

Introduction

Heart failure is characterized by limited daily physical activity and an altered autonomic control in the cardiovascular system (1). The abnormal autonomic responses have been examined during a transient physical activity based on exercise tests. All-day locomotor activity not only reflects endogenous circadian clock function in several animal species (2), but also determines the input stimulus to the cardiovascular system. Because blood pressure and heart rate vary according to mode and strength of physical activity through under the autonomic nervous system, the relationship between physical activity and hemodynamic variables serves as a marker of autonomic nervous function in various physiological and pathological conditions. Recently, Leary et al. (3) examined both 24-hr monitoring of blood pressure and actigraphy and found that the magnitude of the morning surge was closely associated with the level of physical activity in the hours after waking. However, most devices already developed focused mainly on evaluation of physical activity or rest/activity pattern but not on quantitative relationship between physical activity and cardiovascular hemodynamics. These analyses might require simultaneous and continuous recordings of all-day physical activity and hemodynamic variables to handle multivariable data as the same time series.

In the present study, we developed a method to continuously measure 24-hr Holter electrocardiogram (ECG) and physical activity in terms of metabolic costs. To examine instantaneous relationship between beat-by-beat RR intervals and physical activity throughout the day, these variables were expressed as the same time series by the interpolation with the same sampling intervals. This new method was then applied to patients with heart failure to analyze significance of autonomic dysregulation in this syndrome.

Methods

Validation of the Accelerometer with Oxygen Consumption

Activity monitor (34 × 45 × 18 mm) is designed to detect acceleration along the vertical axis up to 50 G with frequency responses up to 600 Hz. Since large muscle motion determines body metabolic costs, the activity monitor was attached at the waist. To examine whether the acceleration signals could reflect body energy expenditure during physical activity, 7 healthy subjects and 3 heart failure patients performed cardiopulmonary exercise test using four-stage graded treadmill walking at 0% grade. Following a 2-min familiarization period with the treadmill, 2-min exercise bouts consisting of walking were started from 1.25 mph. Then, the speed was increased progressively by 1.25 mph every 2 min. All measurements were performed while the subjects were walking at 0% grade, because walking is the most frequent activity pattern observed in patients with moderately severe heart failure.

During these procedures, oxygen uptake (VO₂) was measured on breath-by-breath basis using metabolic measurement cart equipped with an oxygen and carbon dioxide analyzer (Minato AE-300, Osaka, Japan) and recorded simultaneously with acceleration signals. These signals were digitized at 10 Hz per channel with an online analog-to-digital converter (DT9804-USB, Data Translation, Marlboro, MA, USA) and directly stored on a hard-disk memory system (Latitude C600, Dell Corp., Round Rock, TX, USA). The acceleration signals were rectified and averaged from every 5 sec to every 100 sec to find optimal averaged periods for physical activity closely related to energy expenditure. VO₂ was divided by 3.5 ml/kg/min and expressed as metabolic cost (METs).

Activity Monitor with Holter ECG

- 80 The signals obtained from the acceleration-pickup sensor were recorded simultaneously with Holter ECG device (Morpheus, Teijin, Tokyo, Japan) at a sampling frequency of 32 Hz. This device could record not only ECG at a sampling frequency of 256 Hz, but also other biological signals including respiration with chest and abdominal strain gauges, oxyhemoglobin saturation, and air flow pressure. These data were stored in a memory disk.
- 85

Analysis of Acceleration and ECG Data

- Acceleration signals obtained by Holter ECG device were rectified and integrated over time intervals of 0.25 sec. Beat-by-beat RR interval was identified from each beat and splined at 4 Hz to produce the same time series as the acceleration signals. In the present study, 24-hr RR intervals and acceleration data sampled at 4Hz were divided into serial 5-min segments every 50 sec, which were averaged to produce 0.02 Hz sampling time series. In each 5-min RR data, the maximal entropy method was applied
- 90

Table 1
Patient characteristics

	New York Heart Association	
	I	II/III
Number of subjects	12	12
Age (years)	55 ± 17	55 ± 16
Male/female	10/2	8/4
Mean blood pressure (mmHg)	85 ± 15	84 ± 12
LVEF (%)	46 ± 16	32 ± 24*
LVDd (mm)	56 ± 10	52 ± 14
Norepinephrine (pg/ml)	289 ± 312	399 ± 194
BNP (pg/dl)	141 ± 94	526 ± 499*
Underlying diseases		
Ischemic heart disease	2	1
Dilated cardiomyopathy	3	4
Valvular heart disease	2	2
Hypertensive heart disease	3	2
Others	2	3
Medication		
Diuretics	4	9
ACE inhibitors	2	6
Angiotensin receptor antagonists	5	5
Nitrates	6	6
Digoxin	4	4

LVEF = left ventricular ejection fraction; LVDd = left ventricular end-diastolic dimension; BNP = brain natriuretic peptide; ACE = angiotensin-converting enzyme.

* $p < .05$.

to evaluate spectral bands of RR-interval variability. The trend of these entire-day signals sampled at 0.02 Hz was again subject to the maximum entropy method to extract the ultradian rhythm. 95

The typical ultradian rhythm, which has been well known as non-rapid-eye-movement (REM)-REM sleep cycles, has a periodicity of 90 min. Similarly, the ultradian rhythm also has been found in daytime behavior and hormonal concentrations in animals and infants, so-called "a basic rest-activity cycle" (4, 5). In the present study we defined the ultradian rhythm as oscillations with frequencies ranging from 0.0001 to 0.0003 Hz because the average frequency of the maximal ultradian power in 9 patients with normal cardiac function was 0.00018 ± 0.0001 Hz (mean \pm 2 standard deviation, SD) in our institute. 100

Evaluation in Patients with Heart Failure

All-day monitoring of ECG and physical activity was then performed in 24 heart failure inpatients (18 men and 6 women). They were asked not to go upstairs or downstairs but to walk around freely in the hospital. Their left ventricular ejection fraction determined by radionuclide or contrast ventriculography was 55% or less (Table 1). Blood pressure, using cuff tonometry, plasma norepinephrine, and brain natriuretic peptide were measured in all patients in the morning on the day of the study. Subjects were prospectively divided into two groups: 12 patients with asymptomatic cardiac dysfunction, New York Heart Associations (NYHA) class I and 12 patients with symptomatic heart failure (NYHA class II: 7, III: 5). 105

Patients with lung disorders, atrial fibrillation, anemia, severe hypoxemia (partial pressure of arterial oxygen < 80 mmHg), diabetes mellitus, or autonomic failure of other origins were excluded from the present study. Underlying heart disease and concurrent medications are listed in Table 1. None of the subjects had β -blockers and a history of more than occasional alcohol consumption. Informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Institutional Human Subjects Review Committee of our university hospital. 110 115 120

Statistical Analysis

Data are expressed as mean \pm SD. A linear regression analysis was applied to test the relationship between integrated acceleration signals and METs. Comparisons between the two groups were performed with unpaired t-test. Chi-square test was performed to compare prevalence of the ultradian rhythm between two groups. The level of statistical significance was set at $p < .05$. 125

Results

Prediction of Energy Cost with Accelerometer

Integrals of rectified accelerometer signals increased in a parallel fashion with VO_2 during graded treadmill walking (Figure 1). Close positive linear correlation was found between the integral of acceleration signals and METs in all subjects when these data were averaged for 50 sec or more ($METs = 0.17 \times \text{integrals} + 1.62$, $r = 0.87 \pm 0.08$). These results indicate the feasibility of acceleration signals in the vertical direction as actual energy cost of walking. 130

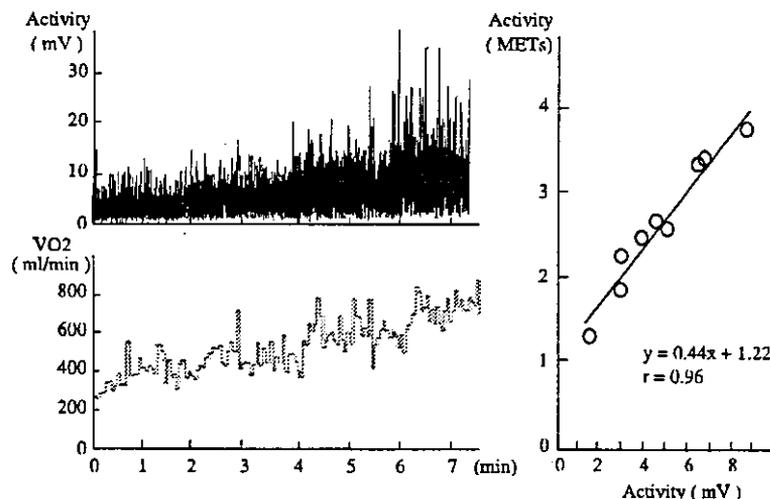


Figure 1. Simultaneous recordings in a representative healthy subject of rectified acceleration signals (upper, left panel) and oxygen consumption (VO₂, lower, left panel) during treadmill walking at 0% grade. These showed a parallel increase along with an increase in treadmill speed every 2 min. A close positive, linear correlation was found between the acceleration signals and metabolic cost (METs) derived from oxygen consumption when these data were averaged for 50 sec (right panel).

