

ことが知られている。したがって、オーバードライブペーシングの除細動効果を検討するには、対象とする心臓の電氣的虚血領域に関する空間情報が重要となってくる。

しかしながら、活動電位持続時間(APD)や興奮伝導速度(CV)といった電気生理学的指標は、本来空間的なばらつきを有しているため、あるひとつの指標だけを用いて虚血部位を同定することは難しい。そこで本研究では、多次元データベクトルをクラスタ分類する自己組織化マップ(SOM; 多次元データを、データポイント間の『距離』に関する情報を失わないように、低次元平面へ射影・分類する非線形解析法)を用い、数理モデル上に作成した虚血様領域の同定能力を検討した。

C-1.方法

modified Fitzhugh-Nagumo 型ダイナミクスを有する素子を 48×48 の格子状に等方性結合した2次元シートモデルを作成、4 次のRunge-Kutta法を用いて数値解を求めた。格子点(i,j)のダイナミクスは、興奮性変数 $v_{i,j}$ と回復性変数 $w_{i,j}$ で記述される:

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

ここで、各パラメタの平均値を $\alpha = 0.1$, $\beta = 0.01$, $\varepsilon = 0.005$, $\zeta = 0.2$, $D = 0.5$ とし、それぞれ $\pm 20\%$ の一様乱数を加えて不均一性を与えた。このうち 12×12 の素子からなる正方領域に対し、

1. モデルの回復性ダイナミクスを增強して APD を短縮 ($\zeta = 2.5$)
2. 素子間の結合強度を低下して伝導速度を低下 ($D = 0.2$)
3. 上記 1, 2 を同時に操作

して虚血領域を模擬した後、左下 10×10 の領域から単発ペーシングを行って、各素子の APD と CV のデータベクトルを求めた。

得られたデータベクトルに対し、 8×6 の初期モデルベクトルを用意し、55000 ステップの増加学習型アルゴリズムを用いて SOM を作成した。近傍関数は階段型、学習率関数は線形型とし、最初の 5000 ステップでは初期半径 8、学習率係数 0.05、続く 50000 ステップは初期半径 3、学習率係数 0.03 とした。得られたモデルベクトル間のユークリッド距離を基にボトムアップ型階層的クラスタリングを

行い、モデルベクトルを 2~7 個のクラスタに分類した。

C-2.結果

回復性ダイナミクスの変化は APD を 154.5 ± 9.9 ms から 86.2 ± 14.5 ms ($P < 0.01$) へ、結合強度の変化は CV を 36.6 ± 6.2 cm/s から 22.3 ± 2.5 cm/s ($P < 0.01$) へ選択的に変化した。これらの単一データの頻度分布は二峰性を呈したが、両峰の裾が重なっているため、領域内/外の素子を分布形から明確に区別することはできなかった (図 C-a)。

一方、SOM の学習ベクトルは 2~5 個のクラスタに分類され (図 C-b)、領域外素子と領域内素子はそれぞれ異なるクラスタに投射されており、虚血領域を区別することが可能であった (図 C-c)。条件 2 の場合には、虚血領域の同定力が低下したが、これは、興奮波の前面は虚血領域を通過するにつれて形状が変化するが、このとき各素子で観測される CV は伝播波形の形状に左右されるためであると考えられた。

