

厚生労働科学研究費補助金  
身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業

平成 19 年度  
総括・分担研究報告書

---

---

植込み型突然死防止装置の開発に  
関する研究  
(H15-フィジ-001)

---

---

主任研究者：杉町 勝

(国立循環器病センター研究所)

平成 20 (2008) 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 国立循環器病センター研究所 杉町 勝	1
2. 分担研究報告書	
植込み型突然死防止装置の開発 国立循環器病センター研究所 杉町 勝	12
新しい除細動方法の開発 国立循環器病センター研究所 稲垣 正司	16
神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法の開発 国立循環器病センター研究所 川田 徹	21
神経刺激による不整脈の予防的治療法の開発 国立循環器病センター研究所 宍戸 稔聡	28
心機能モニター（インピーダンス法による心拍出量モニター）の開発 国立循環器病センター研究所 上村 和紀	35
致死性不整脈例へのICD植込みの適応に関する研究 国立循環器病センター 鎌倉 史郎	39
神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法の開発 九州大学大学院 砂川 賢二	48
心臓シュミレータの開発、シュミレーションによる電極・通電法の設計に関する研究 東京大学大学院 久田 俊明	51
低エネルギー除細動に関する基礎研究 名古屋大学 児玉 逸雄	65
致死性不整脈早期検出アルゴリズムの開発 東北大学 吉澤 誠	73
呼吸同期迷走神経刺激による循環制御の研究 富山大学 井上 博	80
植込み機器制御の為に超小型省電力電子回路の開発 オリンパス株式会社 研究開発統括室 高山 修一	86
1.体内植込み機器のシステム化の開発	106
2.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	
ICD 通信システムの開発		117
パナソニック四国エレクトロニクス株式会社	ヘルスケア開発センター	
岡林 一郎		
システム LSI の開発		126
株式会社日立超 LSI システムズ	技術戦略室	保谷 和男
3. 刊行物一覧		130

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、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断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試作機を完成させ、機能評価を行った。また、1)除細動機能の高性能化のため、①加速度センサ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と除細動による停止機序の相違を明らかにした。2)病態モニタ機能の開発のため、①アンテナ単体の性能改善と小型無線モジュールと小型レピータを開発を行い、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心拍出量をより簡便に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迷走神経刺激はともなう徐脈が、急性虚血時の心筋障害の緩和に与える影響の検討、③迷走神経刺激が活動電位に及ぼす過渡的影響の検討、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  
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  
岡林 一郎  
パナソニック四国エレクトロニクス株式会社  
ヘルスケア開発センター 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  
経営戦略センタ 室員

## 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。

昨年度までに、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、プログラムの開発を行い、機能の確認を行った。本年度は、既存のCRT-D機能に加え、①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、②頸部迷走神経刺激による致死性不整脈予防機能、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試作機を完成させ、機能評価を行った。

### 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、下記の機能を持つ最終試作機を試作し、機能評価を行った。

#### (1)CRT-D 基本機能

⇒両心室ペーシング機能の確認

#### (2)迷走神経刺激機能

⇒低電圧除細動、除細動後の心拍安定化

#### (3)VFの早期診断機能

⇒自己組織化マップ(SOM)を使用した診断

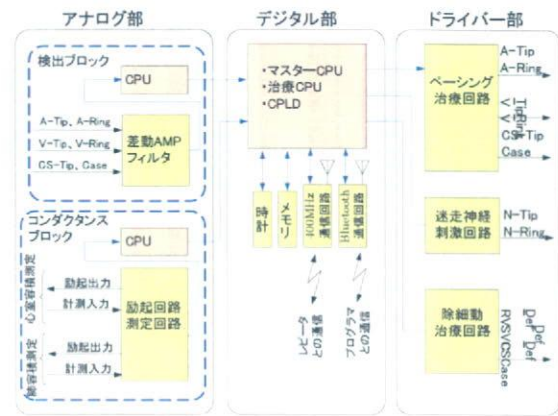
#### (4)心室容積、肺コンダクタンス計測機能

⇒長期間モニター機能の実現

#### (5)公衆回線を使用したレピータ通信機能

⇒定期送信、緊急通信機能

上記(1)～(5)に示す機能を実現するために、下図に示したブロック構成にてICD試作機を開発した。



また、今年度は、コンダクタンス計測専用機を開発することで、長期間植え込み、慢性実験を実施できる体制を構築した。

試作機の評価においては、心電信号やコンダクタンス信号を模擬する信号発生装置を開発し、この実機シミュレーション系を使用した試験を実施した。その後、イヌに試作機を植え込み、麻酔下及び覚醒下にて評価実験を実施した。

