

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18年度 総括研究報告書

主任研究者 杉町 勝

平成19（2007）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 3
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 2
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	3 0
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 9
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 7
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	5 3
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 7
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 7
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	

低エネルギー除細動に関する基礎研究： 冷却による心室スパイラル・リエントリーの制御 名古屋大学 児玉 逸雄	104
不整脈の高速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	115
呼吸同期迷走神経刺激による心不全治療法の開発 富山大学 井上 博	124
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	131
植え込み機器制御の為の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	143
ICD 通信システムの開発 松下電器株式会社 ヘルスケア社 秋山 恒	164
心室インピーダンス測定回路の開発 株式会社日立超LSIシステムズ 保谷 和男	176
3. 刊行物一覧	182
4. 論文別刷り	190

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、昨年度に試作したシングル・チャンバーICD を発展させ、最新の心臓再同期療法機能付き ICD（CRT-D）機能に加え、迷走神経刺激機能、冠静脈除細動機能の 2 つの新規独自機能を備えた試作機を開発し、イヌに対する植込み手術を行って急性期および慢性期に各機能を確認した。また、1)除細動機能の高性能化のため、①右室および左室心電図の相互情報量と χ^2 統計量を組み合わせることによって不整脈を高速かつ高精度に診断する方法を開発し、②心臓除細動シミュレータを用いてより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・リエントリの停止機序を明らかにした。2)病態モニタ機能の開発のため、①『体内植込み型医療用データ伝送システムの技術的条件』に適合する無線通信システムを試作し、②冠静脈リードと本体を用いた肺インピーダンス計測から患者の Forrester 分類（肺うっ血と心拍出量による心不全の病態の評価）を推定する方法を開発した。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・不整脈治療効果のイヌにおける検討、②心筋梗塞発症直後からの迷走神経刺激の心臓リモデリング抑制効果の検討、③アセチルコリンによる心筋に対する細胞保護作用と血管新生作用の検討、④呼吸同期迷走神経刺激法の検討、を行った。

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 部長
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
秋山 恒
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 グループマネージャー
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、昨年度試作したシングルチャンバーICDの基本機能を基に、CRT-Dとしての基本機能を加え、差別化技術として、低電圧除細動機能（冠静脈除細動）と迷走神経刺激機能を付加した植込み可能な装置を開発し、機能の確認を行った。また、ICD本体を制御することは勿論であるが、体外心電信号を取り込み心内心電図と同時表示

することが可能なプログラムの開発を行い、機能の確認を行った。

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、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の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

本年度は、CRT-D装置の機能を基に、試作機の仕様を検討した。また、差別化のための仕様として、冠状静脈洞 (Coroary Sinus) に設置した電極による除細動エネルギーの低減機能、迷走神経刺激機能を加え『試作機の仕様書を作成 (ハードウェア及びアルゴリズムソフト)』し、『試作機の開発 (ICD本体、プログラマ、電極リード)』に着手した。

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・ドライバー部) に分けて開発した。アナログ部は、心房、及び両心室の3つの心内信号を検出する。この際、検出レベルを検出CPUが状況に合わせて制御することで、適切な心内心電信号の検出を実現した。デジタル部では、装置全体の制御ならびに除脈/頻拍/除細動の診断/治療アルゴリズムを実現している。ドライバ部では、Max30ジュール放電可能な高電圧発生回路と電力消費の少ないペーシング出力回路を実現した。プログラマの開発では、体外の心電信号を取り込む入力装

置を開発し、心内心電信号と同時表示できるようにして、視認性の向上を図った。電極リードの開発では、冠静脈リード (CS-ICDリード)、右室リード、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CS-ICDリードは、新規開発項目であったことから、仕様設定にあたり動物実験による仕様確認等の基礎検討を実施し、仕様設定と試作を実施した。また刺激電極の性能向上を目指し電極表面修飾の検討を実施した。また、装置本体の機能向上による電極リードならびに電極端子数増加に伴うサイズの拡大を避けることを目的に高集積コネクタを開発し、動物への植込みを可能としたプラスチック樹脂製の試作機用パッケージを試作した。

病態モニタ機能のためにインピーダンス測定システムが必要であるため、ICD内蔵に適した高精度抵抗測定回路の検討を行なった。また、抵抗計測専用ICのICDへの搭載可否について検討した。具体的には、生体インピーダンス測定に適した、合成サイン波定電流駆動4端子法と検出信号の同期検波法を用いた抵抗測定システムの回路設計を行ない、試作した基板の特性評価を行なった。基板評価では固定抵抗による絶対値校正、小型容器内の生理食塩水の抵抗測定による抵抗測定範囲や測定精度等の評価を行なった。また、新ICの評価基板を用いて生理食塩水での抵抗測定の評価によりICD内蔵化の可否を検討した。

『試作機の評価』においては、心電信号を模擬する信号発生装置を開発し、総務省調査報告書に準拠した生理食塩水を用いた「人体ファントム」で試験を実施した後、動物(犬)による評価を行った。

将来、臨床への導入を円滑に行うために、肥大型心筋症(HCM)、拡張相肥大型心筋症

(d-HCM)の ICD 適応基準について臨床的に検討した。OVID/MEDLINE(1966~2007 年)、医学中央雑誌(1983~2007 年)を用いて、HCM、d-HCM の診断・治療と、ICD 植込みに関して記述した代表的な論文を抽出し、現時点で最も妥当と思われる適応基準を求めた。

