin}_i \|x(t) - w_i(t)\|$$

に従って勝者ニューロンの番号 b を決定する。つぎに、

$$w_i(t+1) = \begin{cases} w_i(t) + \alpha(t)[x(t) - w_i(t)] & \text{if } i \in R_b(t) \\ w_i(t) & \text{if } i \notin R_b(t) \end{cases}$$

に従って $w_i(t)$ を更新する。ここで、 $\alpha(t)$ は時間とともに減少する更新ゲインである。近傍関数 $R_b(t)$ は勝者ニューロン b の周りの更新対象領域であり、これも時間とともにその範囲が縮小していく。本研究では、SOM として 6 角形格子状の二次元マップを用いた。近傍関数 $R_b(t)$ としてガウス型関数を用いた。

学習が進行すると、互いに似た特徴をもつ入力ベクトルは互いに近い重みベクトルを持つ距離的に近いニューロンに投射され、互いに異なる特徴をもつ入力ベクトルは互いに異なる重みベクトルを持つ距離的に遠いニューロンに投射されるようになる。その結果、ニューロンの空間的配置が入力ベクトルの分類

結果に対応することになる。

B-3-2. SOM への入力ベクトル

SOM への入力ベクトルは次のようにして構成した。

イヌの右心室内心電図と右心室容積を、それぞれ6次 Butterworth 型デジタルフィルタによって構成された帯域通過フィルタ (0.5~40Hz) と低域通過フィルタ (~40Hz) に通した。心電図は平均0・分散1に規格化した。また、容積信号は最大値1・最小値0に規格化した。心電図のR波に基づいて1拍を抽出し、拍毎に次の15の変量をSOMへの入力ベクトルの要素とした。

- 1) 心拍数
- 2) 心拍数 (過去5拍の標準偏差)
- 3) Q波振幅値
- 4) Q波振幅値 (過去5拍の標準偏差)
- 5) R波振幅値
- 6) R波振幅値 (過去5拍の標準偏差)
- 7) Q-R 間隔/R-R 間隔
- 8) 心電図最大値 (過去5拍の標準偏差)
- 9) 容積最大値
- 10) 容積最大値時刻
- 11) 容積最小値
- 12) 容積最小値時刻
- 13) 容積最大値 (過去5拍の標準偏差)
- 14) 容積最小値 (過去5拍の標準偏差)
- 15) 容積最大値-最小値

C. 研究結果

C-1. 定常ゲイン同定法

C-1-1. 忘却係数を用いた逐次最小2乗法

図2と同一のイヌで、VT状態のときのデータに忘却係数 λ を用いた逐次型最小2乗法を適用した。次数を $n=2$, $m=1$ とした。時間遅れ $d=20$ (200ms)は、0sから20sまでの正常心電図区間を一括型最小2乗法で同定した結果、最も推定誤差が小さかったものとして予め選んだものを使った。

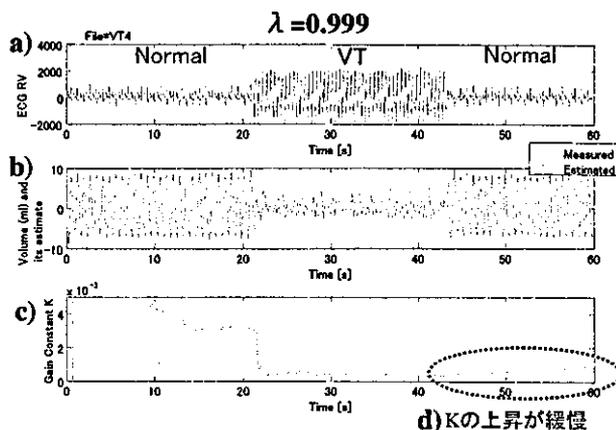


図4 VTに対する忘却係数を用いた逐次最小2乗法による推定結果 ($\lambda=0.999$)。a) 右心室内心電図, b) 右心室容積信号とその推定値, c) 定常ゲイン K 。d) K の上昇が緩慢

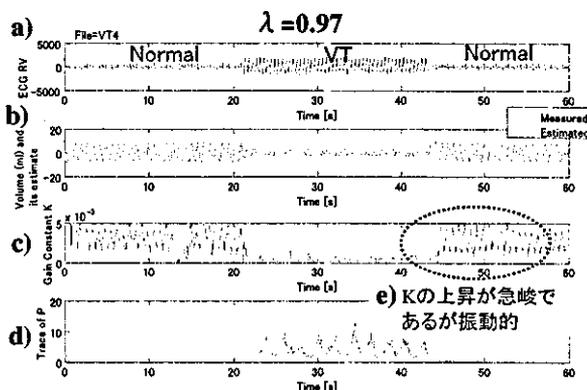


図5 VTに対する忘却係数を用いた逐次最小2乗法による推定結果 ($\lambda=0.970$)。a) 右心室内心電図, b) 右心室容積信号とその推定値, c) 定常ゲイン K , d) 誤差共分散行列のトレース。

図4は $\lambda=0.999$ の時の結果であり、VT状態が終了して正常状態に戻っても定常ゲイン K の上昇が非常に緩慢であることが分かる。一方、図5は $\lambda=0.97$ の時の結果であり、VT状態終了後の K の上昇が急峻であるが、推定値が非常に振動的であることが分かる。

すなわち、変化するパラメータへの推定値の追従性と推定の安定性は背反するということである。

C-1-2. 固定トレースゲイン法

図4と同一のデータに対し固定トレースゲイン法を適用した結果が図6である。誤差共分散行列のトレースの初期値は0.2とした。 K の上昇は、図4の $\lambda = 0.999$ のときより速いが振動的であることは変わらない。

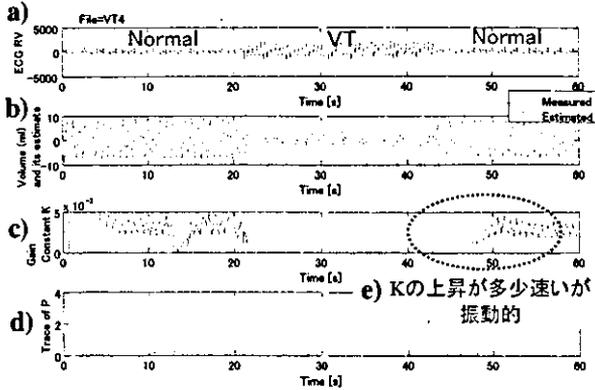


図6 VTに対する固定トレースゲイン法による逐次最小2乗法による推定結果。a) 右心室内心電図, b) 右心室容積信号とその推定値, c) 定常ゲイン K , d) 誤差共分散行列のトレース。

