

Sugimachi Is the extent of exercise VO2 oscillations related to the severity of heart failure? *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*

39. Kazuo Komamura, Yoshiaki Adachi, Jun Kawai, Masaru Miyamoto, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Gen Uehara High throughput screening of quinidine-induced QT prolongation in quinea pig by automatic magnetocardiography analyzing system: comparison with ECG *The 81st Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society*
40. 川田 徹、杉町 勝 血圧フィードバックを用いた電気鍼システムの開発 第18回日本病態生理学会大会

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発
分散型ナノ植え込み機器による呼吸異常の解析

分担研究者 高木 洋（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

重症慢性心不全に伴う呼吸異常を、植え込み除細動器の機能を分担する分散型ナノ植え込み機器によってモニタリングするために、心電図などから得られた呼吸曲線からナノ機器自体によって、省電力環境下で効率よく解析する手法を開発した。解析を少ない演算で行うことにより結果のみを送信することを可能にした。

オフライン解析の結果、運動時周期性呼吸の周期は患者ごとや重症度などの影響により一定ではないものの、0.5～1.25 回/分の周波数帯域に局限していた。そこでオンライン解析法として、前もって決められた周波数帯域の信号を経時的に観測できる複素復調解析法を用いて解析を行う方法を開発した。本法は実時間に少ない演算量（実数乗算が 42 回と実数加算が 36 回）で実行することができるために、ナノ機器への応用が十分に可能であると考えられた。

運動時周期性呼吸は心肺運動検査を行った患者の 4.4%に見られ、一般には心不全例であったが、心筋梗塞後の非心不全例にも見られた。心不全例に限れば心不全による入院や心臓死の良好な予測因子であった。

運動時周期性呼吸の原因としては発振説を示唆する結果が複素復調解析法の位相差解析からも得られ、今後慢性心不全の呼吸調節系異常をシステム同定手法を駆使して解析していく予定である。

A. 研究目的

重症慢性心不全には数々の呼吸異常を伴うことがよく知られている。慢性心不全が循環器系（心臓および血管系）自身の構造的機能的異常にとどまらず、神経体液性因子を介する循環調節の変調や炎症、細胞死、凝固線溶系、内分泌系など全身の疾患であることからこのことは驚くに当たらない。

息切れが心不全の主たる症状のひとつであることからわかるように、呼吸異常は慢性心不全における QOL 低下の主要因子である。さらに呼吸異常は同時に重症度や生命予後とも関係していることから、呼吸異常を引き起

こす機序は慢性心不全の病態生理にも重要な役割を果たす。

本研究では、植え込み除細動器の機能を分担する種々の分散型ナノ植え込み機器を開発するが、ナノ機器による呼吸モニタリングとその有用性について検討することを目的とする。

古くから心電図を用いることによって呼吸をモニタリングできることが知られている。心電図振幅が呼吸の周期で変動するために適切な帯域通過フィルタを用いることにより呼吸の頻度や半定量的な大きさを知ることができる。その機序については必ずしも明らかで

はないが、呼吸に伴う胸郭の電気インピーダンスの変化が主たるものと考えられている。

慢性心不全における呼吸異常としては種々の異常（浅速呼吸、運動時換気亢進、二酸化炭素感受性亢進、周期性呼吸、睡眠時無呼吸など）が列挙されている。実時間の呼吸曲線があればこれらすべての指標を定量化することが可能である。しかしナノ機器の省電力要求を考慮すると呼吸曲線の実データをすべて体外に送信することは現実的ではない。むしろ異常の程度をナノ機器で定量化し、その結果のみを体外に送信することが求められる。

本研究では特に運動時や睡眠時に見られる周期性呼吸（無呼吸を含む）の定量化をナノ機器の省電力要求下で行うことを目的とし、その具体的な算法を開発した。複素復調解析法がこの目的には適していると考えられた。

B. 研究方法

B-1. オフライン解析による運動時周期性呼吸の定量化

ナノ機器によるオンライン解析を開発する前段階として、オフライン解析によって運動時周期性呼吸の特徴を把握する必要がある。そのために運動中の全データを用い、すべての周波数帯域について時間周波数解析を行った。すなわち運動経過の中でどのような周期の呼吸変動がどの時間帯に出現するのかを検討した。

呼吸曲線は慢性心不全患者および心筋梗塞後回復期の患者に対して臨床検査として行っている心肺運動検査の際に記録した。心肺運動検査は毎秒4ワットごとに負荷を漸増しながら症候限界まで行った。被験者の口および鼻をマスクで密着して覆い、吸気量および呼気量は熱線気流計にて計測した。吸気および呼気の一部を連続的に採取し質量分析器によって酸素分圧と二酸化炭素分圧を測定した。

今回は、6秒ごとに得られる安静時～運動時の分時換気量（ V_E ）を4分間集めてデータ

セットとし、フーリエ変換した。つぎにデータを30秒ずつずらしながら（最初の5点を捨て新しい5点を加えた新しいデータセットについて）フーリエ変換を繰り返した。時間周波数解析には種々の方法が提案されているが、今回は最も基本的なフーリエ変換を繰り返す方法を用いた。

B-2. 運動時周期性呼吸の調査と有用性検討

国立循環器病センターの心臓リハビリテーション部門において、5年8ヶ月にわたり行われた症候限界負荷 心肺運動検査 連続4792例の分時換気量データについてB-1の解析を行った。C-1で述べる基準によって周期性呼吸の有無を判定し、その臨床的特徴（基礎疾患、左室駆出率）、運動負荷における特徴（最大酸素摂取率、 V_E/V_{CO_2} の傾き＝運動中過剰換気の指標）を検討した。

またうち237の心不全症例について、被験者を周期性呼吸の有無によって分け、その臨床的経過（心不全入院および心臓死の有無）を後方視的に解析した。同様の解析を V_E/V_{CO_2} の傾きについても行い比較した。

B-3. 運動時周期性呼吸のオンライン解析法の開発

C-1で得られた結果により、運動時周期性呼吸の周期は患者ごとや重症度などの影響により単一ではないものの、0.5～1.25回/分の周波数成分を観測すれば十分であることが明らかになった。そこで前もって決められた周波数帯域の信号を経時的に観測できる複素復調解析法を用いて解析を行う方法を開発した。

C. 研究結果

C-1. オフライン解析による運動時周期性呼吸の定量化

図1上段は運動時周期性呼吸が典型的に見られる（最も大きく見られる）9例を、下段は他の1例について拡大図を示す。いずれの

例においても約 1 分周期の分時換気量変動が

35%以上を有意な運動時周期性呼吸と定めた。

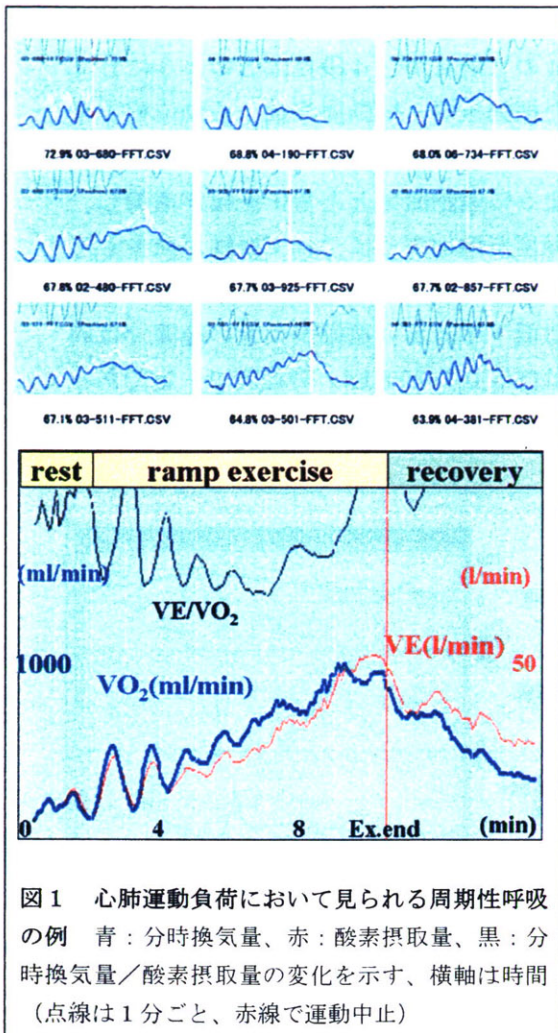


図1 心肺運動負荷において見られる周期性呼吸の例 青：分時換気量、赤：酸素摂取量、黒：分時換気量／酸素摂取量の変化を示す、横軸は時間（点線は1分ごと、赤線で運動中止）