135 Heart Rate and Daily Physical Activity in Patients with Heart Failure

Table 1 shows clinical characteristics of patients with heart failure. There were no differences in age and baseline blood pressure between the asymptomatic and the symptomatic patients. Left ventricular ejection fraction was significantly lower and plasma brain natriuretic peptide was significantly higher in the symptomatic patients than in the asymptomatic patients. There were no differences in the prevalence in underlying disorders and medications between the two groups.

Figure 2 shows circadian variation of heart rate, high-frequency components (0.12–0.5 Hz) of RR-interval variability, and physical activity in a representative asymptomatic patient. Instantaneous changes in heart rate were quite concordant with those in physical activity as shown in the lower panel of Figure 2. High-frequency components of RR-interval variability rose immediately after cessation of activity when heart rate was declining. F2

The symptomatic patients had lower mean energy expenditure assessed by the total METs during 8-hr daytime periods but higher mean heart rate than the asymptomatic patients (Figure 3). Consequently, the ratio of mean heart rate to the total METs was significantly greater in the symptomatic patients, suggesting an increased chronotropic drive during ordinary physical activity in the symptomatic patients as compared with the asymptomatic patients. F3

Power spectral analysis for all-day heart rate and physical activity revealed that a prominent rhythm (ultradian rhythm) existed in both heart rate and physical activity (Figure 4). A more prominent ultradian rhythm of circadian changes in heart rate and physical activity was found in 50% of the subjects studied. Their ultradian power F4

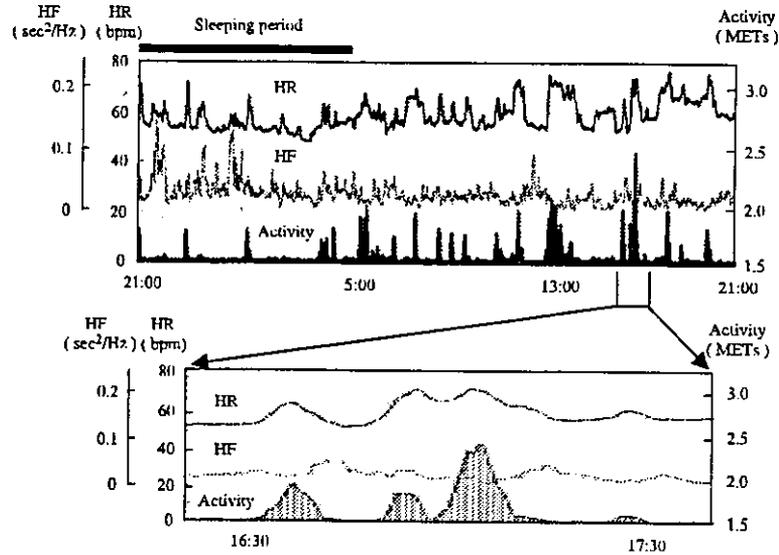


Figure 2. All-day profile of heart rate (HR), high-frequency components (HF: 0.12–0.5 Hz) of RR-interval variability, and physical activity in a representative asymptomatic patient. Instantaneous changes in HR were quite concordant with those in physical activity as shown in the lower panel. HF components of RR-interval variability rose immediately after the cessation of activity when HR was declining.

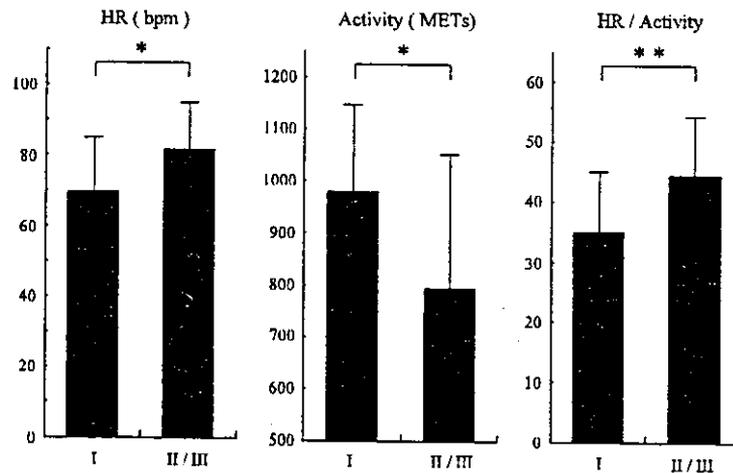


Figure 3. Mean daytime HR, physical activity expressed by metabolic costs (METs), and their ratio in patients with heart failure. As compared with the asymptomatic patients (New York Heart Association functional class I), the symptomatic patients (functional class II and III) demonstrated a higher mean HR and a lower physical activity expressed by the total METs during 8-hr daytime periods. A higher ratio of HR to physical activity suggests an increased chronotropic drive in the symptomatic patients. * $p < .05$, ** $p < .01$.

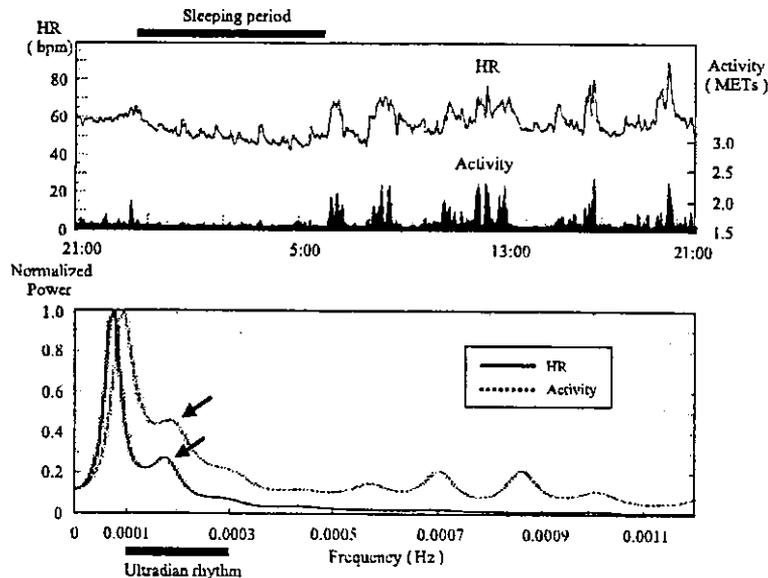


Figure 4. Rhythmic daytime variations of heart rate (HR) and physical activity in a patient with symptomatic heart failure (upper panel). Power spectral analysis with maximum entropy method revealed a prominent ultradian rhythm (arrows) in both HR and physical activity, which is similar to that of sleep cycles (lower panel).

normalized by the total power averaged $36.3 \pm 5.4\%$ in heart rate and $38.9 \pm 11.5\%$ in physical activity.

160 Discussion

Ultradian Dynamics of Heart Rate and Physical Activity

The behavior of the autonomic nervous function of free-living subjects can be properly interpreted only when instantaneous and serial cardiovascular responses are related quantitatively to daily physical activity. The present results showed that acceleration signals in the vertical direction well reflected actual energy cost of walking in healthy subjects and heart failure patients. Using this devise, we performed simultaneous recordings of Holter ECG and acceleration signals in the same time series to investigate the dynamic relationship between ECG-derived variables and daily physical activity in patients with heart failure. In patients with symptomatic heart failure, daytime heart rate control was upregulated despite limited functional capacity. The increased chronotropic drive during ordinary physical activity could be attributed to attenuated parasympathetic and exaggerated sympathetic tone in the symptomatic patients (6). The present study is the first that documented a prominent ultradian rhythm frequently observed in both daytime heart rate and physical activity in patients with heart failure. This ultradian rhythm corresponds to an intrinsic basic rest-activity cycle (4) which is an extension of the rhythmically recurring patterns of sleep cycles in the humans. Such an ultradian rhythm with a periodicity of approximately 90–100 min has been reported in plasma cortisol secretion and plasma noradrenarine concentrations in nonhuman primates (4, 7) or daytime behavior in infants (5).