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、左心室内心電図と右心室内心電図の統計的性質に基づいた新しい致死性不整脈検出アルゴリズムを提案し、その有効性を評価した。まず、洞調律(SR)や心房頻拍(AT)の場合と心室頻拍(VT)や心室細動(VF)の場合で、両心室心電図の統計的独立性が異なるという性質を利用し、左右心電図の相互情報量または χ^2 統計量に基づいた上室性不整脈と心室性不整脈の鑑別法を提案した。次に、SR/AT/VTとVFで両心室心電図の不規則性が異なるという性質を使って、SR/AT/VTとVFの鑑別を行う方法を提案した。

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、従来のICDにおける電極配置ならびにその延長線上にある最適電極配置に関する検討を静電場解析、並びにより動電場解析に近い新たな評価法(膜電位変化速度解析)を用いて行い、ICD設計に関する基本的検討を行った。また新しい電極様式の可能性についても検討を加えた。次に、心臓に致死性不整脈を起こしてICDを作動させた場合のシミュレーション(動電場解析)を行い、除細動閾値をシミュレーションによって定量的に評価した。静電場解析及び膜電位変化速度解析は興奮伝播解析におけるバドメインモデルを近似的に用いて計算負荷の削減を図ろうとするものである。静電場解

析では、細胞内外の電流の流入出を無視し、心筋部も単純な抵抗場として解析を行う。膜電位変化速度解析ではチャンネルを通過するイオン電流は無いものとし細胞膜を単純なキャパシタンスとしてモデル化したものであり、通電の瞬間の膜電位の変化速度分布を指標とするものである。以上の方法を用いて各種電極配置の組み合わせに対して検討を行った。さらに、これらの中から優れたものについて動電場解析を実施し、定量的な除細動閾値を評価すると共に、更なる最適化を検討した。また、動電場解析の有効性についても検証した。

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、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外膜下心室筋二次元標本(厚さ1mm)から、高速度デジタルビデオカメラによる心筋活動電位高分解能光学マッピングシステムを用いて、心筋膜電位蛍光シグナル画像を撮影し(1000フレーム/秒)、cross-field刺激誘発心室スパイラル・リエントリーの興奮波伝播ダイナミクスと活動電位波形変化を観察した。画像データの解析には、興奮波面の等時線マップ解析に加えて、位相マップ解析および位相特異点(スパイラル・リエントリーの旋回中心に相当する)の時空間における軌跡の解析を用いた。コンピュータ・シミュレーションによる検討では、昨年度の研究によって、複数

点からのオーバードライブ・ペーシングによって迅速にスパイラル・リエントリを停止できる可能性が示唆されたため、複数点からのオーバードライブ・ペーシングを行う場合に各点の刺激動作をどのように制御すれば停止効率が上昇するかについて理論的に検討した。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・ペーシングを複数点から行った。刺激点のネットワーク化は、あるノード（オーバードライブ・ペーシング刺激点）が発火した場合、それに連なるすべてのノードが、発火可能であるか否かを問わず直下の組織を刺激する、という動作で実現可能である。ネットワーク構成の形状は無数に存在するが、本研究では、1)ネットワークがない、2)すべての刺激点間で相互リンク、3)ある刺激点をハブとし、残りのノードの動作はハブと必ず同期させる、という3通りの構成を用いた。

B-2-2. 病態モニター機能の開発

ICD通信システム開発として、『体内植込み型医療用データ伝送システムの技術的条件』を満足するICD通信システムを開発した。ICD無線通信システムにおける回線設計の検討を行った。次に、ICD側無線モジュールの低消費電力化、小型化検討のために、特に重要なポイントとなるアンテナ性能向上に関する基礎研究を行った。またICDと病院内管理装置（外部プログラマ）間、および患者が携帯する中継装置（レピータ）間でデータ通信を行えるICD通信システムの実用化に向け、ICD側無線通信モジュール開発、および患者携帯用中継装置（レピータ）の開発を行い、基本機能の動作検証を行った。

心機能を連続的にモニタするために、左肺のインピーダンス計測により心拍出量を

推定する手法を開発した。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冠状静脈・ICDジェネレーターに配置してインピーダンス信号を測定し、大動脈流量計で計測した心拍出量と比較検討した。

B-2-3. 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

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し、その効果を検討した。プラチナコイルを用いた左冠動脈塞栓術による心筋梗塞後の心不全モデルを作成し、超音波断層法およびドプラ法による心機能評価を心筋梗塞1ヶ月後から6ヶ月後まで月に一度の間隔で評価した。観血的検査法（冠動脈造影、左室造影、左室拡張末期圧測定）による経過観察は、心筋梗塞1ヶ月後と6ヶ月後に施行した。また、心不全の重症度に関連する指標として血中BNPと、交感神経活動の指標として血中ノルエピネフリンと血中エピネフリン測定のための採血を心筋梗塞後6ヶ月に行った。

急性心筋梗塞直後発生からの迷走神経刺激による、心筋梗塞後の心臓リモデリング抑制および心機能改善効果について検討した。心筋梗塞作成後1時間後より迷走神経刺激群では、予め植込んでおいた刺激装置を用いて迷走神経刺激を開始した。心筋梗塞作成後、3日後、2週間後、4週間後に心臓超音波検査を行った。また、4週間後には心臓カテーテル検査により、右房圧、左室圧、左室圧容積関係、心拍出量を計測し、心機能評価を行った。

迷走神経刺激による心不全治療効果の機序に関連して、ACh(アセチルコリン)情報伝達系における心筋細胞由来 NO(一酸化窒素)の関与の有無と、AChによる心筋細胞虚血耐性獲得機構に血管新生が関与するか否かを検討した。ラット初代培養心筋細胞を用いて NO ド ナー S-nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP)の効果を、1) NO 産生能 (NO インジケータによる 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) 低酸素環境への適応に必須な HIF-1 α の蛋白発現、VEGF 産生能について着目し、経時的に検討した。3) HUVEC (ヒト臍帯静脈血管内皮細胞) を用いた血管新生促進機能への影響についても検討した。

