

する。

D-1-2 誤り訂正方式の活用

一般に、誤り訂正方式を用いると、

- 冗長情報が増え、伝送効率が落ちる。
- 符号化、復号化を行う回路が必要になり、消費電力も増える。

というデメリットがあるが、雑音耐性の向上により送信電力を下げられる利点もある。今回の研究では、ビット誤りによる影響の大きい、通信制御に関する部分のみに誤り訂正方式を利用するようにした。

今後、誤り訂正方式の種類、適用する情報の範囲などを検討し、さらに小型、低消費電力が実現できる方法について検討する。

D-2 アンテナに関する研究

D-2-1 アンテナ評価系の構築

ファントムによるアンテナ評価系の構築により、食用豚肉による擬似人体に比べて安定したアンテナ評価が可能となった。今後は、より実人体の植え込み状態に近づけるために、ファントム形状の検討が必要であると考えられる。

D-2-2 ループアンテナ性能改善検討

ループアンテナを筐体に接続することでアンテナ電流が筐体にも分布し、放射抵抗が大きくなることで、擬似人体条件における放射性能が改善した。

アンテナをファントム表面から 10mm の深さに植え込むことで、自由空間利得よりも 20dB 以上大幅に劣化するなど、人体がアンテナ性能に与える影響が非常に大きいことが確認できた。また、人体表面の近くでは、できるだけ植込み深さ d を小さくすることで、アンテナ性能を大幅に改善することができると予想される。

したがって、アンテナ評価においては植込み深さを $d=60\text{mm}$ とすることが規定されているが、この状態ではアンテナ利得の低下が著しく実仕様状態に近いとは言い難い、実際の実人体の植え込み深さ(10~20mm)にした評価

が必要であると考えられる。

D-2-3 電磁界シミュレーションによる検討

擬似人体条件におけるループアンテナについて、実験とシミュレーションの相関が確認できた。これにより、回線設計に向けたループアンテナ(インプラント側)とヘリカルアンテナ(プログラマ側)のシミュレーション解析や、擬似人体条件におけるループアンテナの電磁界解析を行うなど、設計効率の改善が可能となる。

D-2-4 リード線アンテナの検討

植込む形状に個人差があるリード線アンテナは、個別に整合を合わせることは非現実的であり、不整合損失による利得劣化が避けられないため、リード線アンテナは安定したアンテナ性能の確保が困難であると考えられる。

D-3 試作モジュールに関する研究

今回の試作により、実験によって通信性能の確認ができるようにした。今後は、アンテナと組合せ、ファントム等で伝搬路を模擬した実験を行っていきたい。これにより、体内植込み型医療機器に特有の課題をあらいだす。

実験機ループアンテナ自由空間特性は、模擬筐体搭載ループアンテナのそれとほぼ一致することが確認できる。(別紙資料5参照)

E 結論

『体内植込み型医療用データ伝送システムの技術的条件』に適合した無線モジュールを試作することが出来、性能を確認した。

ファントムによるアンテナ評価系の構築により、安定したアンテナ評価が可能となった。より実人体の植込み状態に近づけるには、ファントムの形状やアンテナ植込み位置を検討する必要があると考えられる。

ICD のリード線をモノポールアンテナとする構成より、提案するループアンテナ構成が擬似人体条件で安定した性能を確保できることを確認できた。

今後は、シミュレーションを活用した解析

より、ループアンテナの更なる性能改善に向けた検討を行う。また、実験機の通信性能の評価を行う予定である。

最近、生体植込み機器用の RF-IC も発売され、この分野にも無線応用機器が確実に増えることが想像できる。

しかしながら、無線電波の人体に対する影響は多数研究がされているが、生体内外の無線通信については、まだ研究が始まったばかりである。本研究で得られた成果が、今後のこの分野の発展に寄与することを期待する。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

G-1 論文

なし

G-2 学会発表

なし

G-3 新聞報道

なし

H 知的所有権の取得状況

特許出願 1 件

植込み型突然死防止装置の開発

システムLSIの開発

分担研究者 保谷 和男（株式会社日立超LSIシステムズ 本部長付）

研究要旨：

平成15年度(初年度)より「システムLSIの開発」の分担研究を行ってきた。初年度の基礎技術調査、2年度の機能試作版アナログ部の回路設計・評価に引き続き、本年度は従来の心電測定仕様をもとに、フィルター特性の改良、INST回路の追加等の特性改善、およびさらなる小型化・低消費電力化の研究を行った。その結果をベースに小動物への埋込みが可能な試作機の開発試作を行ない、所定の目的を達成できた。次年度以降は小動物実験の結果を踏まえ、従来のICDにはない新規機能に対応したアナログ回路システムの研究を行っていく。

A. 研究目的

初年度の植込み型除細動装置（ICD）の技術調査結果、2年度の機能試作版にて得られたICD設計技術およびノウハウをベースに、今年度は更なる特性の改善、試作機の小型化のためのアナログ回路設計を行い、特性・機能の評価を行う。

B. 研究方法

B-1. 研究範囲

研究範囲はICD装置のうち心内リードにて検出された心電信号をアナログ処理する入力回路部からAD変換回路部までの回路設計である。基本回路ブロックを図B-1.1に示す。機能的には除細動時の高電圧に対するアナログ部保護回路と、心電信号のアナログ信号処理部で構成される。

B-2. 研究課題

ICDにおけるアナログ信号処理回路部の

主要特性および研究課題を以下に示す。

- (1) 除細動時の高電圧保護
前年度と同様の方式を今年度も採用する。
- (2) 心電信号測定回路（ゲイン、周波数）
回路方式を見直し、ゲインと周波数特性の調整回路を小型化する。
- (3) 小動物実験条件の反映
電極の分極によるDC変動、除細動時の過大電圧による動作点変動への対応
- (4) 小型化 低消費電力化