However, no study has quantitatively documented the daytime ultradian rhythms of physical activity and heart rate in patients with heart failure. Therefore, the appearance of ultradian dynamics even under free-living patients suggests that physical activity could become subject to the intrinsic rhythm of body's homeostasis with the development of heart failure. Thus, the daytime dynamics and relationship between heart rate and physical activity under free-moving conditions could serve as a quantitative guide to investigate underlying autonomic and homeostatic mechanisms for cardiovascular regulation in heart failure.

Acceleration Signals as Energy Expenditure

Because of a growing interest in the assessment of daily physical activity, electronic accelerometers have been introduced to directly measure the frequency and intensity of physical activities from acceleration and deceleration signals of the body motion. Unlike questionnaires and diary techniques, this method is based on the concept that physical activity is reflected by body movement produced by large skeletal muscles and resultant energy expenditure. As shown in our present study, a close correlation between accelerometer output and oxygen consumption has been reported in normal subjects performing short-term exercise tests and in free-living subjects (8-10). Sun and Hill (8) found a strong linear relationship between mechanical work, performed on the body center of mass, and energy expenditure during walking.

However, most devices equipped with the accelerometer focused exclusively on physical activity. The essential for evaluation of physical activity in free-living patients with heart failure is not only to evaluate their functional capacity, but to understand the cardiovascular regulation in relation to daily physical activity. Recently, devices that record physical activity and heart rate or blood pressure have been introduced (11). Although showing promise in measuring physical activity, these equipments only involved accelerometer with pulse rate counter or intermittent ECG recordings. This is because these devices have been intended not to analyze the relationship between Holter ECG and physical activity in free-moving subjects but to quantify global pattern of daily physical activity. The present method allows us to examine instantaneous and serial relationship between all-day ECG-derived variables and physical activity by reconstructing the same time series according to the purpose of the study.

Limitations

The integral of the absolute value of acceleration in the vertical direction was used for the assessment of physical activity like walking, because the major acceleration component during walking is seen in the vertical direction (12). Of note is that the uniaxial accelerometer may not be able to detect the torsional acceleration. However, data from early activity studies (9, 13) suggest that uniaxial accelerometer devices may be as effective as triaxial accelerometer devices in quantifying human physical activity. Bouten et al. (9) compared uniaxial and triaxial accelerometer output during nonlocomotor sedentary activities and treadmill walking and found that for each activity, movement recorded in the anteroposterior and mediolateral planes was accompanied by movement detection in the vertical axis. Similar observations were reported by other investigators (13). Another problem of accelerometer is underestimation of energy expenditure in activities like walking upstairs, cycling, running, or static exercise that are commonly seen among daily physical activities of normal subjects.

However, heart failure is characterized by limited physical activity; walking is the most frequent activity pattern in patients with moderate heart failure. Saris et al. (14)

stated that a disproportional increase in energy expenditure during static exercise is not a serious problem under free-living conditions, because the contribution of static exercise to daily physical activity is negligible. Thus, as far as applied to evaluation of energy costs of ordinary physical activity using large muscle mass, the accelerometer potentially provides a quantitative basis to gain an insight into activity-related autonomic and hemodynamic responses in patients with heart failure.

Conclusions

The simultaneous analysis of Holter ECG-derived variables and all-day physical activity offers potential benefits for investigation of underlying autonomic and homeostatic mechanisms in heart failure. Owing to the same time series, this method also allows us to consider physical activity and cardiac parameters as input-output signals to identify a system's behavior.

Acknowledgment

Our work was supported by Grant-In-Aid for General Scientific Research No. 13670697 from the Ministry of Education, Science and Culture of Japan.

References

1. Sasayama S, Asanoi H, Ishizaka S, Miyagi K. Evaluation of functional capacity of patients with congestive heart failure. In: Yasuda H, Kawaguchi H, eds. *New Aspects in the Treatment of Failing Heart*. Tokyo, Japan: Springer-Verlag, 1992:113–117.
2. Young ME, Razeghi P, Taegtmeier H. Clock genes in the heart. *Circ Res* 2001; 88:1142–1150.
3. Learly AC, Struthers AD, Donnan PT, MacDonald TM, Murphy MB. The morning surge in blood pressure and heart rate is dependent on levels of physical activity after waking. *J Hypertens* 2002; 20:865–870.
4. Levin BE, Goldstein A, Natelson BH. Ultradian rhythms of plasma noradrenaline in rhesus monkeys. *Nature* 1978; 272:164–166.
5. Kneko R, Torigoe T. Ultradian rhythms in infant's heart rate and behavior. *J Interdiscip Cycle Res* 1984; 15(3):227–235.
6. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(suppl):A72–A84.
7. Holaday JW, Martinez HM, Natelson BH. Synchronized ultradian cortisol rhythms in monkeys: persistence during corticotropin infusion. *Science* 1977; 198:56–58.
8. Sun M, Hill JO. A method for measuring mechanical work and work efficiency during human activities. *J Biomech* 1993; 26:229–241.
9. Bouten CV, Westertep KR, Verduin M, Janssen JD. Assessment of energy expenditure for physical activity using a triaxial accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26(12):1516–1523.
10. Montoye HJ, Washburn R, Servais S, Ertl A, Webster JG, Nagle FJ. Estimation of energy expenditure by a portable accelerometer. *Med Sci Sports Exerc* 1983; 15(5):403–407.
11. Tochikubo O, Ikeda A, Miyajima E, Ishii M. Effects of insufficient sleep on blood pressure monitored by a new multibiomedical recorder. *Hypertension* 1996; 27:1318–1324.
12. Fukuhara H. Evaluation of physical activity in children by use of accelerometers. *Acta Med Kinki Univ* 1997; 22(4):283–291.
13. Welk GJ, Corbin CB. The validity of the Tritrac-R3D activity monitor for the assessment of physical activity in children. *Res Q Exerc Sport* 1995; 66(3):202–209.
14. Saris WHM, Binkhorst RA. The use of pedometer and actometer in studying daily physical activity in man. Part II: validity of pedometer and actometer measuring the daily physical activity. *Eur J Appl Physiol* 1977; 37:229–235.

特集

神経インターフェイス技法を用いた 心不全治療と術中血圧制御

佐藤 隆 幸*

はじめに

循環器疾患では、心不全や圧反射失調のように制御機構の機能破綻が病態の悪化や予後を規定する因子になることが多い。そこで、積極的に循環制御機構の機能再建や最適化を図るための新しい治療戦略として、神経インターフェイス技法を用いたバイオニック療法が提唱されている¹⁾。

本研究では迷走神経の電気刺激による心不全治療²⁾および脊髄交感神経刺激による術中自動血圧制御に関する我々の研究成果について紹介する。

迷走神経刺激による慢性心不全治療

慢性心不全においては、呼吸性心拍変動の低下や心拍数増加が予後不良因子として知られている

が、これらはいずれも心臓迷走神経活動の低下を反映したものである³⁻⁷⁾。そこで、「迷走神経を電気刺激する (Vagal Nerve Electrical Stimulation, VES) 神経インターフェイス療法」が生命予後を改善するか否かを心不全モデル動物を用いて実験的に検証した。左冠状動脈起始部の結紮により、左室の40~50%が梗塞におちいった慢性心不全ラットの右迷走神経に刺激電極を固定し、植え込み型電気刺激装置と接続した。刺激強度は、心拍数が10~20%低下する程度にした。VES療法は6週間うち切り、血行動態・心臓リモデリングに与える影響と140日間の長期生存率を観察した。

A. 心機能およびリモデリングに与える影響

図1は、治療終了時の血行動態の比較を示している。平均動脈圧は、梗塞後心不全群は、健常群

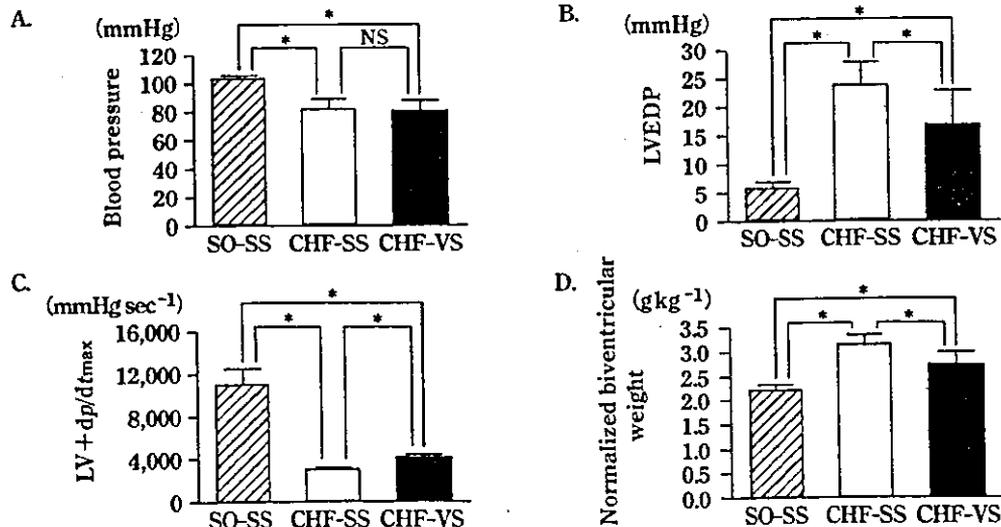


図1 迷走神経刺激の血行動態および両心室重量に与える影響

健常群 (SO-SS, n=9), 梗塞後心不全における非刺激群 (CHF-SS, n=13) および梗塞後心不全における刺激群 (CHF-VS, n=11). 値は、平均±標準偏差で示している。*, 有意差あり (p<0.05).