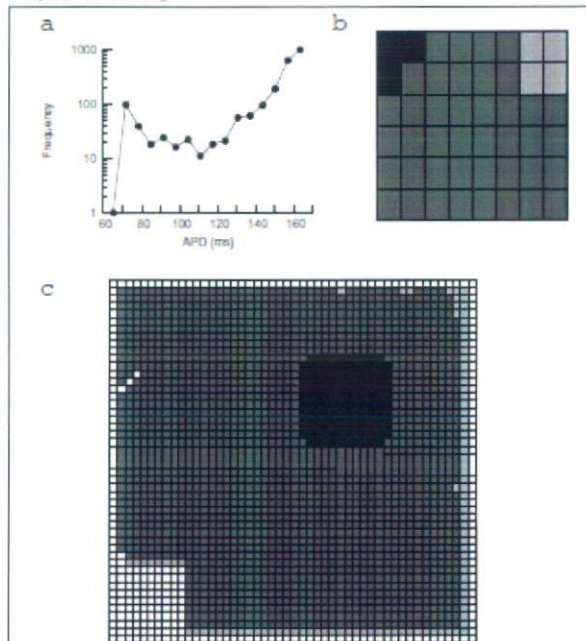


図 C 条件 1 における、a: APD の頻度ポリゴン、b: モデルベクトルのクラスタ、c: 各素子の投射先クラスタ。黒い領域は虚血領域とほぼ一致する。

D. 考察

オーバードライブペーシングは、刺激点を旋回波の興奮周期よりも速く興奮させることにより、ペーシングによる電氣的支配領域

を拡大して不整脈を停止させる手法であるが、心筋結合強度を正規分布させたモデルにおいては、興奮波の伝播速度が遅い部位が局所的に存在する。この部位の近傍では旋回波の方がペーシングによる興奮波より先に興奮間隙を埋めてユニットが発火してしまうことがあるため、ペーシングによる電氣的支配が及ばず、リエントリーが継続する。正規分布モデルにおいて1例のみ不整脈が停止したのは、旋回波のコアがシートの辺縁に押しやられて彷徨うコース上に、偶然、伝播速度の遅いユニットが存在しなかったためであると考えられる。結合強度のばらつき（標準偏差）がさらに大きくなれば、興奮伝播が遅くなることでオーバードライブの効果を損なわせる領域が多数出現することが予想される。今回の検討では、結合強度が空間的にランダムに正規分布するモデルを用いたが、実際の生体においては、ギャップジャンクションの分布は空間相関を持つものと思われる。このような心臓に対してオーバードライブペーシングを行った場合の除細動効果については、空間的に無相関な正規分布モデルの結果を敷衍することは難しく、さらなる調査が必要である。

一方、APDとCVから構成されるSOMにより、虚血領域を同定できる可能性が示唆された。動物の摘出灌流心モデルでは事後に組織染色することによって虚血領域を比較的正確に同定することが可能であるが、ヒトへの臨床応用は難しい。ヒトの心臓における電気活動の高解像度計測は未だ困難ではあるが、本研究により、SOMのように侵襲性の低い手法を用いることにより、ヒトにおいてもオーバードライブペーシングの除細動効果と局所的虚血との関連を調査できる可能性があることが示唆された。

E. 結論

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ある。

F. 健康危険情報

なし

G.

G-1. 論文

1. 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
2. 稲垣正司, 杉町勝, 砂川賢二. ペースメーカー治療の将来. *Heart View* 11:647-653, 2007
3. 稲垣正司, 砂川賢二. 循環の制御. 計測と制御 46:808-814, 2007

G-2. 学会発表

1. 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
2. M Li, M Inagaki, C Zheng, T Kawada, K Uemura, N Nagaya, M Sugimachi Chronic Vagal Stimulation Enhances Survival of Transplanted Mesenchymal Stem Cells and its Therapeutic Potency in a Rat Model of Myocardial Infarction. *AHA* 2007
3. K. Komamura, Y. Adachi, J. Kawai, M. Miyamoto, G. Uehara, M. Inagaki, M. Sugimachi Drug-induced QT prolongation in guinea pig is automatically analyzed by magnetocardiography system with superconducting quantum interference device: comparison with ECG. *ICPES* 2007
4. 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

5. 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. ACC.08
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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