また、長期の植え込みを可能にする植込み型パッケージや長期の植え込みを可能にするCS-ICDリード、ICDリード、ペーシングリードおよび神経刺激電極リードの開発を行った。特に、刺激電極性能の向上を目指し、電極表面修飾技術の開発を行った。

超ICD製品化のための課題である小型化・電池の長寿命化の技術的課題について明らかにした。次に決められた電力配分のもと各LSIへの最適な機能割付の検討を行い、最適な構成を決めた。開発すべき2種類のLSIについて、適合するプロセス、Chip Sizeを検討した。またLSI実装法について検討し、SIP技術の活用により目標とする容積の中に全ての部品が収納可能なことを確認した。最後にLSI開発に伴う課題について検討した。

将来、臨床への導入を円滑に行うために、QT延長症候群とBrugada症候群のICD適応基準について臨床的に検討した。OVID/MEDLINE(1966～2008年)、医学中央雑誌(1983～2008年)を用いて、QT延長症候群

と Brugada 症候群に関する診断・治療と、ICD 植込みについて記述した代表的な論文・ガイドラインを抽出すると共に、Brugada 症候群に関する循環器病委託研究 16 公-3 の最終成績に基づいて、現時点で最も妥当と思われる適応基準を求めた。

## 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、以前提案した心室容積情報以外で不整脈検出の可能性があり、消費電力が少ないものとして加速度センサに着目し、これを複数心臓に装着することで心臓の運動を計測した。2 頭のヤギを用いた急性実験によってセンサの配置方法と信号処理方法について検討した。等容収縮期加最大速度振幅(PEA)または加速度の2回積分である変位量と心拍間隔(RR 間隔)とを組み合わせることによって、洞調律(SR)、心室細動(VF)、心室頻拍(VT)の分類を試みた。

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。静電場解析及び膜電位変化速度解析では興奮伝播解析におけるバイ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。さらに今年度は膜電位変化速度解析に

ローパスフィルターを組み合わせる事により、膜電位変化速度の大局的な空間分布を考慮したより高精度な評価手法を考案した。以上の方法を用いてシート状電極のスクリーニングを行ない、また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、更に最適化を検討した。

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(1,000 フレーム/秒)、直交电場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、心筋の結合強度の不均一性がオーバードライブ・ペーシングによるスパイラル・リエントリの停止に及ぼす影響を、コンピュータ・シミュレーションによって理論的に検討した。FitzHugh-Nagumo 型の心筋シートモデルにおいてユニット間の結合係数の空間分布として一様分布型とランダムな正

規分布型を採用し、リエントリ性不整脈をオーバードライブペーシングで停止する所要時間を測定し、心筋結合強度の空間分布パターンが除細動に及ぼす影響を調査した。

### 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、特に重要なポイントとなるアンテナの検討を行う。アンテナ単体の性能改善の検討を行った後、小型化と配置による特性の変化を把握し、最後に実サイズの ICD に搭載し確認した。次に、システム試験を行うために小型無線モジュールと小型レピータを開発した。最後に緊急時通報システムの検証として、上記アンテナを搭載し、ファントムにてシステム動作を確認後、実際に生体(成犬)に植込んだ実験を行った。

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。より簡便に臨床応用を行うために、胸郭・心膜などに由来するインピーダンスを 0 と仮定して、1 時点において心臓エコーや心臓カテーテル法により較正することによって心拍出量を推定することができるかどうかをイヌを用いた急性および慢性動物実験で検討した。

### 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。

迷走神経刺激にともなう徐脈が、心筋障害の緩和に与える影響を明らかにするために、ネコを用いて心臓ペーシングの有無が迷走神経刺激による心臓保護作用にどのような影響を及ぼすかを検討した。

現在の試作機では間歇的に迷走神経刺激が行われているが、このような突然の迷走神経刺激によって心室の活動電位がどのような経時的変化をするかについては明らかでなく、催不整脈的に働く可能性もある。このような刺激が心筋の電気生理学的性質に与える影響を明らかにするため、迷走神経のステップ刺激に対する活動電位持続時間(APD)の過渡的応答を検討した。麻酔下ネコの迷走神経を 5V, 5Hz で突然刺激し、単相性活動電位を記録した。