C-1-3. 一括型最小2乗法を時間窓を連続的にずらして適用する方法

図4と同一のデータに対し一括型最小2乗法を時間窓(長さ1秒)を連続的にずらして適用する方法を適用した結果が図7である。 K の上昇・下降が、図5の $\lambda = 0.97$ と同じくらいに急峻であるにもかかわらず、 K の変動は多少少ない。ただし、時間窓の長さの1秒分だけは確実に推定値の変化が遅れる。

C-1-4. 一括型最小2乗法をR波の時刻毎に時間窓をずらして適用する方法

図8は、一括型最小2乗法を、R波の時刻毎に時間窓(1秒)をずらして適用する方法による推定結果である。図7と比較して、心周期内のパラメータの不要な変動成分を除去できていることがわかる。

以上では K の推定値の時間変動が予め明確なVT状態のみの結果を示したが、VF状態のときも同様な性質を持っていた。

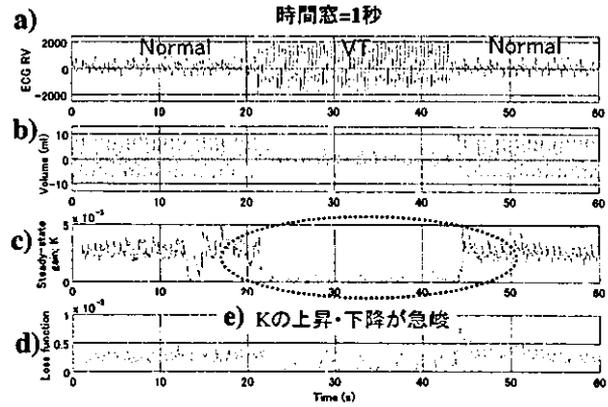


図7 VTに対する一括型最小2乗法を時間窓を連続的にずらして適用する方法による推定結果。a) 右心室内心電図, b) 右心室容積信号, c) 定常ゲイン K , d) 誤差関数。

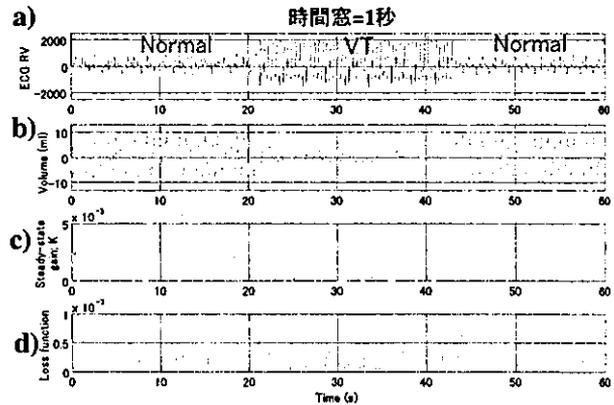


図8 VTに対する一括型最小2乗法をR波の時刻毎に時間窓(1秒)をずらして適用する方法による推定結果。a) 右心室内心電図, b) 右心室容積信号, c) 定常ゲイン K , d) 誤差関数。

C-2. 自己組織化マップ(SOM)による方法

C-2-1. 学習させた入力信号の種類と拍数

SOMを学習させる入力ベクトルを、視察により分類し、次の4種類のように選択した。

- Other : 335 拍 (正常状態, および Shock・VF・VT 以外)
- Shock : 155 拍 (誘発通電刺激)
- VF : 350 拍
- VT : 340 拍

学習に使用した拍の合計は 1,180 拍分である。

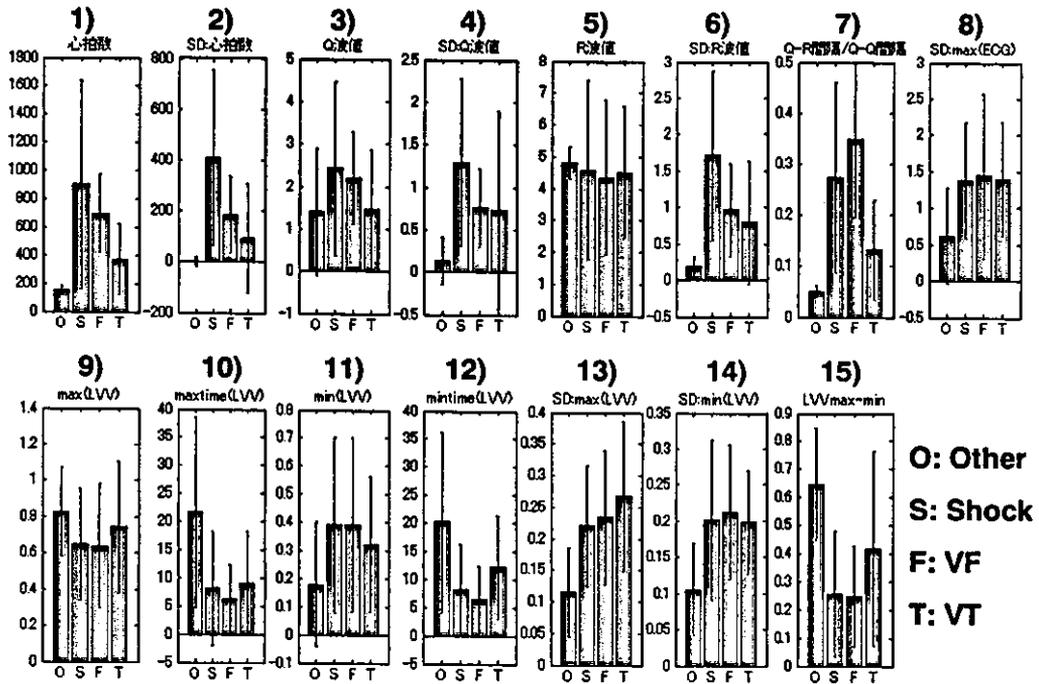


図 9 Other (335 拍), Shock (155 拍), VF (350 拍), VT (340 拍) の 4 種類のそれぞれについて、B-3-2 で示した入力ベクトルの 15 個の各要素の平均値と標準偏差。