なし

研究協力者
国立循環器病センター研究所
日高一郎

G-3. 新聞報道

なし

H. 知的所有権の取得状況

植込み型突然死防止装置の開発

神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法の開発（分担課題名）

分担研究者 川田 徹（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

交感神経活動の異常亢進や迷走神経活動の低下は、心不全の増悪因子と考えられている。これまでに電氣的な迷走神経刺激が心筋梗塞後の心不全を改善させることが判明した。このような電氣的な上流治療のメカニズムを明らかにするために、迷走神経遠心路だけを電気刺激したときに、虚血部における心筋障害の程度が緩和されるかどうかを検討し、更に心臓ペースングの有無の影響を調べた。その結果、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ことが判明した。また、前年度は迷走神経終末からのアセチルコリン放出がL型Ca²⁺チャンネルに依存しないことを明らかにしたが、生体内では心筋側のL型Ca²⁺チャンネルとの相互作用で迷走神経の心臓作用が変化する可能性がある。そこで、L型Ca²⁺チャンネルの阻害が迷走神経による心拍数調節に及ぼす影響を検討したところ、L型Ca²⁺チャンネルの阻害は迷走神経刺激に対する徐脈作用を抑制することが明らかになった。

A. 研究目的

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

心不全に伴う致死性不整脈の発生には、交感神経活動の異常亢進や迷走神経活動の低下など、自律神経系のバランスの崩れが関与していると考えられる。しかし、治療薬としては交感神経系を対象としたβ遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬が用いられるのみで、積極的に迷走神経系に介入することによって、心不

全の病態を治療する試みはなかった。そこで、本研究では迷走神経系に直接的に介入することによって心不全を治療する装置を開発しようとしている。これまでに、私たちは迷走神経の直接電気刺激が、ラットにおける急性心筋梗塞や慢性心不全の生存率を大幅に改善することを報告した。しかしながら、その作用機序については特定されてない。

そこで、前年度は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調べた。その結果に基づいて、今年度は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、心臓ペースングの有無が、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（研究①）。

また、迷走神経刺激による心不全治療にお

いて、アセチルコリンが重要な役割を果たすと考えられるが、交感神経活動の亢進にもなって上昇するアンジオテンシンⅡとの相互作用については明らかではない。アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬を迷走神経刺激治療と併用することを考えて、外因性にアンジオテンシンⅡを投与したときに、迷走神経刺激に対するアセチルコリン放出がどのような影響を受けるかを検討した（研究②）。

前年度の研究結果から、迷走神経終末からのアセチルコリン放出はL型Ca²⁺チャンネルに依存しないことが明らかになった。しかしながら、生体内では心臓側のL型Ca²⁺チャンネルとの相互作用によって迷走神経による心臓調節が影響を受ける可能性がある。そこで、L型Ca²⁺チャンネルの阻害が迷走神経刺激に対する心拍数応答の静特性及び動特性に及ぼす影響を調べた（研究③）。

B. 研究方法

B-1. 実験手技（研究①②）

ペントバルビタール麻酔下のネコを用いて、気管挿管と人工呼吸を行い、大腿静脈より持続麻酔の投与、大腿動脈より体血圧の測定を行った。左第4～第5肋間を開胸して、心臓に到達し、心膜を切開して左室前面を露出した。研究①では左冠動脈前下行枝の周囲に結紮糸を通し、冠動脈閉塞の準備を行った。研究①のペースング群では、左心室にペースング用の電極を装着した。次に、ガイド針を用いて心臓微量透析用の透析プローブを左室心筋に刺入し、心基部から心尖部に向けて貫通させた（研究①②）。透析プローブの中央部は半透膜になっており、この部分が心筋内に収まるように位置を調整した。

頸部正中切開を行って、両側の迷走神経を剖出し、その中枢端を切断した。両側の迷走神経の心臓端に電気刺激のための電極を装着

し、流動パラフィンとワセリンの混合物で乾燥を防いだ。

B-2. 心臓微量透析

研究①においては、透析プローブは分子量の大きな分子を通すEvaflex（孔径300Å）を半透膜部分として、その両側に内径0.2mm、外径0.5mmのポリエチレンチューブを接続して作成した。透析プローブの一端からリングル液を灌流させ、他端から回収した灌流液中のミオグロビン濃度を測定した。

研究②においてはより分子量の低い分子を通すPAN-1200を用いて透析プローブを作成した。アセチルコリンの分解を阻害するためにコリンエステラーゼの阻害剤を加えたリングル液で灌流して、高速液クロマトグラフィーで透析液中のアセチルコリン濃度を測定した。

