

- 一郎、清水 渉、砂川 賢二、杉町 勝 急性心筋虚血時における心室細動興奮波の特徴 第 22 回日本心電学会学術集会 心電図 Vol.25(5) 408, 2005
17. Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi. Chronic vagal stimulation prevents electrophysiologic remodeling in heart failure rats after myocardial infarction. AHA Supplement II Circulation Vol. 112(17) II -15, 2005
18. Masaru Sugimachi, Toru Kawada, Atsunori Kamiya, Kenji Sunagawa. Artificial bioregulation "Exceeding that by brain" enables novel treatment strategy for cardiovascular diseases. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 Circulation Journal Supplement I , vol.70, 90, 2006
19. Satoko Hirabayashi, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Toshiaki Hisada. The effects of wall stress on the dynamics of ventricular fibrillation: a simulation study using a dynamic mechano-electric coupling model. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 Circulation Journal Supplement I , vol.70, 208, 2006
20. Tadayoshi Miyamoto, Toru Kawada, Toshiaki Shishido, Masashi Inagaki, Hiroshi Takaki, Masaru Sugimachi. Presynaptic α 2-adrenergic negative feedback shortens the time constant of sympathetic heart rate response. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 Circulation Journal Supplement I , vol.70, 309, 2006
21. Can Zheng, Meihua Li, Takayuki Sato, Masaru Sugimachi. Donepezil, acetylcholinesterase inhibitor, augmented vagal tone accompanied with suppression of arrhythmias in rats with chronic heart failure. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 Circulation Journal Supplement I , vol.70, 349, 2006
22. Toru Kawada, Toji Yamazaki, Tsuyoshi Akiyama, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Vagal stimulation during ischemic period but not reperfusion period reduces myocardial myoglobin release in the ischemic region. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 Circulation Journal Supplement I , vol.70, 400, 2006
23. Meihua Li, Can Zheng, Masashi Inagaki, Toru Kawada, Takayuki Sato, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Donepezil, acetylcholinesterase inhibitor, prevents progression of ventricular remodeling and dysfunction in rats after myocardial infarction 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 Circulation Journal Supplement I , vol.70, 450, 2006
24. Seo Kinya, Masashi Inagaki, Toshiaki Hisada, Satoko Hirabayashi, Masaru Sugimachi.

Optical mapping of stretch induced ectopic excitation and spatial strain heterogeneity. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会
Circulation Journal Supplement I , vol.70,
638, 2006

25. Masashi Inagaki, Meihua Li, Can Zheng, Ichiro Hidaka, Takeshi Aiba, Takashi Noda, Masaru Sugimachi. Chronic vagal stimulation prevents electrophysiologic remodeling in heart failure rats after myocardial infarction. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会
Circulation Journal Supplement I , vol.70,
666, 2006

G-3.新聞報道

1.

26. H.知的所有権の取得

植込み型突然死防止装置の開発

新しい除細動方法の開発

分担研究者 稲垣 正司（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

オーバードライブペーシング法（OP）は、現行の除細動器よりも比較的低エネルギーで運用可能であり、蓄電時間の短縮と心筋傷害の軽減化が期待される。本研究では、心筋数理モデルを用い、OPの除細動効果を最適化する条件を明らかにした。2次元シートモデルにおける単点OPでは、旋回波の中心に近い部位を刺激した場合に除細動所要時間が最短であった。二点OPでは、刺激点間に旋回波の中心が位置しないような電極配置下において、単点OPよりも短い時間で除細動が可能であった。また、2次元シートを積層した3次元モデルにおいては、シート層数が多いほど、心内外膜間の興奮伝導の異方性が強いほど、また、細胞間の電気的カップリングが低いほど、除細動所要時間は長かった。以上の結果から、OPの臨床応用に際しては、ギャップジャンクションの発現量を保つような薬理的処置の下、電気的旋回波の空間情報を元にした、複数電極によるOPがもっとも効果的であると予想された。

A. 研究目的

心室細動(ventricular fibrillation; VF)をはじめとするリエントリー性不整脈においては、心筋細胞の興奮が終了せずに継続し、通常の興奮伝播とは無関係な心室の活動を引き起こす。光学的膜電位計測法を用いて心表面の興奮伝播過程を観察した研究によると、VF時の電気活動は、電気的興奮の小さな渦（spiral wave）が生成・分裂・消滅を繰り返し、時間的にも空間的にも高度に複雑な興奮伝播パターンを生成していることが明らかになっている。

従来の植込み型除細動器は、心臓に大電流を通電し、細胞の発火リズムを強制同期させることによって、興奮伝播の複雑なパターンを一挙に停止させている。現行器の欠点の一

つは、電荷の蓄電に時間を要することである。一般に、全心筋を興奮させるに十分な量の電荷を蓄電するには8秒程度の時間を要する。この間、動脈血圧が著しく低下するため、VF発症者は除細動器が動作する前に意識を消失してしまう。また、大電流を通電させるため、心筋が傷害される可能性が高いという指摘もなされている。さらに、高エネルギーショックによる除細動は電池寿命にとっても大きな障害となっている。このため、より低エネルギーの通電による新しい除細動法が開発が求められている。

本研究では、VF中のspiral waveを低エネルギー通電によってコントロールしてVFを停止させる新しい除細動方法を開発することを目標としている。低エネルギーで除細動が可能となれば電荷の蓄電の必要がなくなり、診

断後直ちに治療を開始することによって失神を起こす前にVFを停止できる可能性がある。また、ショックによる痛みも解消されるため、患者が全く気づかないうちにVF治療を行うICDの開発につながる。さらには、心筋傷害の低減により突然死予防効果の向上も期待できる。

昨年度までに、spiral waveを外部からの脱分極閾値以下の反復低エネルギー通電によってコントロール(spiral waveの核を媒質外に追い出す)してVFを停止させる方法を検討してきた。コンピュータシミュレーションによる理論的検討では2次元媒質では低エネルギー通電による除細動が可能であったが、摘出心臓を対象とした実験ではより複雑な媒質である心室において低エネルギー通電による除細動を行うことはできなかった。

反復低エネルギー通電法以外の低エネルギー除細動法として、リエントリー性不整脈の興奮周期よりも短い時間間隔で心臓の1点を低電流刺激することにより不整脈を停止する手法(オーバードライブペーシング法:OP)が考案されている。しかしながら、本法も実際の応用にあたっては、有効な成績を残すことができていない。その理由としては、

- (1) 不整脈の興奮間隙に相当する時間帯内に確実に刺激を加えることが難しい
- (2) 不整脈停止に有効な刺激部位が不明である
- (3) 厚みのある媒質の場合、深部における除細動プロセスを検証できない

という時間的・空間的問題が解決されていないことが挙げられる。

そこで本研究では、これらの問題に対してある程度の指針を得るべく、既知のダイナミクス・興奮伝達特性を有する素子で構成された心筋数理モデルを用い、以下の二つの実験を行って、OPの除細動効果を最適化する条件を探索した。