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、交感神経機能と腎臓からのナトリウム排泄におよぼす影響を検討した。心筋梗塞によるラット心不全モデルを用いて血圧テレメーターから得られる大動脈圧(胸部大動脈圧)の呼吸成分を抽出し、全呼気相に一致させて迷走神経刺激を行った。迷走神経刺激 1 週間後に心拍・血圧・自発運動量を測定し採尿ケージによりラットの尿量、尿中ナトリウム排泄量を測定し呼吸同期迷走神経刺激の効果を検討した。

(倫理面への配慮)



動物実験は、「動物の保護及び管理に関する法律」（昭和48年10月1日法律第105号）、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」（昭和55年3月27日総理府告示第6号）に基づき、各施設の倫理委員会で承認された方法で行った。

## C. 研究結果

### C-1. 国産植込み型治療機器の開発基盤の確立

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。動物実験により、下記の有効性を確認した。

- 1) 心臓シミュレーションにより低エネルギー除細動の可能性が示され、実験により確認した。
- 2) Can電極とCS電極間で肺コンダクタンスの測定を行い、心拍出量の推定が可能であることを確認した。
- 3) 医療用400MHz帯を利用したレピータとの通信機能を実現し、公衆回線網を利用したデータ通信が可能であることを確認した。
- 4) 昨年度、500ccサイズで試作機を完成させたが、今年度は同サイズでの機能向上を行い、実験を行なった。また、現状の部品構成で、どこまで小型化が可能か検討を行い、350CCサイズまで可能であることが分かった。
- 5) また、コンダクタンス計測専用機を使用することで、心室容積、肺コンダクタンス計測を約1ヶ月間の長期間モニターすることができた。

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有するプラスチック樹脂製試作機パッケージを開発し、動物への植込みを実施して機能性能を確認した。4種類の電極リード（ICD、CS-ICD、ペ

ーシングおよび神経刺激）の開発を行い、6ヶ月以上の植込み実験にて、長期の機能性能維持を確認した。また、電極表面修飾技術開発として、薬物徐放電極技術開発を行い、動物植込み実験にて安定した低電力電気刺激が行えることを確認した。

新規に生体信号処理用LSIと電源供給および管理を行なうPower Management LSIの2種類のカスタムLSIを開発し、全てのチップおよび周辺部品をSIP-Packageに収納することで低消費電力化・小型化が可能との見通しを得た。重要保安部品となる新規LSIの開発に当たっては、信頼度の確認をはじめ製造、検査等に十分な検討が必要である。また開発費が高額となるため製品寿命、市場規模については慎重な検討が必要となる。

臨床でのICDの使用動向調査の結果、先天性LQTSでは、運動制限に加え、β遮断薬、メキシレチン等がTdPや突然死予防に用いられている。ICDは一般に一次予防には用いられないが、薬剤を用いているにも関わらず、突然死を生じた家族歴を有する場合には適応となると考えられる。一方、β遮断薬、メキシレチン等による治療を行っているにも関わらず、失神を伴うTdPを頻回に生じる例や、VF/心停止を生じた先天性LQTSの二次予防にはICD植込みが最も確実な治療法となる。また後天性LQTSにおいてもTdPとその誘因が容易に惹起される例ではICD植込みが必要と考えられる。

米国および欧州Heart Rhythm学会は主としてBrugadaらの報告に基づいた、Brugada症候群の治療指針を2005年に提唱している。これによると、VF/心蘇生群、VFによる夜間の失神が疑われる群と、EPSでVFが誘発される無症候群にはICD植込みが勧められるとし、VF由来でない失神が疑われる例、EPSでVFが誘発されない無症候群例と、薬剤ではじめて

Type1 になる無症候群で、かつ突然死の家族歴がない例は経過観察が可能としている。一方、2006年に提唱された心室性不整脈の管理と突然死予防に関するAHA/ACC/ESCガイドラインでは、EPSの意義が低下しており、自然のST上昇を伴う失神例はクラス2aであるが、自然のST上昇を伴う無症候群におけるVF誘発例はクラス2bとなっている。

本邦では、2007年にQT延長症候群とBrugada症候群診療に関するガイドラインが発表されたが、それによると、クラス1の適応はVFまたは心停止の既往を有する例であり、クラス2aは1)TdPまたは失神の既往、2)突然死の家族歴、3) $\beta$ 遮断薬無効のうち、2項目以上を満たす例としている。

## C-2. 新しい機能の開発

### C-2-1. ICD機能の高性能化

RR間隔-PEA平面での線形判別分析によると、心臓上で動きやすい自由壁の法線方向が分類に最適な情報であり、動きにくい大動脈基部では分類困難であることがわかった。一方、RR間隔-変位量平面では、大動脈基部が最適な部位であり、反対に自由壁では分類困難であることがわかった。このことは、VTではSRやVFと比べて駆動エネルギーが大きいかかわらず変位量が小さいという、VT時の動作の効率の悪さに対応している。