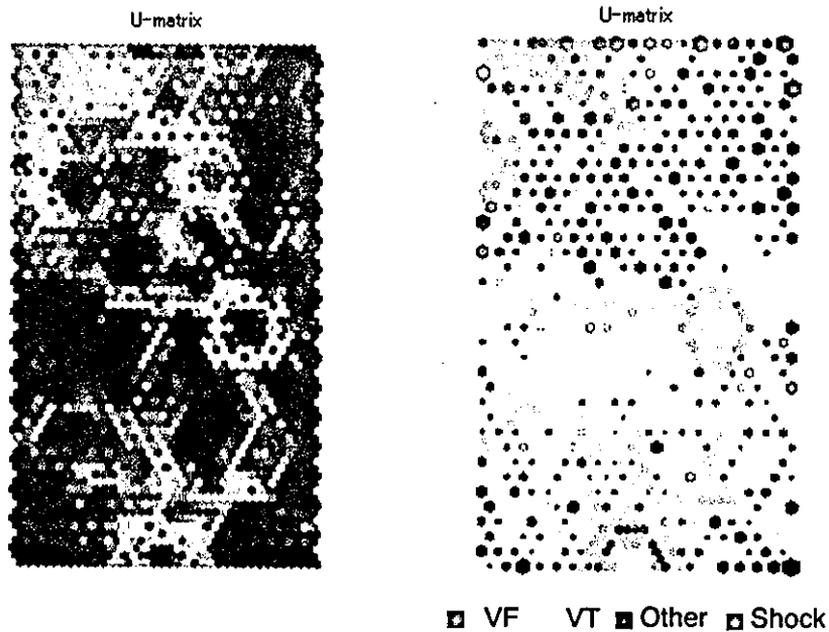


図 10 学習後の SOM のマップ. 左: 各ニューロン間の距離を反映したマップ. 右: 各ニューロンに対応する入力ベクトルの種類を色分けしたもの.

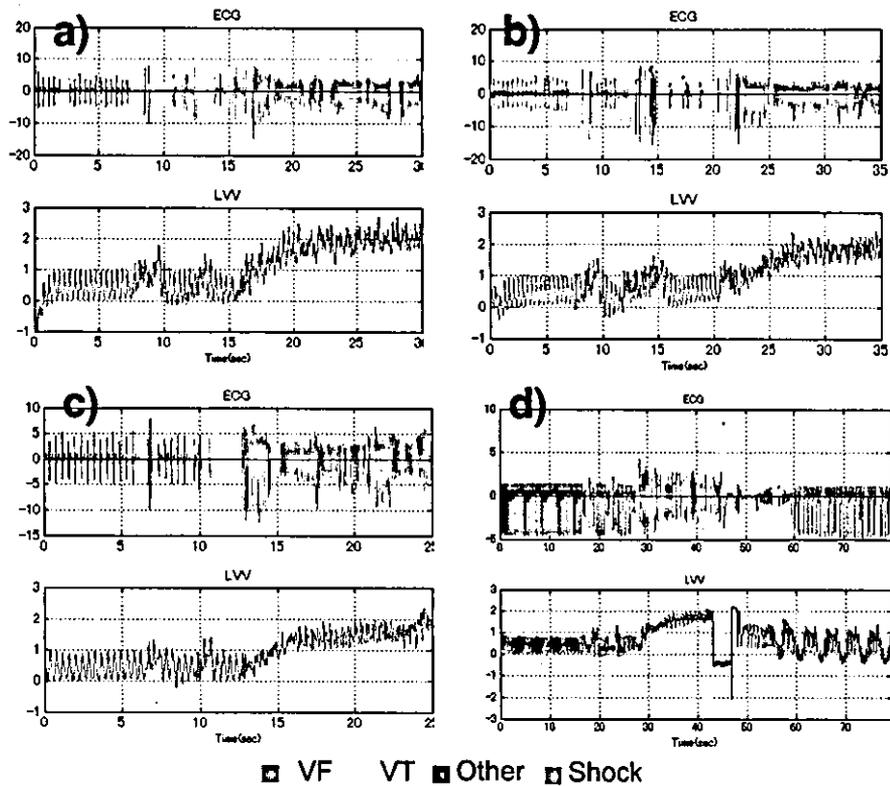


図 11 VF 誘発時の自動分類結果. 各図で上段が心電図信号, 下段が心室容積信号. d)は未学習データ.

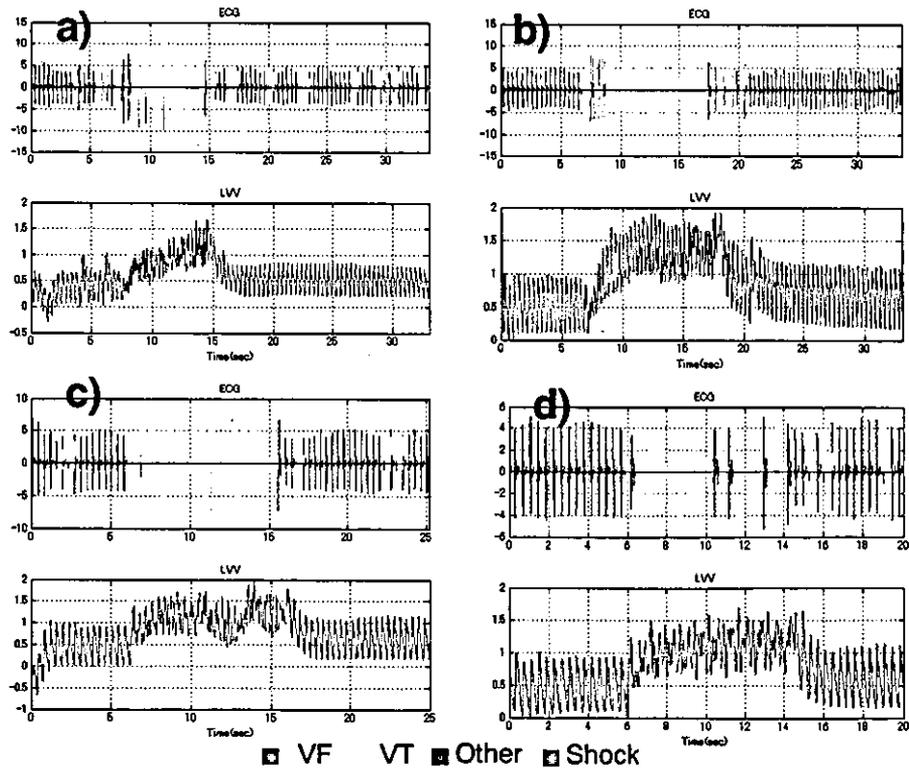


図 12 VT 誘発時の自動分類結果. 各図で上段が心電図信号, 下段が心室容積信号. b)と d)は未学習データ.