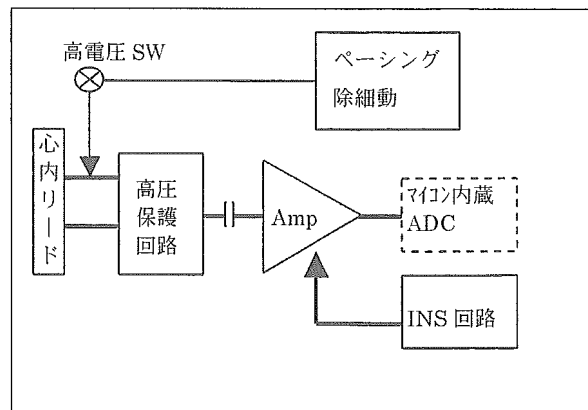


図 B-1.1 アナログ部ブロック図

B-3. 回路設計

B-3.1 試作版の目標仕様

下記にアナログ部の目標仕様を示す。

- ・入力 ch 数 1 ch(心室用)
- ・入力方式 差動方式
- ・除細動電圧 最大 800V_{p-p}
- ・信号増幅度 200 倍～2000 倍
- ・周波数帯域 0.1 Hz ～100 Hz

B-3.2 入力保護回路

前年度採用の高電圧用抵抗(47kΩ) 2個直列+ツェナーダイオード(ZDi)によるクランプ回路で特に問題なく、今年度もこの回路を採用する [図 B-3.1 参照]。図より通常耐圧 200V のチップ抵抗を用いることで、入力回路の最大耐電圧は 800V となり本仕様に適合する。また、ZDi は入力リーク電流が十分小さな品種を選定する必要がある。今回は耐圧 6 V の ZDi を使用した。

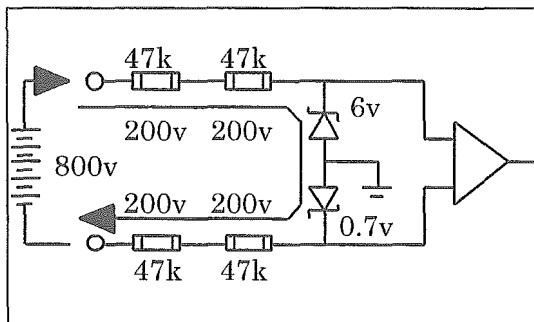


図 B-3.1 入力保護回路

除細動時(最大 800V)、オペアンプ入力には 6 V 程度の電圧がかかる。この時の最大電流は、入力抵抗で制限され、約 4 mA である。この程度の電流・電圧であれば、繰り返し印加されてもチップ抵抗、ZDi およびオペアンプはともに破壊しない。

B-3.3 入力信号レベル

入力信号レベルは人体での使用のほか小動物実験時のレベルを考慮してゲインを電子ボリュームにてデジタル的に設定するこ

ととした。前年度のディップ SW に比べ小型化が可能になるとともに、高精度なゲイン設定が可能である。

B-3.4 レベルダイヤ

A/D 変換器の最大変換電圧は 2.5 V (=V_{ref}×2 倍)と設定した。また小動物実験時は入力レベルを 25mV と 2.5mV に設定できる。以下増幅度と ADC 用 V_{ref} 設定レベルダイヤを表 B-3.1 に示す。小入力の場合は Amp2 のゲインを上げることで対応する。また図 B-3.2 にアナログ部の全体回路図を示す。

表 B-3.1 レベルダイヤ

| 対象 | 通常時 | 心室細動時 |
|------|------------------------|------------------------|
| 入力 | 6.25 mV _{o-p} | 0.625mV _{o-p} |
| AMP1 | 125 mV _{o-p} | 12.5 mV _{o-p} |
| AMP2 | 1250 mV _{o-p} | 1250mV _{o-p} |
| AMP3 | 1250 mV _{o-p} | 1250mV _{o-p} |
| AMP4 | 1250 mV _{o-p} | 1250mV _{o-p} |

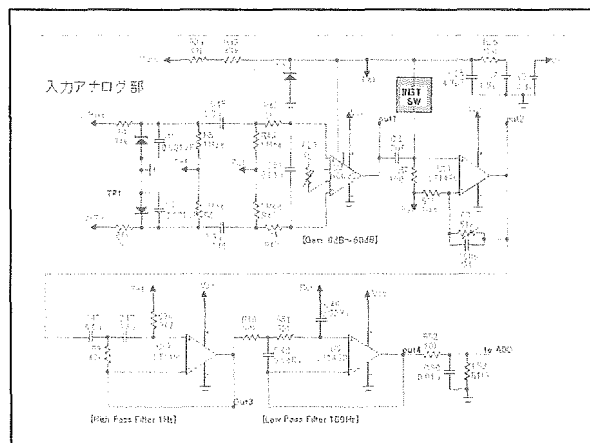


図 B-3.2 全体回路図

B-3.5 周波数特性

ローパスフィルタ(LPF)の特性はカットオフ周波数(f_c)=100Hz で設計する。またハイパスフィルタ(HPF)は過渡応答特性の改善のため $f_c=0.5$ Hz で設計した。Fc=0.1Hz を確保するためには H.P.F の容量を 5 倍に

する必要がある。

B-3.6 AD変換回路

AD変換器として個別のIC回路を用意したが、実際には今回採用したマイコンに内蔵されたAD変換回路を使用した。これにより基板面積低減が可能になる。

B-3.7 低消費電力化の検討

低消費電力化のため極力電源電圧は下げた方が有利である。今回はVCC=3Vで動作可能なICを用いて性能の評価を実施した。

表B-3.2にアナログ部の消費電流を示す

表 B-3.2 各増幅段の電流値

| 部品名 | 品名 | 個数 | 電流値 (uA) |
|----------|--------|----|----------|
| 差動AMP | AD627 | 1 | 60 |
| Op-AMP | LT1490 | 2 | 80 |
| Vref-IC | ADR290 | 1 | 10 |
| Vref AMP | Op777 | 1 | 270 |
| 合計 | | | 420 |

この結果、消費電力は1.26mWとなる。アナログ回路は常時動作が前提であり、さらなる低消費電力化のために、今後も低電圧技術の動向を見極めていく必要がある。

C. 研究結果

C.1.1 ゲイン、周波数特性評価

アナログ回路の特性は目標値どおりに実現できた。図C.1.1にゲインおよびフィルター特性を示す。fc=0.1Hzの場合のほうが基線を含む波形の再現性はよくなるが、基線が安定するまでに10sec以上必要となる。その回避策としてINST回路を新たに挿入した。ただし、初段入力部にリードの分極対策としてDCカットの容量結合回路を追加したが、ここにINST回路を設けなかつ