新たに作成したイヌの除細動シミュレータにおいて静電場解析、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。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、0.4[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た事が分かった。シミュレー

ションと同様に電極を配置して実験による検証を行った結果、数値解析結果と実験結果は概ね一致した。除細動が失敗し再細動に至ったケースを分析したところ、再細動は、除細動通電による膜電位変化が不十分で脱分極が発生しなかった領域(主に通電前に再分極層にあった領域)に、除細動により発生した興奮波が周辺から入り込む事により起こる事が明らかとなった。

薬物(nifekalant)を用いて心室筋の $I_{Kr}$ (活性化の速遅延整流K電流)チャンネルを遮断したり、心室筋の一部あるいは心臓全体の適度な可逆的冷却を加える(心筋温度を3-5°C低下させる)と、心室スパイラル興奮波が心臓の特定の領域に定在化することが妨げられて(unpinning)大きくさまよい運動(meandering)するようになり、スパイラル興奮波の旋回中心が弁輪部の解剖学的非興奮障壁と衝突してリエントリーが早期に停止した。一方、高電圧DC shockを加えた場合には、Kチャンネル遮断や心筋冷却とは異なり、活動電位 phase resettingによるスパイラル・リエントリーの停止が多く認められた。

心筋の結合強度が一様分布モデルの場合、不整脈は全試行ともオーバードライブペーシングによって停止させることが可能であった。停止所要時間は $1.49 \pm 3.72$ 秒であり、最短で0.85秒、最長で1.77秒であった。一方、正規分布モデルの場合、4試行中3試行で不整脈は5秒以内に停止せず、1例のみ1.68秒で停止した。

### C-2-2. 病態モニター機能の開発

アンテナの性能改善については、金属筐体を使った方法と誘電体を使用する方法を具体的に提案することが出来た。小型化と配置によるアンテナ放射利得の変動も把握し、この結果から実サイズ(50×60mm)のICDでも十分な性能を確保できることが判った。小型無

線モジュールと小型レピータにより、今回の提案した緊急時通報システムが実用可能であることが判った。さらに実際に生体（成犬）に植込み、目標通信距離 2mに成功し、これまでの検討結果の妥当性を証明することが出来た。

肺インピーダンス法による心拍出量の推定に関しては、簡略化した方法を用いても、急性心不全において心拍出量低下を約80%の感度、100%の特異度で検出することができた。また、慢性植え込みを行ったイヌにおいても心拍出量の低下をモニタすることが可能であった。

### C-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

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、連続 24 例に対して LAD 塞栓術を施行した。迷走神経非刺激群(Gr. D)の 16 例中 8 例が心筋梗塞作成後 48 時間以内の急性期に突然死した。一方、迷走神経刺激群 (Gr. II) の 8 例では、急性期間歇刺激中に死亡例は無かった。また、Gr. I 及び II のいずれも迷走神経刺激を行っていない術後 48 時間から 2 週間までの亜急性期では、Gr. I で 2 例突然死したが、Gr. II では死亡例はなかった。2 週以降の慢性期では、Gr. I で 1 例が心筋梗塞作成後 2 ヶ月目に突然死し、Gr. II では 1 例が心筋梗塞作成後 1 ヶ月での全身麻酔導入時に突然死した。6 ヶ月後のカテーテル検査では、左室拡張末期圧 (LVEDP) は、両群間で有意差はなかったが、僧帽弁逆流のない迷走神経刺激群で低い傾向にあった。収縮性の指標である左室圧一次微分の最大値 peak dP/dt は、両群間に有意差はないものの、刺激群で収縮能が比較的保たれる傾向にあった。

迷走神経刺激にともなう徐脈が心筋障害の緩和に与える影響についての検討では、迷走

神経刺激による心筋虚血部におけるミオグロビンの放出抑制効果は、心臓ペーシングにより消失した。これから、迷走神経遠心路の電気刺激は、急性期には主に徐脈作用を介して虚血部心筋でのミオグロビン漏出を抑制すると考えられた。

迷走神経のステップ刺激に対する活動電位持続時間の過渡的応答に関する検討では、迷走神経刺激単独では MAPD<sub>90</sub> を変化させなかった。交感神経の定常刺激下では、迷走神経刺激は MAPD<sub>90</sub> を徐々に延長させたが、その変化は  $1.8 \pm 1.8\text{ms}$  と僅かであった。また、迷走神経刺激は突然の交感神経刺激に対する MAPD<sub>90</sub> の応答を減弱させた。