いずれの研究においても、透析プローブ刺入による機械的な心筋損傷の影響を避けるために、予備実験の結果に基づいて、プローブ挿入から2時間の待ち時間を置いて実験を開始した。

B-3. ミオグロビン実験（研究①）

迷走神経切除対照群（VX）、迷走神経刺激群（VS）、迷走神経刺激＋心臓ペースング群（VS-P）において、冠動脈閉塞に対する心筋間質ミオグロビン濃度の変化を比較した。冠動脈閉塞前に15分間透析液を回収し、ミオグロビンの基礎値を求めた。次に、左冠動脈を結紮して60分間の心筋虚血を起こした後、再灌流を行った。虚血中に15分間の透析液サンプルを4本、再灌流直後から15分間の透析液サンプルを採取し、心筋間質ミオグロビン濃度の経時的変化を測定した。VS群及びVS-P群では、冠動脈閉塞と同時に迷走神経を1ms、10V、5Hzの強度で電気刺激し、実験終了まで連続的に刺激した。VS-P群では迷走神経刺

激の開始と同時に 200 回/分で心臓ペースン
グを行い、実験終了まで継続した。

B-4. アンジオテンシンⅡ実験 (研究②)

迷走神経を電気刺激して透析液中のアセチ
ルコリン濃度の変化を調べた。次に、アンジ
オテンシンⅡを 10 および 100 μ g/kg/h の速度
で持続投与し、15 分後に再び迷走神経刺激を
行ってアセチルコリン濃度の変化を調べた。
次に、アンジオテンシンⅡタイプ 1 受容体拮
抗薬 (ロサルタン) を静脈投与した状態で、
上述のプロトコルを繰り返して、迷走神経刺
激に対するアセチルコリンの放出の変化を調
べた。また、透析灌流液にロサルタンを投与
し、局所におけるアンジオテンシンⅡタイプ 1
受容体を阻害した状態で同様の実験を行った。

B-5. 実験手技 (研究③)

ウレタン + α クロラロース麻酔下のウサギ
を用いて、気管切開による気管内挿管と人工
呼吸を行い、大腿静脈より持続麻酔の投与、
大腿動脈より体血圧の測定を行った。体表面
心電図よりトリガーして心拍数を記録した。
両側の迷走神経を頸部で切断した後、右迷走
神経に刺激用の電極を装着した。動脈圧反射
などを介する反射性の交感神経活動の変化を
防ぐために、両側の頸動脈洞領域を除神経し、
両側の大動脈減圧神経を切断した。また、開
胸下に両側の心臓交感神経を除神経した。

B-6. L 型 Ca^{2+} チャンネル阻害実験 (研究③)

迷走神経の刺激頻度を 5、10、15、20 Hz と
増加させて心拍数の定常応答を観察した。次
に、切り替え時間 500 ms の 2 値白色雑音を用
いて 0-10 Hz のランダムな迷走神経刺激を 10
分間行い、心拍数の動的応答を調べた。続い
て、L 型 Ca^{2+} チャンネル阻害薬の一つであるベラ
パミルを 0.1 mg/kg/h の速度で持続投与し、

投与開始 30 分後から迷走神経の階段状刺激と
ランダム刺激を行って、心拍数の定常応答と
動的応答の変化を調べた。

C. 研究結果

C-1. ミオグロビン実験 (研究①)

前年度の研究結果から、心筋虚血部におけ
るミオグロビンの放出は、迷走神経切除群
(VX) に比べて迷走神経刺激群 (VS) で低下
すること、PI3K (フォスファチジルイノシト
ール 3 キナーゼ) 阻害剤であるウォルトマン
ニンを前投与した群 (VS-W) においても、迷
走神経刺激で心筋虚血に対するミオグロビン
の放出が抑制されることが分かっていた。今
年度の研究の結果、これらの効果は心臓ペー
シングを行った群 (VS-P) では消失すること
が判明した (図 C-1. A)。また、60 分間の冠動
脈閉塞後の再灌流時のミオグロビン放出につ
いても、VX 群に比べて VS 群および VS-W 群で
は有意に低下したが、VS-P 群では VX 群に比
べて有意な低下はみられなかった (図 C-1. B)。