上記 4 種類のそれぞれについて、B-3-2 で示した入力ベクトルの 15 個の要素の平均値を示すと図 9 のようになる。

C-2-2. 学習後の自動分類結果

図 10 は、学習後の SOM を示している。左図は各ニューロン間の距離を反映したマップである。青色が距離が短く、黄色から赤色へと距離が大きいことを示している。本図から一部で孤立したニューロンがあることが分かる。右図は各ニューロンに対応する入力ベクトルの種類を表している。右図では、上の方から Shock, VF, VT, Other の順で自己組織化がなされていることが分かる。ただし、Shock と VT が互いに混在しているニューロンがあるのに対し、VF と Other は混在が少ない。

図 11 は、4 つの異なるデータに対して、VF 誘発時の自動分類結果を示したものである。各図で上段が心電図信号であり下段が心室容積信号である。心室容積信号の振動幅が急に狭くなり、その低周波成分が 1 次遅れ系のステップ応答のように増大している部分が VF 状態である。それ以前の容積信号が一過性に増大している箇所は、VF 誘発のための電気刺激を通电している部分である。4 つのデータともに、VF 部分では、一部に VT と誤判定しているところもあるが、多くの箇所でも正しく VF と分類されている。しかし、誘発通电部分では、Shock だけではなく、VF と VT が混在している。VF 状態の中で VF と正しく判定できた拍は 4 データの平均で 72% であった。

図 12 は、4 つの異なるデータに対して、VT 誘発時の自動分類結果を示したものである。図 11 では VF なのに VT とされている部分もあったのに対し、図 12 では、VT 開始時点を除き、ほぼ確実に VT であると判定されている。VT 状態の中で VT と正しく判定できた拍は 4 データの平均で 89% であった。

D. 考 察

D-1. 定常ゲイン同定法の改良

定常ゲイン K を求める方法（定常ゲイン同定法）の利点は、正常状態→VT/VF 状態→正常状態のような大幅なシステムの変動を自動的に検出できる可能性がある点である。

しかし実際には、C-1-1 や C-1-2 で示したように、忘却係数を用いた逐次最小 2 乗法および固定トレースゲイン法を用いた逐次最小 2 乗法のいずれの場合にも、時変パラメータの追従特性をよくしようとする、推定値の安定性が損なわれる。

そこで、一括型最小 2 乗法において、対象データの短い時間窓をずらす方法を適用した結果、図 7 のように、 K の立ち上がりと立下りが急峻でありながら、逐次型最小 2 乗法を使うより波形が振動的でない推定が可能となった。さらに、図 8 のように、時間窓の端点が必ず心電図の R 波が立つ時刻になるとすると、心周期内の不要な振動が除去され、計算量も大幅に（[心周期×サンプリング周波数]分の 1）少なくなる。

図 8 では時間窓を 1 秒としたが、これをより短くすると、データが 1 心周期以下となる可能性が出てくるので同定の信頼性が保てない。逆に、時間窓を長くすると推定の安定性は増すが、その窓の長さ分検出が遅れる。

今回はシステム同定を行うために、容積信号から低周波成分を故意に除去していた。しかし、図 11 と図 12 の容積信号波形のように、VF/VT 状態になると心室の収縮能力が低下し容積が 1 次遅れ系のステップ応答のように増大する。この低周波領域での特性変化をうまく利用すれば、より確実な判定ができると思われる。

K を求める方法では VF と VT の判定ができないが、システムの極の位置の違いや、推定誤差の周波数成分の違いによってこれらを判定できる可能性は残っている。

D-2. 自己組織化マップ(SOM)による方法

図 9 から判断すると、Other とそれ以外を

区別するには心電図情報だけで十分に思われる。しかし、VFとVTを区別するためには12)や15)の容積情報も利用できる可能性がある。

図11と図12から、VTに比べてVFの分類に失敗が多いように見える。しかし、失敗はVFを誘発するための人為的な通電刺激時の部分に集中している。このため、人為的な通電刺激が存在しないICDの実際の運用時には誤分類の可能性はより少なくなるものと思われる。

本報告では示さなかったが、入力ベクトルとして容積信号を加えず心電図信号のみでSOMの学習をさせた場合には、特に不規則性が低いVTにおいて誤分類率が非常に高かった。このため、致死性不整脈の検出には容積情報が重要であるといえる。

SOMは入力ベクトルを主成分分析のように分類する能力がある。ただし、主成分分析とは異なり、対象ベクトルがどの種類に属するかを、ベクトルの要素毎に互いの類似性を反映した2次元平面上の位置として示してくれるため、この分析を進めることで、より有効な入力ベクトルの要素の取舍選択が可能となる。

E. 結論

本研究では、まず、時変パラメータの推定精度が十分でなかった定常ゲイン同定法の改良を行った。次に、自己組織化マップ(SOM)を用いることによって、心内心電図信号と心室容積信号の瞬時波形情報に基づく致死性不整脈の自動分類の可能性を検討した。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重要であることが示された。

今後は、心電図の間隔情報および波形情報に基づく既存アルゴリズムと本提案法の比

較と評価を行うとともに、臨床データにおける提案方法の有効性を検討する必要がある。

参考文献

- [1]Kohonen T: Self-organizing maps, 3rd ed., Springer (2001)
- [2]S.M. Bach and J.C. Hsung: "Implantable device algorithms for detection and discrimination of tachyarrhythmia", The Implantable Cardioverter/Difibrillator (eds. E. Alt and J.C. Griffin), Springer-Verlag, pp.67-81 (1992)
- [3]新中新二：適応アルゴリズム，産業図書 (1990)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. 吉澤 誠 他: Mayer 波帯域における脈波伝播時間-心拍数間の相互相関を用いた情動反応の定量化, 循環制御, 25(1): 41-49(2004)
2. 吉澤 誠 他: 生体情報を利用した人工心臓の循環制御, 循環制御, 25(4): 342-347(2004)
3. Yambe T, et al.: Development of an implantable undulation type ventricular assist device for control of organ circulation. Artif Organs. 28(10): 940-944(2004).
4. Wang Q, et al.: Component engineering for an implantable system. Artif Organs. 28(10): 869-873(2004)
5. Ono T, et al.: Beat-to-beat evaluation of systolic time intervals during bicycle exercise using impedance cardiography. Tohoku J Exp Med. 203(1): 17-29(2004).