【実験1】2次元シートモデル上にリエント

リー性不整脈を人為的に発生させ、これに対して様々な場所から単点OPを行い、除細動所要時間を求めた。また、異なる二点からOPを行うことにより、旋回波をより短時間で停止させることができるか、検証した。

【実験2】シートモデルの興奮伝導特性に線維方向を加味し、これを複数層積み上げた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除細動所要時間に及ぼす影響を調査した。

B. 実験1: 心筋シートモデルにおけるOPの最適化条件の探索

B-1. 方法

B-1-1. 心筋ネットワークの数理モデル

FitzHugh-Nagumo(FHN)神経モデルを用いて個々の心筋の電氣的ダイナミクスを記述した。このFHNモデルを $m \times n$ 個、二次元格子状に整列し、隣接する細胞間に電氣的カップリングを設定した。

$$\begin{aligned} \epsilon \dot{v}_{i,j} &= -v_{i,j}(v_{i,j} - a)(v_{i,j} - 1.0) - w_{i,j} \\ &\quad + D \cdot (v_{i-1,j} + v_{i+1,j} + v_{i,j-1} + v_{i,j+1} - 4v_{i,j}) \\ \dot{w}_{i,j} &= -w_{i,j} + v_{i,j} + b \end{aligned}$$

縦 i 番目、横 j 番目の細胞の変数を $v_{i,j}$ 、 $w_{i,j}$ 、隣接する細胞間の結合の強さを D で表す。以下のシミュレーションでは、 $a=0.1$ 、 $b=0.01$ 、 $\epsilon=0.005$ 、 $D=1.0$ 、 $m=100$ 、 $n=100$ を用い、4次のRunge-Kutta法により数値解を求めた。タイムステップは0.001秒とした。

B-1-2. 旋回波の誘発(クロスフィールド法)

モデルの下端10%に閾値上の刺激を与え、下から上へ進む興奮波を発生させた。この波の後面、正確には不応期を脱した細胞をあらゆる境界線が媒質の中央に達したとき、配列の右端10%を興奮させることにより、右上方の領域に時計回りに回旋し、自発的に停止することのない回旋波を発生させた。回旋波発生

10 秒経過後、OP を開始した。(下図では安静膜電位を黒、興奮時を白で表現した。白～灰色の領域は不応期に相当する。)

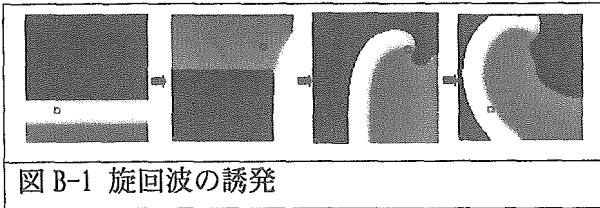


図 B-1 旋回波の誘発

B-1-3. オーバードライブペーシング

モデル媒質上のある一点を中心とした 5×5 点の正方領域を設定し、この内部の素子が不応期を脱した瞬間に膜電位を閾値以上に上げて興奮させた(SOP)。二点オーバードライブペーシング(DOP)では、それぞれの領域を独立に刺激した。刺激点は、媒質上に $5 \times 5 = 25$ 個の格子点を設定し、このうちの1点(25通りの組み合わせ: SOP)、あるいは2点(600通り: DOP) を選択した。

B-2. 結果

B-2-1. SOP 刺激位置と旋回波停止時間

旋回波の渦の中心に近い点から行った SOP は、比較的速く旋回波を停止した(図 B-2a、図 B-3)。したがって、臨床応用に際しては、電氣的興奮の時空パターンをおおまかに推定できる程度の空間解像度を有する複数点から電気活動をモニターし、渦の中心点に近い部位から OP を行うことにより、効果的に旋回波を停止させることができる可能性がある。

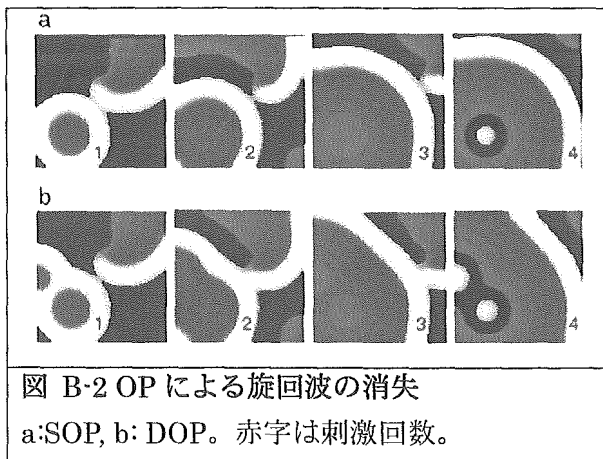


図 B-2 OP による旋回波の消失
a: SOP, b: DOP。赤字は刺激回数。

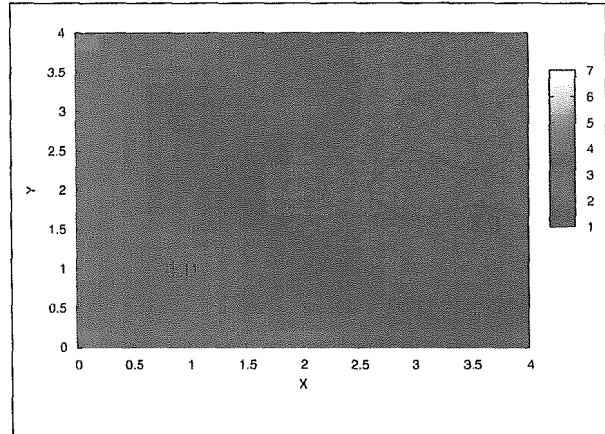


図 B-3 各ペーシング部位における SOP による旋回波の消失までの時間(カラーは停止までの時間)

B-2-2. DOP による旋回波停止時間短縮効果

DOP により、旋回波の停止までの時間は短縮する場合と延長する場合があった(図 B-2b、図 B-4)。

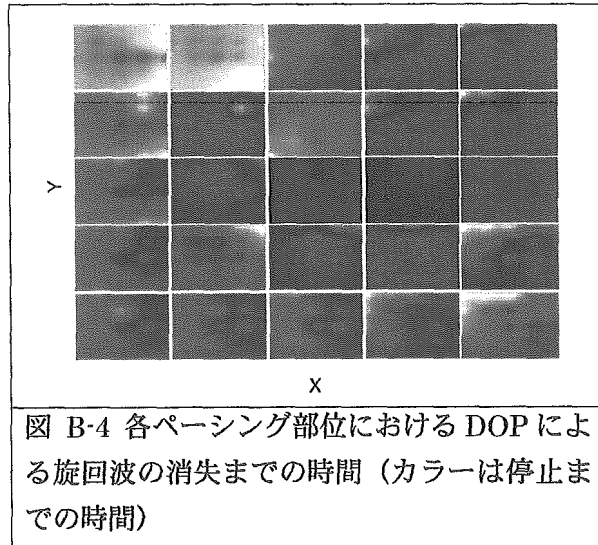


図 B-4 各ペーシング部位における DOP による旋回波の消失までの時間(カラーは停止までの時間)

