

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

植込み型突然死防止装置の開発
に関する研究

平成17年度 総括研究報告書

主任研究者 杉町 勝

平成18（2006）年3月

目 次

1. 総括研究報告書	
植込み型突然死防止装置の開発	1
国立循環器病センター研究所	
杉町 勝	
2. 分担研究報告書	
植込み型突然死予防装置の全体設計	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 0
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	2 8
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 6
国立循環器病センター研究所	
宍戸 稔聡	
心機能モニター（コンダクタンス法による心拍出量モニター）の開発	4 3
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 7
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	5 3
高知大学	
佐藤 隆幸	
神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法の開発	6 5
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	7 4
電極・通電法の設計に関する研究	
東京大学大学院	
久田 俊明	

高効率で低侵襲の心室細動・頻拍停止技術の開発 名古屋大学 児玉 逸雄	94
不整脈の検出アルゴリズムの開発 東北大学情報シナジーセンター 吉澤 誠	105
呼吸同期迷走神経刺激による循環制御の研究 富山大学 井上 博	118
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 テルモ株式会社研究開発センター 三澤 裕	124
植え込み機器制御の為に超小型省電力電子回路の開発 オリンパス株式会社 研究開発統括室 高山 修一	134
ICD 通信システムの開発 松下電器株式会社 ヘルスケア社 江本 文昭	149
システムLSIの開発 株式会社日立超LSIシステムズ 保谷 和男	160
3. 刊行物一覧	165
4. 論文別刷り	172

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、昨年度にブレッドボード上に試作した回路に基づいて ICD の植込み型試作機を作成し、イヌに植込み手術を行い、急性期および慢性期に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高速検出をワンチップ・マイコンで実現し、②心臓除細動シミュレータを用いて効率的な電極配置を設計し、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る心拍出量推定方法の検討と電極試作を行った。3)致死性不整脈の予防的治療法の開発のため、①迷走神経刺激による心不全・不整脈治療効果について大動物での検証を開始し、②経静脈的迷走神経刺激法の開発、③アセチルコリンによる心筋に対する電気的安定化作用と細胞保護作用の検討、④呼吸同期迷走神経刺激法の検討、を行った。この結果、最終年度の試作機において、最新の心室同期治療機能付き ICD（CRT-D）の機能に加え、1)新しい診断アルゴリズムによる不整脈の高速診断機能、除細動電極・除細動波形の最適化による低エネルギー除細動機能、2)心不全および不整脈の遠隔モニタ機能、3)迷走神経刺激による不整脈予防機能、を搭載できる見込みを得ることができた。

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
宍戸 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
井上 博
富山大学医学部第二内科 教授
三澤 裕
テルモ株式会社研究開発センター次席研究員
高山 修一
オリンパス株式会社研究開発センター 室長
江本 文昭
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 チームリーダー
保谷 和男
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 本部長付

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。さらに、新規付加機能を組み込み、植込み型突然死防止装置の試作機を作成する。

本年度は、製品化を目指した取り組みとして、昨年度にブレッドボード上に作成した試作機をもとに、植え込み可能なサイズの ICD 本体の試作機およびプログラムの開発を行い、基本機能を確認することを目標に研究を行った。

A-2. 新しい機能の開発

外国企業がすでに市場を席卷している治療機器の分野に国内企業が参入していくために、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、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、多く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 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

動物の心室内に植込んだ ICD リードから収集した心内心電図の解析を行い、不整脈検出アルゴリズムの見直しを行った。また、市販製品の仕様・機能・性能の調査を昨年度に引き続いて行った。これらを基に、企業研究者と大学・国研の研究者が共同で『植込み型試作機の仕様書（ハードウェア及びアルゴリズムソフト）』を作成し、試作機の開発（ICD 本体、プログラム）を行った。ICD 本体の開発においては、3つのブロック（アナログ部・デジタル部・ドライバ部）に分けて開発した。動物への植込みを可能とするために、プラスチック樹脂製の一次試作機用パッケージを試作した。また、心室リード、神経刺激電極リードおよび心房リードの一次試作を行った。特に心室リードは、加速的試験での耐久性評価を実施した。試作機の評価においては、試作した ICD 装置および心室リードを動物（イヌ）に植え込み、植え込み翌日および1週間後、1ヵ月後に心室細動を誘発し、診断・治療の基本機能を確認した。

また、将来、臨床への導入を円滑に行うために、本邦において ICD の植え込み件数の多い Brugada 症候群について調査を行った。Brugada 症候群の診断・治療と、ICD 植込みに関して記述した論文を検索すると共に、Brugada 症候群に関する循環器病委託研究 13 指-1、および 16 公-3 の成績に基づいて、現時点で最も妥当と思われる適応基準を検討した。

B-2. 新しい機能の開発

B-2-1. ICD 機能の高性能化

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、昨年度提案した自己組織化マップ（SOM）を用いた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検出アルゴリズムを、入力ベクトルの種類と次元、SOM に基づくラベリング手法、パターンマッチング手法などについて改良を施した。次に、計算量の低減化

や電力消費抑制の工夫を行うことによって改良アルゴリズムをシングルチップ・マイコンに実装化した。

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、まず、静電場解析により右室（RV）電極を固定し前面胸部電極および背面電極の最適部位を網羅的に探索した。除細動効果の評価には、5V/cm の電位勾配を 95%以上の心表面で実現するための仕事（w）を除細動閾値として採用した。また、RV 電極と上大静脈（SVC）電極との組み合わせ、RV 電極と SVC 電極+前面電極、RV 電極と前面電極+補助電極の場合についても最適化を行った。さらに、血管・心腔内に電極 lead を配置しないで、皮下にのみ電極を配置する non-lead 電極の可能性について検討した。次に、心臓を包囲する電極を配置し、これを削り取っていく方式で心外膜電極の形状の最適化を行った。除細動解析による本シミュレータの妥当性の検討を行うため、VF 中の心内心電図の臨床データと数値解析データを比較した。シミュレータを実心臓により近づけるために、心筋 sheet 構造（cleavage plane）のモデル化、プルキンエ線維細胞モデルを用いた刺激伝道系のモデル化を行った。

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、本年度の研究では心筋局所的冷却による心室スパイラル・リエントリの制御の可能性について動物実験で検討するとともに、オーバードライブペーシング法（リエントリ性不整脈の興奮周期よりも短い周期でのペーシング）によるスパイラル・リエントリの制御についてコンピュータ・シミュレーションによる理論的検討を行った。動物実験では、ウサギ摘出灌流心臓の心室筋二次元標本を作成し、高速度デジタルビデオカメラを用いた心筋活動電位光学マッピングシステムにより、心表面興奮伝播と活