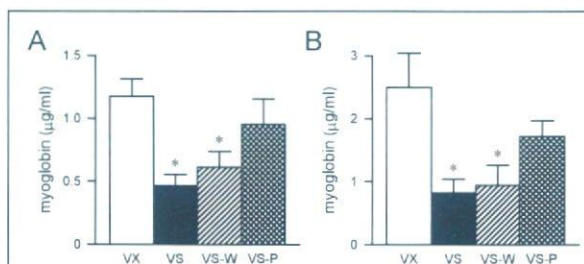


図 C-1. 心筋虚血時の心筋間質ミオグロビン濃度の変
化

虚血時 (A)、再灌流時 (B) のいずれにおいても VX
群に比べて VS 群、VS-W 群ではミオグロビンの放出が
抑えられたが、VS-P 群ではミオグロビンの放出が抑
えられなかった。

VX: 迷走神経切除群、VS: 迷走神経刺激群、VS-W: PI3K
阻害剤前投与 + 迷走神経刺激群、VS-P: 心臓ペースン
グ + 迷走神経刺激群。

C-2. アンジオテンシンⅡ実験 (研究②)

左室心筋に微量透析用ファイバーを挿入し、
透析回収液のアセチルコリン濃度を測定する
と、灌流液にコリンエステラーゼ阻害剤を入

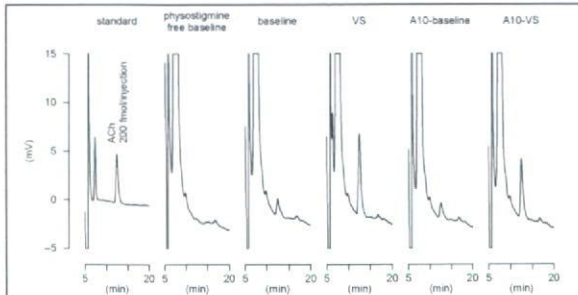


図 C-2a. アセチルコリン測定のコロマトグラフ
baseline: 迷走神経刺激前、VS: 迷走神経刺激中、
A10-baseline: アンジオテンシン II 投与中で迷走神経刺激前、A10-VS: アンジオテンシン II 投与中で迷走神経刺激中。

れない状態ではほとんどアセチルコリンは検出できないが、灌流液にコリンエステラーゼ阻害剤を入れることによって、心筋間質に放出されるアセチルコリンを検出できるようになり、迷走神経を電気刺激するとアセチルコリン濃度が上昇する。アンジオテンシン II を $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ の速度で投与し、血行動態が安定した状態で迷走神経の電気刺激を繰り返すと、アセチルコリンの放出は抑制された(図 C-2a)。

迷走神経刺激に対するアセチルコリン放出のアンジオテンシン II 投与による抑制は、アンジオテンシン II の投与速度 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ と $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ とでは差がなかった(図 C-2b. A)。

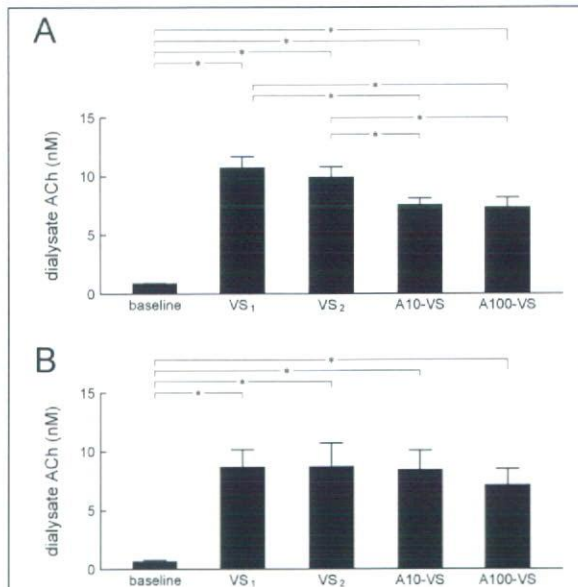


図 C-2b. 迷走神経刺激時の心筋間質アセチルコリン濃度の変化

baseline: 刺激前、VS1、VS2: 迷走神経刺激(繰り返し)、A10-VS: アンジオテンシン II $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 投与時、A100-VS: アンジオテンシン II $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ 投与時