DOP は、支配領域の拡大速度は SOP よりも理論的に速いものの、実際の旋回波停止所要時間は、SOP (3.68s)、DOP (3.72s) 間で有意な差は認められなかった。両刺激点が渦の中心を挟むような位置関係にある場合、旋回波停止までに 8 秒以上要するケースが少数ではあるが存在した。その一方で、SOP では達成し得ない、1 秒未満で旋回波が停止するケースも認められた(図 B-5)。

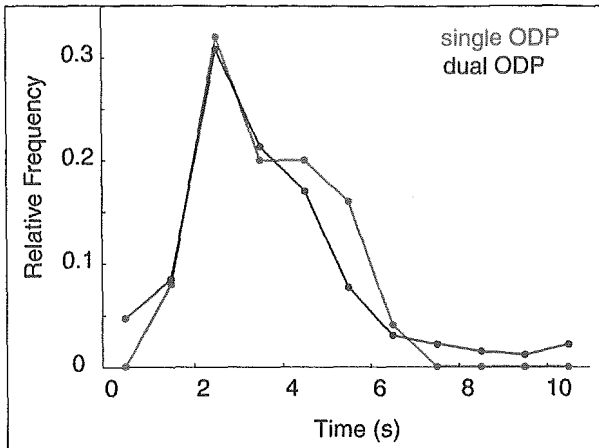


図 B-5 除細動所要時間の頻度ポリゴン

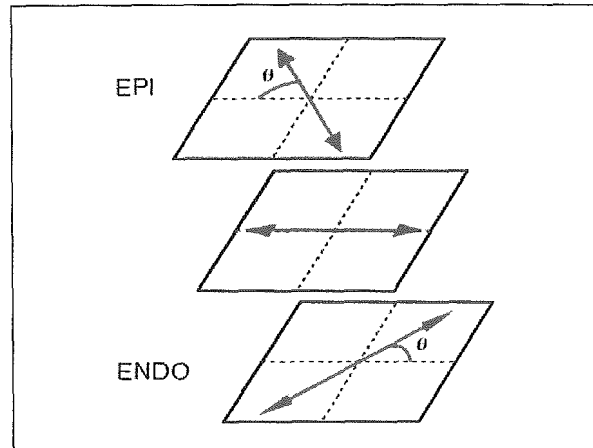


図 C-1 3層モデルにおける線維方向のねじれ

C. 実験2：3次元心筋モデルにおけるOPの最適化条件の探索

実験1の結果は、2次元の平面状に整列した、興奮が等方性に伝播する心筋シートモデルにおけるOPの最適条件を示唆するものであるが、実際の心臓は、

- 媒質の厚み
- 心内膜側から心外膜側に至るまでの心筋線維方向のねじれ
- 興奮伝導度の大小

といった要素を有するため、上記の結果をただちに実際の心臓にも適用できるか、不明である。そこで、心筋モデルを3次元に拡張し、心外膜表面での単点OP開始からリエントリー波停止までの所要時間Tがシート層数、最上層(心外膜側)と最下層(心内膜側)の線維方向のねじれ角度、平均伝導係数によってどのように変化するか、数値シミュレーションを行った。

C-1.方法

C-1-1.モデル

FHN方程式に従った電氣的ダイナミクスを有する素子を48×48の平面格子状に連結したシートを作成し、これを複数層重ねたモデルを構築した。

隣接する素子間の伝導係数は、設定した線維方向への伝導速度が横断方向の5倍となるように決定した。

$$\begin{aligned} \dot{v}_{i,j,k} &= -v_{i,j,k}(v_{i,j,k} - a)(v_{i,j,k} - 1.0) - w_{i,j,k} \\ &+ D_{11} \cdot (v_{i+1,j,k} + v_{i-1,j,k} - 2v_{i,j,k}) \\ &+ D_{22} \cdot (v_{i,j,k+1} + v_{i,j,k-1} - 2v_{i,j,k}) \\ &+ D_{33} \cdot (v_{i,j,k+1} + v_{i,j,k-1} - 2v_{i,j,k}) \\ &+ (D_{12} + D_{21}) \cdot (v_{i+1,j+1,k} - v_{i+1,j-1,k} - v_{i-1,j+1,k} + v_{i-1,j-1,k})/4 \\ \dot{w}_{i,j,k} &= v_{i,j,k} - w_{i,j,k} - b \end{aligned}$$

ただし

$$\begin{aligned} D_{11} &= D_1 |\cos(\theta)| + D_2 |\sin(\theta)| \\ D_{22} &= D_1 |\sin(\theta)| + D_2 |\cos(\theta)| \\ D_{33} &= D_3 \\ D_{12} &= (D_1 - D_2)\cos(\theta)\sin(\theta) \\ D_{21} &= D_{12} \end{aligned}$$

縦i番目、横j番目、第k層の細胞の変数を $v_{i,j,k}$ 、 $w_{i,j,k}$ 、細胞間の電氣的結合の強さをD1(線維方向)、D2(横断方向)、D3(貫壁方向)、第k層での線維方向を θ で表す。本シミュレーションでは、 $a=0.1$ $b=0.01$ $e=0.005$ $D1=CC$ (1.0 or 0.5) $D2=0.2 \times D1$ $D3=D2$ を用い、4次のRunge-Kutta法により数値解を求めた。タイムステップは0.1ms、媒質の大きさは4.8cm×4.8cmと設定した。

このモデルに対し、

1. シート層数 (1層 vs 3層)
2. 最上層(心外膜側)と最下層(心内膜側)の線維方向のねじれ角 θ (0度 vs 60度, 図C-1)
3. 平均伝導係数CC (1.0 vs 0.5, 相対値)

を設定した後、最上層へクロスフィールド刺激を行って、旋回波を誘発し、SOP時の除動所要時間を求めた。

C-2. 結果

C-2-1. シート層数

平均伝導係数が同じであれば、レイヤー数が多いモデルの方が旋回波停止に要する時間が長かった(【伝導係数 0.5】1層: 17.0 ± 10.0 (s), 3層: 23.9 ± 9.1 (s), N.S., 【伝導係数 1.0】1層: 6.2 ± 4.5 (s), 3層: 8.8 ± 5.2 (s), $P < 0.05$)。

C-2-2. 線維方向のねじれ角度

3層モデルにおいて、線維方向にねじれのあるモデルの方が旋回波を短時間で停止した(【伝導係数 0.5】0度: 23.9 ± 9.1 (s), 60度: 22.0 ± 2.5 (s), N.S., 【伝導係数 1.0】0度: 8.8 ± 5.2 (s), 60度: 2.3 ± 0.7 (s), $P < 0.05$)。

C-2-3. 平均伝導係数

伝導係数が高いモデルのほうが、旋回波を有意に短い時間で停止した(【1層モデル】伝導係数 1.0: 6.2 ± 4.5 (s) vs 伝導係数 0.5: 17.0 ± 10.0 (s), $P < 0.05$, 【3層モデル】伝導係数 1.0: 18.1 ± 20.8 (s) vs 伝導係数 0.5: 44.0 ± 11.9 (s), $P < 0.01$)。