*高知大学医学部循環制御学教室

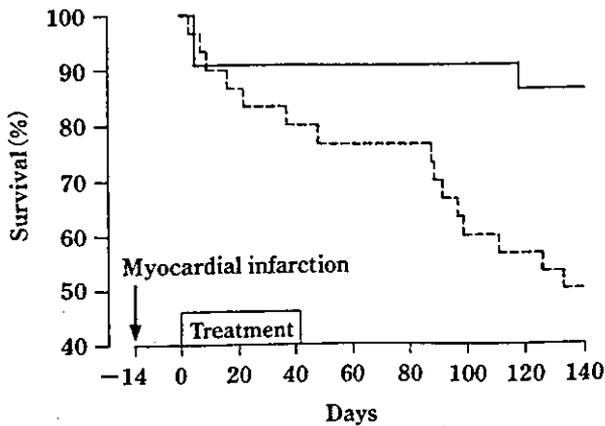


図2 迷走神経刺激の慢性心不全ラットの生存率に与える影響
 実線は刺激群 (n=22), 破線は非刺激群 (n=30) を示す。迷走神経刺激により, 生存率は有意に改善した (p=0.008)。

に比べ, 有意に低かった。梗塞後心不全群は, 健常群に比べ, 左室拡張末期圧の有意な上昇と左室圧一次微分最大値の有意な低下を示したが, 迷走神経刺激療法により, 左室拡張末期圧の有意な減少と左室圧一次微分最大値の有意な上昇が認められた。両心室重量が, 梗塞後心不全群では有意な増加を示したが, 迷走神経刺激療法により有意に減少した。以上の結果は, 6週間の迷走神経刺激療法によってポンプ機能が改善し心室リモデリングが予防されたことを示唆する。なお, 梗塞後心不全における刺激群と非刺激群とも梗塞サイズに差はなかった。

B. 長期生存率および液性因子に与える影響

迷走神経刺激療法の生存率に与える影響をKaplan-Meier法により解析した。140日の観察期間における生存率曲線を図2に示す。刺激群22例のうち死亡は3例, 非刺激群30例のうち死亡は15例であった (p=0.008, Fisherの直接法)。このように, 迷走神経刺激療法は相対的死亡リスクを73%も減少させた。この効果は, アンジオテンシン変換酵素阻害薬によるものよりもさらに良好な成績であった⁸⁾。

迷走神経刺激療法は, 両心室重量, 血漿ノルエピネフリンおよび脳性ナトリウム利尿ペプチドを有意に減少させた。なお, これらの指標はいずれも臨床試験で明らかにされている予後規定因子で, 高値ほど予後不良とされているものである。

以上より, VES療法が心機能の改善とリモデリ

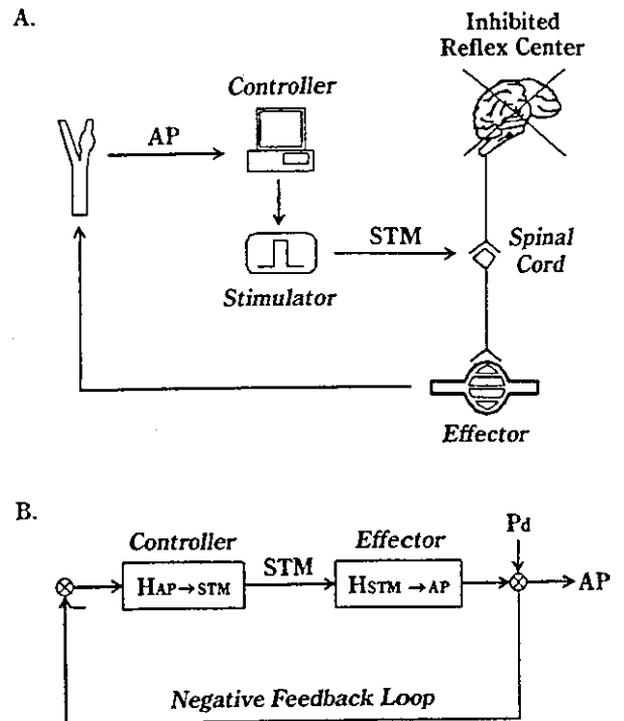


図3 バイオニック圧反射装置
 バイオニック圧反射装置の概要(A)とブロック線図(B)。

ングを予防し, さらに, 長期予後を著明に改善することが明らかになった²⁾。今後は, 迷走神経電気刺激が予後改善効果を発揮するメカニズムの解明が待たれる。

脊髄交感神経刺激による術中血圧の自動制御

動脈圧受容器反射は短期血圧調節にきわめて重要な役割を果たしているが⁹⁾, 多くの麻酔薬がこの機能を抑制するため^{10,11)}, 少量の出血などでも予期せぬ血圧低下を来すことがある^{12,13)}。そこで, 図3のように, 圧センサー→コンピュータ→電気刺激装置→硬膜外カテーテル電極を用いたバイオニック圧反射装置(Bionic Baroreflex System, BBS)を用いて, 血圧の自動制御を試みた。

A. 動作原理の開発戦略

サーボコントロールの原理を応用してBBSを試作した。サーボコントローラの動作原理としては, いわゆる, 比例・積分補償型のネガティブフィードバックを採用した¹⁴⁾。被制御変数である瞬時血圧 AP(f)の標的 blood pressure AP_t(f)からの偏差, すなわち, 制御誤差 E(f)は, E(f) = AP_t(f) - AP(f)とあらわされる。E(f)から脊髄交感神経刺激 STM(f)までの伝達関数 H₁(f)は, 比例補償係数 K_pと積分補償係数 K_iおよびラプラス演算子 s=2πfj を用いると

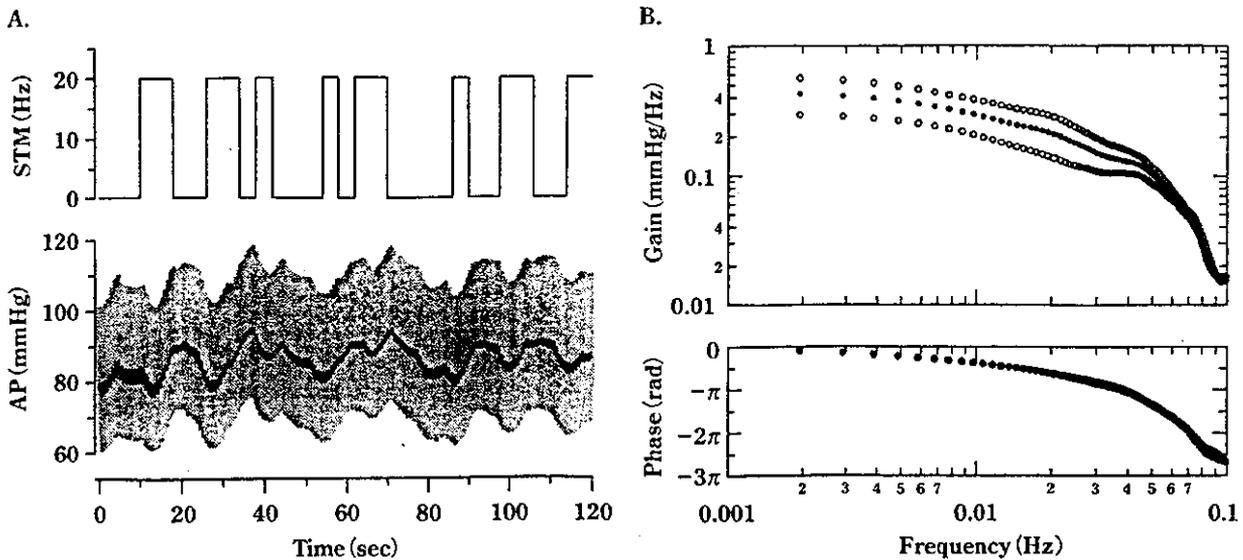


図4 脊髄交感神経の不規則刺激の例と伝達関数

不規則刺激 (STM) に対する動脈圧 (AP) の応答は緩徐である。伝達関数により刺激に対する動脈圧応答が定量的に推定可能になる。

次のようにあらわされる。

$$H_1(f) = K_p + \frac{K_i}{s}$$

また、脊髄交感神経刺激に対する血圧の応答特性を示す伝達関数を $H_2(f)$ とすると、被制御変数は次のようにあらわされる。

$$AP(f) = \frac{H_1(f)H_2(f)}{1+H_1(f)H_2(f)} AP_i(f) + \frac{1}{1+H_1(f)H_2(f)} AP_d(f)$$