動電位を解析した。光シグナルデータから、活動電位波形を再構成するとともに、興奮前面の等時線マップ、スパイラル興奮波の位相マップを作成して位相特異点（スパイラル・リエントリの旋回中心に相当する）を検出し、その時空間における移動軌跡を描出し、興奮波ダイナミクスを解析した。冷却領域の活動電位波形や興奮伝播の変化を観察するため、透明アクリル板を用いた冷水灌流式の心筋冷却装置を作成した。この装置を用いて左心室前面の円形領域（直径約10mm）の心筋に可逆的な軽度の（心筋温度を5-7℃低下させる）冷却を加え、スパイラル・リエントリのダイナミクスがどのように変化するかを観察した。コンピュータ・シミュレーションによる検討では、FitzHugh-Nagumo(FHN)モデルによる2次元シートモデル上にリエントリ性不整脈を発生させ、オーバードライブペースングにより不整脈を停止させる際にペースング箇所を増やすことによって停止までの時間を短縮できるかどうかを検討した。また、3次元モデルを用いて、積層数、非等方性（心内/外膜側での繊維方向の違い）、素子間の結合強度がオーバードライブペースング法による除細動所要時間に及ぼす影響を検討した。

B-2-2. 病態モニター機能の開発

患者体内に植込まれたICDと病院内管理装置間で遠隔データ通信を行えるICD通信システムの実用化に向け、体内からの通信に適した通信方式、特にアンテナの最適方式の基礎研究を行った。アンテナの検討には、電磁界シミュレータを用いた検討結果と『体内植込み型医療用データ伝送システムの技術的条件』に示される液体ファントムを用いた実測結果の比較を行った。

心機能を連続的にモニターするために、右心室コンダクタンス法により心拍出量を推定する手法を検討した。イヌを用いた動物実験で、コンダクタンス励起および測定電極を右心

室・右心房・冠状静脈洞・左心室外膜・ICDジェネレーターに様々に配置し、コンダクタンス信号と肺動脈流量計により実測された心拍出量が最も強く相関する電極配置を検討した。また、コンダクタンス信号を心拍出量などの容積信号に変換するために必要な血液電気抵抗率をカテーテル上に留置した電極で測定する方法を検討した。

B-2-3. 神経刺激および心室ペース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、重症心不全ラットに対して、慢性期に迷走神経を刺激することにより、その生存率が劇的に向上することを明らかにした。大動物においても迷走神経刺激が有効であるかを検討するため、イヌを用いた心筋梗塞後心不全モデルにおいて、迷走神経を長期にわたり刺激することを試みた。特に、本年度は、①安定したイヌ陳旧性心筋梗塞モデルの作成とその慢性期心機能評価、②イヌにおける長期迷走神経刺激システムの開発を行った。

これまでの研究では、迷走神経刺激は頸部迷走神経の電気刺激によって行ってきたが、頸部迷走神経刺激には頸部迷走神経への電極の外科的植込みが必要であり、臨床応用には大きな困難がある。現在のICDでは、前胸部への本体植え込みと鎖骨下静脈などの静脈からの経静脈的電極リード植込みが行われている。このため、迷走神経刺激も経静脈的に行うことができれば、臨床応用が容易になると考えられる。経静脈的迷走神経刺激法を確立するために、最適刺激部位、迷走神経刺激による活動電位持続時間の変化および経静脈的迷走神経刺激による急性虚血時の不整脈抑制効果を検討した。

迷走神経刺激による心筋梗塞後心不全ラット生存率の改善効果および不全心リモデリング抑制効果のメカニズムを明らかにするために、ラット初代培養心筋細胞を用いてアセチルコリン(Ach)の効果を、1)ギャップ結合機能（色素移動や活動電位からみた機能評

価)、NO 産生能 (NO インジケーターによる NO の可視化)、各種細胞生存シグナルの活性化 (リン酸化の経時的変化) への影響、2) サイトカインの一つである TNF- α とその受容体 R2 の遺伝子変化への影響、3) 低酸素環境への適応に必須な HIF-1 α の蛋白発現、VEGF 産生能、血管新生促進機能への影響について着目し、時間経過の異なる指標で検討した。また、迷走神経の伝達物質であるアセチルコリンの分解を塩酸ドネペジル (アセチルコリンエステラーゼ阻害薬) によって阻害することで、冠動脈閉塞による心不全ラットの心臓リモデリングが抑制されるかどうかを検討した。

心不全の病態生理には中枢性二酸化炭素化学反射感受性の亢進が深く関わっており、交感神経系の賦活や心不全患者の息切れの原因ともなっている。呼吸同期迷走神経刺激の治療効果を評価するため、二酸化炭素化学感受性の異常亢進が是正されるかどうか検討した。心筋梗塞ラットの腹部大動脈に挿入したテレメーターから得られる血圧波形より呼吸時相を判別し、全呼吸相に一致させて7日間の迷走神経刺激を行った。迷走神経刺激前後での中枢性二酸化炭素化学反射感受性および血中 BNP (B-Type ナトリウム利尿ペプチド)濃度を測定した。中枢性二酸化炭素化学反射感受性の評価として覚醒無拘束状態のラットに、1時間毎に 13%CO₂ を負荷し 24~48 時間連続的に血圧・心拍応答を測定した。心拍・血圧反応からスペクトル解析により交感神経機能成分および迷走神経機能成分を抽出し、二酸化炭素化学反射の日内変動を評価した。

(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

員会で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

本年度試作機の容積は約 500ml であり、昨年開発した試作機 5.4L と比較すると約 1/10 以下の小型化を実現し、イヌへの植込みが可能となった。機能的には昨年同様のシングル・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。アナログ部では、除細動高電圧パルス用保護回路の見直しを行うとともに、INST 回路の追加、小型化、低消費電力化設計を進めた。デジタル部では、ICD の診断/治療アルゴリズムの実現に 1 チップマイコンを使用し、制御した。ドライバ部では、Max30 ジュール放電可能な高電圧発生回路を小型部品を使用し実現した。プログラムの開発では、実験時の操作性を重視して昨年度よりも機能向上を図った。プログラマと ICD 本体との間の通信には、Bluetooth を用いた。除細動電極リードについては、耐久性と先行特許回避に加え動物実験用に電極やリード長を考慮して試作した。加速耐久試験の結果から、試作電極リードは、市販品と同等の耐久性を持つことが示された。神経刺激電極リードは 6 ヶ月間の植込みを行ったが、機能的異常は見られなかった。長期の植込み性能確認のため、今後成績をフォローアップする予定である。心房リードでは、製造上の課題を明確にした。

試作した ICD 本体およびリードを動物 (イヌ) に植え込み、機能評価を行った。植込み直後には麻酔下において、植込み翌日および 1 週間後には覚醒下において、心室リードを用いた心室細動の誘発を行い、ICD 装置の自