D. 考察

2次元心筋モデルの検討によって、複数点からのODによって迅速に旋回波を停止できる可能性が明らかとなった。複数の電極リード挿入によって臨床的に実現できる可能性もあり、今後、動物実験によって効果を確認する必要がある。

3次元心筋モデルでの検討では、媒質の厚みが厚いと旋回波停止までの時間が延長した。これは、厚みがあるほど心外膜側と心内膜側の旋回波の形状が乖離し、ペーシングによる支配領域の拡大を妨げやすくなるためであると思われる。また、線維方向のねじれが強い場合に短時間で停止した。これは、レイヤー

間の相互作用による空間的平滑化のために興奮伝播が擬似的に等方化するため、興奮間隙が広くなるためであると思われる。伝導係数が高い方が短時間で停止した理由は、伝導速度の遅延によって興奮間隙が狭くなり、ペーシングによる支配領域の拡大速度が小さくなるためであると思われる。実際の運用においては、ZP123等のギャップジャンクション開口薬を併用して伝導係数を増加させることにより、旋回波停止に要する時間をさらに短縮できる可能性がある。

E. 結論

OP法の旋回波停止力は、a) 刺激部位と旋回波の渦の中心との位置関係、b) 刺激領域の多点化(ただし条件aに大きく左右される)、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。

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. Kinoshita H, Yoshizawa M, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. Development of an algorithm for early detection of fatal cardiac arrhythmia for implantable cardioverter-defibrillator using a self-organizing map. *Proceedings of International Symposium on Bio- and Nano-Electronics*, 28: 101-2, 2006
3. Aiba T, Shimizu W, Inagaki M, Noda T,

Miyoshi S, Ding WG, Zankov DP, Toyoda F, Matsuura H, Horie M, Sunagawa K. Cellular and ionic mechanism for drug-induced long QT syndrome and effectiveness of verapamil. *J Am Coll Cardiol.* Jan 18;45(2):300-7. 2005

G-2.学会発表

1. 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
2. 立脇 禎二、稲垣 正司、穴戸 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
3. 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
4. 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
5. 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 巻 Suppl.1 50, 2005
6. 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
7. 野田 崇、稲垣 正司、相庭 武司、日高 一郎、清水 渉、砂川 賢二、杉町 勝 急性心筋虚血時における心室細動興奮波の特徴 第 22 回日本心電学会学術集会 心電図 Vol.25(5) 408, 2005
8. 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
9. Toru Kawada, Masashi Inagaki, Can Zheng, Meihua Li, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Transfer Function Analysis of Carotid Sinus Baroreceptor Transduction. 27th IEEE, *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 2005
10. Toru Kawada, Masashi Inagaki, Can Zheng, Meihua Li, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Insignificant Effects of Plasma Catecholamines on Dynamic Heart Rate Regulation by the Cardiac Sympathetic Nerve. 27th IEEE, *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, 338, 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. Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi. Chronic vagal stimulation prevents electrophysiologic remodeling in heart failure rats after myocardial infarction. AHA Supplement II Circulation Vol. 112(17) II-15, 2005
 16. Masashi Inagaki, Hiroshi Takaki. Transvenous parasympathetic cardiac nerve stimulation prevents ventricular arrhythmias during acute myocardial ischemia AHA, Supplement II Circulation Vol. 112(17) II-439, 2005
 17. Satoko Hirabayashi, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Toshiaki Hisada. The effects of wall stress on the dynamics of ventricular fibrillation: a simulation study using a dynamic mechano-electric coupling model. 第70回日本循環器学会総会・学術集会 Circulation Journal Supplement I, vol.70, 208, 2006
 18. tion Journal Supplement I, vol.70, 271, 2006
 19. Tadayoshi Miyamoto, Toru Kawada, Toshiaki Shishido, Masashi Inagaki, Hiroshi Takaki, Masaru Sugimachi. Presynaptic α 2-adrenergic negative feedback shortens the time constant of sympathetic heart rate response. 第70回日本循環器学会総会・学術集会 Circulation Journal Supplement I, vol.70, 309, 2006
 20. Meihua Li, Can Zheng, Masashi Inagaki, Toru Kawada, Takayuki Sato, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Donepezil, acetylcholinesterase inhibitor, prevents progression of ventricular remodeling and dysfunction in rats after myocardial infarction 第70回日本循環器学会総会・学術集会 Circulation Journal Supplement I, vol.70, 450, 2006
 21. Seo Kinya, Masashi Inagaki, Toshiaki Hisada, Satoko Hirabayashi, Masaru Sugimachi. Optical mapping of stretch induced ectopic excitation and spatial strain heterogeneity. 第70回日本循環器学会総会・学術集会 Circulation Journal Supplement I, vol.70, 638, 2006

22. Masashi Inagaki, Meihua Li, Can Zheng, Ichiro Hidaka, Takeshi Aiba, Takashi Noda, Masaru Sugimachi. Chronic vagal stimulation prevents electrophysiologic remodeling in heart failure rats after myocardial infarction. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 Circulation Journal Supplement I , vol.70, 666, 2006

G-3.新聞報道

無し

H.知的所有権の取得状況

無し

植込み型突然死防止装置の開発
神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法の開発

分担研究者 川田 徹（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

交感神経活動の異常亢進や迷走神経活動の低下は、心不全の増悪因子と考えられている。これまでに電氣的な迷走神経刺激が心筋梗塞後の心不全を改善させることが判明した。このような電氣的な上流治療のメカニズムを明らかにするために、迷走神経の伝達物質であるアセチルコリンの分解を阻害することで、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。その結果、アセチルコリンの分解の阻害によって、心筋梗塞後の心臓リモデリングが抑制されることが判明した。このことは、少なくともアセチルコリン分泌の促進が、迷走神経の電気刺激による上流治療の治療メカニズムに貢献していることを示唆する。

A. 研究目的

本研究の目的は、従来の植え込み型除細動器（ICD）を超える突然死防止効果を持つ装置の開発に向けて、神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法を開発することである。これは神経刺激によって心不全の病態の進行を抑制し、より上流で致死性不整脈の発生を防止しようとするものである。

心不全に伴う致死性不整脈の発生には、交感神経活動の異常亢進や迷走神経活動の低下など自律神経系のバランスの崩れが関与していると考えられる。しかし、治療薬としては交感神経系を対象としたβ遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬が用いられるのみで、積極的に迷走神経系に介入することによって、心不全の病態を治療する試みはなかった。そこで、本研究では迷走神経系に直接的に介入することによって心不全を治療する装置を開発しよ

うとしている。

これまでに、私たちは迷走神経の直接電気刺激が、ラットにおける急性心筋梗塞や慢性心不全の生存率を大幅に改善することを報告した。しかしながら、その治療作用が迷走神経求心路の刺激によるものか、それとも迷走神経遠心路の刺激によるものかについては明確な結論が得られていなかった。