また、迷走神経刺激による治療効果の機序に関連して、迷走神経の遠心路の電気刺激が心筋虚血部における心筋障害そのものを緩和するかどうかを検討した。まず、アセチルコリンによるプレコンディショニング作用においてフォスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) が重要な役割を果たすという報告に基づき、PI3K の阻害が迷走神経刺激の心臓保護作用にどのような影響を及ぼすかを検討した。また、種々の Ca²⁺チャネルの阻害が迷走神経刺激によるアセチルコリン放出に及ぼす影響を検討した。さらに、私たちのこれまでの研究で、虚血部心筋では局所アセチルコリン放出が起こることが分かっていることから、この虚血によるアセチルコリン放出に関わる Ca²⁺チャネルについても検討した。

心不全患者では睡眠時無呼吸によって周期的な低酸素血症がみられる。慢性心不全の進行および突然死の予防を目的に生理的な呼吸に連動させた迷走神経刺激を行い、夜間の周期的低酸素血症によって誘発され

る自律神経機能異常が改善するかどうかを検討した。心筋梗塞によるラット心不全モデルを用いて 10%O₂ による 1 時間毎の間歇的低酸素負荷を行い、自律神経機能の日内変動を測定した。大動脈に挿入した血压テレメーターから得られる心拍変動の高周波成分と動脈拡張期血压の低周波成分をそれぞれ迷走神経活動および交感神経活動の指標として評価した。さらにラットの呼吸相に一致させて 7 日間の呼吸同期迷走神経刺激を行い低酸素負荷による血压、心拍変動を調べた。

(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

今年度は、昨年度と同じ約 500ml の外装サイズで ICD 試作機を開発し、動物 (イヌ) による実験を行った。麻酔下において、心室内に植え込んだリードより誘発を行い、ICD 装置の自動診断機能で心室細動を認識し、自動で除細動ショック治療を行い、心室細動の治療に成功した。また、以下の差別化可能な機能を開発し、評価実験により設計通りに機能していることを確認した。

- 1) 冠静脈電極を加えることで除細動の低エネルギー化が可能であること。
- 2) 神経刺激を併用することで不整脈の再発を防ぎ、心拍レートの安定に寄与できること。

また、ICD の基本動作として以下の機能を付

加し、設計どおりに機能していることを確認した。

- 1) 徐脈治療：DDD 並びに CRT ペースメーカ機能
- 2) 頻拍治療：上室性頻拍と心室性頻拍を検出し、治療を最適化する機能
- 3) 心拍コントロール：心拍レートに合わせた神経刺激を行い、心拍数を一定範囲に安定させる機能

複数の電極リードをコンパクトに装着できる高集積コネクタを開発し、動物への植込みを可能としたサイズのプラスチック樹脂製試作機パッケージを開発した。動物実験等の基礎検討結果を受けて、CS-ICD 電極リードを開発した。神経刺激電極リードは13ヶ月間の植込みを行い耐久性を確認した。ICD リードおよびペーシングリードでは、動物植込み実験用途に仕様変更を実施した。

生体インピーダンス計測のために、定電流駆動回路、検出回路、ADC、保護回路からなるICD用4端子法抵抗測定システムを設計した。試作基板はノイズ対策他の改良により高精度測定を確認した。生理食塩水の抵抗測定の結果、目標特性が得られていることを確認した。新ICの評価より、2端子測定法では特性的に不十分だが、4端子法への応用が可能であることが明らかになった。

臨床でのICDの使用動向調査の結果、HCM、d-HCMでは、心蘇生や持続性心室頻拍/心室細動の既往があればクラス1のICD適応となるが、その他にHCMでは頻回の非持続性心室頻拍に加え、突然死の家族歴または繰り返す失神の既往、30mm以上の左室壁肥厚、運動負荷試験中の20mmHg以上の収縮期血圧低下の3危険因子のうち、1つ以上が認められる場合が適応となる。一方、d-HCMでは低

心機能で、かつ電気生理学的検査において持続性心室頻拍または心室細動が誘発される場合がICD適応となる。

C-2. 新しい機能の開発

C-2-1. ICD機能の高性能化

イヌを用いた不整脈誘発実験から得られるデータに対して各不整脈診断法を適用したところ、SR/ATとVT/VFの鑑別では、相関係数や相互情報量に比較して、 χ^2 統計量を用いた方法が最も優れており、ROC面積で0.987の高い鑑別精度を得た。また、左右心電図の同時度数の分散に基づいたSR/AT/VTとVFの鑑別では、ROC面積で0.999の非常に高い精度の鑑別ができた。