動診断機能で心室細動を認識してショック治療を行い心室細動を治療することに成功した。しかしながら、植込み1ヵ月後では、プラスチック樹脂製のパッケージ内に体液が浸潤して回路のショートが生じたため、除細動を行うことができなかった。

臨床での ICD の使用動向調査の結果、Brugada 症候群では VF/心蘇生既往のある群では予後が不良なため、ICD 植込みが必須と考えられた。一方、日本人の無症候・失神群は欧米人に比べて予後が良好であるため、無症候で突然死の家族歴がない例、無症候で saddleback 型 ST 上昇だけが認められる例と、失神があり、かつ EPS で VF が誘発されない例では ICD 植込みが不要と考えられた。しかしながら、電気生理学検査 (EPS) で VF が誘発される失神群と、無症候群のうち、自然の Type1 型 ST 上昇があり、かつ突然死の家族歴のある例には ICD 植込みが必要と考えられた。

C-2. 新しい機能の開発

C-2-1. ICD 機能の高性能化

開胸下成犬の右心室内心電図信号と右心室容積信号を計測し、これらに基づく入力ベクトルを用いて SOM を学習させた結果、入力ベクトルの種類と次元、SOM に基づくラベリング手法、パターンマッチング手法に関する改良が有効であることが確かめられた。また、マイコンに実装化した検出アルゴリズムがリアルタイムに動作することを確認した。検出アルゴリズムによる VF/VT の診断精度は、既学習データについては、感度 80%/98%、特異度 98%/95% であった。

コンピュータ・シミュレーションによって、RV⇔Can 電極間の通電では、従来型電極位置がほぼ最適であることが明らかとなった。また、RV⇔SVC 電極間の通電より RV⇔SVC+Can 電極間の通電の方が良好な除細動閾値を示した。背面電極については、前面胸部電極と組み合わせて RV 電極との間で通電

すると効果的であった。Non-lead 電極に関する検討では、除細動閾値が高く、効果的な電極配置に関する明確な傾向もなかった。心外膜電極については、RV 内に一方の電極を配置した場合においても心外膜完全包囲が最適ではなかった。心外膜電極を心尖部より削っていき、左室自由壁側電極⇔RV 電極間の通電において最適化な形状を求めることが出来た。VF 中の心電図については LR91 モデルの調節で臨床電気生理学的検査中に記録された心内心電図および体表面心電図の時刻歴を再現することができた。シミュレータ上に VF を誘発して RV-Can 通電における除細動を実施した結果、cleavage plane を導入したモデルの方が cleavage plane の無いモデルに比べて低い除細動閾値を示し、臨床的に知られている除細動閾値に近い値が得られた。プルキンエ細胞の 1 次元ネットワークによる刺激伝導系のモデル化を完成したが、心筋細胞との接続方法については伝導遅延現象の再現が十分にできず、改善の余地が残った。

光学的活動電位マッピングによって、冷却を加えない心臓に誘発したスパイラル・リエントリは短い機能的ブロックラインの周囲を旋回し、旋回経路や周期はほぼ一定で安定した旋回運動が持続するが、心筋の一部に軽度冷却を加えた状態で誘発したスパイラル・リエントリでは、旋回経路や周期が一拍毎に不規則に変化し、リエントリが短時間で停止することが観察された。持続性のスパイラル・リエントリを誘発した後で局所冷却を加えた場合にも、リエントリの停止が高率に認められた。その興奮伝播ダイナミクスの解析では、スパイラル・リエントリの旋回中心が冷却領域の辺縁に沿って不規則にさまよい運動 (meandering) を繰り返した後、冷却領域から離れて移動し、弁輪部の解剖学的障壁と衝突してリエントリが停止する様子が観察された。局所冷却中に直流通電を加えると、位相特異点が新たに形成され、それがスパイラル・リエントリの旋回中心と相互作用し、そ

の結果、スパイラル・リエントリの旋回中心の位置が大きく移動してリエントリの停止が促された。これらの結果から、心筋局所冷却は定在化したスパイラル・リエントリを心筋の不連続構造から遊離させる (unpinning) ことによって、その停止を促すことが示唆された。

オーバードライブペースングによるスパイラル・リエントリの制御は、スパイラル・リエントリの中心付近でペースングを行うことにより停止までの時間を短縮することが可能であった。複数点からのペースングは、停止までの時間を大幅に短縮する場合がある一方で、停止までの時間が延長する場合もあった。3次元モデルによる検討では、心筋の厚みが増加するほど停止までに要する時間は増加した。また、線維方向のねじれおよび伝導係数の増大は、スパイラル・リエントリの停止までに要する時間を短縮した。

C-2-2. 病態モニター機能の開発

遠隔病態モニタのための通信方式の検討においては、『体内植込み型医療用データ伝送システムの技術的条件』を満足し、かつ伝送速度の要求仕様を満足する MSK, TDD 方式を提案し、試作無線モジュールを試作した。また、液体ファントムを用いた検討によって、ICD 通信用のアンテナとしてのループアンテナの優位性を再確認し、金属筐体を利用することでアンテナ性能が向上することを確認した。

コンダクタンス法による心拍出量の推定に関しては、励起電極として右心室心尖部と右心房内に電極を配置し、測定電極として右心室内に3電極ないし4電極配置し2セグメントないし3セグメントのコンダクタンス信号を測定した場合に心拍出量と最も良好な相関が得られることを見出した。また、血液電気抵抗率を計測するために、励起電極間距離1.2mm、測定電極間隔0.4mmの微小電極を搭載したカテーテルを試作した。試作カテーテルによって体内で計測した血液電気抵抗率

は体外のキューベットにより実測された電気抵抗率とよく一致した。カテーテルで計測した血液電気抵抗率と右室コンダクタンス信号から心拍出量の推定を行うと、心拍出量を良好に推定できる個体と推定が不良な個体が存在し、推定精度には個体差があった。

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

プラチナコイルを用いて左前下行枝を塞栓することによって安定して心筋梗塞モデルを作成することが可能であった。心エコー図上、心尖部領域を中心として無収縮領域を認め、心筋梗塞が作成できたことが確認できた。左室拡張末期径 (LVDD) は増加傾向にあり、左室短縮率 (FS) や前壁の収縮期壁厚増加率 (WT) は低下し、ドプラー法による拡張期左室流入血流の E/A 比の低下または偽正常化の心不全の所見が認められた。左室拡張末期圧は、 $8.1 \pm 3.3 \text{ mmHg}$ から $16.5 \pm 3.2 \text{ mmHg}$ に増加した。17例に迷走神経刺激システムを植込んだ。植込み直後には、1-2 V、5-10 Hz の刺激によって10%以上のRR間隔延長が可能であった。17例中9例は、術後早期(2週間から1ヶ月以内)に電極リードの断線もしくは刺激装置植込み部の感染により刺激を継続することができなくなり、刺激装置を除去した。感染、断線の無いものでは長期に迷走神経刺激を行うことが可能であった。