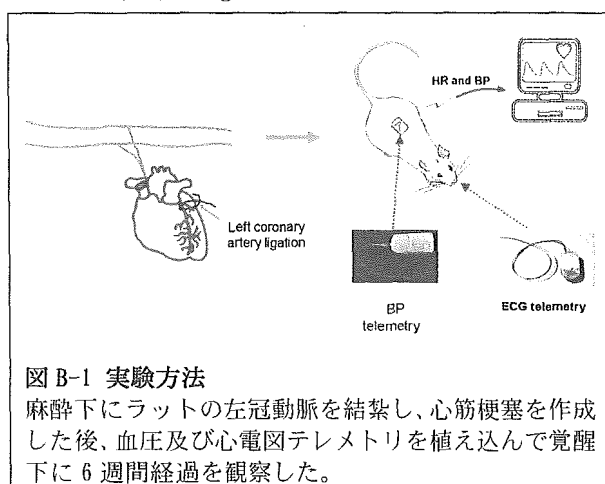
そこで、迷走神経刺激による上流治療のメカニズムを明らかにするために、迷走神経の伝達物質であるアセチルコリンの分解の阻害が、冠動脈閉塞によるラット心筋梗塞後心不全の心臓リモデリングに及ぼす影響を調べた。本研究は、電氣的な上流治療に対応する新たな薬物治療の開発にも貢献すると考えられる。

B. 研究方法

B-1. アリセプト投与実験のプロトコール

ハロセン麻酔下の雄性 Sprague-Dawley ラッ

ト（8週齢）を用いて、開胸下に左冠動脈をナイロン糸で結紮することによって心筋梗塞を作成した。結紮直後の1時間以内に発生する心室細動については心臓マッサージによって積極的に除細動した。心筋梗塞作成1週間目に再び手術を行い、心電図及び血圧テレメトリ装置を植え込んで心電図及び血圧を連続記録した（図B-1）。その後、さらに1週間生存したラットを非治療群（n=13）と治療群（n=14）に分け、治療群ではアセチルコリンを分解するアセチルコリンエステラーゼの阻害薬である塩酸ドネペジル（アリセプト）を飲み水に混ぜて平均5 mg/日になるように投与した。



B-2. 血行動態

治療開始から6週間までの平均血圧（MBP）及び平均心拍数（HR）はテレメトリ記録した。

治療開始から6週間経過した後、ラットに麻酔をかけて左心室及び右心房にカテーテルを挿入して左室圧、右房圧を測定した。上行大動脈にフロープローブを装着して心拍出量を測定した。左室圧からは左室拡張末期圧（LVEDP）及び左室最大微分速度（ dP/dt_{max} ）を求め、心拍出量は体重で正規化して心係数（cardiac index）とした（ヒトの心係数とは単位が異なる）。

B-3. 血液生化学検査

血液検査は治療開始3週目と6週目（実験

終了時）に行った。心不全に関する検査項目としてBNP、AVP、浸透圧、 Na^+ 、 K^+ の値を測定した。また、6週目には交感神経活動の指標としてノルエピネフリン（NE）、エピネフリン（Epi）も測定した。NE、Epi測定には多量の血液が必要のため、採血量との兼ね合いで3週目の測定は行わなかった。

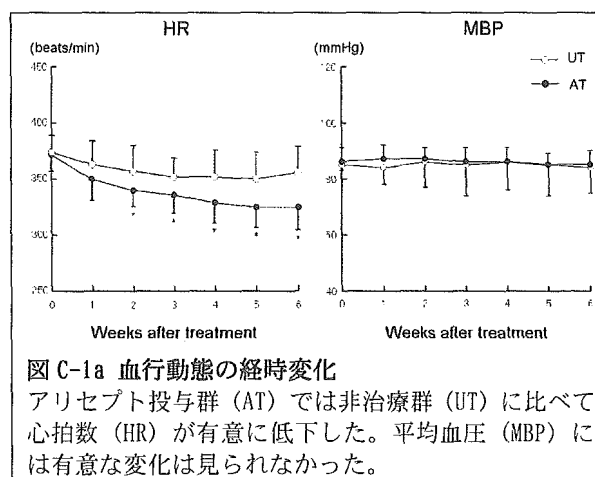
B-4. 組織検査

6週目に血行動態の測定終了後にラットを深麻酔で安楽死させ、両心室を切り出して重量を測定した。次に、両心室を心尖部から心基部に向かって輪切りにし、各断面の左室周長に対する梗塞部の長さの割合から心筋梗塞のサイズを評価した。

C. 研究結果

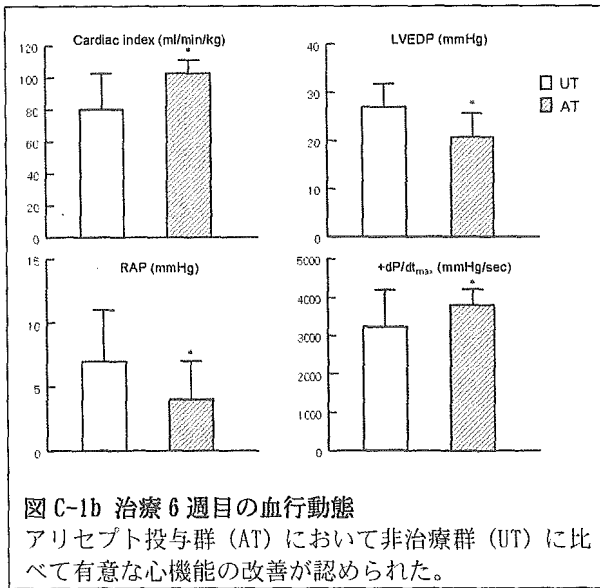
C-1. 血行動態

アリセプト投与開始から6週間までのHR及びMBPの経時変化を図C-1aに示す。HRはアリセプト投与開始2週目から非治療群に比べて有意に低下し、実験終了まで有意差は持続した。MBPについては治療開始から6週間まで非治療群と治療群で有意な差はなかった。



アリセプト投与6週間後に麻酔下で測定した血行動態の結果を図C-1bに示す。体重当たりの心拍出量を示す cardiac index 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。また、左室機能の簡便な指標である dP/dt_{max} も有意に増加した。



C-2. 血液生化学検査

図 C-2a に治療 3 週目及び 6 週目の血中 BNP 及び AVP の測定結果を示す。アリセプト投与によって心不全の重症度の指標である血中 BNP は有意に低下した。また、飲水行動など関係する血中 AVP もアリセプト投与によって有意に低下した。