G-2. 学会発表

該当なし。

G-3. 新聞報道

該当なし。

H. 知的所有権の取得状況

該当なし。

植込み型突然死防止装置の開発
呼吸統制による心不全治療（分担課題名）

分担研究者 麻野井英次（富山医科薬科大学第2内科 助教授）

研究要旨：

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。第一の呼吸統制については、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。第二の呼気相に同期した迷走神経刺激では、1) 呼吸位相の実時間同定能力とその妥当性を検証し、2) トリガー領域の設定により任意の呼吸同期を実現できることを確認した。さらに、3) 覚醒無拘束ラットにおける長時間の効果を検討した。その結果、本システムの作動により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に生成された。以上の成績は呼吸統制による自律神経制御が極めて生理的な手法であることを反映する。かかるバイオニックシステムの臨床応用により、呼吸統制による循環制御という心不全治療における新しいパラダイムを実現できる可能性がある。

A. 研究目的

A-1 研究の背景

肺と循環器系は外界からの酸素を取り入れ、末梢臓器にこれを送るために、密接に連動しなければならない。このため両者を調節する横隔膜神経と自律神経系も協調して組織のガス交換を維持するよう進化してきた。本研究はバイオフィードバック技術を使って呼吸・循環制御に関わる自律神経機能に直接介入することにより、心不全の進行および突然死を予防する新たな心不全治療法の開発を目的としている。

平成15年度の研究において、1) 心不全患者において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に成功した。2)

ついで実際に心不全患者において呼吸を統制することにより交感神経活動が抑制されることを

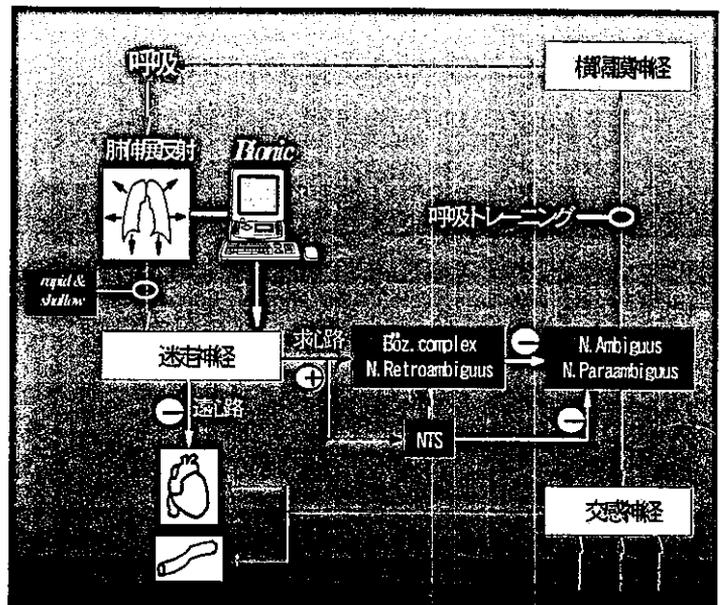


図1:呼吸統制による自律神経制御

確認した。2) 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るべく、時々刻々と変動する呼吸状態に応じて刺激様式を変えながら呼気相に同期して迷走神経を刺激するシステムを開発した。

A- 1 研究の概念 (図1)

交感神経系は呼吸により横隔膜神経と同期した中枢性刺激と肺の伸展による反射性抑制(肺伸展反射)による二重支配を受けているが、ヒトにおいては後者が優位にあることが知られている。肺の伸展は迷走神経求心路を介して擬核・傍擬核を抑制し交感神経遠心路を抑制する。

心不全患者では呼吸筋の deconditioning と肺のコンプライアンスの低下により呼吸が浅く頻回になりやすい。呼吸筋を鍛え深い呼吸により交感神経抑制の入力刺激を強化することが、呼吸筋トレーニングの目的である。一方、心不全患者では重症化すると拡大した心臓により十分肺を伸展させることができない。また、同程度の肺の伸展に対しても交感神経抑制が十分でない場合がある(図2)。

そこで肺の伸展を実時間で検出し時間遅れなく迷走神経を刺激するシステムを開発した。本システムは、1) 心不全の病態に応じて刺激様式を定量的に制御できる、2) 呼吸同期性を有し生体情報をフィードバックしているため生理的迷走神経刺激である、3) パースメーカーに組み込み自律神経系に特異的に介入する新しい非薬物療法となる可能性をもつ、などの利点を有する。

以上より平成16年度の研究においては、1) 呼吸統制による交感神経制御を多くの心不全患者に適用し、その有用性を系統的に検証する。2) 呼吸位相に連動した生理的迷走神経刺激システムの、精度および長時間効果を覚醒無拘束動物で検討する。