心筋梗塞 (MI) による心不全ラットおよびその対照ラット (Sham) に対し、それぞれ呼吸同期迷走神経刺激 (VNS) を行い尿中ナトリウム排泄量を測定したところ、Sham 群、Sham+VNS 群、MI 群、MI+VNS 群の 4 群において一日尿量に差はなかったが尿中ナトリウム排泄量は MI 群で有意に低下し、呼吸同期迷走神経刺激により尿中ナトリウム排泄量が増加した。

## 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 DDD 及び CRT-D の基本機能と差別化技術(低エネルギー除細動、迷走神経刺激、早期診断 etc)を内蔵した試作機を開発することができた。また、コンダクタンス測定は、長期間のモニターが必要であるため、約 1000 時間の連続動作が可能な装置を実現した。

集積コネクタを有する植込み樹脂パッケージ技術を確立した。電極表面修飾技術を含む、植込み電極リード技術を確立した。

2種類の専用LSIの開発を提案した。これらのチップおよびマイコン、周辺部品等を1つのSIPパッケージに収納することでICD筐体の小型化・低電力化の見通しを得た。またLSI開発における課題について明らかにした。今後は、『各研究機関で開発された差別化技術と既存機能をLSI化し、さらなる装置の小型化(目標40ccサイズ)と低消費電力の実現』に向けて研究開発を推進して行く。

LQTSのICD植込み適応はTdPまたはVFを繰り返す重症例への二次予防が中心となる。一方、遺伝子解析で重症型と診断された例や、突然死の家族歴を有する例への一次予防目的の植込みも検討する必要があると思われる。

VF/心蘇生の既往のあるBrugada症候群は予後が不良であるためICD植込みが必須であるが、日本人の無症候・失神群は欧米人に比べて予後が良好であるため、突然死の家族歴と自然のST上昇がなければ、ICD植込みは必要でないかもしれない。

## 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、加速度情報から得られるPEAと心拍間隔を組み合わせれば、SR・VT・VFの3種類を高い精度で鑑別できる可能性が明らかになった。今後は、複数の加速度情報の組み合わせなどにより精度の向上と個体差の軽減を図る必要がある。

最適な電極の配置と通電法の設計に関しては、イヌの除細動モデルを作成し、特に人間モデルにおいて従来法に比べて遥かに低い除細動閾値を示したシート状電極において、電極配置の最適化を行なった。膜電位変化速度解析にローパスフィルターを組み合わせる事により、膜電位変化速度の空間分布を考慮する事が可能となり、昨年度までのヒストグラムを用いた評価法に比べより正確なスクリ

ーニングが可能となった。動物実験の結果は数値解析結果と概ね一致し、シミュレータの有効性が確認できた。

新しい機序による超低エネルギー除細動法に関しては、適度な心筋冷却やイオンチャネル遮断などによって心室スパイラル・リエントリーのunpinningを促すことで、高電圧・高エネルギーDC shockを心臓に加えることなくVF/VTを停止させることができる可能性が示唆された。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、心筋の結合強度の不均一性はオーバードライブ・ペーシングによる除細動効果を減弱させると考えられた。心不全心などの病的な心臓においてオーバードライブ・ペーシングによる除細動を行う場合に、大きな障害となると考えられる。

### D-2-2. 病態モニター機能の開発

今年度は、体内植込み機器専用開発されたRF-CHIPを用いて試作した無線モジュールを使用し、実サイズの模擬筐体を生体内に植え込んだ状態で無線通信機能を確認した。この結果から、ICDによる緊急時通報システムは十分可能であり、本研究成果を用いることで装置の更なる小型化が可能となった。

左肺由来のインピーダンス信号を用い、閉胸下あるいは長期慢性期での心拍出量が推定可能なことを示唆している。少なくとも相対的变化はモニターしうる可能性がある。今後、本方法により推定される心拍出量値あるいはその変化をどのように評価し、心機能低下を検出していくかを検討していくことが、本方法の臨床応用のために必要である。

### D-2-3. 神経刺激および心室ペーシングによるの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)の心不全モデルにおいても、迷走神経刺激療法は、まだ症例数が少ないために有意差は無いものの、慢性期の心機能を維持する傾向とリ