この抑制はあらかじめアンジオテンシン II タイプ 1 受容体拮抗薬ロサルタンを静脈投与することによってみられなくなった(図 C-2b. B)。しかしながら、ロサルタンを透析灌流液に入れて局所投与した場合には、迷走神経刺激に対するアセチルコリンの放出はアンジオテンシン II 投与によって抑制された。

C-3. L 型 Ca^{2+} チャネル阻害実験(研究③)

L 型 Ca^{2+} チャネル阻害薬の一つであるベラパミル $0.1 \text{ mg}/\text{kg}/\text{h}$ を前投与することによって、迷走神経の階段状刺激に対する心拍数応答は減弱した。このとき、迷走神経刺激前の心拍数には変化がみられなかった(図 C-3. A)。

ランダム刺激のデータをもとに、入出力のクロススペクトルを入力のパワースペクトルで除して伝達関数を計算した。ベラパミルは伝達関数の応答ゲインを低下させたが、位相差にはあまり影響を与えなかった(図 C-3. B)。

D. 考察

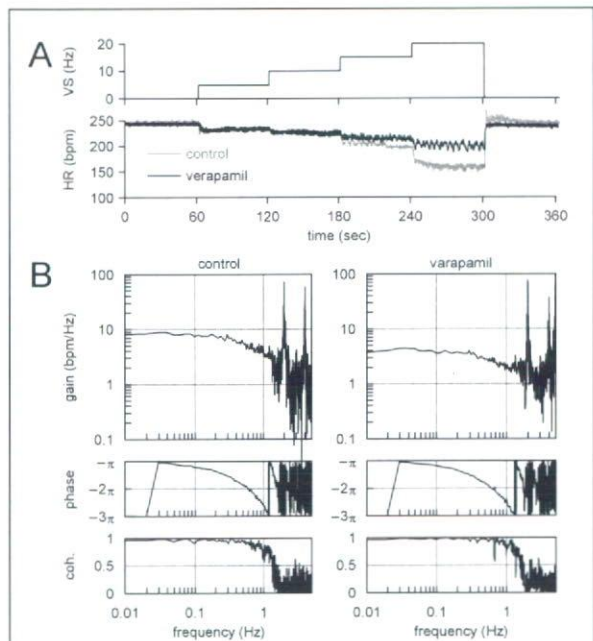


図 C-3. 迷走神経の階段状刺激に対する心拍数応答 (A) およびランダム刺激で求めた迷走神経刺激から心拍数までの伝達関数 (B)

L 型 Ca^{2+} チャネル阻害薬ベラパミルの静脈投与によって迷走神経刺激に対する心拍数応答は減弱した。

心不全患者では圧受容器反射の抑制や病的な心臓反射によって、交感神経活動の異常な亢進や迷走神経活動の抑制が生じると考えられている。私たちのこれまでの研究の結果から、迷走神経刺激による上流治療が心筋梗塞後の生存率を改善させることが明らかとなってきた。しかしながら、迷走神経の作用は多岐に渡るため、治療メカニズムは依然として特定されていない。

研究①では迷走神経刺激による急性心筋虚血時の心筋保護作用が徐脈を介するものかどうかを調べるために、心臓ペースングで徐脈を防いだ状態で迷走神経を電気刺激して、虚血心筋からのミオグロビン漏出を測定した。心筋間質ミオグロビン濃度は冠動脈閉塞によって上昇し、再灌流によってさらに上昇した。迷走神経刺激は虚血中および再灌流時のミオグロビン漏出を有意に抑制したが、心臓ペースングを行うとこの抑制はみられなくなった。このことから、迷走神経刺激による急性の心筋保護作用には徐脈作用が不可欠であることが示唆された。この結果は、心筋虚血部のノルエピネフリン放出が迷走神経刺激で抑制され、心臓ペースング下ではその効果が消失したこと (Kawada et al. Life Sci 78: 882-887, 2006) と一致する。