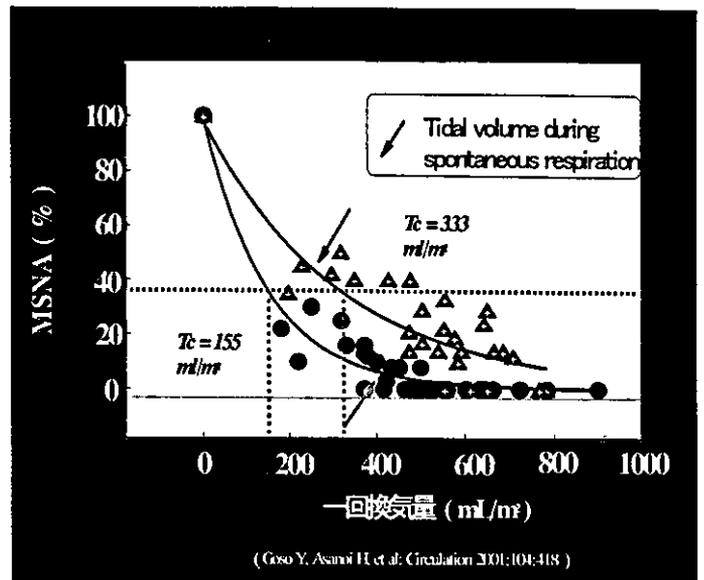


図2：交感神経活動と一回換気量の関係
軽症例：▲、重症例：●

B. 研究方法

B-1 呼吸統制による交感神経制御

交感神経活動が亢進した心不全患者20例に安静臥位で検討を行った。12例では呼吸guiding device (RESPeRARE, InterCure) を使ったメロディにより、自発呼吸数から15分かけて毎分6-7回の遅く深く呼吸に誘導した。残り8例ではguiding musicのみ聞かせて呼吸制御は行わなかった。この間、血圧、心拍数、分時換気量、一回換気量、呼気終末CO2分圧、胸郭インピーダンス、および腓骨神経から導出した筋交感神経活動(MSNA)を連続記録した。両群において年齢や心不全重症度には差がなかった。両群の対照時に対するMSNAの変化から呼吸統制の交感神経活動への影響を比較した。これら心不全患者を対象とする呼吸性交感神経制御の研究は、当施設の臨床研究倫理委員会(IRB)の承認のもとに、平成15年度から継続して実施された。

B-2 呼吸に同期した生理的迷走神経刺激

本システムは、呼吸信号を連続的にモニターし、瞬時に呼吸時相を分析し、さらに呼吸様

式に対応して実時間で右迷走神経へ刺激出力を発生するプログラムから構成される(図3)。

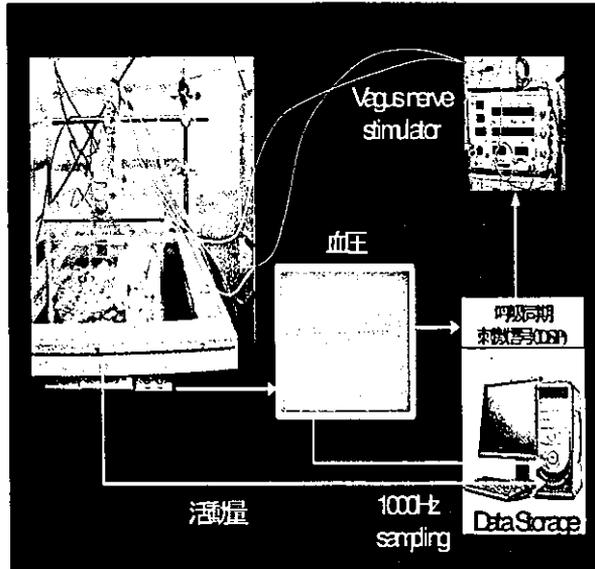


図3：実時間呼吸同期迷走神経刺激システム

ラットの腹腔内にテレメトリ圧センサーを挿入し、大動脈圧を連続的に1000Hzでモニターした。DSPボードを介して動脈圧に含有される呼吸曲線を実時間で抽出した。呼吸曲線を抽出するために、血圧波形を50Hzで再サンプリングし、これに1-1.5Hzのバンドパスフィルタを適用した。フィルタによる時間遅れの軽減するために、抽出された呼吸曲線を微分することにより位相を進め、同時に呼吸時相を判別した。各呼吸周期に同期して吸気の終わりから呼気相にかけて迷走神経に電気刺激を加えた(20Hz、0.1-0.5mA)。血圧波形から求めた呼吸時相の妥当性は、同時に計測した胸郭インピーダンスの呼吸曲線と対比することにより検証した。血圧波形を直接微分することによりdp/dtを求め、最大dp/dtの時間間隔からpulse intervalを一心拍毎に計測した。この心拍数の時系列データに最大エントロピー法を適用し、心拍変動の周波数成分を一分ごとに追跡した(図4)。本年度は、平成15年度の麻酔下での実験を発展させ、覚醒無拘束状態のラットを用いて、本システム

の作動状況を観察しその精度と効果を検証した。

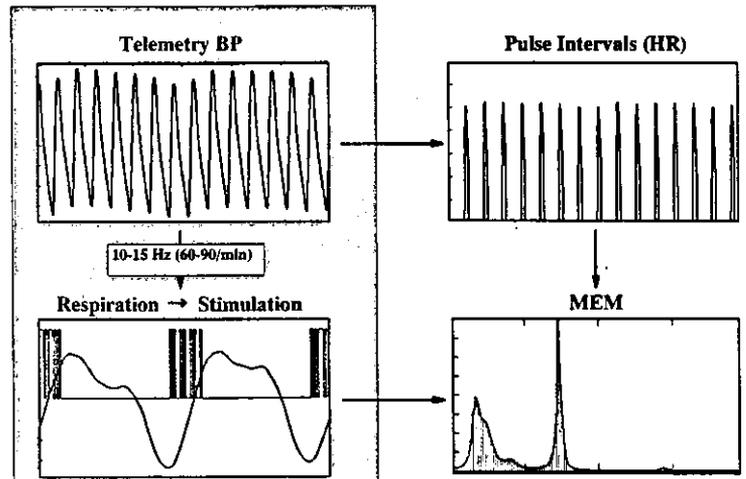


図4：呼吸と心拍数信号の抽出

C. 研究結果

C-1. 呼吸統制による交感神経制御

図5に呼吸統制前、深く遅い呼吸統制中、および回復期の時系列データを示す。呼吸統制により呼吸が徐々に遅く深くなっている様子がわかる。呼吸様式の変化と並行してMSNAの振幅およびバースト頻度は徐々に減少した。