たため、十分な効果が得られなかった。

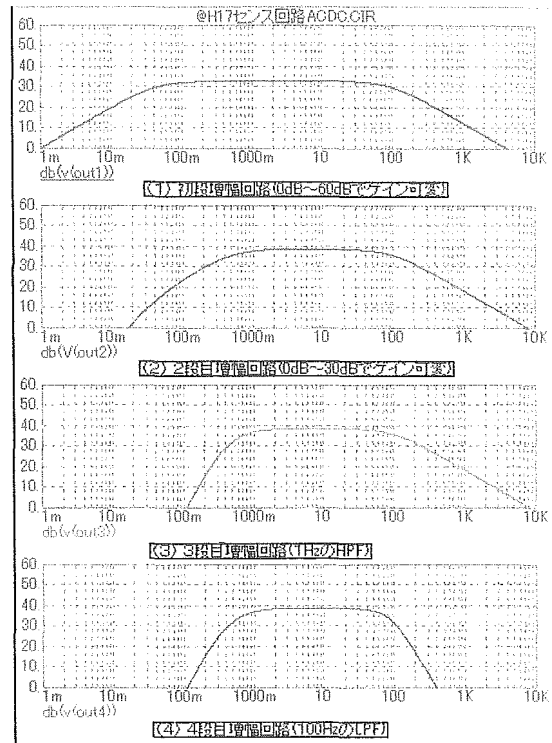


図 C.1.1 Gain/Filter 特性

D.1 考察

ICDのアナログ回路の設計および評価を行った。アナログ基板の入出力特性評価を行なった結果、目標とした基本仕様の特性が選ばれた。また、動物実験により期待した特性が得られることを確認した。

D.1.2 AMP出力の飽和時の回復時間

除細動用高電圧パルス印加時やペースメーカー動作時は、アナログ回路部には信号に起因した大きな電圧のパルスが入力される。このためAMP出力電圧は飽和し、VCC又はGnd電位となる。0.1Hz設定時には約10sec程度の復帰時間が必要となり、この間心電信号が得られない。

この飽和状態からの回復を早めるために、DCカット用結合コンデンサーを放電させ強制復帰させるスイッチ回路(INST回路)

を導入した。ただし挿入箇所の検討が十分で無く、完全な INST 効果は得られなかった。来年度は慎重に検討する必要がある。

D.1.2 LSI 化の検討

初年度よりアナログ回路とデジタル回路に分けてシステム回路開発を進めてきた。

開発の最大のポイントは基板サイズと消費電力の最小化であり、これらが最小となるようにアナログ部とデジタル部へ合理的に機能を振分ける必要がある。たとえば低域の時定数が必要な(0.1Hz の HPF 等)場合、デジタルフィルター回路は時定数設定の容易さ、精度の高さでは有利だが、大きな論理規模と演算パワーが必要で、アナログ回路処理のほうが電力面で有利になる。

来年度は、従来の IDS にない新規機能の取込みが計画されている。いずれの機能も常時動作に近い特性であり、従来にもまして消費電力の低減が必須となる。アナログ処理・デジタル処理へのシステム分割の最適化を行い、標準マイコンあるいは標準 OP アンプ等の汎用 LSI/IC を用いてシステム構築し検証する必要がある。

また、最近では携帯機器をターゲットとした CSP (Chip Scale Package) パッケージ搭載の超低消費電力型標準 IC が半導体各社から発表されており、小型化・低電力化に活用できる。

D. 1. 3 高圧 SW について

ICD 部品のうち、半導体デバイス関係で小型化の最大の障害要因は高圧 SW 回路である。極性反転切替が必要なため多数の IGBT 素子が必要になるが、いまだに小型パッケージの製品はない。

初年度の調査結果では使用されているトランジスタのチップサイズは約 3.6mm²

程度であったが、TO-3P パッケージ外形 (10 数 mm) とのサイズ差は大きい。来年度はベアチップを入手し、SW 部をモジュール化することが小型化のための必須事項である。

E. 結論

回路設計、基板評価を行なった結果、

- ・ 心電信号測定で所定の性能が得られた。
- ・ 小型面実装部品での性能を確認した。
- ・ 動物体内に実装し、動作確認ができた

以上の評価結果より、ICD 機器におけるアナログ信号処理部として目標の仕様を達成していることが確認できた。来年度にむけたさらなる小型化、省電力化、および新規機能の搭載を可能とするための技術基盤の構築ができた。

F. 健康危険情報

1. なし

G. 研究発表

1. なし

G-1 論文

1. なし

G-2 学会発表

1. なし

G-1 新聞報道

1. なし

H. 知的所有権の取得状況

1. なし

別紙2

研究成果の刊行に関する一覧表
書籍、雑誌の刊行物はありません。

別紙 4

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|---|--|--|------------------------------------|------------------|------------|------|---------|
| 川田 徹, 杉町 勝 | バイオニック治療とは. | 筒井裕之, 吉川純一, 松崎益徳 編 | 新・心臓病診療プラクティス6 心不全に挑む・患者を救う | 文光堂 | 東京 | 2005 | 478-479 |
| 本荘 晴朗, 児玉逸雄 | 抗不整脈薬による興奮旋回の停止機序: 光学マッピングによる検討 | 杉本恒明, 井上博 | 不整脈 2005 | メディカルレビュー社 | 東京 | 2005 | 26-33 |
| Takata Y, Nashimoto S, Yamaguchi T, et al | Simultaneous detection of wave propagation velocity and direction in optical mapping data of cardiac excitation using optical flow | Hiraoka M, Ogawa S, Kodama I, Inoue H, Kasanuki H, Katoh T | Advances in Electrocardiology 2004 | World Scientific | New Jersey | 2005 | 114-118 |
| 田中 明, 吉澤 誠 | 生体を超える人工臓器制御 | 許 俊鋭, 斎藤明, 赤池敏宏 編集 | 人工臓器・再生医療の最先端 | 先端医療技術研究所 | 東京 | 2005 | 287-291 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|----------------------------------|----|----------|------|
| Michikami D, Kamiya A, Kawada T, Inagaki M, Shishido T, Yamamoto K, Ariumi H, Iwase S, Sugenoja J, 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 |
| 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 |
| Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Ariumi H, Mori H, | Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial norepinephrine release. | Life Sci | 78 | 882-887 | 2006 |