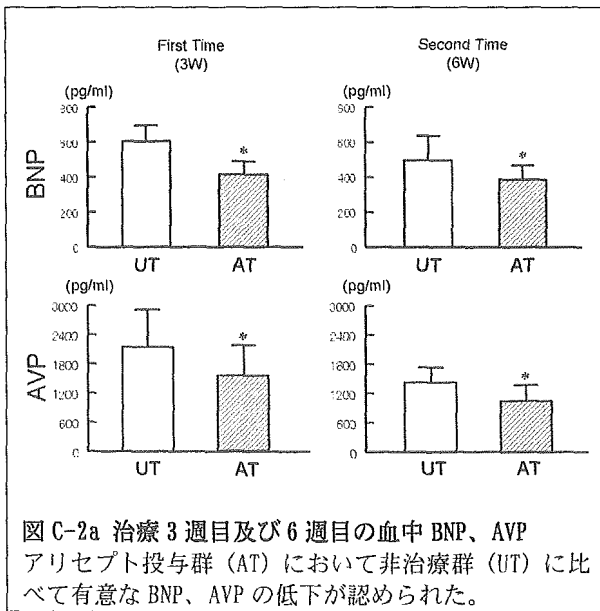


図 C-2b に治療 6 週目の血中 NE 及び Epi の

測定結果を示す。心不全では自律神経系のバランスが崩れ、交感神経活動の過剰な亢進が生じるが、アリセプト投与によって血中 NE 及び Epi は有意に低下した。

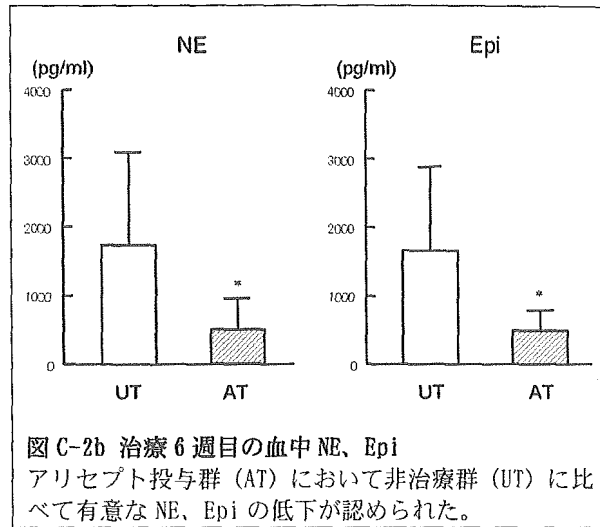
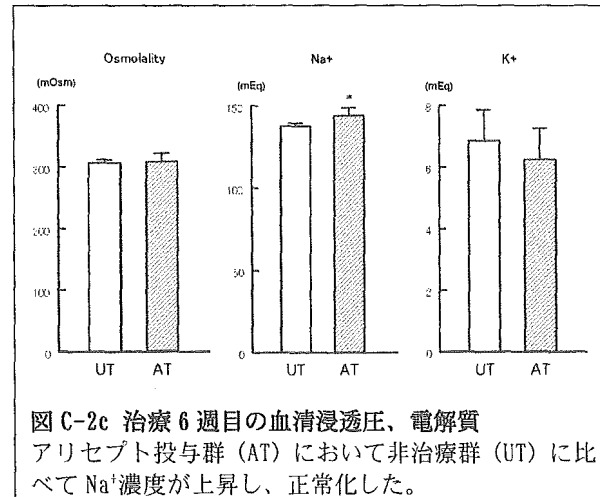


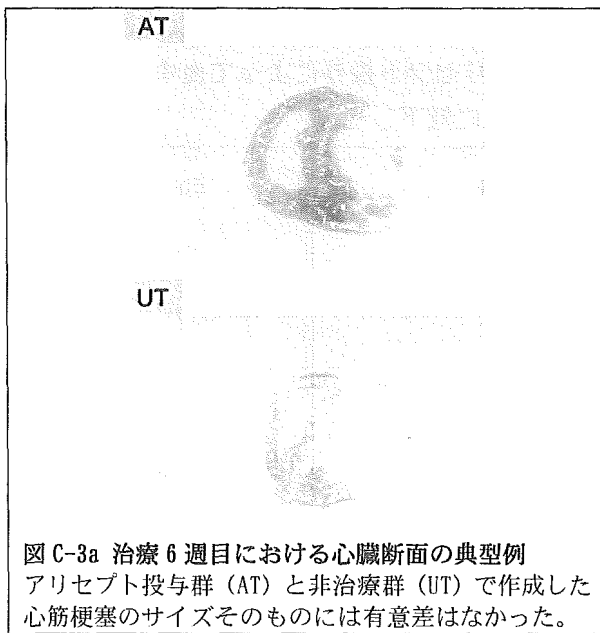
図 C-2c に治療 6 週目の血清浸透圧、 Na^+ 濃度、 K^+ 濃度の測定結果を示す。浸透圧及び K^+ 濃度はアリセプト投与群と非治療群で有意差はなかったが、 Na^+ 濃度はアリセプト投与群で有意に上昇した。なお、本実験で用いた測定法による正常ラットの Na^+ 濃度は 146.8 ± 0.93 mEq、 K^+ 濃度は 6.50 ± 1.33 mEq である。



C-3. 組織検査

図 C-3a にアリセプト投与群及び非治療群の心室断面を示す。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、アリセプト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。



アリセプト投与開始時点においてすでに心筋梗塞作成から 2 週間経過しているため、アリセプト投与が心筋梗塞のサイズを縮小しないことは予測された結果である。本結果は、むしろアリセプト投与群と非治療群の血行動態の差や血液生化学検査の差が、心筋梗塞のサイズの差によるものではないことを示唆する。

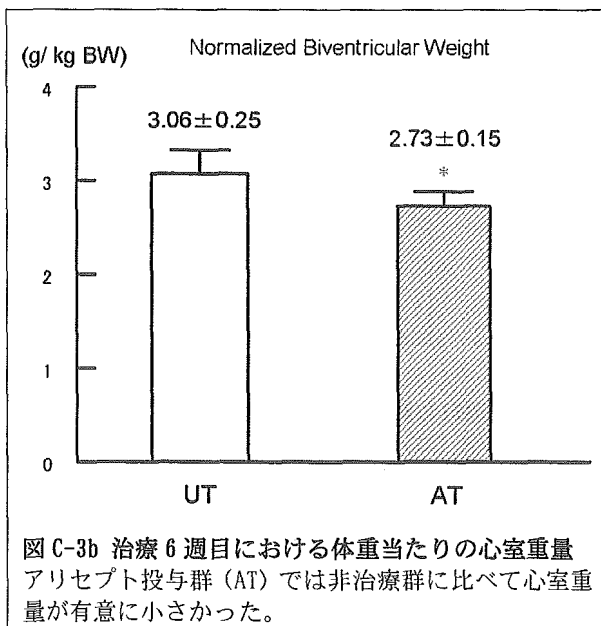


図 C-3b は体重当たりの心室重量をアリセプト群と非治療群で比較したものである。左室

と右室を合わせた心室重量はアリセプト投与群で有意に小さく、アリセプト投与によって心筋梗塞後の心臓リモデリングが抑制されたと言える。

D. 考察

心不全患者では圧受容器反射の抑制や病的な心臓反射によって、交感神経活動の異常な亢進や迷走神経活動の抑制が生じると考えられている。私たちのこれまでの研究の結果、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。しかしながら、迷走神経は求心路と遠心路を含むために、果たして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。