上大静脈内からの迷走神経刺激では、最適刺激部位は第1肋間から第3肋間に分布し、最適刺激部位の決定は30分以内に可能であった。経静脈的迷走神経刺激によって心筋单相性活動電位持続時間 (MAPD₉₀) は有意な変化を示さなかった。冠動脈結紮後のPVCおよびVTの発生頻度は、経静脈的迷走神経刺激により減少した。心房ペースングにより心拍数を固定した群では、経静脈的迷走神経刺激によるPVCおよびVT抑制効果が消失した。経静脈的迷走神経刺激によって、冠動脈結紮後のVFの発生頻度は33%から0%に抑制された。心房ペースングにより心拍数を固定す

ると、経静脈的迷走神経刺激によるVF抑制効果は消失した。

AChは、急性期にはコネクシンを介してギャップ結合機能を制御し細胞間相互作用を維持した。一方でAChはNO産生およびAkt生存シグナル活性化を亢進させ細胞保護作用を示した。AChはTNF- α を産生させR2受容体を制御し、これも細胞保護作用に関与した。さらに非急性期にはHIF-1 α が誘導されVEGF産生を促進し血管新生を誘導した。以上のようにAChには電気的安定性と細胞保護作用の両者の作用が認められた。

塩酸ドネペジル投与6週間後、体重当たりの心拍出量は治療群で有意に増加し、心不全の程度に応じて上昇するRAP及びLVEDPは治療群で有意に低下した。左室機能の簡便な指標であるdP/dtmaxも有意に増加した。心不全の重症度の指標である血中BNPは有意に低下した。左冠動脈閉塞によって生じた心筋梗塞は左室周長の45~55%であり、塩酸ドネペジル投与群と非治療群で心筋梗塞のサイズに有意差はなかった。体重当たり心室重量は塩酸ドネペジル投与群で有意に小さかった。

心筋梗塞ラットにおいて交感神経機能成分(拡張期血圧の低周波成分)が、覚醒早期に亢進しており、二酸化炭素に対するゲインが入眠期に対し、覚醒早期に有意に増大していた。7日間の呼吸同期迷走神経刺激により早朝覚醒時の低周波成分が低下し、中枢性二酸化炭素化学感受性の亢進が改善することがわかった。さらに迷走神経刺激により血中BNP濃度が低下したことから、迷走神経刺激が心筋梗塞による心不全患者の治療に有効である可能性が示唆された。

D. 考察

D-1. 国産植込み型治療機器の開発基盤の確立

今年度開発したICD試作機において、期初の計画通りにICD装置を動物(イヌ)に植え

込み、麻酔下及び覚醒下において、心室細動の自動診断および治療に成功した。これによりICD本体及びプログラムの基本動作確認が出来た。また、パッケージ試作技術、システム化技術の問題点も明らかになり、次年度以降のステップである機能の向上を図りつつ、小型化、低消費電力回路の開発につなげて行く目処をつけることが出来た。

来年度は、下記を目標に研究開発を進めて行く予定である。

- (1)機能や回路・部品の見直しを図り、ベアチップ実装によるプリント基板の大幅な小型化を実現
- (2)動作モード(機能)の追加
- (3)低消費電力化の継続検討
- (4)各研究機関で開発された差別化技術の搭載
- (5)金属ケース化による生体適合性、耐久性向上

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、SOMによる検出アルゴリズムの改良とそのシングルチップ・マイコンへの実装化を完了した。マイコンによる実時間診断の精度を動物実験で確認し、心内心電図信号と心室容積信号に基づくSOMを用いた本方法が超ICDに使用可能であることが検証できた。心室容積の正確なキャリブレーションとICD植込み手術中のSOMの学習を前提とすれば、本方法は十分実用的であると考えられた。

最適な電極の配置と通電法の設計に関しては、まず、静電場解析を用いて従来型ICDの電極配置の有効性を検討し、次に、前面胸部電極、背面電極、SVC電極の最適化を行った。この結果、臨床的に知られている現象を再現するとともに、現在用いられている電極配置が適切であることを理論的に明らかにした。さらに、心臓を包囲する心外膜電極につ

いての検討を行い、最適な電極位置、面積についての新しい知見を得た。また、VFを誘発してICDを作動させた場合の動的シミュレーションによって、cleavageの不連続性が除細動において重要な役割を果たすことを明らかにした。刺激伝道系のモデル化に関しては、プルキンエ線維細胞モデルを用いてプロトタイプモデルを完成させた。

新しい機序による超低エネルギー除細動法に関しては、心室筋の一部に可逆的な軽度の冷却を加えると、心室スパイラル・リエントリを高率に停止できることが動物実験で明らかになった。このような心筋局所冷却を低エネルギー通電と組み合わせることにより、心室細動や頻拍に対する低侵襲で高効率の新しい治療技術を開発できる可能性があると考えられた。コンピュータ・シミュレーションによる検討によって、オーバードライブ・ペーシング法によるスパイラル・リエントリの停止は、a) 刺激部位と巡回波の渦の中心との位置関係、b) 刺激領域の多点化、c) 媒質の厚さ、d) 心筋線維方向のねじれ、e) 細胞間の電気的伝導度によって影響を受けることが明らかとなった。

D-2-2. 病態モニター機能の開発

『体内植込み型医療用データ伝送システムの技術的条件』を具体精査し、方式を決定することが出来た。体内植込み用アンテナにおけるループアンテナの優位性を確認し、ICD通信用アンテナの設計方針が決定した。今後、製品レベルの実装状態を考慮した通信方式の詳細実用化研究とアンテナの小型化への検証が課題である。

右心室内カテーテルから得られるコンダクタンス信号を用いて心拍出量が推定可能なことが示唆され、心拍出量の相対的变化は十分にモニタしようと考えられた。しかしながら推定精度（絶対値・相対的变化量いづれも）には個体差があり、推定法として個体ごとの補償法の確立が検討課題と考えられた。