モデリング抑制効果が期待される症例があるので、次世代 ICD に付加する新しい機能として期待される。

迷走神経刺激による上流治療のメカニズムを解明するために、心臓ペーシングが迷走神経刺激による虚血部心筋からのミオグロビン漏出の抑制に与える影響を調べた。その結果、心臓ペーシングを行うと、迷走神経刺激による虚血部心筋からのミオグロビン漏出の抑制がみられなくなったことから、急性心筋虚血に対する迷走神経刺激の心臓保護効果には徐脈が大きな役割を果たしていることが示唆された。

交感神経の緊張がない場合には、突然に迷走神経を刺激しても活動電位持続時間に変化はなかった。交感神経が緊張している最中に突然に迷走神経を刺激した場合でも、活動電位持続時間の変化は徐々におこり、その程度は僅かであると考えられた。また、迷走神経刺激中に交感神経活動の突然な緊張が起こった場合には、交感神経活動による活動電位持続時間の短縮が減弱すると考えられた。これらの結果から、現在の試作機が行っている間歇的な迷走神経刺激による心室性不整脈に対する催不整脈作用はないと考えられた。

心不全では神経体液性因子が賦活し過剰な交感神経機能の亢進がみられる。呼吸という生体情報に連動させた迷走神経刺激により、心不全ラットで観察された尿中ナトリウム排泄量の低下を是正できることがわかった。

## E. 結論

### E-1. 国産植込み型治療機器の開発基盤の確立

本年度は、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最終試作機を完成させ、機能評価を行った。動物（イヌ）において、各種機能が設計どおりに動作することを確認した。

### E-2. 新しい機能の開発

①ICD 機能の高性能化：加速度センサを用いた不整脈診断法を開発した。心臓を上下に覆う電極により除細動エネルギーの低減をはかった。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：アンテナ単体の性能改善と小型無線モジュールと小型レピータを開発を行った。肺インピーダンスによるより簡便な心拍出量推定方法を開発し、慢性実験により評価を行った。

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。間歇的な迷走神経刺激によっても催不整脈的に働く可能性が少ないことを明らかにした。迷走神経刺激による急性虚血時の心筋障害の緩和が主に徐脈によっていることを明らかにした。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、これらの機能を全て搭載した最終試作機を完成させ、動物実験による機能評価を行い、正しく動作することを確認した。

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、本プロジェクトでの最終試作機の仕様を決定、試作を行ってきた。本年度は、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、既存機器の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試作し、評価を終えている。

本年度は、全ての独自機能を備えた試作機を作成し、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、低エネルギー除細動に向けた新たな電極開発を中心に評価を行った。

### C. 研究結果

#### C-1. 新しい診断アルゴリズムによる不整脈の高速診断機能

自己組織化マップ (SOM) により心電図と心室容積波形から不整脈を高速に診断する機能を試作機に搭載し、機能確認を行った。心室リードと冠静脈 (CS) リード間のインピーダンスの変化により心室容積の変化をモニタした (図1)。

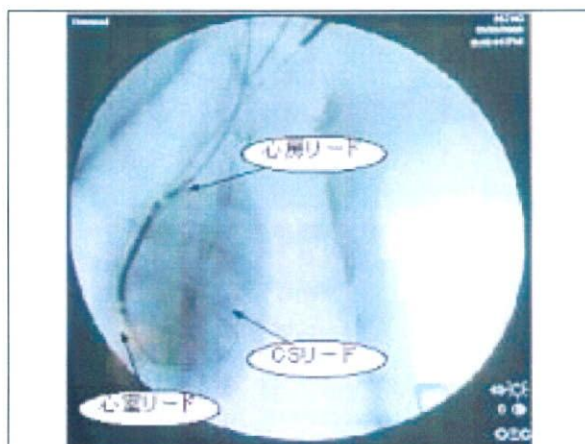


図1 心室容積モニタのための電極配置  
心電図と心室容積波形を用いることによ

り、高精度に心室細動の診断が可能となった (図2)。

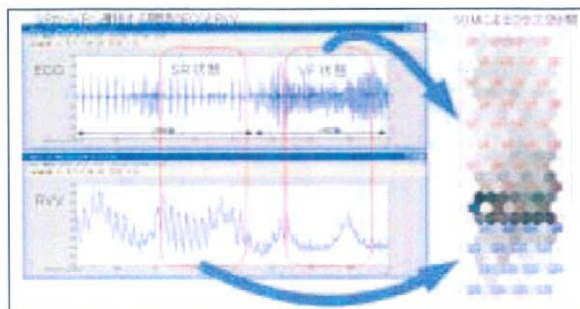


図2 心室容積波形と心電図を用いて SOM により心室細動を診断。

#### C-2. 心不全遠隔モニタ機能

肺インピーダンスにより心不全をモニタする機能を試作機に搭載し、イヌに慢性植え込みを行って機能確認を行った (図3)。夜間に1分間の肺インピーダンス記録を行い、レピータを介して携帯電話網に接続し、記録データをパーソナルコンピュータおよび携帯電話に送信した。1週間の渡って安定してデータを送信することが可能であった。