| | | | | | |
|---|---|----------------------------------|-----|-------------|------|
| Sunagawa K, Sugimachi M. | | | | | |
| 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 |
| 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 | 157-163 | 2005 |
| 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 | H2641-H2648 | 2005 |
| 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 |
| 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 | H1758-H1769 | 2005 |
| 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 | H1604-H1609 | 2005 |
| 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 | 237-246 | 2005 |
| Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Sugimachi M, Sunagawa K, Mori H | Microdialysis separately monitors myocardial interstitial myoglobin during ischemia and reperfusion | Am J Physiol Heart Circ Physiol | 289 | H924-H930 | 2005 |
| 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 | H301-H307 | 2005 |

| | | | | | |
|---|--|-------------------------------|---------|-----------|------|
| 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. | 45 | 300-307 | 2005 |
| 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) | 187-193 | 2005 |
| Bezzina CR, Shimizu W, Yang P, Koopmann TT, Tanck MW, Miyamoto Y, Kamakura S, Roden DM, Wilde AA. | Common sodium channel promoter haplotype in asian subjects underlies variability in cardiac conduction. | Circulation | 113 | 338-344 | 2006 |
| Satomi K, Shimizu W, Takaki H, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S. | Response of beat-by-beat QT variability to sympathetic stimulation in the LQT1 form of congenital long QT syndrome. | Heart Rhythm | 2 | 149-154 | 2005 |
| Yagi S, Tsuda E, Shimizu W, Kurita T, Seguchi O, Nonogi H, Kamakura S. | Two adults requiring implantable defibrillators because of ventricular tachycardia and left ventricular dysfunction caused by presumed Kawasaki disease. | Circ J | 69 | 870-874 | 2005 |
| Fukumoto K, Tanemura M, Tsuchishita Y, Kusumoto M, Matsumoto K, Kamakura S, Ueno K. | Effect of protein binding of pilsicainide on the pharmacokinetics. Drug Metab Pharmacokinet. | J Am Coll Cardiol | 20 | 183-186 | 2005 |
| Kashima A, Funahashi M, Fukumoto K, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Ueno K. | Pharmacokinetic characteristics of amiodarone in long-term oral therapy in Japanese population. | Biol Pharm Bull | 28 | 1934-1938 | 2005 |
| Noda T, Shimizu W, Taguchi A, Aiba T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S. | Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. | J Am Coll Cardiol | 46 | 1288-1294 | 2005 |
| Shimizu W, Aiba T, Kamakura S. | Mechanisms of disease: current understanding and future challenges in Brugada syndrome. | Nat Clin Pract Cardiovasc Med | 2 | 408-414 | 2005 |
| Noda T, Shimizu W, Suyama K, Tobiume T, Satomi K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S. | Coexistence of the permanent form of junctional reciprocating tachycardia and atrial tachycardia. | Circ J | 69 | 1003-1006 | 2005 |

| | | | | | |
|--|---|------------------------------|-----|-----------|------|
| Fukumoto K, Kobayashi T, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Ueno K. | Stereoselective effect of amiodarone on the pharmacokinetics of racemic carvedilol. | Drug Metab Pharmacokinet | 20 | 423-427 | 2005 |
| Otomo K, Noda T, Nakagawa E, Satomi K, Shimizu W, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S. | Assessment of ability of activation mapping by duodecapolar catheter to diagnose complete isthmus block utilizing electroanatomical mapping system. | J Interv Card Electrophysiol | 14 | 183-192 | 2005 |
| Yamasaki F, Ushida T, Yokoyama T, Ando M, Yamashita K, Sato T | Artificial baroreflex: Clinical application of a bionic baroreflex system. | Circulation | 113 | 634-639 | 2006 |
| Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, Zhang D, Yamasaki F, Muramoto K, Sato T. | Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein. | Circulation | 112 | 164-170 | 2005 |
| Yamasaki F, Furuno T, Sato K, Zhang D, Nishinaga M, Sato T, Doi Y, Sugiura T. | Association between arterial stiffness and platelet activation. | J Hum Hypertens | 19 | 527-533 | 2005 |
| Kakinuma Y, Ando M, Kuwabara M, Katare RG, Okudela K, Kobayashi M, Sato T. | Acetylcholine from vagal stimulation protects cardiomyocytes against ischemia and hypoxia involving additive nonhypoxic induction of HIF-1 α . | FEBS Lett | 579 | 2111-2118 | 2005 |
| Kudo Y, Kakinuma Y, Mori Y, Morimoto N, Karashima T, Furihata M, Sato T, Shuin T, Sugiura T. | HIF-1 α is involved in the attenuation of experimentally induced rat glomerulonephritis. | Nephron Exp Nephrol | 100 | e95-e103 | 2005 |
| 佐藤隆幸 | バイオニック動脈圧反射による血圧コントロール | 循環器科 | 58 | 600-605 | 2005 |
| Fukumoto Y, Ito A, Uwatoku T, Matoba T, Kishi T, Tanaka H, Takeshita A, Sunagawa K, Shimokawa H. | Extracorporeal cardiac shock wave therapy ameliorates myocardial ischemia in patients with severe coronary artery disease. | Coron Artery Dis | 17 | 63-70 | 2006 |
| 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 | 911-918 | 2005 |
| Takaki H, Sakuragi S, Nagaya N, Suzuki S, Goto Y, Sato T, Sunagawa K. | Postexercise VO ₂ "Hump" phenomenon as an indicator for inducible myocardial ischemia in patients with acute anterior myocardial infarction. | Int J Cardiol. | | | 2005 |