見られた。

図2は運動中および運動後の時間帯ごとの分時換気量曲線のフーリエ解析例を示す。この結果より周期性呼吸は運動開始直後の軽度の運動時に最も大きく、運動強度が増加するにつれて減少し、運動後も続けて減少していることがわかる。

周期性呼吸が明らかに見られる時間帯においては 0.5~1.25 回/分の周波数帯域に周期性呼吸が見られた。患者ごとや重症度などの影響により多少変動するものの、この周波数帯域の成分（振幅）が全帯域に占める割合を求め、運動時周期性呼吸の指標とした。また後述の心不全入院率や心臓死との関連より

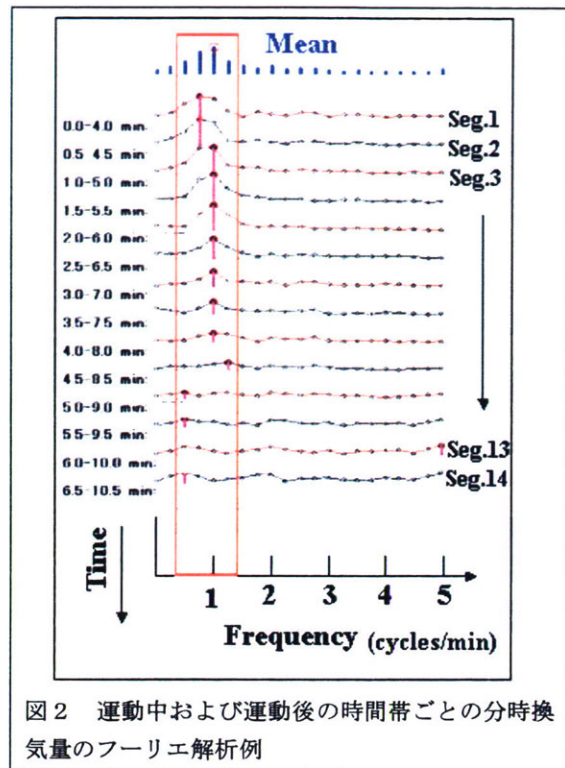


図2 運動中および運動後の時間帯ごとの分時換気量のフーリエ解析例

C-2. 運動時周期性呼吸の調査と有用性検討

5年8ヶ月にわたり行われた症候限界負荷心肺運動検査4792例において211例(4.4%、180人)において周期性呼吸が見られ、左室駆出率は $34 \pm 14\%$ 、最大酸素摂取量は正常の $68 \pm 17\%$ 、 V_E/V_{CO_2} の傾きは 35 ± 10 であった。基礎疾患は心筋症28%、弁膜症16%、虚血性心疾患54%であった。

うち15%は初回心筋梗塞後で心不全はなく、左室駆出率は $39 \pm 12\%$ 、最大酸素摂取量は正常の $76 \pm 14\%$ と比較的良好であった。 V_E/V_{CO_2} の傾きは 33 ± 5 と同様に高値であった。

図3は心不全症例に限り、運動時周期性呼吸の有無と運動時過剰換気の有無(V_E/V_{CO_2} の高低)による心不全入院と心臓死の予測を示したものである。運動時周期性呼吸の有無は前述の指標が35%以上かどうかで、運動時過剰換気の有無は V_E/V_{CO_2} の傾きが35以上かどうかで判断した。

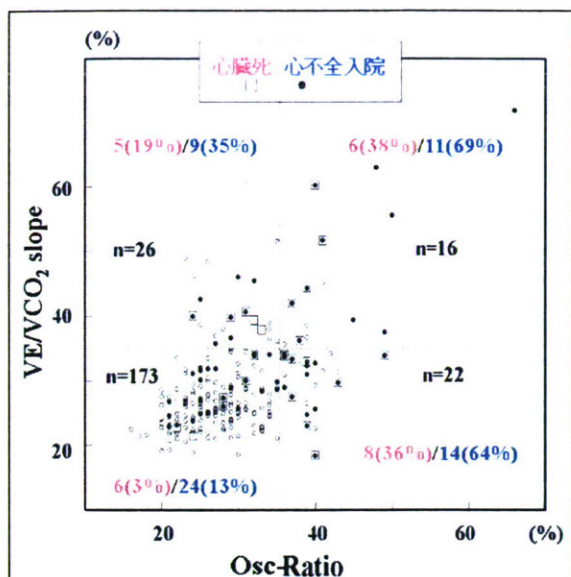


図3 運動時周期性呼吸の有無（Osc-Ratio の高低）と運動時過剰換気の有無（ V_E/V_{CO_2} の傾きの高低）による心不全入院と心臓死の予測

運動時周期性呼吸が有れば（図の右半分）、運動時過剰換気の有無にかかわらず（右上≠右下）心不全入院や心臓死の率が高率であった。一方、運動時過剰換気が有っても（図の上半分）、心不全入院や心臓死の率の高さは運動時周期性呼吸の有無によって（右上≠左上）異なった。このことから運動時周期性呼吸は心不全入院や心臓死の良好な予測因子であることが示された。

C-3. 運動時周期性呼吸のオンライン解析法の開発

図4は複素復調解析法による運動時周期性呼吸の解析例である。最上段で示すように心肺運動負荷試験では分時換気量の漸増に周期性呼吸が重畳しているので、分時換気量漸増は低周波帯域信号としてトレンド除去した。

この信号に関心周波数帯域の中心周波数（0.5～1.25 回/分の中央である 0.875 回/分）に相当する周期の複素正弦波を掛け合わせ、関心周波数帯域の1/2幅（0.375 回/分）の低域通過フィルタをかけた。この複素信号の振幅より振動振幅を、位相より振動位相を、

また振動位相の時間微分より中心周波数 0.875 回/分からの振動周波数のずれを求めた。

図4の2段目から4段目はこのようにして求めた振動振幅、振動周波数、振動位相を時間経過とともに示したものである。2段目に示すように運動開始とともに振幅が増加し、運動強度が増加するにつれて振幅が減少している。振幅が減少すると周波数や位相の計算精度は低下するが、振幅が大きい範囲では周波数はほぼ 0.7～0.8 回/分程度で一定であった。

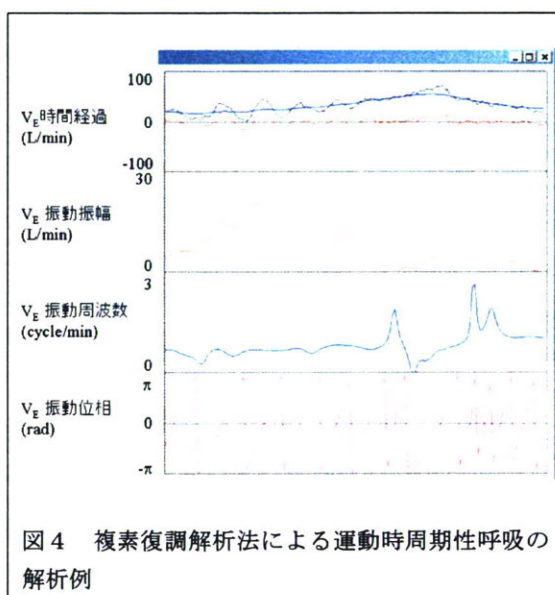


図4 複素復調解析法による運動時周期性呼吸の解析例

D. 考察

D-1. オフライン解析による運動時周期性呼吸の定量化

運動時周期性呼吸の意義については、いくつかの報告があるが、報告ごとにその定義は様々であり、また定量化はされていない。今回私たちは分時換気量を時間周波数解析することにより、運動時周期性呼吸の定量化を行った。時間周波数解析には最も単純なフーリエ解析を時間経過とともにずらしたデータに適用した。