研究②では心不全において交感神経系の活性化とともに上昇する血中アンジオテンシンⅡが迷走神経刺激に対する心筋間質アセチルコリン放出に及ぼす影響を調べた。その結果、アンジオテンシンⅡはタイプ1受容体を介して、迷走神経刺激に対するアセチルコリン放出を抑制することが判明した。透析灌流液中にアンジオテンシンⅡタイプ1受容体拮抗薬を投与した場合は、アンジオテンシンⅡによるアセチルコリン放出の抑制効果が阻害されなかったことから、アンジオテンシンⅡの作用部位として、迷走神経終末よりも迷走神経節の可能性が高いことが示唆された (Kawada et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 293:

H2516-H2522, 2007)。アンジオテンシンⅡ拮抗薬の投与は迷走神経終末からのアセチルコリン放出を改善させ、迷走神経刺激治療に対して協調的に作用する可能性が示唆された。

前年度の研究結果から、L型Ca²⁺チャネルは迷走神経終末からのアセチルコリン放出には関与していないことが明らかになった (Kawada et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 291: H2187-H2191, 2006) が、生体内ではL型Ca²⁺チャネル阻害が心筋側の応答特性を変化させて、迷走神経刺激に対する心拍数応答に影響を与える可能性がある。そこで、研究③ではL型Ca²⁺チャネルの投与前後で迷走神経刺激に対する心拍数応答がどのように変化するかを調べた。その結果、L型Ca²⁺チャネルの阻害によって迷走神経刺激に対する心拍数応答が抑制されることが明らかとなった。このことは、迷走神経刺激に対するアセチルコリン放出が直接的にL型Ca²⁺チャネルに依存していなくても、L型Ca²⁺チャネルの阻害によって迷走神経の心臓作用が減弱する可能性を示唆する。したがって、L型Ca²⁺チャネル阻害薬は迷走神経刺激治療の効果を低減させてしまう可能性がある。

E. 結論

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、心臓ペース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、心臓ペースングを行うと、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。アンジオテンシンⅡが迷走神経刺激に対する心筋間質アセチルコリン放出に及ぼす影響を調べた実験では、アンジオテンシンⅡによってアセチルコリン放出が抑制されることが明らかとなり、心不全などで観察される

迷走神経活動の減弱のメカニズムの一つとして、迷走神経終末におけるアセチルコリン放出の抑制が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直接関係しない L 型 Ca^{2+} チャネルの阻害によっても迷走神経刺激に対する心拍数応答は抑制されたことから、L 型 Ca^{2+} チャネル阻害薬が迷走神経刺激治療の効果を低減する可能性が示唆された。これらの研究結果は、心不全に対する電気的な上流治療のメカニズムの解明や、迷走神経刺激治療と薬物治療の併用療法の確立に役立つものと考えられる。しかしながら、今回のアンジオテンシン II の投与実験と Ca^{2+} チャネル阻害薬投与実験は、正常心筋における迷走神経作用について調べたものであり、心不全における迷走神経作用に対してアンジオテンシン II や Ca^{2+} チャネル阻害薬がどのような影響を与えるかは、今後も研究を続けて明らかにしていく必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G.

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. 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

4. 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
5. 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
6. 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. 川田 徹,山崎 登自,秋山 剛,宍戸 稔聡,神谷 厚範,水野 正樹,杉町 勝 アンジオテンシン II は迷走神経刺激時の心筋間質におけるアセチルコリン放出を抑制する 第 84 回日本生理学会大会 Program2007
2. 水野 正樹,神谷 厚範,川田 徹,杉町 勝 KACH チャネルは迷走神経性心拍反応を高速化し倍化する 第 84 回日本生理学会大会 Program2007
3. 水野 正樹,神谷 厚範,川田 徹,杉町 勝 ムスカリン性 K^{+} チャネルは迷走神経刺激に対する心拍数応答を高速化し倍化する 第 46 回日本生体工学会大会
4. 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
5. M Li,M Inagaki,C Zheng,T Kawada,K Uemura,N Nagaya,M Sugimachi Chronic Vagal Stimulation Enhances Survival of Transplanted Mesenchymal Stem Cells and its Therapeutic Potency in a Rat Model of Myocardial Infarction. AHA 2007