| | | | | | |
|--|---|----------------------------------|-----|-------------|------|
| Mashiba J, Koike G, Kamiunten H, Ikeda M, Sunagawa K. | Vasospastic angina and microvascular angina are differentially influenced by PON1 A632G polymorphism in the Japanese. | Circ J | 69 | 1466-1471 | 2005 |
| Sun H, Fukumoto Y, Ito A, Shimokawa H, Sunagawa K. | Coronary microvascular dysfunction in patients with microvascular angina: analysis by TIMI frame count. | J Cardiovasc Pharmacol | 46 | 622-626 | 2005 |
| Ito K, Hirooka Y, Hori N, Kimura Y, Sagara Y, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. | Inhibition of rho-kinase in the nucleus tractus solitarius enhances glutamate sensitivity in rats. | Hypertension. | 46 | 360-365 | 2005 |
| Ikeuchi M, Matsusaka H, Kang D, Matsushima S, Ide T, Kubota T, Fujiwara T, Hamasaki N, Takeshita A, Sunagawa K, Tsutsui H. | Overexpression of mitochondrial transcription factor a ameliorates mitochondrial deficiencies and cardiac failure after myocardial infarction | Circulation | 112 | 683-690 | 2005 |
| Sakai K, Hirooka Y, Shigematsu H, Kishi T, Ito K, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. | Overexpression of eNOS in brain stem reduces enhanced sympathetic drive in mice with myocardial infarction. | Am J Physiol Heart Circ Physiol. | 289 | H2159-H2166 | 2005 |
| Ono H, Ichiki T, Ohtsubo H, Fukuyama K, Imayama I, Hashiguchi Y, Sadoshima J, Sunagawa K. | Critical role of Mst1 in vascular remodeling after injury | Arterioscler Thromb Vasc Biol. | 25 | 1871-1876 | 2005 |
| Matsusaka H, Ikeuchi M, Matsushima S, Ide T, Kubota T, Feldman AM, Takeshita A, Sunagawa K, Tsutsui H. | Selective disruption of MMP-2 gene exacerbates myocardial inflammation and dysfunction in mice with cytokine-induced cardiomyopathy. | Am J Physiol Heart Circ Physiol. | 289 | H1858-H1864 | 2005 |
| Kishi T, Hirooka Y, Masumoto A, Ito K, Kimura Y, Inokuchi K, Tagawa T, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K | Rho-kinase inhibitor improves increased vascular resistance and impaired vasodilation of the forearm in patients with heart failure | Circulation. | 31 | 2741-2747 | 2005 |
| Kawano S, Kubota T, Monden Y, Kawamura N, Tsutsui H, Takeshita A, Sunagawa K. | Blockade of NF-kappaB ameliorates myocardial hypertrophy in response to chronic infusion of angiotensin II | Cardiovasc Res. | 67 | 689-698 | 2005 |
| Kawamura N, Kubota T, Kawano S, Monden Y, Feldman AM, Tsutsui H, Takeshita A, Sunagawa K. | Blockade of NF-kappaB improves cardiac function and survival without affecting inflammation in TNF-alpha-induced cardiomyopathy. | Cardiovasc Res. | 66 | 520-529 | 2005 |
| Nishimura S, Yamashita H, Katoh M, Yamada KP, Sunagawa K, Saeki Y, Ohnuki Y, Nagai R, Sugiura S | Contractile dysfunction of cardiomyopathic hamster myocytes is pronounced under high load conditions. | J Mol Cell Cardiol. | 39 | 321-329 | 2005 |

| | | | | | |
|---|---|--|-----------------------|-----------|------|
| Fujiki T, Shimokawa H, Morikawa K, Kubota H, Hatanaka M, Talukder MA, Matoba T, Takeshita A, Sunagawa K | Endothelium-derived hydrogen peroxide accounts for the enhancing effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated responses in mice. | Arterioscler Thromb Vasc Biol. | 25 | 766-711 | 2005 |
| Washio, T. Hisada, H. Watanabe, T.E. Tezduyar | A robust preconditioner for fluid-structure interaction problems, | Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering | Vol. 194, Issue 39-41 | 4027-4047 | 2005 |
| Amino M, Yamazaki M, Nakagawa H et al | Combined effects of nifekalant and lidocaine on the spiral-type reentry in a perfused 2-dimensional layer of rabbit ventricular myocardium | Circ J | 69 | 576-584 | 2005 |
| Kodama I, Honjo H, Yamazaki M et al | Optical imaging of spiral-type excitations in 2-dimensional layer of ventricular myocardium | J Electrocardiol | 38 Suppl 1 | 126-130 | 2005 |
| 児玉逸雄, 本荘晴朗 | 心室スパイラル・リエントリーに対する抗不整脈薬の作用 | 日本薬理学会誌 | 126 | 267-272 | 2005 |
| 本荘晴朗, 児玉逸雄 | 光学マッピングによる心房細動機序の可視化 | 循環器科 | 58 | 15-23 | 2005 |
| 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 | 101-102 | 2006 |
| Shioiri T, Kojima-Maruyama M, Hosoki T, Kitamura H, Tanaka A, Yoshizawa M, Bando T, Someya T | Dysfunctional baroreflex regulation of sympathetic nerve activity in remitted patients with panic disorder A new methodological approach | Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci | 255 (5) | 293-8 | 2005 |
| 吉澤 誠, 田中 明, ポール・オレガリオ, 小川大祐, 阿部健一, 山家智之, 仁田新一 | 脳と心による心臓の制御 | Brain Medical | 17 (4) | 27-35 | 2005 |
| Yoshizawa M, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. | Development of Detection Algorithm of Fatal Arrhythmia for a New Implantable Cardioverter Defibrillator | Proceedings of the 2005 IEEE | | | 2005 |
| Yamazaki T, Asanoi H, Ueno H, Yamada K, Takagawa J, Kameyama T, Hirai T, Ishizaka S, Nozawa T, Inoue H. | Central sympathetic inhibition augments sleep-related ultradian rhythm of parasympathetic tone in patients with chronic heart failure. | Circ J | 69 | 1052-1056 | 2005 |
| Sugao M, Fujiki A, Nishida K, Sakabe M, Tsuneda T, Iwamoto J, Mizumaki K, Inoue H. | Repolarization dynamics in patients with idiopathic ventricular fibrillation: pharmacological therapy with bepridil and disopyramide. | J Cardiovasc Pharmacol | 45 | 545-549 | 2005 |

| | | | | | |
|--|--|--------|----|---------|------|
| Nonomura M, Nozawa T, Matsuki A, Nakadate T, Igarashi N, Kato B, Fujii N, Igawa A, Asanoi, Kondo T, Inoue H. | Ischemia-induced norepinephrine release, but not norepinephrine- derived free radicals, contributes to myocardial ischemia-reperfusion injury. | Circ J | 69 | 590-595 | 2005 |
|--|--|--------|----|---------|------|