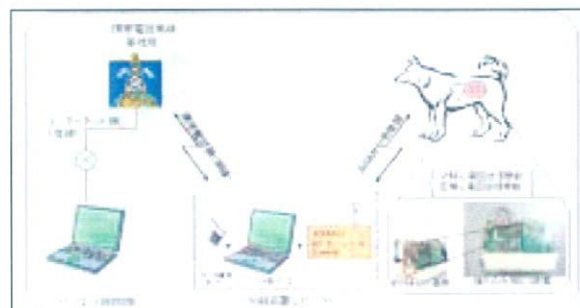


図3 イヌへの慢性植え込みによる心不全モニタ機能の確認

#### C-3. 低エネルギー除細動用の電極開発

昨年度までに、冠静脈電極を用いて従来の除細動エネルギーと比べ約 1/2 で除細動可能な除細動電極を開発してきた。本年度は、全く異なった電極形状により大幅な除細動エネルギーの低減をはかった。開発電極により、冠静脈除細動電極よりもさらに低エネルギーでの除細動が可能となった。知的所有権の取得中であり、詳細は割愛する。



## 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、これらの機能を全て搭載した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。今後、慢性植え込み実験により耐久試験を行い、臨床実用化を目指す。

## E. 結論

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. Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Komaki F, Mori H, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. Characterization of ouabain-induced noradrenaline and acetylcholine release from in situ cardiac autonomic nerve endings *Acta Physiol (Oxf)* 191: 275-284, 2007
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* 293: H2254-2261, 2007
3. 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: H921-927, 2007
4. Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Sugimachi M. Muscarinic potassium channels augment dynamic and static heart rate responses to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: H1564-1570, 2007
5. 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
6. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li M, Zheng C, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Angiotensin II attenuates myocardial interstitial acetylcholine release in response to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: H2516-2522, 2007
7. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Shimizu S, Mizuno M, Mori H, Sugimachi M. Regional difference in ischaemia-induced myocardial interstitial noradrenaline and acetylcholine releases. *Auton Neurosci*

137:44-50, 2007

G-2.学会発表

1. 杉町 勝 Cardio Contractility is Only One of Various Determinants of Hemodynamics. 第 11 回日本心不全学会 学術集会
2. 杉町 勝、上村 和紀、神谷 厚範、清水 秀二、宍戸 稔聡、砂川 賢二 包括循環平衡モデルに基づくバイオニック循環管理 第 28 回日本循環制御医学会総会
3. Masaru Sugimachi. Management of Hemodynamically Unstable Patients

with an Automatic Robotic Control System The 72<sup>nd</sup> 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

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・ペーシングによる除細動は、直流通電による除細動法よりも低エネルギーで運用可能であり、充電時間の短縮と心筋傷害の軽減化が期待される。しかしながら、オーバードライブ・ペーシングによる除細動は実現されていない。本研究では、オーバードライブ・ペーシングによる除細動法の確立を目指して、心筋数理モデルを用いて心筋の結合強度が除細動効果に及ぼす影響を検討した。また、心筋の活動電位持続時間と伝導速度から、自己組織化マップを用いて、除細動効果に重大な影響を及ぼす虚血などによる心筋変化の空間分布を同定する方法を検討した。心筋の結合強度の不均一性はオーバードライブ・ペーシングによる除細動効果を減弱させると考えられた。心不全心などの病的な心臓においてオーバードライブ・ペーシングによる除細動を行う場合に、大きな障害となると考えられる。自己組織化マップを用いて、心筋虚血などの心筋の不均一性を精度よく同定できる可能性が示唆された。

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、心筋細胞の興奮が繰り返して継続し、通常の興奮伝播とは無関係な心室の活動が起きている。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、電氣的興奮の小さな渦（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。

一方、大規模臨床試験によって植込み型除細動器（ICD）がVFによる突然死に対して極めて高い有効性を持つことが明らかとなり、特に心筋梗塞後の低心機能患者に対しては突然死の一次予防効果を持つことも報告されている。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。しかしながら、全心筋を興奮させるに十分な量の電荷を充電するには7秒程度の時間を要するため、除細動器が動作する前に意識を消失してしまう。