コンピュータ・シミュレーションによって、静電場解析、膜電位変化速度解析でスクリーニングされた電極をもとに動電場解析を実施した。その結果、膜電位変化速度解析で良好な結果を示したRV(+) \Leftrightarrow LMV(-)通電がやはり良好であり、除細動閾値は6.3[J]程度であった。除細動が失敗する場合には、筋肉が厚い左心室の自由壁側、効率的なエネルギー負荷の難しい中隔において興奮波が残るケースが数多く見られた。RV(+) \Leftrightarrow LMV(-)通電は、特にこの2つの領域に対し均等にエネルギーを付加出来る事が、除細動閾値の低下に繋がったと考えられる。RV(+) \Leftrightarrow LMV(-)通電では、従来のRV-CAN通電に比べ40[%]前後のエネルギー低減が期待できる。また心臓を内外、前後、上下、左右から包囲するようなシート状の電極を想定し解析を行なった。その結果、心室の上下を適切な大きさの電極で包囲すれば、0.6[J]程度の除細動閾値が実現でき、しかもElectroporationが殆ど発生せず均一にエネルギーが負荷される事が示唆された。なおRV \Leftrightarrow Canについて従来知られる除細動閾値(biphasic通電で10[J]程度

monophasic で 18[J]程度) はシミュレーションのそれと一致した。

心筋冷却によって、心室筋温度を 37℃から 33℃あるいは 30℃まで低下させると、定常刺激活動電位の持続時間が延長し、伝導速度が低下するとともに、その回復特性が変化して動的不安定性が増した。37℃で誘発される単形性 VT では、単一のスパイラルが心臓の一箇所に定在し、安定した旋回が持続した。33℃あるいは 30℃では、多形性 VT/VF が誘発され、スパイラル旋回中心が長いブロックラインに沿って大きく移動し、興奮波の分裂、衝突、消滅などが不規則に繰り返し生じた。33℃では誘発から比較的短時間で複数のスパイラルがすべて消滅して VT/VF が停止することが多かったが、30℃では VT/VF の自然停止はまれであった。以上の結果から、心筋の適度な冷却は、興奮波の動的不安定性を増し、スパイラル・リエントリーが定在化することを妨げる (unpinning) ことにより、VT/VF の停止を促すと考えられた。過度の冷却では、興奮波分裂による新たな興奮波の新生が消滅を上回り、VT/VF が持続しやすくなると考えられた。

不応期を脱した瞬間に刺激を行うオーバードライブ・ペーシングは、電氣的支配領域を時間とともに拡大することによって、旋回波を境界部に移動させ、停止させる。多点からオーバードライブ・ペーシングを行う場合、相互リンク型刺激では、どの刺激点直下にも不応期が存在しないように同期刺激が起こるため、空間的な支配領域は広いように見えるが、個々の点の支配領域は、深部方向に関しては必ずしも拡大しているとはいえない。一方、ハブ型のネットワーク構成で刺激を行った場合、心表面における空間的な支配が生じるとともに、ハブと

なる刺激点では、深部方向への支配領域拡大は必ず保証される。このことから、多点オーバードライブ・ペーシングを行う際には、心表面だけでなく、深部方向への支配領域拡大も考慮した刺激アルゴリズムが必要であると考えられる。刺激点のネットワーク構成の方法は非常に選択肢が多いため、除細動効果の高いネットワーク構造をさらに検討する必要がある。

C-2-2. 病態モニター機能の開発

ICD 無線通信システムの回線設計として、設計ポイントを明確にし、アンテナに求められる所要性能を求めた。アンテナに関する研究として、アンテナ小型化検討としてモノポールアンテナの優位性を確認した。さらに人体上半身形状を模擬したファントムによる評価で、円柱ファントムでの課題を明確化した。また遠隔病態モニタ機能として、ICD 側無線通信モジュール、および患者用中継装置(レピータ)を開発により、基本機能の検証が出来、実用化時における課題抽出が出来た。

肺インピーダンス法による心拍出量の推定に関しては、心周期の拡張末期に相当する心電図 R 頂点付近の時相でインピーダンス信号は最大値をとっており、肺循環血液量が心臓内へ流入し最小となることと一致した。ペーシングや下大静脈閉塞により心拍出量を変化させた際の推定一回拍出量と実測一回拍出量の関係は線形に相関し、推定精度は極めて良好であった。

C-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

心筋梗塞後心不全イヌにおける迷走神経刺激の治療効果の検討では、心筋梗塞後 1 ヶ月でほぼ全例で左室拡張末期圧 (LVEDP) の上昇が認められた。6 ヶ月後において、非刺激群では 2 例が LVEDP の悪化、3 例が改善、

一方、刺激群では 2 例が改善或いは不変であった。心エコー図上、全例において前壁から心尖部領域にかけ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が、無収縮領域の大きさにはばらつきが大きかった。また、心エコー図検査からの心機能評価では、左室拡張末期径 (LVDD) は両群とも増加傾向にあった。左室短縮率 (FS) は刺激群で 2 例中 1 例、非刺激群で 5 例中 1 例に改善が認められた。左室前壁の収縮期壁厚増加率 (WT) は非刺激群では全例低下し、刺激群では 2 例中 1 例に改善傾向が認められた。

心筋梗塞発症急性期からの迷走神経刺激が心臓リモデリングに及ぼす影響の検討では、心臓超音波検査上、迷走神経刺激群において左室拡張末期内径の拡大や左室内径短縮率の減少は小さかった。また、心臓カテーテル検査においても、左室拡張末期圧 (LVEDP)、心係数 (CI)、左室収縮末期エラストランス (Ees)、左室拡張性の指標である左室圧一次微分最小値 (dp/dt min) などの全ての指標で、迷走神経刺激群が良好な値を示した。

迷走神経刺激による治療効果の機序に関する検討では、1) SNAP は心筋細胞での NO 放出を促進し、PI3K/Akt/HIF-1 α の情報伝達系を ACh と同様に活性化させた。2) このシグナルは NOS 阻害薬で抑制され、ACh の効果は主に NO を介すると考えられた。3) 心筋細胞はこのシグナルを受けて VEGF を産生した。4) 心筋細胞由来 VEGF は paracrine にはたらき、HUVEC 共培養系で HUVEC での Flk-1 リン酸化を誘導した。5) その結果、SNAP 処理心筋細胞培養培地は HUVEC の tube formation も促進した。