その結果、運動の強度にかかわらず、異なる患者においても周期性呼吸は 0.5～1.25 回

／分の周波数帯域で出現することが明らかになった。また後述の検討から 35%以上を異常と定義した。

D-2. 運動時周期性呼吸の調査と有用性検討

上述のように定量化方法や定義のあいまいさから運動時周期性呼吸の頻度調査やその臨床像、有用性の検討は体系的に行うことができなかった。

今回私たちは、5年以上の期間で蓄積した心肺運動試験の連続症例を解析した。その結果、意外にも周期性呼吸は重症の心不全症例に限らず、心不全を起こしたことの無い心機能低下が軽度である心筋梗塞後の症例にも見られた。その特徴は V_E/V_{CO_2} 傾きの増加であった。

このことから運動時周期性呼吸と運動時過剰換気 (V_E/V_{CO_2} 傾きの増加) には関係があることが予想され、実際にもこれらには中等度の相関が認められた。しかしながらさらに心不全症例に限って運動時周期性呼吸と運動時過剰換気の有用性を比較すると、周期性呼吸の方が心不全入院や心臓死の率をよりの確に予測することができた。

D-3. 運動時周期性呼吸のオンライン解析法の開発

複素復調解析は特定の周波数帯域成分の時間変化を追うのに適した方法であることが知られている。本研究の目的でも周波数帯域を時間に関係なく特定することができたために、本法を用いることができた。また本法は実時間に少ない演算量で実行することができるために、ナノ機器への応用が十分に可能であることがわかる。実際に必要な演算量は実数乗算が 42 回と実数加算が 36 回と見積もることができ、フーリエ解析に比し格段に少ない。このことにより、解析結果だけを送信することが可能になった。

フィードバック制御理論から、運動時周期

性呼吸は換気調節系の発振が成因になっていることが提唱されている。すでに述べたように、運動時周期性呼吸は運動強度が軽度の際に顕著であり、運動強度が強度になると消退する。運動により心拍出量を増加させることができる心不全症例では、換気調節系の性質が発振条件を満たさなくなり発振が停止するものと考えられる。

そこで運動時周期性呼吸の消退する症例において分時換気量と呼気終末 CO_2 分圧のピークの時相を比較した。分時換気量が最大になってから呼気終末 CO_2 分圧が最小になるまでの時間遅れを測定したところ、周期性呼吸が持続する時間帯には、最大 48 秒 (図 5 の例) の時間遅れがあった。これが徐々に短縮して 6 秒以内になると周期性呼吸が消退した。一方、周期性呼吸が消退しない例では時間遅れが短縮しなかった。

これらの結果は運動時周期性呼吸の成因として発振が関与していることを示すものである。しかしながら時間遅れが (血液 CO_2 の濃度変化が中枢に伝わって肺換気を変化させる部分でなく)、肺換気変化によって血中 CO_2 濃度が変化する部分で生じているのは、心不全の病態とどのように関連しているのかまだ説明できていない。

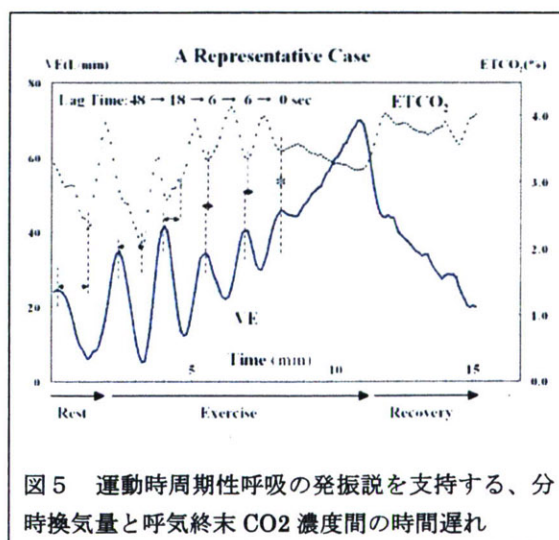
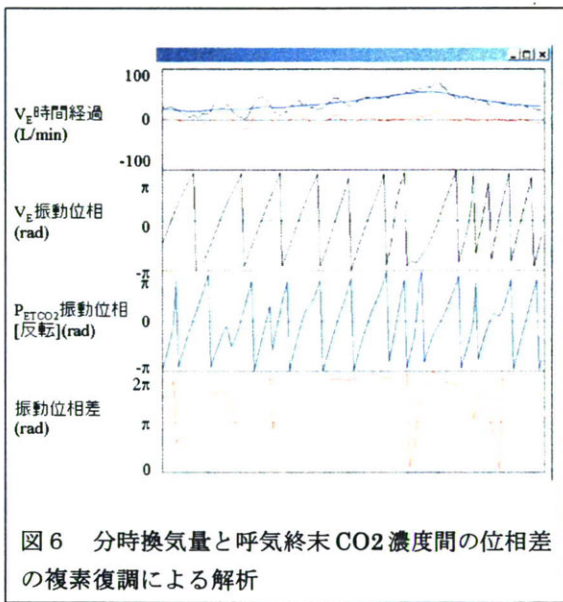


図 5 運動時周期性呼吸の発振説を支持する、分時換気量と呼気終末 CO_2 濃度間の時間遅れ

図6は同様の解析を複素復調解析で得られた位相によって求めたものである。複素変調解析は呼気終末CO₂濃度の時間変化に対しても行うことができるため、同様の解析により振動位相を求めた。分時換気量と呼気終末CO₂濃度の位相は逆位相になることが予測されるために図6では呼気終末CO₂濃度の位相は反転させて示している。その結果、軽度の運動では位相差はばらついているが、運動が強くなるにしたがって位相が2π付近で安定することが確認された。



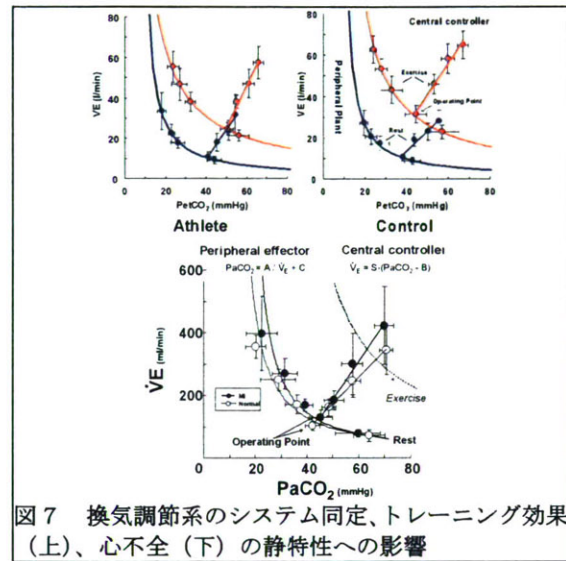
D-4.換気異常のシステム同定アプローチ

これまでに述べた呼吸異常はいずれも慢性心不全における呼吸調節系の変調が基礎となって起こるものと考えられる。私たちはこれを実証するために呼吸調節系の性質を系統的に表現するシステム同定を行うことをめざしてきた。これまでに①吸気のCO₂濃度を人為的に変化させ中枢制御部の開ループ特性〔動脈血CO₂分圧(P_aCO₂)に対するV_E応答〕②V_Eを意識的に変化させ末梢被制御部の開ループ特性〔V_Eに対するP_aCO₂の応答〕を求める方法を開発してきた。

静特性の検討では、心不全による中枢ゲイ

ンの有意な増加はV_E増加(8%)への寄与は少なかった。末梢特性の右上方シフトが寄与したが、シフトは代謝量(変化なし)には起因せず、心不全群の死腔換気率の増加に起因した。

ステップ負荷による動特性の検討では、中枢の動特性は1次、末梢の動特性2次の低域通過特性で近似できた(データ示さず)。



今後、ランダム入力による動特性の効率的な測定法の開発を進め、心不全患者にも短時間で安全にシステム同定ができる方法を開発する予定である。

E.結論

重症慢性心不全に伴う呼吸異常を、植え込み除細動器の機能を分担する分散型ナノ植え込み機器によってモニタリングするために、心電図などから得られた呼吸曲線からナノ機器自体によって、省電力環境下で効率よく解析する手法を開発した。解析を少ない演算で行うことにより結果のみを送信することを可能にした。