また、高エネルギーショックによる心筋傷害は低心機能患者にとっては時に致命的になる。最近の臨床試験ではICD植込み後患者における突然死の多くは除細動ショック後のelectromechanical dissociationが原因であることが報告されている。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コンデンサーへの充電が不要となり、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、患者が全く気づかぬうちに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 を停止させる方法およびオーバードライブ ペーシングによってスパイラル・リエントリを停止する方法について検討してきた。これまでの研究によって、ネットワーク化した複数点からのペーシングによってスパイラル・リエントリを停止できる可能性が示唆された。

本年度は、心筋の結合強度の不均一性がオーバードライブ ペーシングによるスパイラル・リエントリの停止に及ぼす影響を、コンピュータ・シミュレーションによって理論的に検討した。また、心筋の結合強度の不均一性などの原因となる心筋虚血の空間分布を同定する方法について検討した。

## B. 研究1：心筋結合強度の空間分布が除細動に及ぼす影響の検討

心筋細胞のイオンダイナミクスを実装したユニットを格子状に連結し、ユニット間の電荷の移動を組み込んだ数理モデルは、非常に単純ではあるが、電気活動の伝播、リエントリー性不整脈の発生、除細動といった現象を再現することができるため、除細動アルゴリズムを開発する上で必要不可欠なツールである。数理モデルは、イオンダイナミクスを表現する微分方程式の係数を調整することにより、各種イオンチャンネルの病変に基づく膜電位プロファイルの変化を再現したり (QT延長症候群等)、虚血等によって引き起こされるギャップジャンクションの発現低下が興奮伝播に及ぼす影響等を比較的明確に説明することができる。

心筋虚血時や心不全心においては、ギャップジャンクションを介した心筋細胞の電氣的結合強度が変化し、空間的不均一性が大きくなることが知られている。この空間分布の不均一性は、活動電位の伝播を局所的に障害し、一方向性ブロックを各所で引き起こし、リエントリー性不整脈の原因となる。すなわち、心筋結合強度の空間分布は、不整脈の発生と除細動メカニズムを探る上で重要な鍵である可能性がある。そこで本研究では、心筋シートモデルにおいてユニット間の結合係数の空間分布として一様分布型とランダムな正規分布型を採用し、リエントリー性不整脈をオーバードライブ ペーシングで停止する所要時間を測定し、心筋結合強度の空間分布パターンが除細動に及ぼす影響を調査した。

### B-1. 方法

FitzHugh-Nagumo 型のダイナミクスを有するユニットを  $48 \times 48$  の格子状に連結し、心筋シートモデルを作成した。

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

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強度を  $D$  で表す。結合強度  $D$  は、平均値を 0.5 とし、(1)一様分布、(2)標準偏差 0.2 の正規分布、の二通りとした。クロスフィールド刺激によってスパイラルリエントリを誘発した後、格子の下左、下右、上左、上右の点からオーバードライブ ペーシングを行い、不整脈停止までの所要時間を計測した。オーバードライブ ペーシング開始後、5 秒以内に停止しなかった場合は、除細動不成功とみなした。

### B-2. 結果

一様分布モデルの場合、不整脈は全試行ともオーバードライブペーシングによって停止させることが可能であった。停止所要時間は  $1.49 \pm 3.72$  秒であり、最短で 0.85 秒、最長で 1.77 秒であった。一方、正規分布モデルの場合、4 試行中 3 試行で不整脈は 5 秒以内に停止せず、1 例のみ 1.68 秒で停止した。

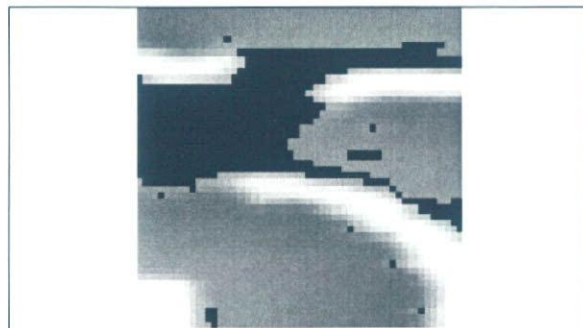


図 B 正規分布モデルにおけるオーバードライブ ペーシング (左下より刺激)。興奮領域を白～灰色で表現。スパイラル・リエントリは分裂し、3 個の興奮波が形成されている。

## C. 研究2：自己組織化マップを用いた心筋虚血領域の同定法の検討

心臓の局所的な虚血は、リエントリー性不整脈の発生と維持、停止に深く関連している