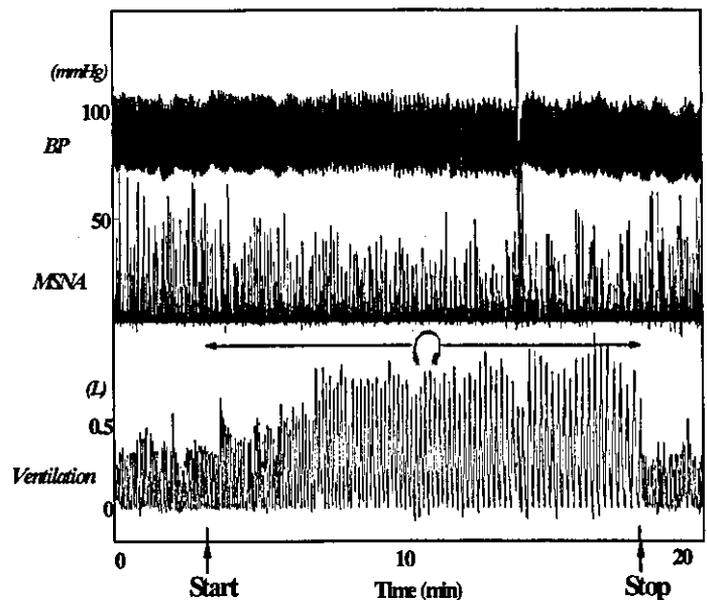


図5：呼吸統制による交感神経活動の変化

呼吸統制を中止しもとの呼吸様式に戻すと、MSNAも徐々に増大し対照時と同じレベルに復

した。

呼吸統制を行った症例の統制前と統制中の実記録を拡大したものが図6である。本例では呼吸数が半分に減り一回換気量が約二倍に増大した。同時にMSNAバーストの振幅および数が著明に減少しているのがわかる。

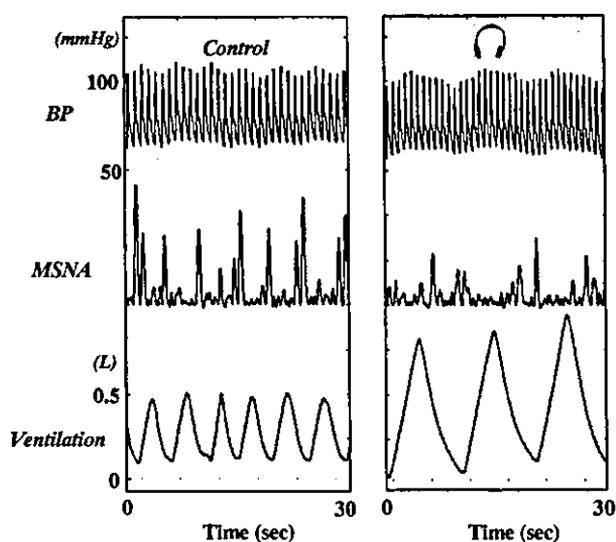


図6：呼吸統制施行例

図7には呼吸をガイドするメロディだけを聞かせ呼吸統制を行わなかった症例の記録を示す。

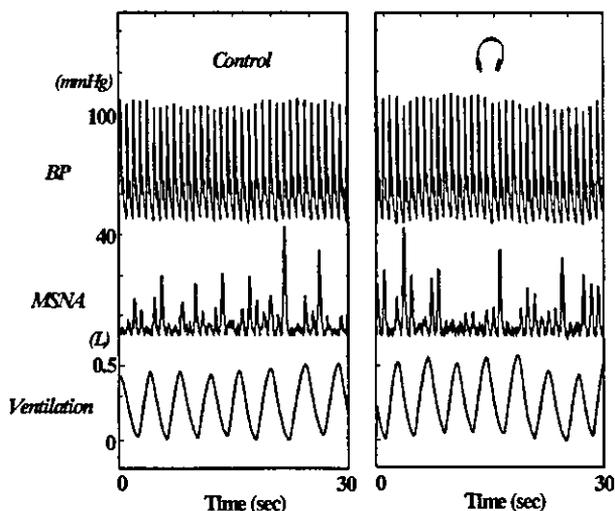


図7：呼吸ガイドメロディのMSNAへの影響

呼吸ガイド用メロディだけでは呼吸数と一回換気量は変わらず、MSNAにも変化が見られな

かった。

呼吸統制群では呼吸数は 16.4 ± 3.9 (平均 \pm SD) から 6.7 ± 2.8 回/分に減少し ($p < 0.0001$)、一回換気量は 499 ± 206 ml から 1177 ± 497 ml に増大した ($p < 0.001$)。分時換気量および呼気終末 CO_2 分圧は優位な変化を示さなかった。平均血圧は 85 ± 13 から 81 ± 17 mmHg ($p = 0.08$) 減少傾向を示したが、心拍数はほとんど変化しなかった。胸郭インピーダンスから求めた血管抵抗は平均 15% ($p = 0.08$) 減少した。MSNA のバースト頻度は 71 ± 21 から 57 ± 22 /100pbm へ ($p < 0.005$)、バースト面積は 1144 ± 448 から 790 ± 331 %/min へ ($p < 0.005$) 減少した。これに対し呼吸ガイドメロディのみを聴かせ呼吸統制を行わなかった群では、いずれの指標も有意な変化を示さなかった。

C-2. 呼吸に同期した生理的迷走神経刺激

C-2-1. 血圧波形からの呼吸時相検出の妥当性

血圧波形から抽出した呼吸曲線を胸郭インピーダンスによる呼吸曲線と同時記録し、両者の呼吸時相を比較した (図8)。

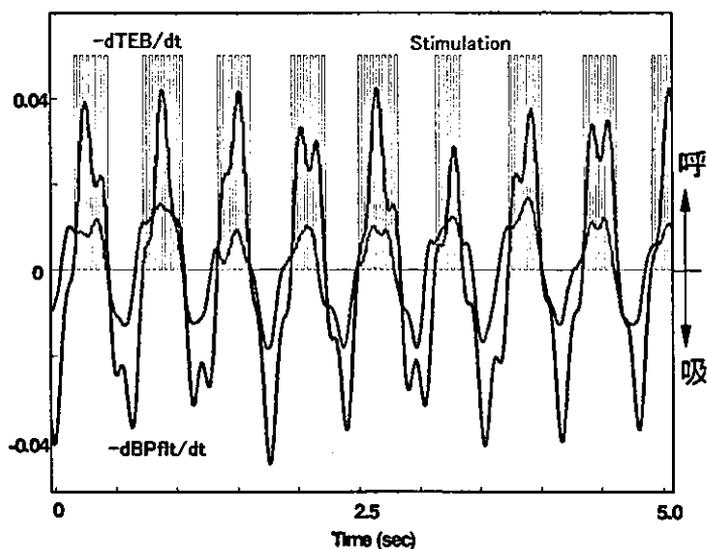


図8：呼吸信号の妥当性

胸郭インピーダンスによる呼気相の開始時間

に比べ、血圧波形から抽出した呼気位相は約0.1秒遅れていたが、迷走神経刺激パルスはほぼ全呼気相に一致していた。また呼吸曲線のオフセットレベルを変えることにより、呼気相におけるパルス発生時間を任意に選択することができた(図9)。