ここで、 $AP_d(f)$ は、サーボコントロールシステムに加わる外乱である。上の式から明らかなように、外乱の影響は、 $1/(1+H_1(f)H_2(f))$ に抑制されることがわかる。

したがって、外乱に抗して血圧安定化を図るためには、 $H_1(f)$ の最適設計が必要である。そこで、まず、計測可能な $H_2(f)$ を次項のような方法で求め、次いで、数値シュミレーションにより $H_1(f)$ の係数 K_p および K_i を設計した。

B. サーボコントローラ的设计

頸椎手術症例で、術中に脊髄誘発電位検査を施行予定の患者を対象にした。吸入麻酔薬による全身麻酔の導入後、経皮的に硬膜外カテーテル電極を挿入し、第9ないし第12胸椎レベルに電極を留置した。次いで刺激パルズのパラメータをパルス幅 0.1 ミリ秒、刺激頻度 20Hz に設定した。刺激強度は、この刺激パルスにより平均動脈圧がおおむね 10mmHg だけ上昇する電流値に調整した。筋弛

緩薬投与下で、電気刺激装置に白色雑音様の不規則なトリガー信号を入力しながら、動脈圧の変動を 15 分間記録した。刺激パルスの頻度は、0 か 20Hz かのいずれかになるように 8 秒間隔毎に不規則に切り替えた。不規則刺激中の血圧応答の例を図4A に、また推定された伝達関数 $H_2(f)$ を図4B に示す。ついで、20 例で求めた平均的 $H_2(f)$ を用いて、ステップ状の血圧低下 (-20mmHg) に対する血圧サーボシステムの振る舞いを比例補償係数 $K_p=0, 1, 2$ 、積分補償係数 $K_i=0, 0.01, 0.05, 0.1, 0.2$ の組み合わせでシュミレーションした。 $K_p=1, K_i=0.1$ に決定した。

C. BBS の有効性の検証

膝の人工関節置換術時の下肢止血帯解除に伴う血圧低下を外乱と見なし、BBS の有効性を検証した。その結果、図5 に示すように、BBS を用いることにより、迅速で安全な自動血圧管理が可能であることが明らかになった。

まとめ

神経インターフェイス技法に基づいたバイオニック療法が、慢性心不全に対する画期的な治療戦略となりうること、および、バイオニック圧反射装置により術中血圧を自動管理しうることを示唆する臨床研究結果を得ることができた。

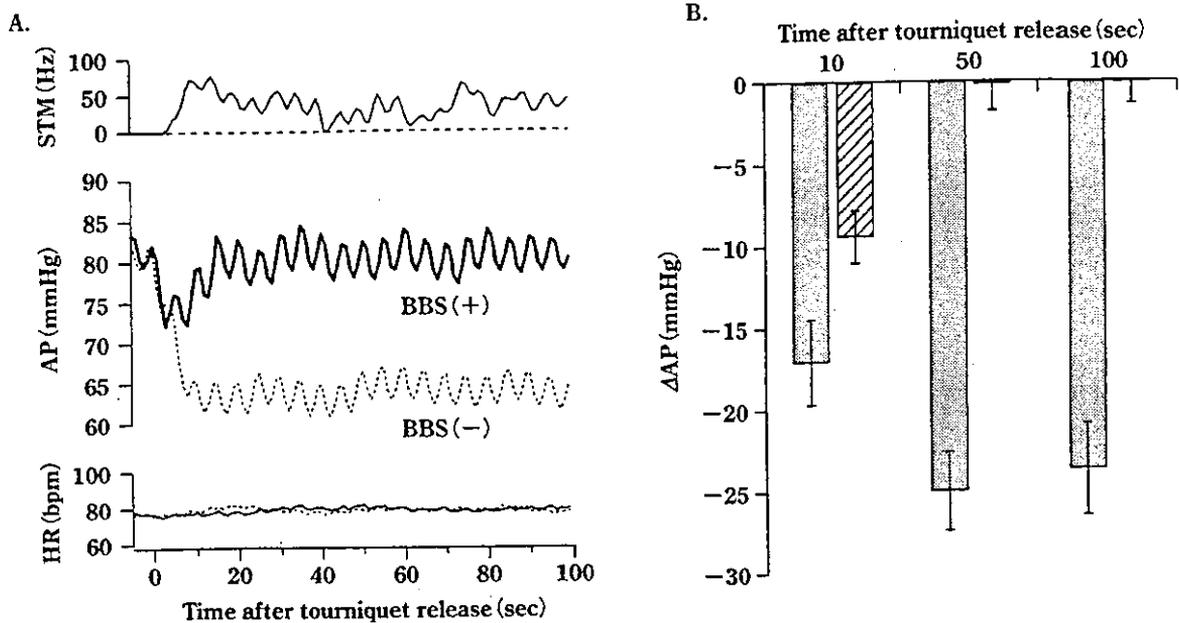


図5 バイオニック圧反射装置を用いた術中血圧制御
タニケット解除によって生ずる低血圧がバイオニック装置により防止された。

文 献

- 1) Sato T, Kawada T, Sugimachi M, et al: Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. *Circulation* 2002; 106: 730-4.
- 2) Li M, Zheng C, Sato T, et al: Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 2004; 109: 120-4.
- 3) Pfeffer MA: Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1995; 46: 455-66.
- 4) Cerati D, Schwartz PJ: Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death. *Circ Res* 1991; 69: 1389-401.
- 5) Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E: Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85(suppl. I): I77-91.
- 6) La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
- 7) Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al: Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001; 103: 1428-33.
- 8) Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, et al: Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985; 72: 406-12.
- 9) Sato T, Kawada T, Inagaki M, et al: New analytic framework for understanding sympathetic baroreflex control of arterial pressure. *Am J Physiol* 1999; 276: H2251-61.
- 10) Tanaka M, Nishikawa T: Arterial baroreflex function in humans anaesthetized with sevoflurane. *Br J Anaesth* 1999; 82: 350-4.
- 11) Keyl C, Schneider A, Hobbahn J, et al: Sinusoidal neck suction for evaluation of baroreflex sensitivity during desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 95: 1629-36.
- 12) Tarkkila PJ, Kaukinen S: Complications during spinal anesthesia: a prospective study. *Reg Anesth* 1991; 16: 101-6.
- 13) Kahn RL, Marino V, Urquhart B, et al: Hemodynamic changes associated with tourniquet use under epidural anesthesia for total knee arthroplasty. *Reg Anesth* 1992; 17: 228-32.
- 14) Kawada T, Sunagawa K, Takaki H, et al: Development of a servo-controller of heart rate using a treadmill. *Jpn Circ J* 1999; 63: 945-50.