また、迷走神経遠心路の電気刺激は、虚血部心筋でのミオグロビン漏出を抑制する

ことが判明した。阻害剤を用いた検討から、この心筋保護効果はアセチルコリンによるプレコンディショニング作用で重要な役割を担うフォスファチジルイノシトール 3 キナーゼとは独立であることが示唆された。また、迷走神経終末からのアセチルコリン放出に関わる Ca²⁺チャネルを検討し、迷走神経刺激によるアセチルコリン放出は L 型 Ca²⁺チャネルに依存せず、N 型及び P/Q 型 Ca²⁺チャネルに依存することを明らかにした。しかしながら、虚血心筋における局所アセチルコリン放出は L 型、N 型、P/Q 型のいずれの Ca²⁺チャネル阻害でも抑制されず、非選択的陽イオンチャネル阻害剤のガドリニウムで抑制された。

心筋梗塞ラットにおいて低酸素負荷に対する低周波成分の日内変動をスペクトル解析したところ、低酸素負荷に対する交感神経機能の亢進には日内変動がありラットの覚醒早期に亢進することがわかった。また周期的な低酸素負荷により中枢における二酸化炭素化学反射感受性が亢進したことから、周期性無呼吸による低酸素血症が中枢性化学反射を介して睡眠時無呼吸をさらに増悪させる悪循環を形成していた。これに対し呼吸同期迷走神経刺激が交感神経機能の賦活を軽減させることがわかった。

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、生体インピーダンス測定システムの設計・試作基板評価を

行ない回路設計の妥当性を確認した。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、最終年度に向けて、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) 病態モニタシステムおよび不整脈高速診断アルゴリズムの搭載
- (2) 医療用無線通信機能の実現
- (3) 低消費電力化の継続検討
- (4) 更なる装置の小型化サイズの実現
- (5) 金属ケース化による生体適合性、耐久性向上、軽量化
- (6) 胸郭コンダクタンス計測機能を有する植込み電極リード開発や性能向上、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、左右心電図の相互情報量と χ^2 統計量を組み合わせることで、SR/AT、VT、VF の3種類を高い精度で鑑別できることが示唆された。さらに、鑑別に要するデータ長は1秒程度であり、高速かつ正確な致死性不整脈の診断が実現できる可能性がある。

最適な電極の配置と通電法の設計に関しては、静電場解析並びに新たに考案した膜電位変化速度解析により網羅的な電極配置の性能評価を行い、あわせて心臓を包囲する様式の電極に関する検討を行った。これを踏まえ性能の良い電極ならびに従来にない画期的な電極に関する動電場解析を行い、除細動閾値を定量的に評価した。新たな電極様式は従来の除細動閾値を大きく改善した。また心臓モデルの高度化を図るために刺激伝導系の組み込みを完了した。次年度以降は、本年度に作成したイヌ心臓モデル

を用いて、動物実験結果とシミュレーション結果のより詳細な比較検討を行っていく。

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。適度な心筋冷却が心室スパイラル・リエントリーの停止を促す機序に、スパイラルの unpinning が重要な役割を果たすことが明らかになった。このようなスパイラルの unpinning による VT/VF の停止は、心筋冷却のみならず様々な条件下で生じると考えられ、その詳細な機序の解明は、高エネルギー通電に代わる新たな VT/VF 停止方法の開発に重要な基礎的情報を提供するものと期待される。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。また、コンピュータ・シミュレーションによる検討によって、多点からのオーバードライブ・ペーシングを行う場合、特定の点をハブとしてネットワーク化した刺激方法が有効である。

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』に適合する無線モジュールを試作し、無線通信システムを開発することにより、ICD 通信システムの基本機能検証を行う事ができた。アンテナ性能の向上についても、人体形状ファントムによる精度の高い検証アンテナ検証が可能となった。

左肺由来のインピーダンス信号を用い、心拍出量が推定可能なことが示唆された。少なくとも心拍出量の相対的変化はモニターしうる可能性があるが、今後、閉胸下あるいはより長期慢性期での本方法による心

拍出量推定精度を検討していくことが臨床応用のためには必要である。

D-2-3. 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

よりヒトに近い大型実験動物（イヌ）における心不全モデルと迷走神経刺激システムについてはおおそ確立したので、今後、慢性期迷走神経刺激法が心不全におよぼす影響について、心機能および心臓リモデリングの面から検討し、次世代 ICD に付加する新しい機能として有用であるか、早急に検討する。

これまでの研究の結果、迷走神経刺激が心筋梗塞急性期および心筋梗塞慢性期心不全において生存率を改善させることが示されていたが、心筋梗塞急性期における迷走神経刺激による心臓リモデリング防止効果については、明らかでなかった。今回、心筋梗塞発生直後からの頸部迷走神経刺激が、心臓リモデリングを抑制し、4 週間後の心機能を改善することを明らかにした。心筋梗塞患者においては、より早期から迷走神経刺激治療によってより大きな効果を得られる可能性があると考えられた。

ACh は NO を含む細胞生存シグナルを介し心筋細胞での HIF-1 α /VEGF 発現系を亢進させ、心筋周囲にある血管内皮細胞へはたらき血管新生を促進させた。この結果から、心筋細胞は血管新生に積極的に関与し心筋レベルの微小環境において重要な VEGF 供給源となりうることを示唆された。