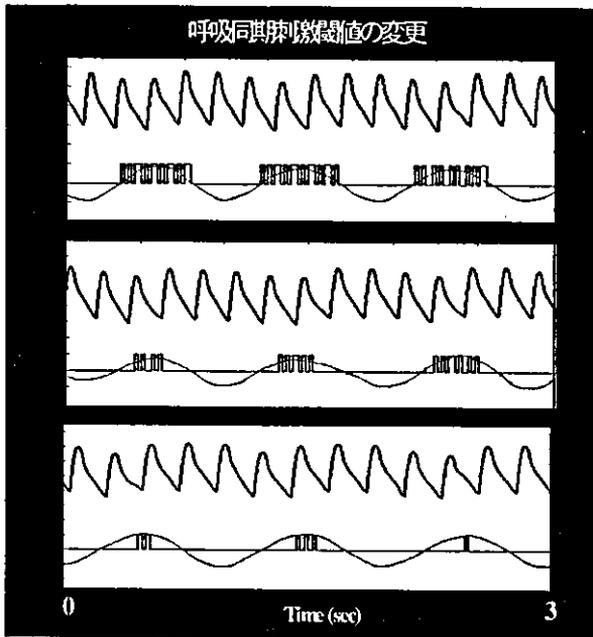


図9：呼吸同期刺激閾値の変更

C-2-2. 呼吸に同期した迷走神経刺激効果

中枢から心臓への迷走神経活動は吸気で遮断され呼気で増大するため、呼気相に同期させた迷走神経刺激は、生理的な呼吸性洞性不整脈に対応する。そこで本法による迷走神経刺激効果を心拍変動の高周波成分のパワーにより評価した。図10は覚醒無拘束ラットにおいて、一呼吸毎の呼気相に一致して迷走神経刺激(青線)を加えたときの心拍数の変化(緑線)を示したものである。刺激直後から心拍数が一過性に減少し明瞭な呼吸性不整脈が出現しているのがわかる。迷走神経刺激の強さを変化させて心拍変動の高周波成分の変化を見たのが図11である。0.25mAの刺激強度では、呼吸性の心拍変動はほとんど変化しな

ったが、0.5mAの刺激強度にすると、明らかに呼吸性心拍変動が増大した。

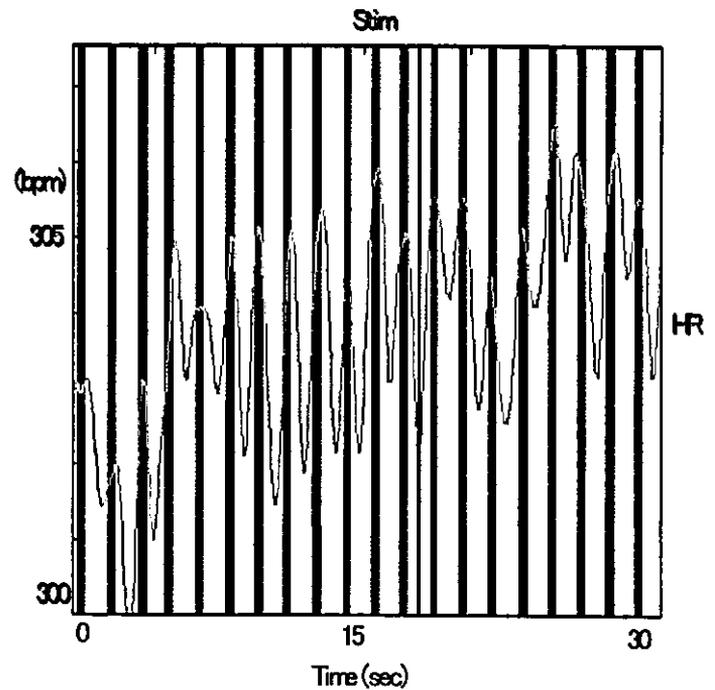


図10：呼吸に同期した迷走神経刺激による心拍変動

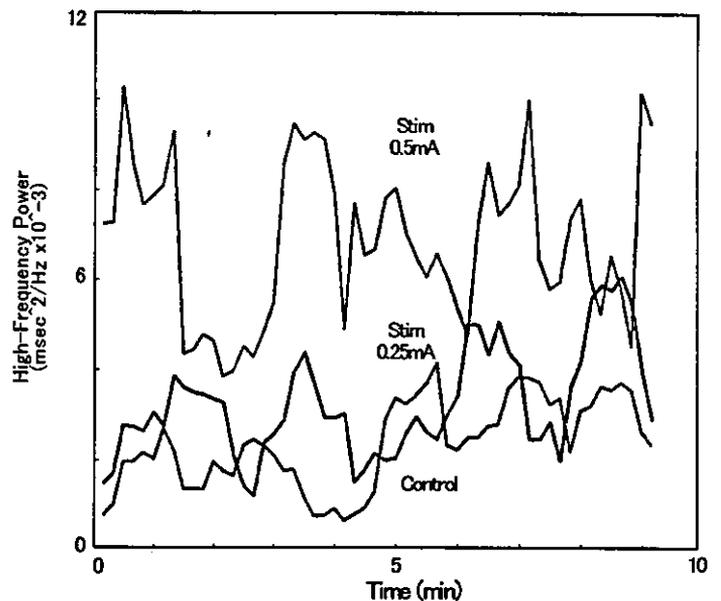


図11 迷走神経刺激強度が心拍変動の高周波成分へ及ぼす影響