D-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

よりヒトに近い心筋梗塞による心不全モデルを作成するために、イヌ心筋梗塞後心不全モデルの作成を試みた。脳動脈瘤塞栓用プラチナコイルを用いることにより低侵襲的にかつ選択的に心筋梗塞領域を作成することが可能であったが、本モデルでは主に拡張機能不全を主体とする心機能の低下が認められ、収縮機能不全が発症している動物は少なかった。また、梗塞巣の大きさにばらつきもあり、今後安定したモデルを作成するために、更に工夫を加える必要があると考えられた。迷走神経刺激システムでは、感染およびリード断線が長期刺激を困難にしていた。今後、断線に強いリード電極構造および植込み手法の開発が必要である。刺激可能であった動物では、1-2V、5Hz程度の刺激で十分な心拍数低下効果が得られた。1分間に10秒の間欠刺激を行う場合には、年間消費電気量は7mA時であり、電池寿命の観点からは全く問題にならないと考えられた。

電極リードを用いて経静脈的に迷走神経刺激を刺激することが可能であった。経静脈的迷走神経刺激が直接的に心筋の活動電位持続時間に及ぼす影響は少ないと考えられた。経静脈的迷走神経刺激は、心拍数の抑制によって、心筋梗塞急性期の致死的不整脈の発生を抑制した。経静脈的迷走神経刺激のための電極リードは、ペーシングおよび除細動リードの植え込みと同様の手技によって植え込みが可能であり、植え込み型突然死防止装置における迷走神経刺激法への応用が期待された。

AChの心筋に対する作用として、電気的安定性と細胞保護作用の両者が認められた。しかしこれらは互いに関係し、電気的安定性をサポートする機序として細胞保護作用を担うシグナルに始まり最終的に血管新生作用を発揮するという新たな作用が存在することが明らかとなった。

迷走神経刺激による上流治療が心筋梗塞後の生存率を改善させることが明らかとなっ

てきたが、迷走神経は求心路と遠心路を含むために迷走神経の求心路作用と遠心路作用のどちらが治療メカニズムであるのか明確な結論は得られていない。アセチルコリンエステラーゼ阻害による迷走神経遠心路の作用増強によって、心臓リモデリングが抑制され、心筋梗塞後の心機能が改善したことから、少なくとも迷走神経遠心路の作用だけでも心不全の治療効果があることが判明した。

呼吸同期迷走神経刺激は、呼吸という生体信号に同期させ神経刺激を行うため、より生理的な刺激法と思われる。さらに本法を臨床応用することによって、ヒトにおいて呼吸を自由意思によりコントロールし、直接自律神経系を制御し、突然死を予防できる新しい非薬物療法となりうる可能性があると考えられた。

E. 結論

E-1. 国産植込み型治療機器の開発基盤の確立

植込み型試作機の開発を通して、植込み型治療機器の基盤技術が確立された。

E-2. 新しい機能の開発

①ICD 機能の高性能化：SOM を用いた不整脈高速診断の機器への実装に目処をつけた。除細動エネルギーを低減できる可能性のある電極配置の探索を終えた。心筋冷却により除細動エネルギーを低減できる可能性を得た。

②病態モニター機能の開発：ICD との経皮通信に必要な基盤が整い、心室電極リードを用いた心機能モニタの技術がほぼ確立した。

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：大動物に

おいて迷走神経刺激による治療効果の検証を開始した。抗不整脈作用・細胞保護作用の機序について新たな知見を得た。呼吸同期迷走神経刺激の有効性を示した。

この結果、最終年度の試作機においては、最新の心室同期治療機能付き ICD (CRT-D) の機能に加え、①新しい診断アルゴリズムによる不整脈の高速診断機能、除細動電極・除細動波形の最適化による低エネルギー除細動機能、②心不全および不整脈の遠隔モニタ機能、③迷走神経刺激による不整脈予防機能、を搭載することとした。プロジェクト当初に搭載を予定した機能のうち「新しい原理による超低エネルギー除細動機能」以外の機能については全て最終試作機に搭載できる見込みを得ることができた。

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
植込み型突然死予防装置の全体設計

分担研究者 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：

植込み型除細動器（ICD）の高い有効性は最近の大規模臨床試験で明らかとなっている。しかしながら、従来の ICD には、①致死性不整脈の予防機能がない、②心室細動発生時の失神を逃れることができず、自動車の運転ができない、③イベントや心機能などの患者の病態を遠隔モニタする機能がない、といった限界があった。本プロジェクトでは、従来の ICD の限界を克服する「植込み型突然死防止装置」の開発を行っている。本研究では、これまでの研究成果および製造技術水準から、本プロジェクトにおける最終試作機の仕様を決定した。最終の試作機では①頸部迷走神経刺激による致死性不整脈予防機能を搭載する。②心内心電図と心室容積波形による不整脈診高速断機能および特殊電極配置による省エネルギー機能を搭載する。③心電図（不整脈）およびコンダクタンス法を利用した心機能・肺水腫に関する遠隔モニタ機能を搭載する。

A. 研究目的

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

本プロジェクトでは、これまでに、従来の ICD を凌駕する突然死防止効果がある植込み

型機器を開発するため、従来の ICD の限界を克服する新しい付加機能についての基礎的研究、ICD 製作技術の確立および従来型 ICD の試作を行ってきた。本研究では、これまでの研究成果に基づいて、本プロジェクト最終年度での試作機に搭載する機能を決定した。

B. 研究方法

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

これまでに、これらの限界を超えるため、①自律神経刺激により心不全の進展および不整脈の発生を抑制する方法、②除細動電極配置および通電波形の最適化により除細動エネルギーを低減する方法、心室容積波形を利用

することによって不整脈の診断時間を短縮する方法、新しい機序に基づく超低エネルギー除細動法、③電極リードを利用した心拍出量計測法、胸郭インピーダンスによる肺うっ血の評価法、について検討を行ってきた。また、ICDの製作に必要となる基礎技術を検討し、試作機を試作した。

本年度の研究では、現在の技術水準および基礎研究成果を考慮して、最終年度に試作を行う試作機に搭載する機能について検討した。

C. 研究結果

C-1. 致死性不整脈の発生を予防する機能

重篤な心疾患における病態の進行や致死性不整脈発生に循環器系の神経性調節の破綻が深く関わっていることが知られている。これまでの研究によって、植込み型神経刺激装置を用いた迷走神経刺激によりラット心筋梗塞急性期に発生する心室細動による死亡率が劇的に低下し、心筋梗塞慢性期の迷走神経刺激によって心臓リモデリングが抑制され生存率が劇的に改善することが明らかとなっている(図1)。