迷走神経刺激は PI3K とは独立の経路で心筋障害を緩和することが示唆された。また、迷走神経終末からのアセチルコリン放出に関わる Ca²⁺チャネルを調べて、神経刺激によるアセチルコリン放出が N 型及び P/Q 型 Ca²⁺チャネルに依存すること、虚血によるアセチルコリンは L 型、N 型、P/Q 型の

いずれの Ca²⁺チャネルにも依存せず、非選択的陽イオンチャネル阻害で抑制されることを明らかにした。しかしながら、虚血によって放出されるアセチルコリンと、迷走神経の電気刺激によって放出されるアセチルコリンが、心不全の上流治療において、それぞれどの程度の役割を果たすのかは今のところ不明であり、今後の研究課題である。

低酸素負荷に対する交感神経機能の亢進を呼吸同期迷走神経刺激で抑制できることがわかった。本法を臨床応用することにより睡眠時無呼吸や夜間の周期性呼吸による自律神経機能異常を是正できる可能性が示唆された。

E. 結論

E-1. 国産植込み型治療機器の開発基盤の確立

今年度開発した ICD 試作機において、期初の計画通りに、昨年度開発した ICD 装置に CRT 機能、DDD ペースメーカー機能、迷走神経刺激機能、冠静脈除細動を付加した。動物（イヌ）において、各種機能の動作を確認し、昨年度より低エネルギーで心室細動の自動診断治療が可能であることを確認した。

E-2. 新しい機能の開発

①ICD 機能の高性能化：左心室内心電図と右心室内心電図の相互情報量と χ^2 統計量を組み合わせ、不整脈診断を極めて高速かつ高精度に行う方法を開発した。冠静脈内除細動電極の使用によって除細動エネルギーが低減された。心筋冷却により除細動エネルギーが低減される機序を明らかにした。
②病態モニター機能の開発：ICD との経皮通信を行うためのに必要な『体内植込み型医療用データ伝送システムの技術的条件』

に適合する無線通信システムを試作した。
肺インピーダンスによる心拍出量推定方法を開発し、肺うっ血の程度と心拍出量から心不全の病態の評価に用いられるForrester分類を遠隔モニタすることが可能となった。

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行い、迷走神経刺激が大動物においても有効である傾向を得た。心筋梗塞発症直後からの迷走神経刺激がその後の心臓リモデリングの抑制と心機能の改善に有効であることが明らかとなった。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。

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

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 の限界を克服するため、従来の CRT-D 機能に加え、①頸部迷走神経刺激による致死性不整脈予防機能、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冠静脈電極による低エネルギー除細動機能、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した「植込み型突然死防止装置」を開発している。本年度は、これらの機能のうち、CRT-D 機能、頸部迷走神経刺激による致死性不整脈予防機能、冠静脈電極による低エネルギー除細動機能を搭載した試作機を完成させ、機能評価を行った。

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、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、これまでに、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、本プロジェクトでの最終試作機の仕様を決定した。本年度は、最新の心臓再同期療法機能付き ICD（CRT-D）の機能に加え、迷走神経刺激機能と冠静脈電極による除細動機能を搭載した試作機を完成させ、機能評価を行った。

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。本プロジェクトでは、これらの限界

を超えるため、最新の CRT-D の機能に加え、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、③心不全および不整脈の遠隔モニタ機能、を搭載した機器を開発、試作することを目標としている。昨年度までに、シングル・チェンバーICD を試作している。

本年度の研究では、CRT-D 機能に加え、迷走神経刺激機能、冠静脈内電極による除細動機能を備えた試作機を設計し、作成した試作機の評価を行った。CRT-D 機能に関しては心臓再同期療法機能と DDD ペースメーカー機能を、迷走神経刺激機能に関しては心拍数抑制機能を、冠静脈内電極除細動に関しては除細動エネルギー低減効果について評価を行った。

C. 研究結果

C-1. CRT-D 機能

昨年度にシングル・チェンバーICD を試作し、VVI ペースメーカー機能、抗頻拍ペーシング機能、除細動機能について評価を行った。本年度は、DDD ペースメーカー機能および両心室ペーシング機能を試作機に搭載し、機能確認を行った (図 1)。

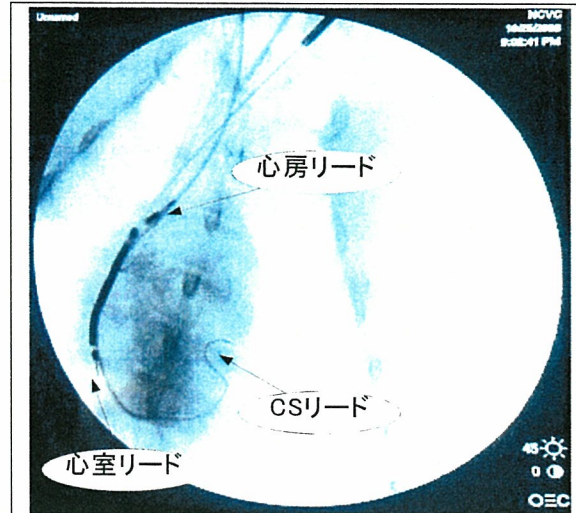


図 1 DDD ペースメーカー機能、両心室ペーシング機能のための電極リード

DDD ペースメーカー機能として、心房電極および心室電極によるセンシング・ペーシング機能を確認した。心房と心室の遅延時間が任意に変更可能であることを確認した (図 2)。