オフライン解析の結果、運動時周期性呼吸の周期は患者ごとや重症度などの影響により一定ではないものの、0.5~1.25回/分の周波

数帯域に局限していた。そこでオンライン解析法として、前もって決められた周波数帯域の信号を経時的に観測できる複素復調解析法を用いて解析を行う方法を開発した。本法は実時間に少ない演算量(実数乗算が42回と実数加算が36回)で実行することができるために、ナノ機器への応用が十分に可能であると考えられた。

運動時周期性呼吸は心肺運動検査を行った患者の4.4%に見られ、一般には心不全例であったが、心筋梗塞後の非心不全例にも見られた。心不全例に限れば心不全による入院や心臓死の良好な予測因子であった。

運動時周期性呼吸の原因としては発振説を示唆する結果が複素復調解析法の位相差解析からも得られ、今後慢性心不全の呼吸調節系異常をシステム同定手法を駆使して解析していく予定である。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

G-1.論文

1. Nishi I, Noguchi T, Furuichi S, Iwanaga Y, Kim J, Ohya H, Aihara N, Takaki H, Goto Y. Are cardiac events during exercise therapy for heart failure predictable from the baseline variables? *Circ J.* 2007; 71: 1035-1039.

G-2.学会発表

2. 宮本 忠吉、稲垣 正司、高木 洋、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、杉町 勝 ヒト呼吸化学調節系の動特性の定量評価 第46回日本生体工学会大会
3. Motoaki Ibuki, Hiroshi Takaki, Shougo Ooishi, Ryou Namikawa,

Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Slower Periodic VO2 Oscillations during Exercise Indicate Worse Clinical Status of Patients with Heart Failure *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*

4. Motoaki Ibuki, Hiroshi Takaki, Shougo Ooishi, Ryou Namikawa, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Exercise May Exert as a Trigger to Magnify the Preexisting Oscillation at Rest *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
5. Ryo Namikawa, Hiroshi Takaki, Motoaki Ibuki, Shougo Ooishi, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Incidence and Clinical Characteristics of Exercise VO2 Oscillations: A Single-Center Experience from 4792 Consecutive Exercise Tests *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
6. Ryo Namikawa, Hiroshi Takaki, Motoaki Ibuki, Shougo Ooishi, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Exercise Ventilatory Oscillations Disappear during Intense Exercise, Which is Temporally Coincident with the Disappearance of Lag-Time between VE and ETCO2 *The 72nd Annual*

*Scientific Meeting of the Japanese
Circulation Society*

7. Shogo Oishi, Hiroshi Takaki, Motoaki
Ibuki, Ryou Namikawa, Takuya
Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo
Noguchi, Yoichi Goto, Masaru
Sugimachi Is the Extent of Exercise
VO2 Oscillations Related to the
Severity of Heart Failure? *The 72nd
Annual Scientific Meeting of the
Japanese Circulation Society*

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発
分散型ナノ植え込み機器による血圧波形の解析

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：

微小植え込み装置による血圧波形の測定が可能となった場合に、その血圧波形のわずかな変化を捕捉するために血圧波形に含まれる反射波の定量的な解析法について検討した。特に微小植え込み装置に適した方法として、2つの部位（中枢と末梢）における血圧波形を用いた解析法を検討した。

そのために中枢血圧波形と末梢血圧波形の関係を記述する血管モデルを用いた。この血管モデルは均一弾性管と終端3要素ウィンドケッセルインピーダンスからなり、末梢血圧波形から中枢血圧波形の精度よい再現を可能とした。また血管モデルをユニークに定義する3つのパラメタの組み合わせ（ $C \cdot R$ 、 Z_0/R 、 T_d ）のうち、 $C \cdot R$ 、 Z_0/R に対する推定精度の感受性は低く、モデルの個別化には T_d が重要であることがわかった（ T_d は血圧波形の時間遅れから推定できる可能性あり）。

このモデルを用いて、2部位の血圧波形から反射波の波形推定、定量化を行ったところ、中枢圧、末梢圧ともに前進波と反射波に分離することができた。前進波と反射波そのものは中枢でも末梢でも同じ波形であり、その相対的な時間差が異なるために、これらの和である実測の血圧波形に差異が生じることが明らかになった。すなわち本解析法は大動脈圧波形と橈骨動脈圧波形の差異から前進波、反射波の波形を得るものである。

A. 研究目的

本研究では、数々の微小植え込み装置を用いて生体情報を取得し、その診断治療への応用を検討している。血圧は最も基本的な生体情報であるが、その利用は近年まで限られていた。すなわち多くの診断の場面ではその最大値（収縮期血圧）、最小値（拡張期血圧）および平均値（平均血圧）のみが用いられ血圧の細かい波形が問題になるのは限られた侵襲的な測定の際にのみであった。これはこれらの値が非侵襲的なカフ測定法によって測定できるからであった。

しかしながら近年、トノメトリ法などの開

発により血圧波形が非侵襲的に測定できることが知られ、その有効な利用法が模索されている。そのような研究開発の問題点は多くが経験的要素に基づく研究である点である。

血圧値は短期的には動脈圧反射によりほぼ一定値に維持されているので、血圧波形には血圧値そのものでは検出できない、早期や軽度の変化を捉えることができる可能性がある。重症心不全の発症、進行、急性増悪などの際にも血圧波形に変化が現れることが期待される。

血圧波形の成因には電気・電子工学のケーブル理論が応用でき、血圧波形をその前進波

と反射波に分けて考えることができる。血圧波形を正確に前進波と反射波に分けるためには、血圧波形に加えて血流波形が必要である。しかしながら血流波形を継続的に測定することは難しく、他の方法による血圧波形の分離、血圧反射波波形の定量化方法の開発が必要である。

1カ所の血圧波形から合理的に反射波を分離する方法は（経験的に行われているものはあるが）考えにくい。しかし2カ所（中枢および末梢）の血圧波形を用いることで反射波を分離定量できる可能性がある。本研究ではこの方法を開発して検討した。

B. 研究方法

B-1. 血圧や血流の前進波、反射波の概念

血管系は枝分かれや径の変化を繰り返しながら生体全体に分布している。そのため血液は様な導管を通るのはまったく異なる複雑な影響を受けながら導管内を通過する。

径や弾性が一定の無限長の導管を仮定すると、血圧波形は入口部から無限遠の末梢まで、基本的には波形を変化させることなくそのまま伝搬する（伝搬にともなう遅れ時間は存在する）。一方の血流波形も同様に入口部から無限遠の末梢まで波形を変化させることなく伝搬する。このような条件下では血圧波形と血流波形の2つの波形は一致する。これらの波形の振幅比は特性インピーダンスと呼ばれ、導管の物性と血液の物性によって決まる。脈波伝搬速度（遅れ時間の規定因子）も同様に導管の物性と血液の物性によって決まる。

しかしながら生体内では、径や弾性の変化、血管の枝分かれに伴い、血圧波形や血流波形は大きく変化する。また血圧波形と血流波形にも差異があり、この差異は生体内での血管径や弾性の変化、血管分枝にともなう反射波の影響によるものと考えられる。また血圧波形や血流波形が部位ごとに異なるのは反射波

の前進波に対する相対的な時間差のためと考えられる。

これらのことから血圧波形と血流波形の2つの波形を用いることによって、反射波を合理的に定量化できることがわかる。同様に2つの部位で測定した血圧波形から、合理的に反射波の定量化ができることも予測される。