迷走神経遠心路の電気刺激は、最終的には神経-効果器接合部におけるアセチルコリン濃度の上昇として心臓に作用することが考えられる。そこで本研究では、迷走神経の電気刺激の代わりに、アセチルコリンの分解を阻害することによって神経-効果器接合部におけるアセチルコリン濃度を高めることが、心筋梗塞後心臓リモデリングに対して治療効果を発揮するかどうかを検討した。アセチルコリンエステラーゼ阻害と迷走神経電気刺激との違いは、既述のとおり、迷走神経の電気刺激が求心路、遠心路の両者を刺激するのに対して、アセチルコリンエステラーゼ阻害は遠心路刺激の効果だけを模擬することにある。

本研究で用いた投与量のアリセプトによって心筋梗塞後ラットの HR は有意に低下した。この低下は私たちが以前行った迷走神経刺激による HR の低下よりは少ないが、結果的には治療効果を発揮するには十分な量であったと言える。アリセプト投与で血圧には有意な変化は生じなかった。

治療 6 週目の血行動態の結果及び組織検査の結果、アリセプト投与群と非治療群において心筋梗塞サイズには有意差がないにも関わ

らず、アリセプト投与によって心室重量が減少し、左室機能が改善することが明らかとなった。したがって、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と言える。これまで迷走神経刺激による上流治療が、迷走神経遠心路の作用か求心路の作用か明確な結論は得られていなかったが、本研究の結果、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。

血液生化学検査の結果、アリセプト投与 3 週目ですでに血中 AVP 及び BNP が非治療群に比べて有意に低下していた。BNP は心不全の重症度に応じて上昇することが知られている。一方、AVP は渇水症状を引き起こし、飲水行動を助長する。このような水分負荷が心不全を悪化させることが考えられ、もし、AVP の低下が BNP の低下に先行するようなら心不全の改善のメカニズムの一つとして AVP の抑制が考えられた。しかしながら、本研究では AVP と BNP は治療開始 3 週目において両者とも抑制されており、AVP の低下が先行したのか、それとも心不全症状の改善の結果、AVP と BNP がともに低下したのかは不明であった。

本研究では、アリセプトが主に神経-効果器接合部のアセチルコリンエステラーゼを阻害して、アセチルコリン濃度を上昇させることにより、迷走神経遠心路刺激を模擬すると考えて実験を行った。しかしながら、アリセプトは中枢や交感神経の神経節などにも作用する可能性があり、これら迷走神経の末梢に対する作用以外の作用が、本研究の結果にどの程度の影響を与えたかは不明である。たとえば、血中 NE 及び Epi 濃度はアリセプト投与によって有意に減少したが、これが血行動態の改善の結果 2 次的に生じたものか、それとも直接的な交感神経抑制作用があったのかは今後の研究で明らかにしていく必要がある。

E. 結論

迷走神経刺激による上流治療のうち、迷走神経遠心路の刺激作用の効果を検証するために、ラット心筋梗塞後心不全モデルを用いてアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の投与の効果を調べた。その結果、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の投与によって、心筋梗塞後心臓リモデリングが抑制され、血中 AVP、BNP が減少した。本研究結果は迷走神経刺激による上流治療において、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を示したものであり、治療メカニズムの解明の観点から今後のデバイス開発に役立つと考えられる。また、電気的な上流治療に対応する新たな薬物治療の開発にも貢献すると考えられる。

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. Automated drug delivery system to control systemic arterial pressure, cardiac output, and left heart filling pressure in acute decompensated heart failure. *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. 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.* Jun;55(3):157-63. 2005
 5. 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
 6. 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.* 19;112(3):384-6. 2005
 7. 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
 8. 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. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 289(4):H1604-9. 2005
 9. 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. *J Physiol.* 566(Pt 1):237-46. 2005
 10. Uemura K, Kawada T, Kamiya A, Aiba T, Hidaka I, Sunagawa K, Sugimachi M. Prediction of circulatory equilibrium in response to changes in stressed blood volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 289(1):H301-7. 2005
 11. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Myocardial interstitial choline and glutamate levels during acute myocardial ischaemia and local ouabain administration. *Acta Physiol Scand.* 184(3):187-93. 2005
 12. Traub M, Aochi T, Kawada T, Shishido T, Sunagawa K, Knuepfer MM. Contribution of baroreflex sensitivity and vascular reactivity to variable haemodynamic responses to cocaine in conscious rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 32(11):911-8. 2005
- G-2. 学会発表
1. 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
 2. 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
 3. 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
4. 上村 和紀、神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝、砂川 賢二 急性非代償性心不全の循環管理を支援する、血行動態自動制御システムの開発 第 26 回日本循環制御医学会総会 第 26 卷 Suppl.1 81, 2005, 2005
 5. 神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝 Different and complementary characteristics of muscle and skin sympathetic nerve activity in human thermoregulatory system. ヒト体温調節システムにおける筋交感神経活動と皮膚交感神経活動の相違的・相補的特性 第 82 回日本生理学会大会 70, 2005
 6. 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
 7. Toru Kawada, Masashi Inagaki, Can Zheng, Meihua Li, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Transfer Function Analysis of Carotid Sinus Baroreceptor Transduction. 27th IEEE, IEEE Engineering in Medicine and Biology, 2005
 8. Toru Kawada, Masashi Inagaki, Can Zheng, Meihua Li, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Insignificant Effects of Plasma Catecholamines on Dynamic Heart Rate Regulation by the Cardiac Sympathetic Nerve. 27th IEEE, IEEE Engineering in Medicine and Biology, 338, 2005
 9. 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
 10. 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
 11. 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
 12. 山元 健太、道上 大策、宍戸 稔聡、川田 徹、神谷 厚範、高木 洋、砂川 賢二、杉町 勝 交感神経調節における筋機械受容器反射と動脈圧受容器反射との静的相互作用のモデル化 第 20 回生体・生理工学シンポジウム論文集 103, 2005
 13. 道上 大策、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、山元 健太、有海 秀人、砂川 賢二、杉町 勝 鍼刺激の動脈圧反射の静特性および動特性に及ぼす影響 第 20 回生体・生理工学シンポジウム論文集 233, 2005
 14. Masaru Sugimachi, Toru Kawada, Atsunori Kamiya, Kenji Sunagawa. Artificial bioregulation "Exceeding that by brain" enables novel treatment strategy for cardiovascular diseases. 第 70 回日本循環器学会総会・学術集会 Circulation Journal Supplement Ⅱ, vol.70, 90, 2006
 15. Tadayoshi Miyamoto, Toru Kawada, Toshiaki Shishido, Masashi Inagaki, Hiroshi Takaki, Masaru Sugimachi. Presynaptic α 2-adrenergic negative

feedback shortens the time constant of sympathetic heart rate response. 第70回日本循環器学会総会・学術集会 Circulation Journal Supplement, vol.70, 309, 2006

16. Toru Kawada, Toji Yamazaki, Tsuyoshi Akiyama, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Vagal stimulation during ischemic period but not reperfusion period reduces myocardial myoglobin release in the ischemic region. 第70回日本循環器学会総会・学術集会 Circulation Journal Supplement, vol.70, 400, 2006
17. Meihua Li, Can Zheng, Masashi Inagaki, Toru Kawada, Takayuki Sato, Kenji Sunagawa, Masaru Sugimachi. Donepezil, acetylcholinesterase inhibitor, prevents progression of ventricular remodeling and dysfunction in rats after myocardial infarction 第70回日本循環器学会総会・学術集会 Circulation Journal Supplement, vol.70, 450, 2006