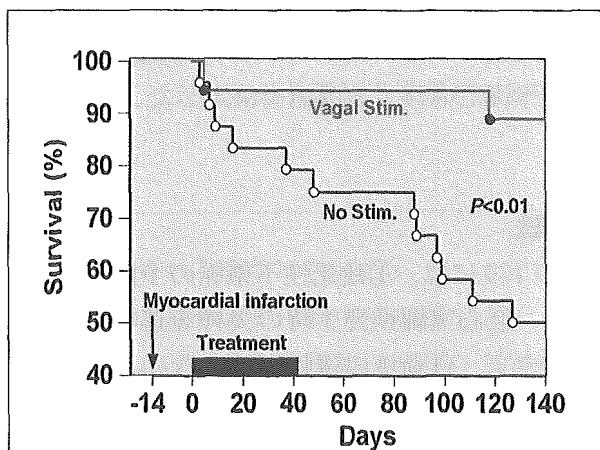


図1 迷走神経刺激による心筋梗塞慢性期生存率の改善

また、心筋梗塞慢性期において迷走神経刺激が心室性不整脈の発生を抑制することを確認している(図2)。

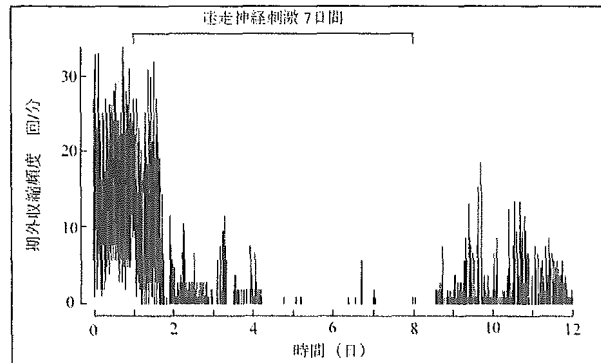


図2 心筋梗塞慢性期における迷走神経刺激による心室性不整脈の抑制

さらに、基礎研究により、迷走神経刺激により放出されるアセチルコリンが心筋虚血時に細胞間のギャップ結合の分解を抑制して電気的安定性を維持し、Akt生存シグナル活性化を亢進させることによって細胞保護的に働くことを明らかにしてきた。

一方、頸部迷走神経刺激のための電極(図3)を開発し、イヌを対象として長期植込み試験を行った。6ヶ月以上の植込み後も神経刺激は安定して可能であり、刺激による神経障害は発生しなかった。また、迷走神経刺激に必要な消費電気量は5-10mA時/年であり、ペースメーカーの50%ペースング時に必要な消費電気量(20mA時/年)より少なく、植込み型機器への搭載は十分可能と考えられた。頸部迷走神経以外の迷走神経刺激法として経静脈的迷走神経刺激が可能なことを示したが、経静脈的迷走神経刺激については慢性刺激実験での効果を確認するに至らなかった。

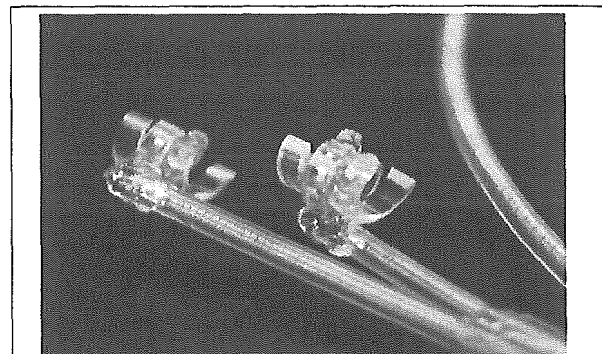


図3 迷走神経刺激用のヘリカル電極

これらの結果より、頸部迷走神経の慢性刺激による致死性不整脈及び心臓リモデリング

予防効果は臨床においても十分に期待ができ、試作機への搭載も実現可能であることから、最終年度試作機には頸部迷走神経刺激機能を搭載することとした。

C-2. 心室細動発生時の失神を防ぎ、自動車の運転を可能にする機能

従来の 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し、不整脈に伴う失神を防ぐことはできない。不整脈の診断時間を短縮し、低エネルギー通電によって致死性不整脈を停止することが可能となれば、患者が失神を起こす前に治療を終えることが可能となる。

これまでに、自己組織化マップ (SOM) を用いて心内心電図と心室容積波形から致死性不整脈を高速に検出するアルゴリズムを開発した (図 4)。シングルチップ・マイコンに搭載して動物実験によりその有効性を評価し、VF/VT の診断精度が感度 80%/98% 程度、特異度 98%/95% 程度ときわめて高いことを確認した。これにより、致死性不整脈の診断時間を約 1/2 に短縮できる見込みを得た。

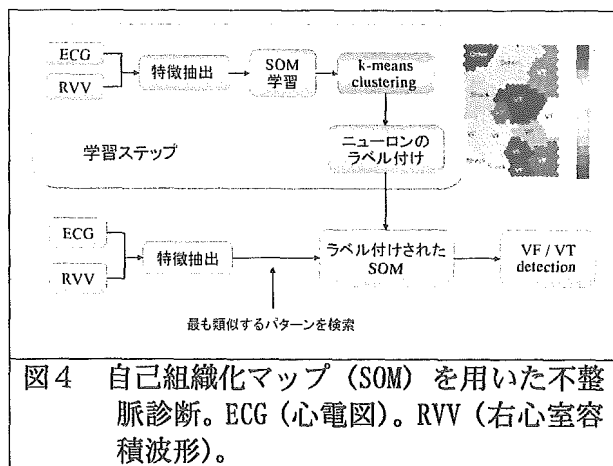


図 4 自己組織化マップ (SOM) を用いた不整脈診断。ECG (心電図)。RVV (右心室容積波形)。

除細動に必要なエネルギーを低減するために、コンピュータ・シミュレーションにより電極や通電波形の最適化を行ってきた (図 5)。この結果、電極配置を最適化することによって除細動に必要なエネルギーを約 1/4 に低減できる可能性が示唆された。今後、動物実験により効果を確認した後、実機への搭載

が期待できる。

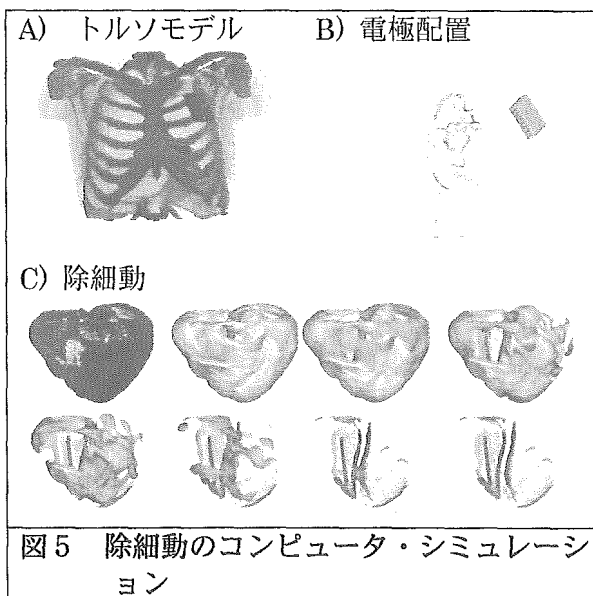


図 5 除細動のコンピュータ・シミュレーション

致死性不整脈の興奮波をペースングに必要なエネルギー程度の超低エネルギー通電によってコントロールすることが出来れば充電を待たずに不整脈の治療を開始し、停止することが可能となる。これまでに、超低エネルギー除細動を目指して、心筋冷却や反復低エネルギー通電、オーバードライブ・ペースングによる除細動について検討を行ってきた。各方法により超低エネルギー除細動の可能性が示唆されたが、実際の臨床応用を行うには解決すべき課題 (冷却装置、多点ペースング電極、効果の限界など) が多いことも明らかとなった。