2

抗不整脈薬による興奮旋回の停止機序 —光学マッピングによる検討

Mode of reentry termination by antiarrhythmic drugs

本庄 晴朗 / 児玉 逸雄

Haruo Honjo 名古屋大学環境医学研究所液性調節分野助教授

Itsuo Kodama 名古屋大学環境医学研究所循環器分野教授

I はじめに

心臓突然死の多くは心室細動や持続性心室頻拍などの頻脈性の心室性不整脈が原因であり¹⁾, これらの致死性不整脈に対する有効な予防・治療法を確立することが望まれている。また, 心房細動は日常臨床で遭遇することが多い不整脈であるが, 心機能低下や血栓塞栓症による脳梗塞の原因となることから臨床的に大きな問題となっている²⁾。これまでの多くの動物実験や臨床例の解析の結果から, 細動や頻拍の大部分は, 心臓における機能的な興奮旋回(機能的リエントリー)を機序として発生することが示されている。本稿では, 心臓における機能的リエントリーのダイナミクスと抗不整脈薬による修飾について, ウサギ摘出心の光学マッピング実験の結果を中心に紹介し, イオンチャネル抑制による機能的リエントリー停止のメカニズムについて考察する。

II リーディングサークル説とスパイラルリエントリー説

解剖学的構造に依存しない機能的リエントリーを説明する考え方には, Allesieらによるリーディングサークル説³⁾と, 化学反応や非線形媒体のコンピュータシミュレーションから提唱された渦巻き興奮波(spiral wave)の概念を不整脈に適用したスパイラルリエントリー説⁴⁾がある。これらの説について概説する。

1. リーディングサークル説

Allessieらはウサギ心房筋に早期刺激を加えて誘発したりエンタリーの観察から, 組織構築や電気的特性が均一な心筋においても, 機能的な不応期の不均一性によってリエントリーが成立す

ることを示し、リーディングサークル説を提唱した(図1)³⁾。この考えによれば、リエントリーの中心部分は旋回する主要な興奮波から絶えず電気緊張効果を受けて、静止電位が脱分極し、常に不応期となる(不活性化中心)。このため、不活性化中心の周囲を旋回する興奮波は、興奮波前面がそれ自身の終末部を最短の経路で追いかけることになり、興奮間隙(excitable gap)はほとんど存在しない。したがってこの説では、リエントリーの旋回周期は不応期の長さに依存し、リエントリー経路の長さ(path length)は不応期と伝導速度の積である興奮波長(wave length)と一致する。

2. スパイラルリエントリー説

スパイラルリエントリーは興奮波の形状が渦巻き型であること(spiral wave)を特徴とし、その成立には波面の湾曲が興奮伝導に及ぼす影響が重要な役割を果たす⁵⁾⁷⁾。すなわち、凸に湾曲した興奮波では、未興奮部(興奮の下流)に対する既興奮部(上流)の相対的な割合が小さくなり、興奮前面で発生する局所電流の電流密度が減少するため、伝導速度や安全率が低下する(曲率効果, curvature effect)⁸⁾⁹⁾。Spiral waveでは興奮前面の曲率が旋回中心に近づくにつれて増大するため、中心付近では強い曲率効果のために伝導速度が低下するとともに伝導の安全率が低下し、ついには興奮伝導が成立しなくなり興奮波が途切れる。Spiral waveはこの興奮波の断端(wavebreak)の近傍を中心として旋回するようになり、興奮波の断端が消滅しない限り旋回運動が持続する。

スパイラルリエントリーのダイナミクスは興奮媒体の特性により大きく変化する⁵⁾⁷⁾。図2は二次元媒体の特性をさまざまに変化させた場合のスパイラルリエントリーのシミュレーション結果を示す¹⁰⁾。媒体の興奮性が比較的低い場合には、spiral waveの断端は安定した円形の軌跡を描き、興奮波はその内側へ侵入することができない(図2A)。この領域をcoreと呼ぶ。興奮性が高くなるとcoreが縮小するとともにリエントリー周期が短縮し、spiral waveの断端とそれ自身の終末部との相互作用が生じ、spiral waveの断端はそれ自身の不応期領域に沿って大きく移動(さまよい運動, meandering)するようになる(図2B)。したがって、このようなspiral waveの中心部分にはリーディングサークル説による不活性化中心と同様の機序により形成される線

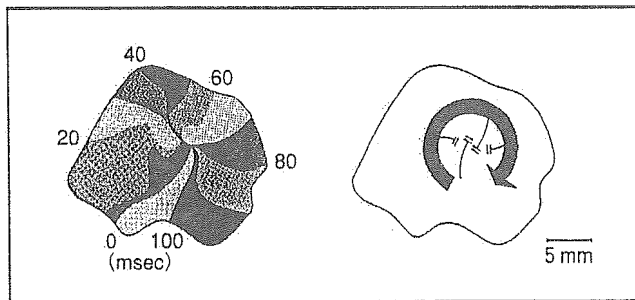


図1 リーディングサークル説
ウサギ心筋に早期刺激を加えて誘発した機能的リエントリー
(文献3)より引用]

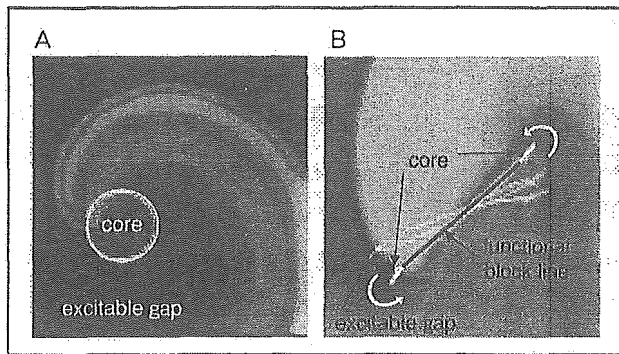


図2 コンピュータシミュレーションによるスパイラルリエントリー
 A: 興奮性が比較的低い場合, B: 興奮性が高い場合
 (文献10)より改変引用
 (7ページカラー図版参照)