B-2. 血圧波形と血流波形からの反射波の定量化

血圧波形、血流波形どちらも前進波と反射波の成分から成り立っている（図1）。ここで実際に測定される血圧波形、血流波形を

$$P(t) \text{ および } Q(t)$$

とし、血圧および血流の前進波を

$$P_f(t) \text{ および } Q_f(t)$$

血圧および血流の反射波を

$$P_b(t) \text{ および } Q_b(t)$$

とすると、

$$P(t) = P_f(t) + P_b(t) \quad \text{①}$$

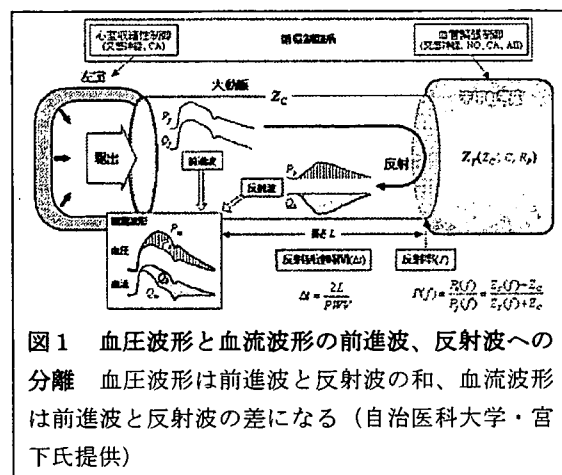
$$Q(t) = Q_f(t) - Q_b(t) \quad \text{②}$$

が成立する。血圧は前進波と反射波が加算的に作用するのに対し、血流は前進波と反射波は逆方向であるので差となる。

ここで一定無限長導管において成立する

$$P(t) = Z_c Q(t)$$

の関係は、前進波や反射波に対してはそのまま成立し、



$$P_f(t) = Z_c Q_f(t) \quad ③$$

$$P_b(t) = Z_c Q_b(t) \quad ④$$

が得られる。②を Z_c 倍して③、④を代入すると、

$$Z_c Q(t) = P_f(t) - P_b(t) \quad ⑤$$

が得られ、①と⑤の和および差から、

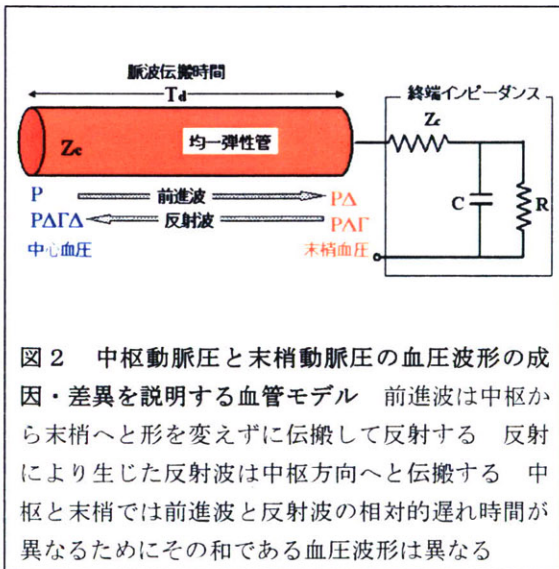
$$[P(t) + Z_c Q(t)] / 2 = P_f(t)$$

$$[P(t) - Z_c Q(t)] / 2 = P_b(t)$$

となり、血圧の前進波と反射波を定量化することができる。これらの計算は簡単な加算および減算に寄って行うことができ、実時間での解析も可能である。

B-3. 2つの部位での血圧波形からの反射波の定量化

B-2 と同様の考え方をいれれば2つの部位で測定された血圧波形から血圧の反射波を定量化することができる。図2は中枢(大動脈)と末梢(橈骨動脈)の血圧波形の成因を説明する血管モデルを示したものである(モデルの妥当性は以下に検証する)。



B-2 と同様の考え方をいれれば2つの部位で測定された血圧波形から血圧の反射波を定量化することができる。図2は中枢(大動脈)と末梢(橈骨動脈)の血圧波形の成因を説明する血管モデルを示したものである(モデル

の妥当性は以下に検証する)。この血管モデルは図2に示すモデルの4つのパラメタの3つの組み合わせ $C \cdot R$ 、 Z_c/R 、 T_d によってユニークに特性化できる。

橈骨動脈圧の血圧波形を $P_1(t)$ 、前進波を $P_{1f}(t)$ 、反射波を $P_{1b}(t)$ とすると、

$$P_1(t) = P_{1f}(t) + P_{1b}(t)$$

Z_c を流れる血流量を $Q_1(t)$ とすると前項と同様にして、

$$P_{1f}(t) = [P_1(t) + Z_c Q_1(t)] / 2$$

$$P_{1b}(t) = [P_1(t) - Z_c Q_1(t)] / 2$$

Cの両端にかかる血圧を $P_0(t)$ とすると、

$$Z_c Q_1(t) = P_1(t) - P_0(t)$$

なので、

$$P_{1f}(t) = P_1(t) - P_0(t) / 2$$

$$P_{1b}(t) = P_0(t) / 2$$

そこで血管モデルの終端インピーダンスは3要素ウィンドケッセルであるので、 $P_1(t)$ (既知)から

$$C \frac{dP_0(t)}{dt} = Q_1(t) - P_0(t) / R \\ = [P_1(t) - P_0(t)] / Z_c - P_0(t) / R$$

すなわち

$$\frac{dP_0(t)}{dt} = [P_1(t) - P_0(t)] / (Z_c/R) / (C \cdot R) \\ - P_0(t) / (C \cdot R)$$

によって $P_0(t)$ を知ることができれば、 $P_{1f}(t)$ および $P_{1b}(t)$ を知ることができる。

大動脈圧の血圧波形を $P(t)$ 、前進波を $P_f(t)$ 、反射波を $P_b(t)$ とすると、

$$P(t) = P_f(t) + P_b(t)$$

また前進波は遅れ時間 T_d で末梢に伝搬し、反射波は遅れ時間 T_d で中枢に逆行性に伝搬するので、

$$P_{1f}(t) = P_f(t - T_d)$$

$$P_{1b}(t) = P_b(t - T_d)$$

これらから

$$P(t - T_d) = P_{1f}(t) + P_{1b}(t - 2T_d)$$

であり、 $P_1(t)$ (既知)から $P(t)$ が計算できる。

このことから、 $C \cdot R$ 、 Z_c/R については標準値を用い(後述)、 T_d を種々に変化させて、実測 $P_1(t)$ から $P(t)$ を計算し、計算した $P(t)$ が実測 $P(t)$ になるべく近くなるように T_d を選んだ。

なお $P(t)$ の実測値はトノメトリで得られるため、その振幅、絶対値、時間遅れについては必ずしも理想的に校正されていない。そのために、実測 $P(t)$ の時間をずらしながら計算 $P(t)$ との相関が最大になるようずらしたものを実測 $P(t)$ と考え、その相関最大値がさらに最大になる T_d を用いた。この T_d を用いて上述のようにして $P(t)$ 、 $P_b(t)$ 、 $P_{1d}(t)$ 、 $P_{1b}(t)$ を求めた。

C. 研究結果

C-1. 血管モデルの検証

血管モデルの妥当性を検証するために、同時に記録した橈骨動脈波形から大動脈波形の再現が可能かどうかを検討した。図3は同時記録した2つの血圧波形の実例である。大動脈圧波形はカテーテル検査中にカテ先血圧計により記録し、橈骨動脈波形はトノメトリ血圧計によって同時に記録した。トノメトリ血圧計の内部データ処理に要する時間遅れは補正した。補正後も橈骨動脈波形は大動脈波形に比し遅れまた歪んでいた。

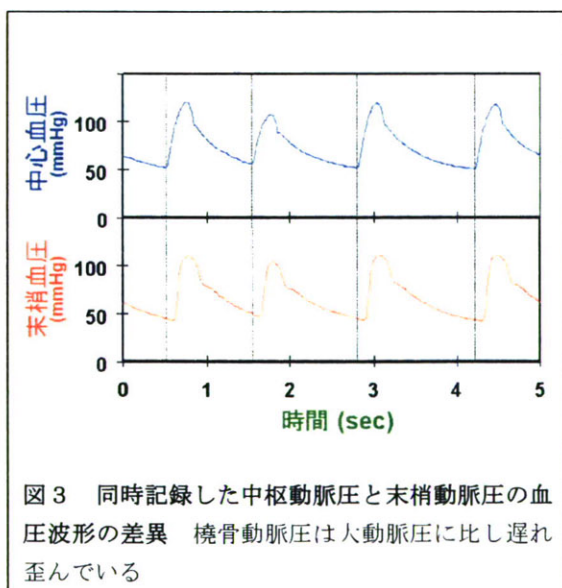


図3 同時記録した中枢動脈圧と末梢動脈圧の血圧波形の差異 橈骨動脈圧は大動脈圧に比し遅れ歪んでいる

約5分間の同様な記録から2つの血圧波形間の関係を伝達関数として計算したものが図

4である。2から6 Hzの範囲で伝達関数のゲインが1を下回り、最小で0.25に達している。同じ周波数帯域で大動脈圧に比し橈骨動脈圧が4倍まで増幅されていることを示している。