G-3. 新聞報道

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

植込み型突然死防止装置の開発

神経刺激による不整脈の予防的治療法の開発

分担研究者 穴戸 稔聡（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

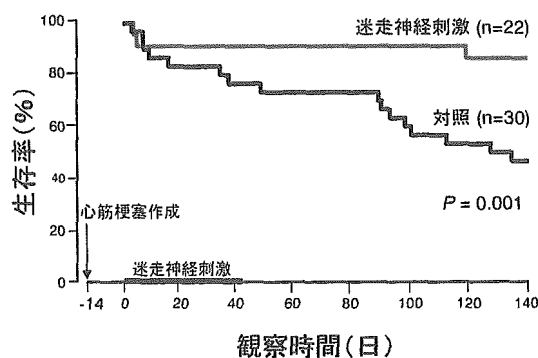
心筋梗塞後心不全ラットを用いた実験では、迷走神経刺激により生存率が劇的に向上することが明らかとなっており、植込み型除細動器（ICD）においても迷走神経刺激機能を付加することにより、従前のICDを超える治療効果が期待できるものと推測される。本研究では、大型動物における心不全に対する迷走神経刺激の効果を評価するため、陳旧性心筋梗塞によるイヌ心不全モデルを作成し、右迷走神経を電気刺激した。その結果、プラチナコイルを用いた左冠動脈塞栓術では、心筋梗塞範囲の制御が比較的容易であったが、左前下行枝を塞栓した場合には心筋梗塞範囲が限局され、心不全の程度が比較的軽度であった。また、右迷走神経の慢性電気刺激実験では、当初は電極リードの断線が多くみられ、また、電極自体による迷走神経の損傷もみられた。現在は細径プラチナワイヤを用いたフック型あるいはヘリカル型電極を用いてイヌ心不全モデルにおける慢性刺激実験を継続中である。

A.研究目的

近年、植込み型除細動器（ICD）は心筋梗塞後などの低心機能患者に対して突然死の一次予防効果を有するところから、重症心不全の治療法として非常に期待されている。しかしながら、従前のICDは発生した致死性不整脈を停止させることによる突然死を予防するというものである。本研究の目的は、従前のICDを超えて、高機能付加として致死性不整脈を直接的に予防する装置の開発に向けて基礎的検討を行うことにある。

現在、付加機能として心臓再同期療法が欧米でも検討されている。この治療法は、心室同期障害を改善することにより心臓のポンプ機能を回復するという点から重症心不全患者の治療法として脚光を浴びている。一方、我々はそれとは全く異なる発想で、心不全の病態における自律神経系の悪循環を断ち切るとい

う点から、積極的に生体の調節系に介入し、異常化した調節系を是正するという治療戦略を提唱した。具体的には、広範囲心筋梗塞後の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（図A-1）。さらに臨床では心不全治療に標準的に用いられているβ遮断薬投与下においても、迷走神



図A-1. 迷走神経刺激療法による心不全ラットの長期予後の改善

経刺激を追加することにより、心筋梗塞後心不全の生存率が更に改善することを明らかにした。この迷走神経刺激による生存率の改善の程度はこれまで知られている種々の薬物療法やICD療法よりもラットにおいては大きいことが期待されている。

そこで、本年度の本分担研究では、ICDの高機能付加として迷走神経刺激が妥当であるかを検討するため、大型動物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。

B. 研究方法

B-1. 冠動脈塞栓術によるイヌ心筋梗塞モデルの作成

体重 20kg～25kg の HB 犬(北山ラベス社)で、チアミラールナトリウムにて麻酔導入後、イソフルレン吸入麻酔下にて実験を行った。まず、右鼠径部より大腿動脈を露出し、6 Fr のシースを挿入、AM.75 または JL3 冠動脈用ガイディングカテーテル (Boston Scientific 社) を用い、冠動脈造影を施行した。次に PTCA 用ガイドワイヤー (Guidant 社) を左冠動脈前下行枝 (LAD) あるいは左冠動脈回旋枝 (LCX) 内に留置し、マクロカテーテルを冠動脈末梢まで挿入した。大きな側副血行路が出現することを阻止するため、冠動脈末梢分枝に径 2～3mm の脳動脈瘤塞栓術用プラチナコイル (Boston Scientific 社) を留置した。末梢分枝に数個コイルを留置した後、心筋梗塞を作成するため、マイクロカテーテルを中枢側 (LAD #6 distal または LCX #13) まで引き抜いて、2～4mm 径のコイルを冠動脈内に留置し冠動脈を塞栓した。左冠動脈確認造影を施行し、コイルだけでは十分に塞栓

できない場合には、少量のゼラチンスポンジをマイクロカテーテルより注入し、コイルの易血栓性をさらに高め、LAD もしくは LCX を閉塞した。閉塞後 10 分で再度確認造影を施行し、標的冠動脈に血流がないことを確認後、大腿動脈を修復し終了した (図 B-1)。

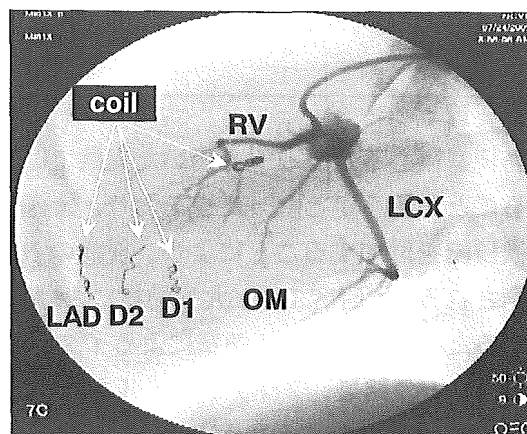


図 B-1. 左室前壁梗塞モデル

B-2. イヌ用植込型神経刺激システムの開発

体重 20kg～25kg の HB 犬(北山ラベス社)で、チアミラールナトリウムにて麻酔導入後、イソフルレン吸入麻酔下にて実験を行った。頸部正中切開にて、右迷走神経を露出し、試作したイヌ用迷走神経刺激電極を装着した。電気刺激は、Medtronic 社製 ITREL3 を用い先の電極と接続し、電極間インピーダンスの測定後、電気刺激が可能であることを確認し、頸部あるいは肩甲間部に植込み術を行った。術後 2 週間は通常刺激を中止した状態で経過を観察し、その後、最適な刺激パターン (刺激

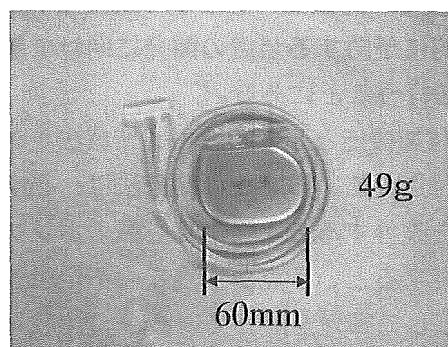


図 B-2. 迷走神経刺激システム