特 集

バイオニックラットからの提言 ：迷走神経の電気刺激療法

佐藤 隆 幸*

はじめに

心不全の病態の解明や治療薬の開発が精力的に行われ、生命予後や生活の質の改善が図られつつある。しかしながら、重症心不全の場合には、現在でも、心移植以外には劇的な効果を期待できる治療法は存在しない。

最新の病態に関する研究により、心不全の重要な予後規定因子として、循環調節機構の破綻が上げられている。当初は、心機能低下の代償機転として適応的にはたっていた交感神経系の活性化と副交感神経系の活動低下やレニン・アンジオテンシン系の活性化がしだいに心臓リモデリングを進展・悪化させ、一種の悪循環を形成し、最終的には調節破綻に陥ると考えられるようになってきた¹⁻³⁾。さらに、ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction)⁴⁾ や CIBIS II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II)⁵⁾ といった大規模臨床試験により、心臓迷走神経活動の低下や心拍数の増加が予後不良因子であることが確認されるにいたった。

以上のようないわば観察研究から得られた知見をより直接的に検証し、新しい治療法を開発する第一歩として、迷走神経の電気刺激療法が心不全の病態や予後にどのような影響を与えるかを動物実験で検討した。

遠隔操作可能な埋込型迷走神経刺激システム

上記のような研究を行うためには、自由行動ラットの迷走神経を任意の刺激パターンで電気刺激するための埋込型装置が必要である。そこで、無

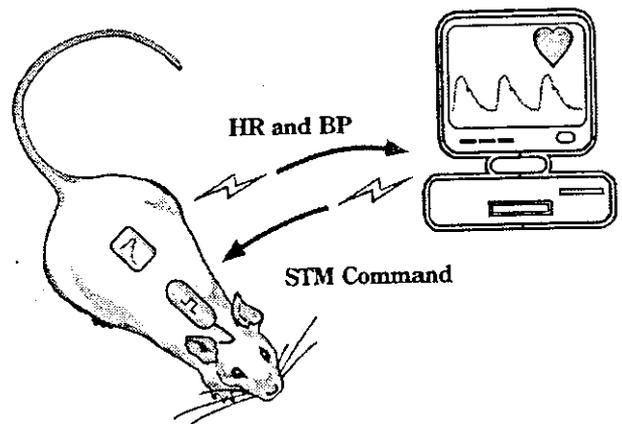


図1 遠隔操作可能な埋込型迷走神経刺激システムの概要

体内に埋め込まれた電気刺激装置は、コンピュータからの指令信号(STM Command)によって遠隔操作される。また、埋め込まれた送信器からは心拍数(HR)と血圧(BP)の情報が送られ、刺激強度の決定に用いられる。

線遠隔操作が可能な小型電気刺激装置および制御システムを構築した。図1に示すように、体内に埋め込まれた送信器から血圧信号が送られ、受信器を介してコンピュータに入力される。コンピュータは血圧信号をストレージするとともに、血圧波形から瞬時心拍を計算し、目標となる心拍数になるように刺激強度を操作する指令信号を電気刺激装置に送るようになっている。

方 法

ハロセン麻酔下でラット左冠状動脈起始部を結紮し、左室の約50%を梗塞にし、実験的心不全モデルとした。心筋梗塞導入術24時間以内の死亡率は約60%であった。

術後7日目に再度麻酔下で刺激用ワイヤ電極を右頸部迷走神経に、刺激装置と送信器を腹部に埋

*高知大学医学部循環制御学教室

め込んだ。7日間の回復期間において、下記の実験プロトコルを開始した。

プロトコル1：血行動態およびリモデリングに与える影響

梗塞後心不全ラットを無作為に刺激群と非刺激群に割り付け、刺激群では電気刺激時に心拍数が20ないし30拍/分程度減少するような刺激強度を設定し、毎分10秒間の電気刺激を繰り返し行った。なお、予備実験により、この刺激強度では、摂食・飲水行動に異常が見られないこと、痛み刺激とならないことを確認している。6週間の治療終了時に、ハロセン麻酔下で血行動態の測定および組織学的検討を行った。

プロトコル2：長期生存率および液性因子に与える影響

プロトコル1と同様の治療を行った後、刺激を停止し、治療開始から140日間の生存率曲線を観察した。観察期間終了時まで生存していた例については採血し、血漿ノルエピネフリンおよび脳性ナトリウム利尿ペプチドを測定した。なお、小型電気刺激装置の駆動電源の電池寿命の限界から、その連続使用が制限されるため、治療期間を6週間に設定した。

結 果

A. 心機能およびリモデリングに与える影響

図2に電気刺激の心拍数に与える影響を示している。データは非刺激時の心拍数の24時間平均を一週毎に平均した値である。治療開始時には、梗塞後心不全群では、健常群に比べ心拍数の有意な増加がみられた。しかし、迷走神経刺激療法により、一週後から有意な心拍数の低下がみられ、6週後には、刺激群の心拍数は健常群のものと有意な差がみられなくなった。治療終了時の血行動態の測定結果は、図3に示されている。平均動脈圧は、梗塞後心不全群は、健常群に比べ、有意に低かった。梗塞後心不全群は、健常群に比べ、左室拡張末期圧の有意な上昇と左室圧一次微分最大値の有意な低下を示したが、迷走神経刺激療法により、左室拡張末期圧の有意な減少と左室圧一次微分最大値の有意な上昇が認められた。両心室重量が、梗塞後心不全群では有意な増加を示したが、迷走神経刺激療法により有意に減少した。以上の結果は、6週間の迷走神経刺激療法によってポンプ機能が改善し心室リモデリングが予防されたことを示唆する。なお、梗塞後心不全における刺激群と非刺激群とも梗塞サイズに差はなかった。

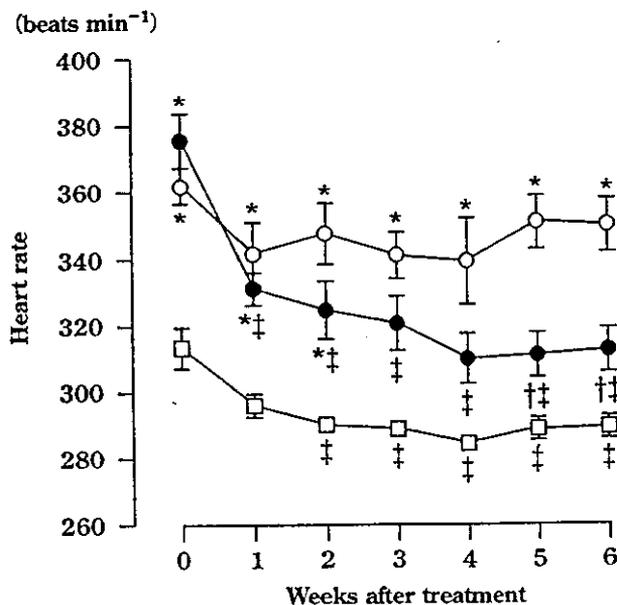


図2 迷走神経刺激の心拍数に与える影響

迷走神経刺激開始に伴う心拍数の変化を示している。健常群(□, n=9), 梗塞後心不全における非刺激群(○, n=13), 梗塞後心不全における刺激群(●, n=11)。値は、平均±標準誤差で示している。*, 健常群との有意差あり(P<0.05); †, 非刺激群との有意差あり(P<0.05); ‡, 各群における刺激前の値からの有意差あり(P<0.05)。

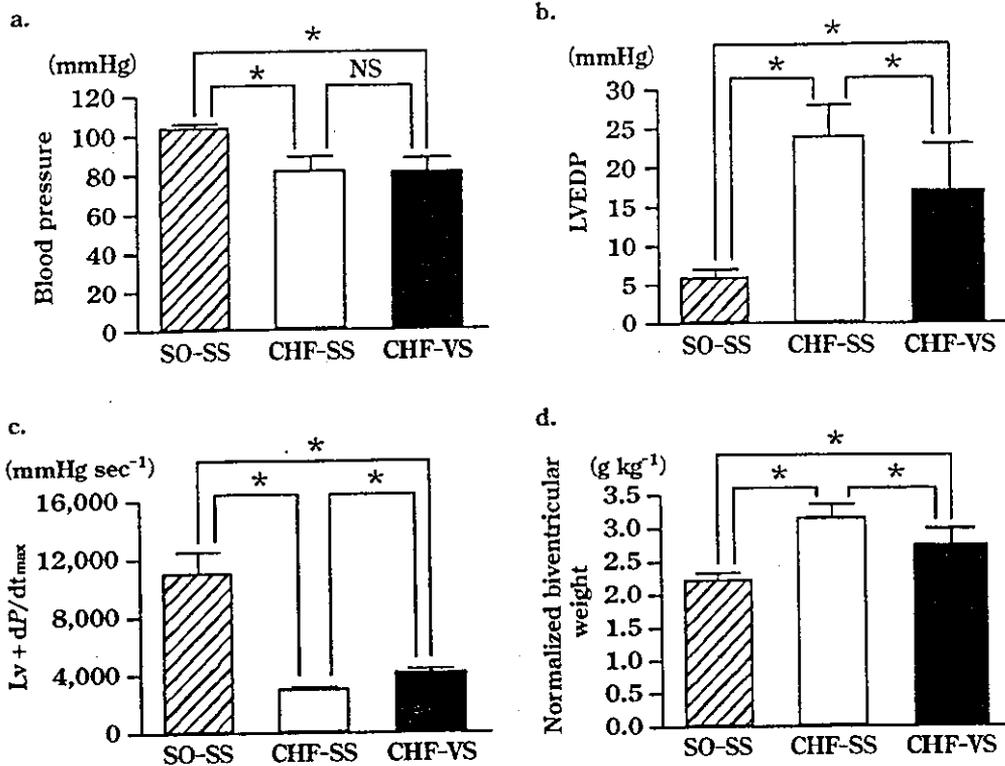


図3 迷走神経刺激の血行動態および両心室重量に与える影響

健常群(SO-SS, n=9), 梗塞後心不全における非刺激群(CHF-SS, n=13)および梗塞後心不全における刺激群(CHF-VS, n=11). 値は, 平均±標準偏差で示している. *, 有意差あり (P<0.05).