これらの結果より、最終年度試作機には心内心電図と心室容積波形による不整脈診断高速断機能および特殊電極配置による省エネルギー機能を搭載することとした。超低エネルギー除細動法に関しては、本プロジェクトの試作機には搭載せず、次世代除細動器を目指して基礎研究を継続する。

C-3. イベントや心機能などの患者の病態を遠隔モニタする機能

現在の ICD には不整脈イベントを記録する機能はあるが、不整脈イベントを遠隔地からモニタする機能は十分に発達していない。また、現在の 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が、これらの患者に対して心機能についても遠隔モニタを行うことが出来れば、きめの細かい患者管理が可能になる。

これまでに、右心室コンダクタンス法から心機能を胸郭コンダクタンスから肺水腫重症度を推定する方法を開発し（図6）、臨床応用可能な精度を持つことを確認している。しかしながら、コンダクタンス法による心機能計測を連続的に行うには励起電流として263mA時/年の電気量を必要とするため、電池寿命の観点から大きな限界があることも明らかとなった。

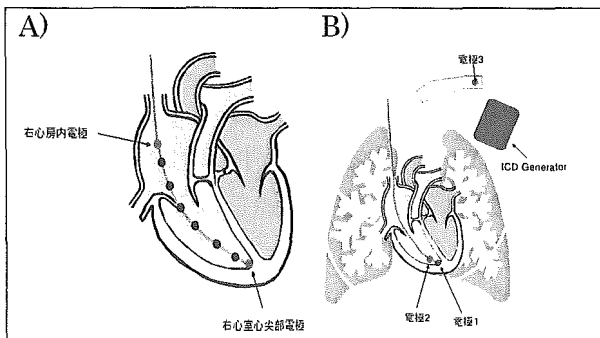


図6 右心室コンダクタンスの計測 (A)。胸郭コンダクタンスの計測 (B)。

また、遠隔モニタに必要な体内植込み型機器用の通信モジュールの開発・試作を行い（図7）、皮下植込み時においても十分な通信能力を持つことを確認している。

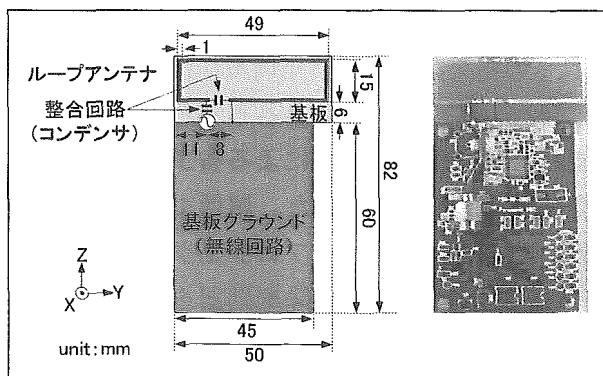


図7 植込み型通信モジュール

これらの結果から、最終年度試作機では心電図（不整脈）および心機能・肺水腫に関する遠隔モニタ機能を搭載するが、心機能・肺水腫に関するモニタは連続的に行わず間歇的に行うこととした。今後、心機能・肺水腫

に関するモニタを行う最適なタイミングについて検討を行う。

D. 考察

植込み型除細動器は既に確立された治療機器として多くの製品が市販されている。しかしながら、従来の機器には、①致死性不整脈の予防機能がない、②心室細動発生時の失神を逃れることができず、自動車の運転ができない、③イベントや心機能などの患者の病態を遠隔モニタする機能がないという限界があった。本プロジェクトの初年度には、これらの限界を克服するために、①自律神経刺激による不整脈予防機能、②新しい診断アルゴリズムによる不整脈の高速診断機能、除細動電極・除細動波形の最適化による低エネルギー除細動機能、新しい原理による超低エネルギー除細動機能、③心不全および不整脈の遠隔モニタ機能、を開発する機器に搭載することを計画した。これまでの研究により、搭載を予定した機能のうち「新しい原理による超低エネルギー除細動機能」以外の機能については全て最終試作機に搭載できる見込みを得ることができた。最終試作機では「新しい原理による超低エネルギー除細動機能」を持たないとしても前述の3つの従来型ICDの限界を克服しており、これまでのICDの性能を大きく凌駕したものと考えられる。

また、近年のICD市場では、心不全患者に対する植え込みの増大を反映して、心室再同期療法（CRT）機能を持つ機器の植え込みが急速に増加している（表1）。植込み型突然死防止装置のターゲットも心不全患者であることから、CRT機能を備えることは不可欠と考えられる。プロジェクト開始時の予定通り、今後2年間で既存のCRT機能を実現する技術を確認し、最終試作機にはCRT機能を搭載する予定である。

年度	2003年度	2004年度	2005年度
CRT	18,572	10,147	6,454
ICD	90,289	102,605	112,485
CRT-D	40,711	55,395	73,200

表1 米国における心室再同期療法ペースメーカー(CRT)、植込み型除細動器(ICD)、心室再同期療法機能付き植込み型除細動器(CRT-D)の植込み台数

心疾患は社会の高齢化に伴い今後さらに増加することが予想され、心疾患医療の高度化を可能にする医療機器の開発は国家的な急務である。一方、わが国の医療機器産業は、このような治療機器の分野で大きく立ち遅れており慢性的輸入超過の状態にあり、特にペースメーカーの分野において顕著である。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は、全く独創的な発想に基づく機器を開発する必要がある。本研究で開発される「植込み型突然死防止装置」はこれまでのICDにない機能を多く備えており、巨大化するICD市場への今後の参入を期待できる。

E. 結論

本プロジェクトで開発を行う植込み型装置の最終試作機に搭載する機能を決定した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugeno Y, Sunagawa K, Sugimachi M. Short-term electroacupuncture at Zusanli resets the arterial baroreflex neural arc toward lower sympathetic nerve activity.