状の機能的ブロック (functional block line) が存在し、spiral waveのcoreは機能的ブロックラインの両端のほぼ線状の領域となる。機能的ブロックラインの長さは、不応期と興奮波断端の移動速度に依存し、興奮波長に比例する。

III ウサギ摘出灌流心臓における機能的リエントリー

近年、膜電位感受性色素を用いた心筋活動電位光学マッピングの技術が進み、実験動物の心臓に誘発した機能的リエントリーのダイナミクスを詳細に解析することが可能となってきた。われわれは、CMOS (complementary metal-oxide semiconductor) 型の撮像素子を搭載した高速度ビデオカメラを用いた高分解能の光学マッピングシステムを開発し、この装置を用いて、ウサギ摘出灌流心臓の心室に誘発した機能的リエントリーのダイナミクスを解析した^{13,14)}。

1. 活動電位光学マッピング実験

実験には、ウサギLangendorff灌流心臓の左心室心内膜側を凍結して心外膜下心筋層(厚さ約1 mm)のみを残存させた心室筋灌流標本を用いた¹⁵⁾。このような二次元標本を用いる理由は、壁内で旋回するリエントリー (transmural reentry) の形成を排除し、スパイラル構造を常に心表面から観察することができるようにするためである。興奮収縮連関の脱共役剤である2,3-butanedione monoxime (BDM) を用いて心筋収縮を抑制した状態で、電位感受性色素di-4-ANEPPSで染色した心臓の左室前壁から高速度ビデオカメラを用いて、左心室前面から活動電位蛍光シグナルを記録した(256×256画素, 750~1,000フレーム/s)。基本刺激(基本刺激間隔250~800msec)を左室前面中央部から加えると、心筋線維走向に沿う方向を長軸とする楕円形の興奮伝播が観察され、均一な異方性伝導特性(uniform anisotropy)が確認された。その長軸方向と短軸方向の伝導速度の比(anisotropic ratio)は平均3.2であった。

2. 心室筋二次元灌流標本における機能的リエントリー

二次元灌流標本に直交電場刺激(cross field stimulation)を加えて、機能的リエントリーによ

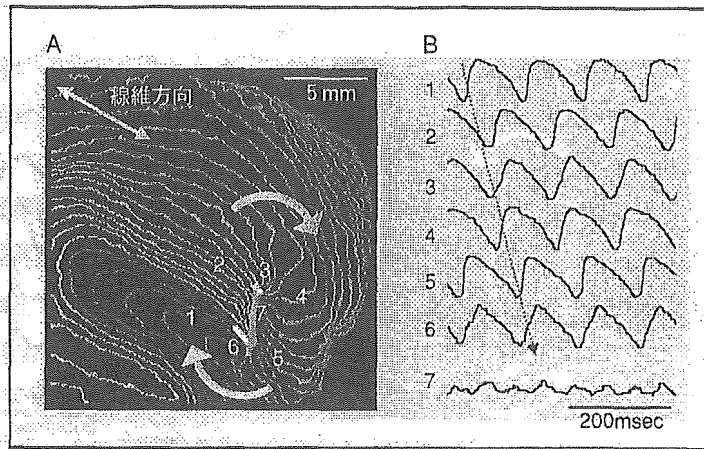


図3 心室筋二次元灌流標本における機能的リエントリー

A: 興奮前面の等時線図(4 msec間隔). B: 活動電位光学シグナル

(7ページカラー図版参照)

る心室頻拍を誘発した。典型例の等時線図(isochrome map)と活動電位シグナル波形を図3に示す。この例では、左室前面に時計方向に旋回するリエントリー興奮波が観察され、その旋回中心にはZ字型のブロックラインが認められた。ブロックライン中央部位の電位波形では、ラインの両側で逆方向に進行する興奮波からの電気緊張効果を受け、振幅の小さい二峰性電位(double potential)を示した。この中央のブロックラインに沿って興奮波が進行する部分では、興奮前面は直線的で、一様な速度で伝播し、電位波形に興奮間隙は存在しない。ブロックラインの両端で興奮波が向きを変える部分では、興奮前面に湾曲が生じるとともに、等時線の一部が重なり、局所的な伝導遅延が認められた。この伝導遅延によるブロックライン部分では他の部分に比べて活動電位の立ち上がり速度が低下していた。

このような心室筋二次元灌流標本における機能的リエントリーでは、リーディングサークルの不活性化中心と同様の機序により形成される中央部分の機能的ブロックラインと、その両端で興奮波が旋回する部分において興奮波の湾曲に伴って形成されるスパイラルリエントリーのcoreに相当する機能的ブロックラインが存在し、興奮波がその周囲を旋回する(図2Bに示すシミュレーションと類似する)ことが明らかになった。

IV Naチャンネル遮断薬による機能的リエントリーの修飾

Naチャンネルを選択的に遮断するピルジカイニド($5 \mu\text{M}$)を添加した状態で機能的リエントリーによる心室頻拍を誘発した。その興奮伝播を観察すると、伝導速度の低下により等時線が密集するが、リエントリーの中心に薬物添加前と同様なZ字型の機能的ブロックラインが認められた(図4)。リーディングサークルの機序により形成される中央部分ブロックラインの長さは、薬物添加前と大きな変化は認められない。これは伝導速度の低下と不応期(post-repolarization