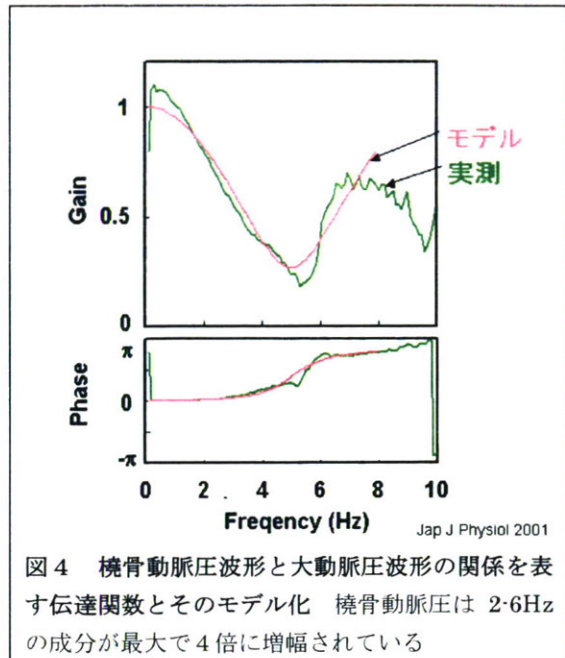


図4 橈骨動脈圧波形と大動脈圧波形の関係を表す伝達関数とそのモデル化 橈骨動脈圧は2-6Hzの成分が最大で4倍に増幅されている

この伝達関数を図2の血管モデルにフィットさせると、パラメタを適切に

$$C \cdot R = 1.33 \pm 0.55 \text{ s}$$

$$Z_c/R = 0.0318 \pm 0.0300$$

$$T_d = 31.9 \pm 4.1 \text{ ms}$$

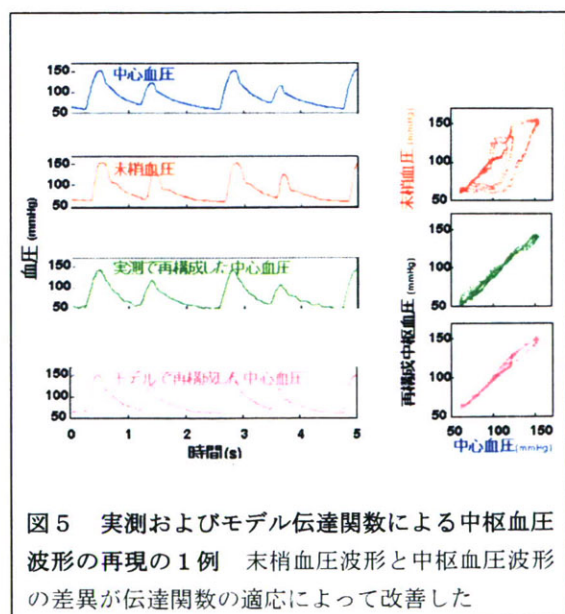


図5 実測およびモデル伝達関数による中枢血圧波形の再現の1例 末梢血圧波形と中枢血圧波形の差異が伝達関数の適応によって改善した

選ぶことによりモデル伝達関数は実測の伝達関数を近似することができた（8例での結果）。

これらの2つの伝達関数を用いて橈骨動脈圧から大動脈圧を逆算し再現することを試みた。図5はその結果の1例である。実測およびモデルどちらの伝達関数を用いても、大動脈圧の再現が精度よくできることを示している。

図6は8例における2つの伝達関数を用いた大動脈圧再現結果のまとめである。本モデルは3つのパラメタ（ $C \cdot R$ 、 Z_c/R 、 T_d ）によって特性化されるが、 T_d 以外は標準値（平均値 $C \cdot R = 1.33$ s、 $Z_c/R = 0.0318$ ）を用いたが T_d は個別の値を用いた（理由は後述）。8例すべてで末梢血压波形と中枢血压波形の差異が伝達関数の適応によって改善し、モデルの伝達関数による再現は実測の伝達関数による再現と比べても遜色ないことが明らかになった。

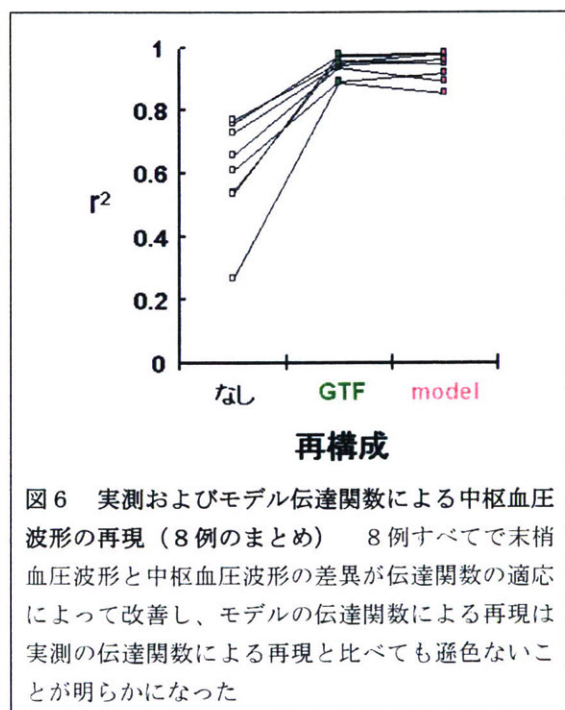


図6 実測およびモデル伝達関数による中枢血压波形の再現（8例のまとめ） 8例すべてで末梢血压波形と中枢血压波形の差異が伝達関数の適応によって改善し、モデルの伝達関数による再現は実測の伝達関数による再現と比べても遜色ないことが明らかになった

さらに $C \cdot R$ 、 Z_c/R 、 T_d をそれぞれの標準値（平均値 $C \cdot R = 1.33$ s、 $Z_c/R = 0.0318$ 、 $T_d = 31.9$ ms）を中心に 1/4 倍から 4 倍の範囲で変

化させ、再現の精度を検討したところ、 $C \cdot R$ 、 Z_c/R は幅広く変化させても再現精度にさほど影響はないものの、 T_d を変化させると大きく再現精度が低下することが明らかになった（図7）。実際に本法により末梢血压波形から中枢血压波形を推定する際には $C \cdot R$ 、 Z_c/R のモデルパラメタは個人や個々の条件ごとに明らかにする必要がなく標準値を用いることができるが、 T_d については個々の値を用いる必要があることが明らかになった。

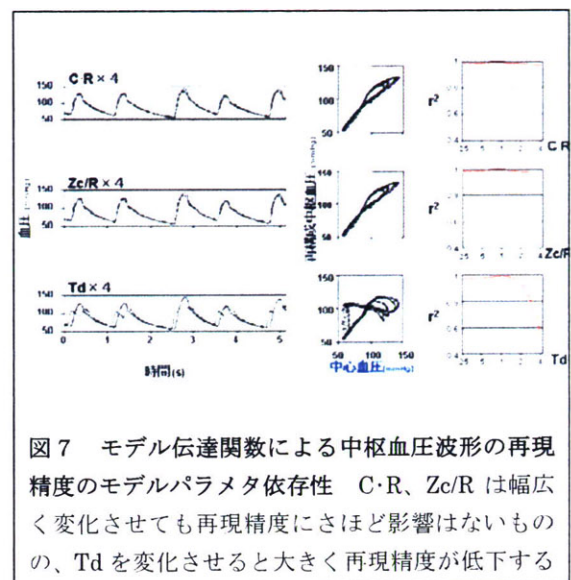


図7 モデル伝達関数による中枢血压波形の再現精度のモデルパラメタ依存性 $C \cdot R$ 、 Z_c/R は幅広く変化させても再現精度にさほど影響はないものの、 T_d を変化させると大きく再現精度が低下する