Am J Physiol Heart Circ Physiol. (In press) 2006

2. Uemura K, Kamiya A, Hidaka I, Kawada T, Shimizu S, Shishido T, Yoshizawa M, Sugimachi M, Sunagawa K. J Appl Physiol. (In press) 2006
3. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Ariumi H, Mori H, Sunagawa K, Sugimachi M. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial norepinephrine release. Life Sci. 18;78(8):882-7. 2006
4. Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic cardiovascular medicine. Functional replacement of native cardiovascular regulation and the correction of its abnormality. IEEE Eng Med Biol Mag. 24. 24-31. 2005
5. Kawada T, Yamamoto K, Kamiya A, Ariumi H, Michikami D, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Dynamic characteristics of carotid sinus pressure-nerve activity transduction in rabbits. Jpn J Physiol. 55(3):157-63. 2005
6. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, Miyamoto T, Shimizu S, Uemura K, Aiba T, Sunagawa K, Sugimachi M. Dynamic and static baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity (SNA) parallels that of renal and cardiac SNA during physiological change in pressure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 289(6):H2641-8. 2005
7. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, Miyamoto T, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. Muscle sympathetic nerve activity averaged over 1 minute parallels renal and cardiac sympathetic nerve activity in response to a forced baroreceptor pressure change. Circulation. 112. 384-386. 2005
8. Kamiya A, Hayano J, Kawada T, Michikami D, Yamamoto K, Ariumi H, Shimizu S, Uemura K, Miyamoto T, Aiba T, Sunagawa K, Sugimachi M. Low-frequency oscillation

of sympathetic nerve activity decreases during development of tilt-induced syncope preceding sympathetic withdrawal and bradycardia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 289(4):H1758-69. 2005

9. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Sugimachi M, Sunagawa K. Static interaction between muscle mechanoreflex and arterial baroreflex in determining efferent sympathetic nerve activity. *289(4):H1604-9.* 2005
10. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, Uemura K, Zheng C, Shimizu S, Aiba T, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K. Resetting of the arterial baroreflex increases orthostatic sympathetic activation and prevents postural hypotension in rabbits. *566(Pt 1):237-46.* 2005
11. Atsunori Kamiya, Hideto Ariumi, Toru Kawada, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Aortic depressor nerve stimulation markedly improved survival after acute myocardial infarction in rats. *Experimental Biology 2005 and XXXV International Congress of Physiological Sciences. The FASEB Journal Vol. 19(5) A1289,* 2005

G-2.学会発表

1. Toru Kawada, Tadayoshi Miyamoto, Atsunori Kamiya, Masaru Sugimachi. Plasma norepinephrine does not affect dynamic heart rate regulation by the cardiac sympathetic nerve. *Experimental Biology 2005 and XXXV International Congress of Physiological Sciences. The FASEB Journal Vol. 19(5) A1303,* 2005
2. Hideto Ariumi, Toshiaki Shishido, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Aortic depressor nerve stimulation markedly

improves the survival rate after acute myocardial infarction in rats. *6th Asian-Pacific Conference on Biomedical Engineering(APCMBE),* 2005

3. 杉町 勝、中沢 一雄、久田 俊明、稲垣 正司、砂川 賢二 In silico 心臓病学による多階層心臓現象の統合 第44回日本生体医工学会大会(日本エム・イー学会)第43巻 Suppl.1 186, 2005
4. 立脇 禎二、稲垣 正司、宍戸 稔聡、杉町 勝 血管内心臓副交感神経刺激は心筋梗塞急性期における致死性不整脈を抑制する 第44回日本生体医工学会大会(日本エム・イー学会)第43巻 Suppl.1 453, 2005
5. 日高 一郎、稲垣 正司、杉町 勝、砂川 賢二 オーバードライブペーシングを用いた超低電流除細動法の開発 第44回日本生体医工学会大会(日本エム・イー学会)第43巻 Suppl.1 455, 2005
6. 古澤 誠、稲垣 正司、上村 和紀、杉町 勝、砂川 賢二 左心室容積信号を用いたICD用致死性不整脈検出アルゴリズムの開発 第44回日本生体医工学会大会(日本エム・イー学会)第43巻 Suppl.1 460, 2005
7. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、佐藤 隆幸、砂川 賢二、杉町 勝 Effects of abdominal vagal nerve activation on hemodynamics of acute myocardial

- infarction. 第 26 回日本循環制御医学会総会 第 26 卷 Suppl.1 50, 2005
8. 川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町勝 Plasma norepinephrine of physiological concentration does not affect dynamic heart rate regulation by the cardiac sympathetic nerve. 生理的濃度の血漿中ノルエピネフリンは心臓交感神経による動的心拍数調節に影響を与えない 第 82 回日本生理学会大会 90, 2005
 9. 杉町 勝 自律神経活動の電子的な是正による慢性心不全の治療 第 20 回日本心臓ペースング・電気生理学会 不整脈 Vol.21(2) 188, 2005
 10. Takashi Noda, Masashi Inagaki, Takeshi Aiba, Ichiro Hidaka, Can Zheng, Wataru Shimizu, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Conduction delay plays a key role in predisposing the heart to ventricular fibrillation in acute regional ischemia. Europace 2005 Europace Supplements Vol.7 Suppl.1, 16, 2005
 11. Meihua Li, Can Zheng, Masashi Inagaki, Toru Kawada, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Chronic Vagal Stimulation Decreased Vasopressin Secretion and Sodium Ingestion in Heart Failure Rats after Myocardial Infarction. 27th IEEE, IEEE Engineering in Medicine and Biology, 339, 2005
 12. Can Zheng, Meihua Li, Masashi Inagaki, Toru Kawada, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Vagal Stimulation Markedly Suppresses Arrhythmias in Conscious Rats with Chronic Heart Failure after Myocardial Infarction. 27th IEEE, IEEE Engineering in Medicine and Biology, 338, 2005
 13. Masashi Inagaki, Toru Kawada, Meihua Li, Can Zheng, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Intravascular Parasympathetic Cardiac Nerve Stimulation Prevents Ventricular Arrhythmias During Acute Myocardial Ischemia. 27th IEEE, IEEE Engineering in Medicine and Biology, 340, 2005
 14. Makoto Yoshizawa, Masashi Inagaki, KAZUNORI UEMURA, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Development of Detection Algorithm of Fatal Arrhythmia for a New Implantable Cardioverter Defibrillator. 27th IEEE, IEEE Engineering in Medicine and Biology, 330, 2005
 15. 相庭 武司、豊田 太、丁 維光、Zankov Dimitar P.、松浦 博、堀江 稔、野田 崇、清水 渉、稲垣 正司、杉町 勝 ネコ心筋細胞における急速活性型遅延整流性 K^+ 電流 (I_{Kr}) の機能解析 第 22 回日本心電学会学術集会 心電図 Vol.25(5) 388, 2005
 16. 野田 崇、稲垣 正司、相庭 武司、日高