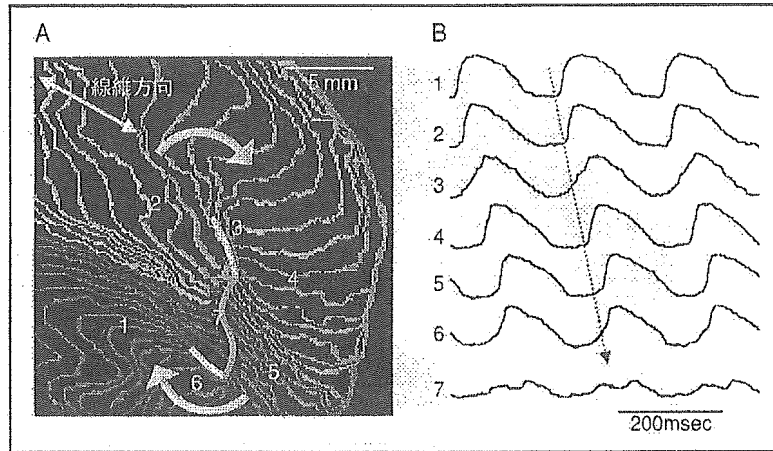


図4 ピルジカイニド(5 μ M)作用下の機能的リエントリー
 A: 興奮前面の等時線図(4 msec間隔), B: 活動電位光学シグナル
 図3と同一の標本からの記録

(8ページカラー図版参照)

refractorinessの期間も含めた長さ)の延長が互いに相殺し合って興奮波長がほとんど変化しないことを反映すると考えられる。一方、局所伝導遅延によるブロックラインの長さは薬物添加前と比べて延長し、興奮波が大きな波面を形成して旋回していた。この部位の活動波形では立ち上がり相の初期部分が著しく緩やかになり、脱分極開始から再分極終了までの時間が延長した。このように興奮波が向きを変える部分で著しい伝導遅延が生じるため、興奮波がターンした後の部分では興奮間隙(再分極終了後の電気的拡張期)が出現した。また、Naチャンネル遮断薬作用下のリエントリーでは、局所的な伝導遅延の増強に伴ってリエントリーの旋回周期が大幅に延長するとともに、リエントリーが安定化し比較的長く持続することが多かった。

Naチャンネル遮断薬による心室筋の二次元リエントリーの修飾は以下のようにまとめることができる。①局所伝導遅延による機能的ブロックラインを延長してリエントリーの旋回経路を拡大する。②旋回経路の一部で興奮間隙を出現させる。③旋回周期を大幅に延長する。④リエントリーを安定化させる。

このようなNaチャンネル遮断薬による機能的リエントリーの修飾は、細動や頻拍の持続を促す効果と、それを停止させる作用の両者をあわせもつと考えられる。すなわち、Naチャンネル遮断による旋回経路の拡大は、リエントリー興奮波の断端が解剖学的非興奮障壁と衝突したり、逆方向に旋回する興奮波同士が衝突してリエントリーが消滅する機会を増す。また、興奮間隙の拡大や旋回周期の延長は興奮波の動的不安定性を改善し、興奮前面と終末部との相互作用に基づく興奮波の分裂を起りにくくする¹⁶⁾¹⁷⁾。これは細動における新たなリエントリー興奮波の生成を抑制し、その停止を促すように作用する¹⁸⁾。一方、Naチャンネル遮断による動的不安定性の改善はリエントリーを安定化させるので、いったん形成されたりリエントリーは停止しにくく長

時間持続する¹⁶⁾。

Naチャンネル遮断が機能的リエントリーの持続を促すか、停止を促進するかは、Naチャンネル遮断の程度、心筋組織の解剖学的・電気生理学的不均一性、興奮波長、心筋組織の量などの要因により左右される。一般的に、Naチャンネル遮断の程度が強くと、心筋の不均一性が大きく、心筋組織量に比べて興奮波長が長い程、リエントリーの停止効果が優位になると考えられる。心房では心室に比べて興奮波長が短いと、心筋組織量は少なく、静脈や冠静脈洞などの開口部や洞房結節や房室結節などが存在するため、解剖学的・電気生理学的不均一性が高い。このため心房ではNaチャンネル遮断によってリエントリーが停止しやすい。臨床例や動物実験において、Naチャンネル遮断薬が心房細動を停止させたり粗動に移行させることがよく知られているが、心室細動についてはNaチャンネル遮断薬がそれを停止させたり頻拍に移行させたりする効果を観察した報告はほとんどない。われわれが光学マッピング実験に用いたウサギ心室筋二次元灌流標本においても、Naチャンネル遮断薬作用下のリエントリーは比較的長く持続することが多かった。

V Kチャンネル遮断薬による機能的リエントリーの修飾

Kチャンネル遮断薬が機能的リエントリーに及ぼす効果を明らかにするため、遅延整流Kチャンネルの活性化の速い成分(I_{Kr})を選択的に遮断するニフェカラント存在下で誘発したリエントリーのダイナミクスを解析した¹⁶⁾。ニフェカラント($0.1 \mu\text{M}$)存在下の機能的リエントリーでは、興奮波長の延長により、リーディングサークルの機序により形成される機能的ブロックラインが延長し、リエントリーの旋回経路が拡大した(図5)。また、ニフェカラント存在下のリエントリーは著しく不安定で、その旋回経路は1拍ごとに大きく変化した。このようなリエントリーの不規則なさまよい運動(chotic meandering)は、Kチャンネル遮断による不応期延長に伴って、旋

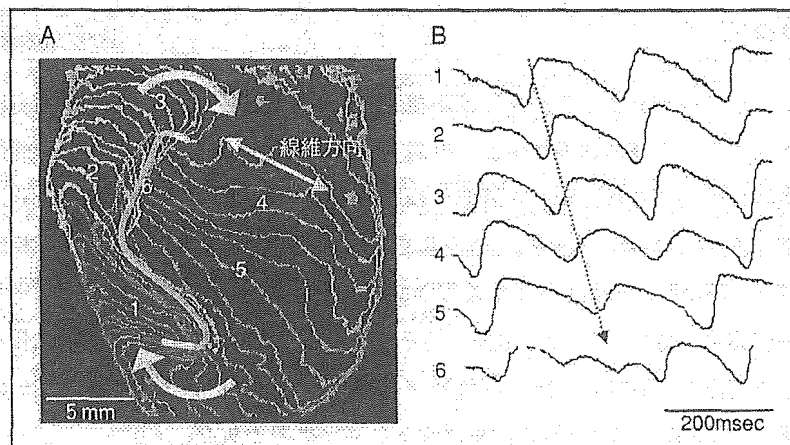


図5 ニフェカラント($0.1 \mu\text{M}$)作用下の機能的リエントリー

A: 興奮前面の等時線図(5.3msec間隔), B: 活動電位光学シグナル

(8ページカラー図版参照)