C-2. 2つの部位での血压波形からの反射波の定量化

図8は橈骨動脈圧波形と大動脈圧波形をもとに前進波と反射波を定量化したものである。橈骨動脈圧波形、大動脈圧波形ともに前進波と反射波に分けられているが、前進波どうし、反射波どうしは同じ波形である。

同じ形の前進波と反射波でありながら、橈骨動脈と大動脈ではこれらの相対的な時間関係が異なるためにそれらの和である実測血压波形は異なる。橈骨動脈では前進波と反射波の時間差が比較的小さいために、実測血压波形は先鋭な波形となり、大動脈では前進波と反射波の時間差が大きいため、実測血压波

形が平坦になることが明らかとなった。

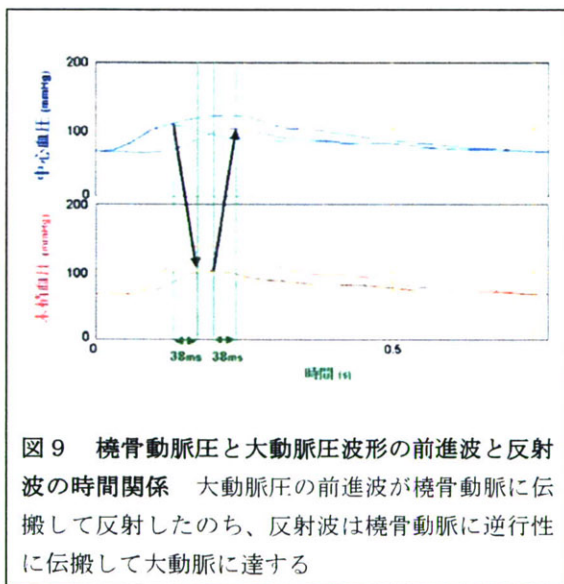
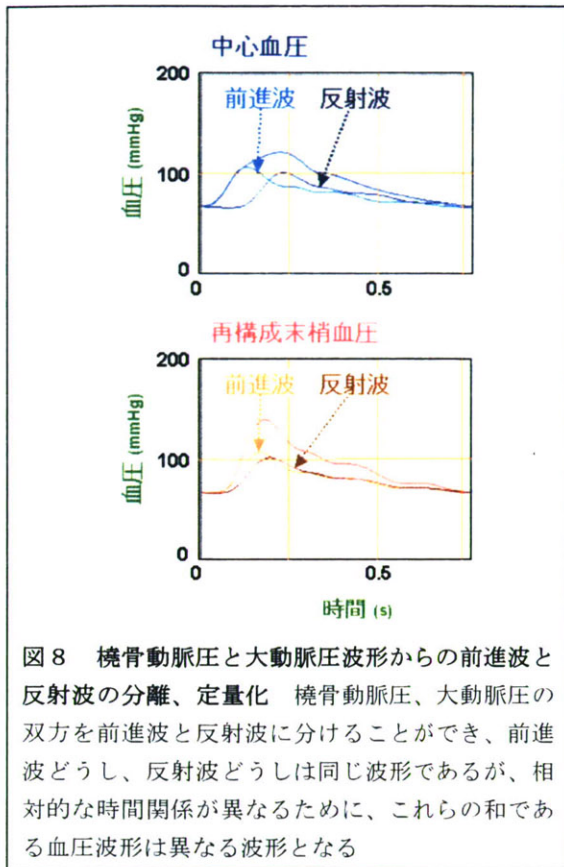


図9は橈骨動脈圧と大動脈圧波形の前進波と反射波の時間関係を示したものである。大動脈圧の前進波が橈骨動脈に伝搬して反射したのち、反射波は橈骨動脈に逆行性に伝搬し

て大動脈に達することがわかる。

D.考察

本研究では、血圧の最大値、最小値および平均値などの一拍ごとの絶対値には現れない血管系の異常を検出する手法として、血圧波形の解析、特に血圧波形を構成する反射波の定量化方法について検討した。

近年のトノメトリ法の進歩により血圧波形を計測することが可能となり、微小植え込み装置を用いた解析も検討を行える段階になっている。しかしながら大型の侵襲的な装置を用いても血流波形を継続的に測定することは難しく、反射波の定量化に血流波形を用いることは現実的ではない。そのため本研究では血流波形を用いることなく、血圧反射波の定量化が可能であるかどうかを検討した。その結果、中枢および末梢（大動脈と橈骨動脈）の2カ所の血圧波形を用いることによって双方に含まれる前進波、反射波を波形として抽出することができ定量化できることを明らかにした。

本解析法を簡潔に総括すれば、大動脈圧波形と橈骨動脈圧波形の差異から前進波、反射波の波形を得ることになる。

本解析法は均一弾性管と終端の3要素ウィンドケッセルインピーダンスからなる血管モデルを用いている。この結果モデルには4つのパラメタ（ C 、 Z_c 、 R 、 T_d ）があるが、中枢と末梢血圧波形だけの関係を考える場合にはパラメタの3つの組み合わせ $C \cdot R$ 、 Z_c/R 、 T_d を考えればユニークな結果が得られる。また前進波や反射波の算出にも上記3つの指標で行うことができる。

本来、これら3つの指標をすべて各個々の場面で同定する必要があるが、これは現実的でない。3つの指標のうち、2つについては実際の値が標準値から1/4~4倍の範囲で変わったにしても血管モデルの推定精度は損なわれないことを用い、標準値を用いることとし

た。残りの T_d については標準値を用いることはできないが、2つの血圧波形の立ち上がりの時間差などから推定できる可能性がある。

本研究では、トノメトリ装置で測定した橈骨動脈圧波形の校正が完全ではないことを考慮に入れ、その時間遅れ、絶対値、振幅については解析の過程で校正を補完した。時間遅れについては測定装置の構成を検討することで明らかにできるので、今後の開発では補完する必要はなくなるものと思われるが、絶対値、振幅については今後も校正の補完が必要と思われる。

実際、今回の測定では大動脈圧はカテ先血圧計で正確な校正が行われているが、微小植え込み装置での測定に際しては、中枢、末梢双方の血圧波形の校正が不完全であることが想定される。そのような場合でも本法で行った。計算波形と実測波形の相関を最大にする方法が有効であるものと考えられる。また微小植え込み装置で大動脈圧を測定することは現実的ではないので、頸動脈主幹部の血圧波形で解析することが現実的であると考えられる。

E. 結論

微小植え込み装置による血圧波形の測定が可能となった場合に、その血圧波形のわずかな変化を捕捉するために血圧波形に含まれる反射波の定量的な解析法について検討した。特に微小植え込み装置に適した方法として、2つの部位（中枢と末梢）における血圧波形を用いた解析法を検討した。

そのために中枢血圧波形と末梢血圧波形の関係を記述する血管モデルを用いた。この血管モデルは均一弾性管と終端3要素ウィンドケッセルインピーダンスからなり、末梢血圧波形から中枢血圧波形の精度よい再現を可能とした。また血管モデルをユニークに定義する3つのパラメタの組み合わせ ($C \cdot R$ 、 Z/R 、

T_d) のうち、 $C \cdot R$ 、 Z/R に対する推定精度の感受性は低く、モデルの個別化には T_d が重要であることがわかった (T_d は血圧波形の時間遅れから推定できる可能性あり)。