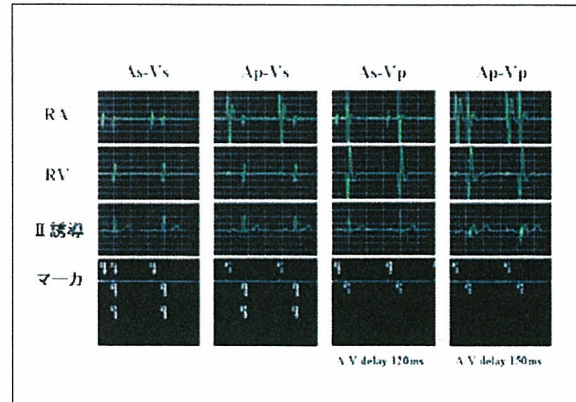


図 2 DDD ペースメーカー機能の確認。左から、心房センス-心室センス (As-Vs)、心房ペース-心室センス (Ap-Vs)、心房センス-心室ペース (As-Vp)、心房心室ペース (Ap-Vp)。右房電位 (RA)、右室電位 (RV)。

両心室ペーシング機能として、右室ペーシングと左室ペーシング (冠静脈電極ペーシング) のタイミングを変えてペーシングが可能であることを確認した。本試作機では、従来の CRT-D の機能を改良し、右室ペーシングと左室ペーシングの順序を変更できるようにした (図 3)。

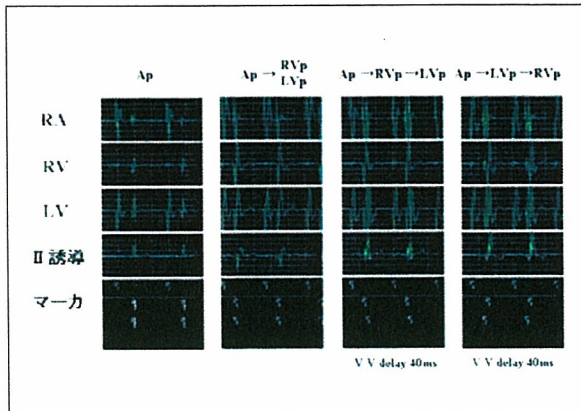


図3 両心室ペース機能の確認。左から、心房ペース (Ap)、心房ペース-右室・左室同時ペース (Ap-RVp・LVp)、心房ペース-右室ペース-左室ペース (Ap-RVp-LVp)、心房ペース-左室ペース-右室ペース (Ap-LVp-RVp)。左室電位 (LV)。

C-2. 迷走神経刺激機能

試作機の迷走神経刺激による心拍数低下効果を確認した。迷走神経刺激によって40%程度の心拍数低下を得ることが可能であった(図4)。

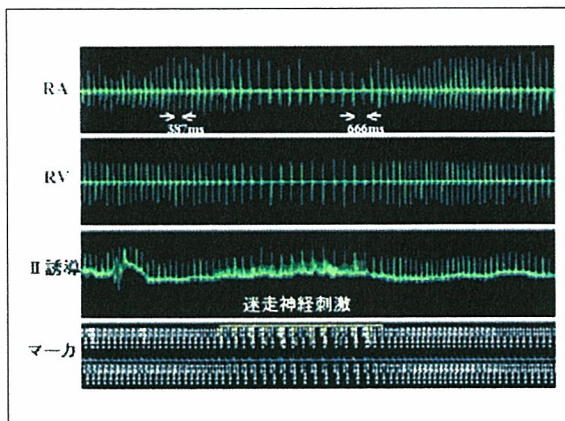


図4 迷走神経刺激による心拍数の低下。迷走神経刺激により、心周期が387msから666msに延長した。

不整脈診断が確定後に、コンデンサへの充電を行いながら迷走神経刺激を行い、さらに除細動成功後も一定時間の迷走神経刺激を行う機能を搭載した。迷走神経刺激を行うことによって、除細動後の過度の血圧上昇を抑制することが出来た(図5)。

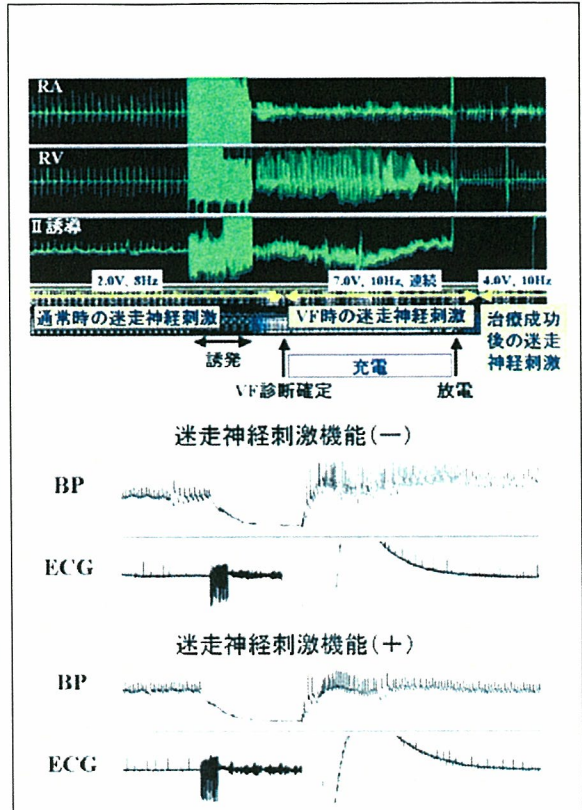


図5 除細動時の迷走神経刺激(上)、除細動時迷走神経刺激の血圧および不整脈に対する効果(下)。除細動時迷走神経刺激によって、除細動後の血圧上昇や心室性期外収縮の発生が抑制された。

C-3. 冠静脈内電極による除細動機能

昨年度までのコンピュータシミュレーションによる検討によって、冠静脈電極を用いた除細動によって除細動エネルギーを低減できることが予想された。本年度の試作機では、冠静脈リードに、両心室ペース用ペース電極と除細動電極を搭載した(図6)。