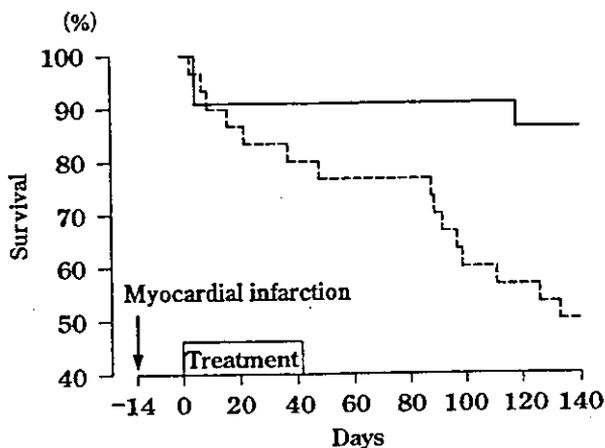


図4 迷走神経刺激の慢性心不全ラットの生存率に与える影響
実線は刺激群 (n=22), 破線は非刺激群 (n=30) を示す。

B. 長期生存率および液性因子に与える影響

迷走神経刺激療法の生存率に与える影響を Kaplan-Meier 法により解析した. 140 日の観察期間における生存率曲線を 図4 に示す. 刺激群 22 例のうち死亡は 3 例, 非刺激群 30 例のうち死亡は 15 例であった (P=0.008, Fisher の直接法). このように, 迷走神経刺激療法は相対的死亡リスクを 73% も減少させた.

迷走神経刺激療法は, 両心室重量, 血漿ノルエピネフリンおよび脳性ナトリウム利尿ペプチドを有意に減少させた. なお, これらの指標はいずれも臨床試験で明らかにされている予後規定因子で, 高値ほど予後不良とされているものである.

考 察

心筋梗塞後の重症慢性心不全の生命予後は極めて不良で, 2 年生存率は約 50% である. 心臓移植以外には有効な治療法がなく, 新しい治療戦略の開発が待たれている. そこで, 本研究では, 近年の大規模臨床試験により示されている「循環調節系の悪循環に起因する心臓迷走神経活動の低下や心拍数の上昇が重要な予後不良因子である」という点に着目³⁻⁵⁾, 迷走神経の電気刺激を用いて, 心拍数を減少させた場合にその長期予後が改善するかどうかを梗塞後心不全モデルを用いた動物実験により検証した.

今回得られた結果は, 迷走神経の電気刺激療法が, 梗塞後心臓リモデリングを予防し心機能の改善をもたらすこと, さらに, 長期生存率を劇的に改善させることを示唆している. 迷走神経の電気

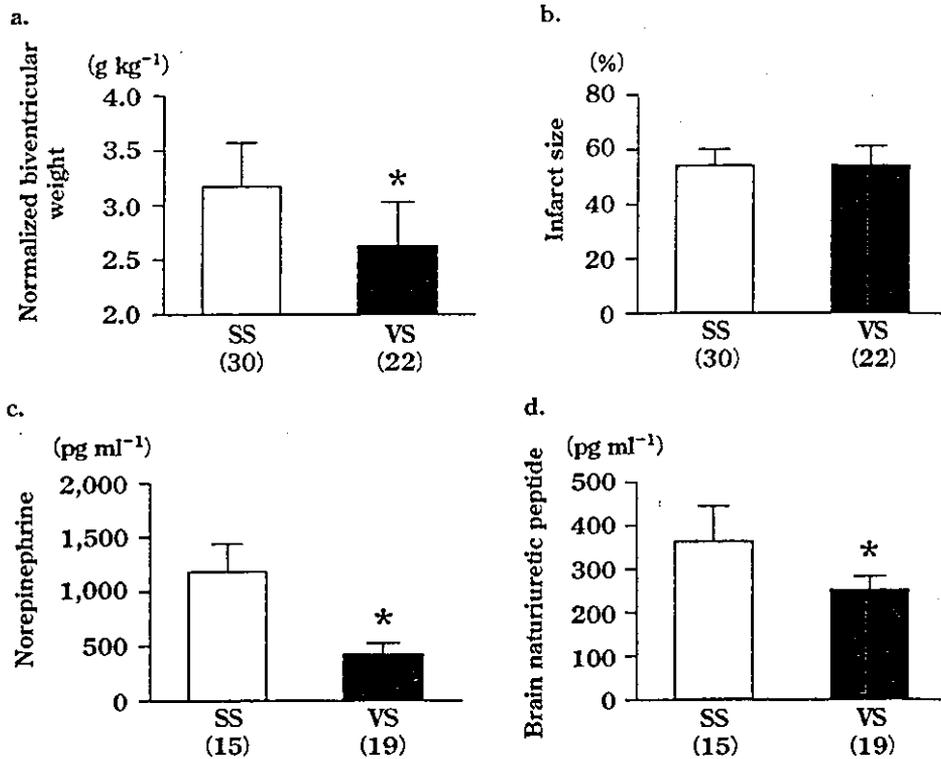


図5 迷走神経刺激の長期効果：両心室重量および液性因子に与える影響
 非刺激群(SS)と刺激群(VS)の比較。カッコ内は例数を示す。値は、平均±標準偏差で示している。
 *, 有意差あり (P<0.05)。

刺激がこのような治療効果を発揮する機序として、迷走神経電気刺激の遠心性効果と求心性効果が想定される。

遠心性効果としては、心臓に対する交感神経の作用を減弱させる accentuated antagonism⁶⁾、心拍数低下による心臓のエネルギー効率の改善⁷⁾、血管内皮からの一酸化窒素遊離を介する冠循環の改善などが考えられる⁸⁾。その他にも最近、迷走神経刺激により肝網内系における腫瘍壊死因子の産生が抑制されることが報告されているが⁹⁾、心不全におけるいわゆる悪液質 (cardiac cachexia) がこのような作用によって予防された可能性もある¹⁰⁾。一方、求心性効果としては、心肺受容器反射のように中枢を介した交感神経の抑制によって減負荷がもたらされる可能性がある¹¹⁾。

今回の研究成果で最も重要なのは、迷走神経刺激による予後改善効果が顕著である点である。アンジオテンシン変換酵素阻害薬カプトプリルが梗塞後心不全の生命予後を改善することを示した Pfeffer ら¹²⁾の成績は、用いられたモデルや治療開始時期が全く同じであることから、良い比較となる。彼らの成績でも、非治療群の平均的生存期間

はほぼ 140 日で我々の結果と同じであった。カプトプリル投与群では、140 日間の生存率が 60% で非治療群に比べわずかの改善にとどまっているのに対し、今回の成績では治療群における生存率が 86% であり、その効果はカプトプリルに比べ大きなものになっている。

これまでに我々は、生体制御系とインターフェイスしたり、生体制御系を機能的に置換して機能再建したり、あるいは治療する戦略をバイオニック医療と名付け、さまざまな具体的手法を示してきた^{13,14)}。例えば、心不全における循環調節破綻を中枢神経系に介入して是正し、その結果、心臓リモデリングを予防し心機能を温存できる可能性を報告している¹⁵⁾。今回用いた手法も同じような治療戦略に則ったものであるが、治療に用いた個々の要素的技術や装置はすでに臨床的に用いられているものである。例えば、埋込型の迷走神経刺激電極は難治性癲癇の治療に用いられている¹⁶⁾。また埋込型電気刺激装置は、心臓ペースメーカをはじめ数多くの治療機器として使用されている。今後は、より大規模で長期の試験を動物実験で繰り返し、安全性および有効性を検証し、有用性が

確認された場合には、万全の体制を組み、臨床試験へと展開したいと考えている。

ま と め

迷走神経の電気刺激は、梗塞後心臓リモデリングの予防と心機能の改善効果を有し、さらに、長期生存率を劇的に改善した。この新しい治療戦略「バイオニック医療」の今後の展開が期待される。