このモデルを用いて、2部位の血圧波形から反射波の波形推定、定量化を行ったところ、中枢圧、末梢圧ともに前進波と反射波に分離することができた。前進波と反射波そのものは中枢でも末梢でも同じ波形であり、その相対的な時間差が異なるために、これらの和である実測の血圧波形に差異が生じることが明らかになった。すなわち本解析法は大動脈圧波形と橈骨動脈圧波形の差異から前進波、反射波の波形を得るものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Hirabayashi S, Inagaki M, Hisada T. Effects of wall stress on the dynamics of ventricular fibrillation: a simulation study using a dynamic mechanoelectric model of ventricular tissue. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 (in press).
2. Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, Inagaki M, Sunagawa K, Sugimachi M. Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; **293**: H2254-H2261.
3. 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.* 2006; **291**: H318-H326.
4. 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.* 2006; **47**: 2074-2085.
 5. Kinoshita H, Yoshizawa M, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. Development of an algorithm for detection of fatal cardiac arrhythmia for implantable cardioverter-defibrillator using a self-organizing map. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006; **1**: 4370-4373.
 6. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kamiya A, Kawada T, Shishido T, Sugimachi M, Sunagawa K. Sensitized central controller of ventilation in rats with chronic heart failure contributes to hyperpnea little at rest but more during exercise. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2006; **1**: 4627-4630.
 7. Kawada T, Inagaki M, Zheng C, Li M, Sunagawa K, Sugimachi M. Insignificant effects of plasma catecholamines on dynamic heart rate regulation by the cardiac sympathetic nerve. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005; **1**: 925-928.
 8. Inagaki M, Kawada T, Lie M, Zheng C, Sunagawa K, Sugimachi M. Intravascular parasympathetic cardiac nerve stimulation prevents ventricular arrhythmias during acute myocardial ischemia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005; **7**: 7076-7079.
 9. Zheng C, Li M, Inagaki M, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. Vagal stimulation markedly suppresses arrhythmias in conscious rats with chronic heart failure after myocardial infarction. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005; **7**: 7072-7075.
 10. Li M, Zheng C, Inagaki M, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. Chronic vagal stimulation decreased vasopressin secretion and sodium ingestion in heart failure rats after myocardial infarction. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005; **4**: 3962-3965.
 11. Kawada T, Inagaki M, Zheng C, Li M, Sunagawa K, Sugimachi M. Transfer function analysis of carotid sinus baroreceptor transduction. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005; **4**: 3954-3957.
 12. Yoshizawa M, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K. Development of detection algorithm of fatal arrhythmia for a new implantable cardioverter defibrillator. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005; **4**: 3909-3912.

G-2.学会発表

1. 宮本 忠吉、稲垣 正司、高木 洋、川田

- 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、杉町 勝 ヒト呼吸化学調節系の動特性の定量評価 第46回日本生体工学会大会
2. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、宍戸 稔聡、佐藤 隆幸、杉町 勝 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬ドネペジルは心筋梗塞後ラットの心臓リモデリングと心機能低下を防止する 第28回日本循環制御医学会総会
 3. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Masaru Sugimachi Restoration of vagal tone by donepezil markedly improves long-term survival in rats with incurably severe heart failure *Experimental Biology* 2007
 4. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Noritoshi Nagaya, Masaru Sugimachi Chronic vagal stimulation enhances survival of transplanted mesenchymal stem cells and its therapeutic potency in a rat model of myocardial infarction *American Heart Association* 2007
 5. Kazuo Komamura, Yoshiaki Adachi, Jun Kawai, Masakazu Miyamoto, Gen Uehara, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi Drug-induced QT prolongation in guinea pig is automatically analyzed by magnetocardiography system with superconducting quantum interference device: comparison with ECG ICPEs 2007
 6. Kazuo Komamura, Yoshiaki Adachi, Jun Kawai, Masakazu Miyamoto, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Gen Uehara Drug-induced QT prolongation in guinea pig is automatically analyzed by micro-magnetocardiography system with superconducting quantum interference device: comparison with ECG APCC 2007
 7. Kazuo Komamura, Yoshiaki Adachi, Jun Kawai, Masakazu Miyamoto, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Gen Uehara High Throughput screening of drug-induced QT prolongation in small animals by micro-magnetocardiography system with superconducting quantum interference device: comparison with electrocardiography *American College of Cardiology* 2008
 8. Kazunori Uemura, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi Novel technique to monitor cardiac output by measuring left pulmonary impedance, potentially applicable to patients with a cardiac resynchronization/defibrillation device *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
 9. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Masaru Sugimachi Both acute and chronic-phase vagal stimulation markedly suppressed arrhythmic death and prevented remodeling in rats after large myocardial infarction *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
 10. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido,

Takayuki Sato, Masaru Sugimachi
Addition of acetylcholinesterase
inhibitor, donepezil improves
neurohumoral states further than
losartan alone in rats with extensive
myocardial infarction *The 72nd
Annual Scientific Meeting of the
Japanese Circulation Society*

11. Masashi Inagaki, Meihua Li, Can
Zheng, Kazunori Uemura, Toru
Kawada, Takayuki Sato, Noritoshi
Nagaya, Masaru Sugimachi Chronic
vagal stimulation enhances survival of
transplanted mesenchymal stem cells
(MSCs) and its therapeutic potency
after myocardial infarction in rats *The
72nd Annual Scientific Meeting of the
Japanese Circulation Society*

12. Kazuo Komamura, Yoshiaki Adachi,
Jun Kawai, Masaru Miyamoto, Masashi
Inagaki, Masaru Sugimachi, Gen
Uehara High throughput screening of
quinidine-induced QT prolongation in
guinea pig by automatic
magnetocardiography analyzing
system: comparison with ECG *The
81st Annual Meeting of the Japanese
Pharmacological Society*

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発
分散型ナノ植え込み機器による血行動態の解析

分担研究者 宍戸 稔聡（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

心不全の再入院を減らし在宅での継続的な管理をするためには、血行動態の継続的モニタが必要である。植え込み機器をすでに植え込んでいる患者にはデバイスにこの機能を追加する意義は大きい。そのために心不全の血行動態を包括的に把握するために必要な指標、その指標を血行動態測定値から計算する方法について検討した。

古典的な Guyton の循環平衡理論を、左心房圧を第 3 の軸とする 3 次元座標系において拡張した。その結果、体循環と肺循環をあわせた静脈還流特性は静脈還流平面で特性化され、左心と右心のポンプ機能は統合心拍出量曲線でまとめて特性化された。この平面と曲線の交点で心拍出量、左右心房圧が決定される。

式 $CO = V_T / 0.129 - 19.61 P_{RA} - 3.49 P_{LA}$ 、 $CO = S_R [\ln(P_{RA} - 1.39) + 0.19]$ および $CO = S_L [\ln(P_{LA} - 2.08) + 0.1]$ を用いることにより、実測した心拍出量、左右心房圧から左右の心ポンプ機能、総負荷血液量を算出することができ、さらに血管抵抗を加えた 4 つの指標を継続的にモニタすればいいことが明らかになった。これらを微粒子冠動脈内注入によって作成した心筋梗塞モデルに適応したところ、経時的定量的にこれら 4 つの指標の変化がモニタできることが明らかになった。

A. 研究目的

重症慢性心不全では血行動態の急速な悪化により頻回の入院を余儀なくされる。この入院は患者の QOL を著しく損なうのと同時に、医療費をも増大させる。在宅治療の間に血行動態を継続的に計測しその結果を有効に解析することで、患者の病態に遠隔に介入し入院を回避できれば大きな進歩である。

在宅での連続血行動態解析にはいくつかの問題点がある。長期に安定した記録が可能なセンサ（特に小型植え込み可能で外部校正が不要なもの）がないこと、幅広い測定環境に起因するアーティファクトがしばしば混入しこの除外方法が必要であることに加え、測定した情報をいかに解析して入院を回避するた

めの指標にするかという検討が必要である。

これまで欧米を中心に、植え込み機器による右心系の血圧信号や肺のインピーダンスのモニタリングが試みられている。しかしながら臨床検討の結果からは、必ずしもその有効性は証明されていない。また体重の精密な測定以上の情報は得られないのではないかとの意見も聞かれている。

そこで本研究では上記の反省をふまえ、患者の病態を総合的に診断するに足る血行動態のモニタおよびその解析法を開発することを目的とする。これまでの反省結果から明らかなのは、①右心系圧や肺インピーダンスの測定結果は（体重の変化と同じく）心不全における種々の病態が複雑に関係した指標であ