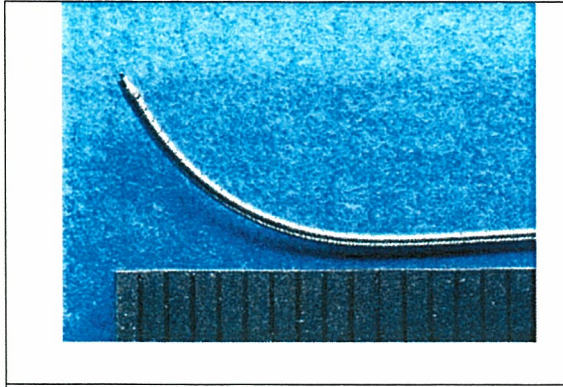


図6 冠静脈リード。先端にペースティング電極が搭載され、湾曲部が除細動電極となっている。

冠静脈電極による除細動エネルギー低減効果が5例中4例で確認された(図7)。

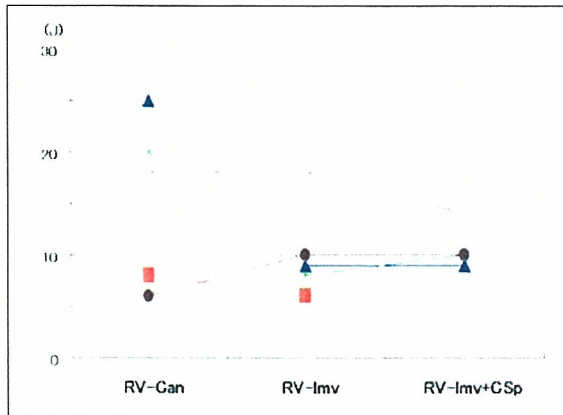


図7 冠静脈電極による除細動エネルギー低減効果。右室電極と本体(RV-Can)間の除細動閾値に比し、冠静脈洞中極側(CSp)や冠静脈左辺縁枝(1mv)とRV間の通電による除細動閾値が小さい傾向にあった。

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。これらの限界を克服

するために、従来のCRT-D機能に加え、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、③心不全および不整脈の遠隔モニタ機能、を搭載する機器を開発し、最終年度に試作機を作成することを予定している。

本年度は、これらの機能の内、CRT-D機能、自律神経刺激による不整脈予防機能、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(冠静脈除細動機能)を搭載する試作機を完成させた。これらの機能に関しては、設計どおりの動作することを確認した。最終年度には、これらの機能に加え、既に開発を終えている新しい診断アルゴリズムによる不整脈の高速診断機能、心不全および不整脈の遠隔モニタ機能を実装し、最終試作機を完成させる。

E. 結論

CRT-D機能に加え、迷走神経刺激機能および冠静脈除細動機能を搭載した試作機を完成させ、機能評価を行った。予定した機能が実現されていることを確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1.論文

1. Maruo T, Nakatani S, Jin Y, Uemura K, Sugimachi M, Ueda-Ishibashi H, Kitakaze M, Ohe T, Sunagawa K, Miyatake K. Evaluation of transmural distribution of viable muscle by myocardial strain profile and dobutamine stress echocardiography.

- Am J Physiol Heart Circ Physiol. 292: H921-H927, 2007.
2. Kawada T, Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Kamiya A, Uemura K, Mori H, Sugimachi M. Hypothermia reduces ischemia- and stimulation-induced myocardial interstitial norepinephrine and acetylcholine releases. *J Appl Physiol.* 102: 622-627, 2007.
 3. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Uemura K, Kamiya A, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Effects of Ca²⁺ channel antagonists on nerve stimulation-induced and ischemia-induced myocardial interstitial acetylcholine release in cats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 291: H2187-H2191, 2006.
 4. Kamiya A, Kawada T, Mizuno M, Miyamoto T, Uemura K, Seki K, Shimizu S, Sugimachi M. Baroreflex increases correlation and coherence of muscle sympathetic nerve activity (SNA) with renal and cardiac SNAs. *J Physiol Sci.* 56: 325-333, 2006.
 5. Zheng C, Kawada T, Li M, Sato T, Sunagawa K, Sugimachi M. Reversible vagal blockade in conscious rats using a targeted delivery device. *J Neurosci Methods.* 156: 71-75, 2006.
 6. 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.* 291: H318-H326, 2006.
 7. Kawada T, Miyamoto T, Miyoshi Y, Yamaguchi S, Tanabe Y, Kamiya A, Shishido T, Sugimachi M. Sympathetic neural regulation of heart rate is robust against high plasma catecholamines. *J Physiol Sci.* 56: 235-245, 2006.
 8. Aiba T, Shimizu W, Hidaka I, Uemura K, Noda T, Zheng C, Kamiya A, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K. Cellular basis for trigger and maintenance of ventricular fibrillation in the Brugada syndrome model: high-resolution optical mapping study. *J Am Coll Cardiol.* 47: 2074-2085, 2006.
 9. 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.* 100: 1278-1286, 2006.
- G-2.学会発表
1. 神谷 厚範、砂川 賢二、杉町 勝 生体信号を閉ループ制御するサーボ電気鍼システム 第45回日本生体医工学会大会 44: 110, 2006
 2. 杉町 勝、川田 徹、宍戸 稔聡、李 梅花、鄭 燦、佐藤 隆幸、砂川 賢二 バイオニック心臓病学：循環調節の機能再建と異常是正 第45回日本生体医工学会大会 44: 124, 2006