文 献

- 1) Pfeffer MA: Left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Annu Rev Med* 1995; 46: 455-66.
- 2) Cerati D, Schwartz PJ: Single cardiac vagal fiber activity, acute myocardial ischemia, and risk for sudden death. *Circ Res* 1991; 69: 1389-401.
- 3) Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E: Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85 (suppl 1): I 77-91.
- 4) La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet* 1998; 351: 478-84.
- 5) Lechat P, Hulot JS, Escolano S, et al: Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II trial. *Circulation* 2001; 103: 1428-33.
- 6) Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba-Badiale M, et al: Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 1991; 68: 1471-81.
- 7) Burkhoff D, Sagawa K: Ventricular efficiency predicted by an analytical model. *Am J Physiol* 1986; 250: R1021-7.
- 8) Zhao G, Shen W, Xu X, et al: Selective impairment of vagally mediated, nitric oxide-dependent coronary vasodilation in conscious dogs after pacing-induced heart failure. *Circulation* 1995; 91: 2655-63.
- 9) Guarini S, Altavilla D, Cainazzo MM, et al: Efferent vagal fibre stimulation blunts nuclear factor- κ B activation and protects against hypovolemic hemorrhagic shock. *Circulation* 2003; 107: 1189-94.
- 10) Mann DL: Tumor necrosis factor-induced signal transduction and left ventricular remodeling. *J Card Fail* 2002; 8 (suppl): S379-86.
- 11) Mark AL: Sensitization of cardiac vagal afferent reflexes at the sensory receptor level: an overview. *Fed Proc* 1987; 46: 36-40.
- 12) Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, et al: Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985; 72: 406-12.
- 13) Sato T, Kawada T, Sugimachi M, et al: Bionic technology revitalizes native baroreflex function in rats with baroreflex failure. *Circulation* 2002; 106: 730-4.
- 14) Li M, Zheng C, Sato T, et al: Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 2004; 109: 120-4.
- 15) Sato T, Yoshimura R, Kawada T, et al: The brain is a possible target for an angiotensin-converting enzyme inhibitor in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail* 1998; 4: 139-44.
- 16) Reid SA: Surgical technique for implantation of the neurocybernetic prosthesis. *Epilepsia* 1990; 31 (suppl 2): S38-9.

日本心電学会誌

心電図

Japanese Journal of Electrocardiology

Volume 25 Number 1 2005

スパイラル・リエントリーとNa⁺チャネル遮断薬

児玉逸雄* 本莊晴朗* 山本 充* 仁瓶宗樹*
山崎正俊* 中川晴道* 石黒有子* 神谷香一郎*

近年、心房や心室における頻拍・細動の発生に渦巻き型の旋回興奮(スパイラル・リエントリー)が重要な役割を果たすことが示され、それらの不整脈の成立機構と制御を考えるうえでの新しい概念として注目されている。我々は、ウサギの二次元灌流標本の活動電位光学マッピング実験を行うことで、心室のスパイラル・リエントリーに対するさまざまな抗不整脈薬の作用を検討してきた。本総説では、それら実験結果の一部をNa⁺チャネル遮断薬の作用を中心として紹介するとともに、頻拍・細動に対する理想的な予防・治療薬に向けての今後の研究展開の方向をさぐる。

(心電図, 2005 ; 25 : 03 ~ 12)

I. はじめに

心室の頻脈性不整脈(頻拍・細動)は、血行動態の破綻をきたし、心臓突然死の主要な原因となることが知られている^{1), 2)}。心房細動は加齢とともに発生頻度が増し、不快な自覚症状や心機能障害によるQOLの低下に加えて、血栓塞栓症による脳梗塞の発生をもたらすことから、高齢化社会における大きな問題のひとつとなっている^{3), 4)}。これらの頻拍・細動に対する有効な予防・治療法を確立することは、不

整脈研究における最も重要な課題のひとつである。

近年、心臓における頻拍・細動の発生に渦巻き型の旋回興奮(スパイラル・リエントリー)が重要な役割を果たすことが示され、それらの不整脈の成立機構と制御を考えるうえでの新しい概念として注目をあつめている^{5)~8)}。スパイラル・リエントリーは化学溶液中での発色反応(Belousov-Zhabotinsky reaction)や、非線形興奮媒体を想定したコンピュータシミュレーションから提唱された概念であるが、膜電位感受性色素を用いた活動電位光学マッピング技術の進歩によって、動物の灌流心でも観察できるようになった⁹⁾。しかし、心房や心室におけるスパイラル・リエントリーのダイナミクスに関しては、まだ解明されていない部分が多く、薬物や電気刺激による制御についても、詳しい検討が行われていない。我々は、東京大学大学院新領域創成科学研究科

Keywords

- スパイラル・リエントリー
- 光学マッピング
- Na⁺チャネル遮断薬
- 活動電位

* 名古屋大学環境医学研究所
(〒464-8601 名古屋市千種区不老町)

Spiral reentry and Na⁺ channel blockers

Itsuo Kodama, Haruo Honjo, Mitsuru Yamamoto, Motoki Nihei, Masatoshi Yamazaki, Harumichi Nakagawa, Yuko Ishiguro, Kaichiro Kamiya

JPN. J. ELECTROCARDIOLOGY Vol. 25 No. 1 2005

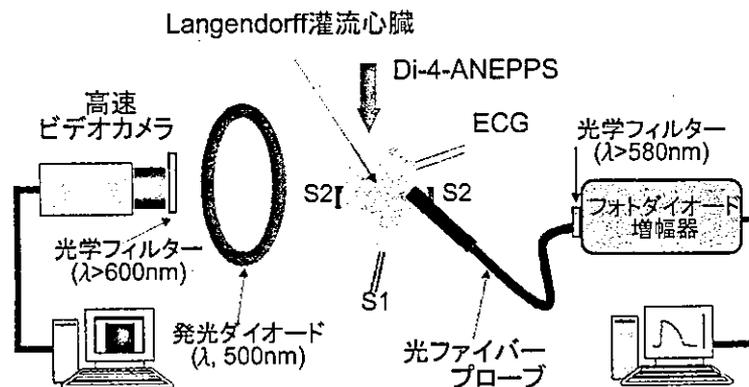


図1 高速デジタルビデオカメラと光ファイバプローブを組み合わせた心筋活動電位光学マッピングシステムの構成

の佐久間一郎教授との共同研究により、高速ビデオカメラを用いた独自の心筋活動電位光学マッピングシステムを開発し、心室スパイラル・リエントリーのダイナミクスと薬物による修飾様式を検討する動物実験を行ってきた^{9)~11)}。本稿では、それらの結果の一部であるNa⁺チャネル遮断薬の作用を紹介するとともに、今後の研究展開の方向について述べてみたい。

II. 実験装置

神経や心筋を特殊な色素(膜電位感受性色素)で染色し、励起光を照射により得られた蛍光を測定して活動電位シグナルを記録する研究は、すでに1970年代から始まっている。これまで、世界で開発され、不整脈解析実験に使用された心筋活動電位光学マッピングシステムとしては、①光電子増幅管(photomultiplier, PMT)方式、②レーザースキャニング方式、③CCDカメラ方式、④フォトダイオードアレイ(PDA)方式などがある¹²⁾。これらのうち前二者は、空間解像度やシグナル安定性の面で限界があるため、やがて使用されなくなり、現在では後二者が用いられることが多い¹²⁾。

我々は、1995年ごろから独自のシステムを開発する研究を開始し、2001年にはCMOS(Complementary Metal Oxide Semiconductor)撮像素子を備えた高速デジタルビデオカメラと光ファイバプローブ

を組み合わせた装置を完成させた(図1)^{9)~11)}。このシステムは時間分解能(1msec)と空間分解能(0.1mm)の面で、従来のCCDカメラ方式よりも優れており、現在世界最高水準である。また、励起光の光源に出力調節が容易な高輝度発光ダイオード(LED)を使用することにより、光照射による細胞傷害作用や色素の退色(photo bleaching)を最小限に抑えることができ、数秒間の連続記録を繰り返すことが可能となった。光ファイバプローブの併用で、数カ所の心筋活動電位をオンラインモニターできる利点もある。

III. 二次元灌流心のスパイラル・リエントリー

心室壁には厚みがあるため、そこに発生した渦巻き興奮(スパイラル・リエントリー)は三次元構造(スクロール)をとり、リボン状の旋回中心(フィラメント)をもつ。このフィラメントは形状が複雑に変化する。このため、心表面にはスパイラルは一瞬現れるが、きわめて不安定であり、直ちに他の興奮伝播様式に変化してしまう¹³⁾。我々は、ウサギの左室新内膜側を液体窒素で凍結して厚さ約1mmの心外膜下心筋のみを残存させた二次元灌流標本を作成した(図2)。この標本を膜電位感受性色素Di-4-ANEPPSで染色し、活動電位の光学マッピングを行った。

この標本の左室前面に刺激電極を置いて、基本刺