6. 水野正樹、神谷厚範、川田徹、宍戸稔聡、杉町勝 ムスカリン性 K⁺チャネルは交感神経緊張の有無に関わらず迷走神経刺激に対する動的及び静的心拍応答に貢献している 第 85 回日本生理学会総会
7. 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

G-3. 新聞報道

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

植込み型突然死防止装置の開発

神経刺激による不整脈の予防的治療法の開発

分担研究者 宍戸 稔聡（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

本研究課題では、植込み型除細動器（ICD）に迷走神経刺激機能を付加した、従前の ICD を超えるデバイスの開発を行っている。そこで、本分担研究では心不全に対する迷走神経刺激の効果を評価するため、大型実験動物において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、右迷走神経の電気刺激を行い、心不全に対する迷走神経刺激効果の評価を行っている。24 例中心筋梗塞後 48 時間以内に死亡したものが迷走神経非刺激群で 8/16 例あったが、迷走神経刺激群では死亡例がなかった（0/8）。また、6 ヶ月の観察期間中に死亡したものが、非刺激群で 3/8 例、刺激群で 1/8 例であった。6 ヶ月後の心機能評価では、今回作成したモデルは拡張不全主体の心不全例が多かった。また、迷走神経刺激群の 2 例においては、著明な僧帽弁逆流が認められた。僧帽弁逆流症例を除いた検討では、迷走神経刺激群において、例数が少ないため有意差はなかったが収縮能 拡張能ともに維持される傾向にあり、左室リモデリングの抑制が示唆された。今後多数例での検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

近年、重症心不全症例に対して、突然死や心不全の悪化を防ぐ目的から、植込み型除細動器（ICD）や両心室ペースメーカーを用いた心臓再同期療法（CRT）、さらには CRT の適応とならない QRS 幅が正常な症例に対する Cardiac Contractility Modulation (CCM) 療法などの新しい電子デバイスを用いた非薬物治療法が開発されてきている。一方、我々はそれとは全く異なる発想で、心不全の病態における、交感神経活動の異常亢進と迷走神経活動の低下に着目して、この自律神経系の悪循環を断ち切るという発想から、積極的に生体の調節系に対して電子デバイスを用いて介入し、異常化した自律神経調節系を是正するという治療戦略（バイオニック医療）を提唱してきた。現在までに、広範囲心筋梗塞後

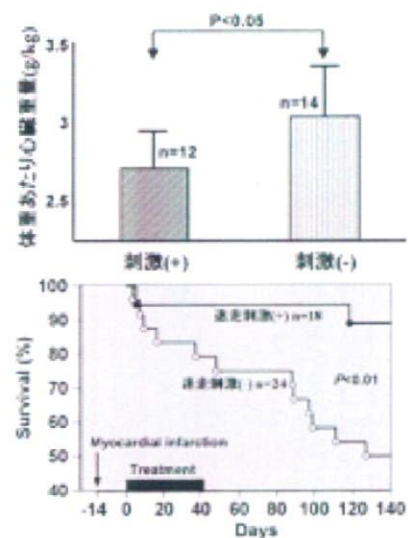


図 A-1. 心不全ラットに対する迷走神経刺激法による心臓リモデリング抑制効果(上段)と長期予後の改善効果(下段)

の重症心不全ラットに対して、慢性期に 6 週間迷走神経を刺激することにより、心臓リモデリングが抑制され、その生存率が劇的に向上することを明らかにしてきた (図 A-1)。この効果は β 遮断薬投与下においても認められることから、単純な交感神経抑制効果のみでないことを明らかにしてきている。

本分担研究では、平成 17 年度より大型実験動物に心筋梗塞後心不全を誘発し、心筋梗塞症慢性期に長期迷走神経刺激治療を行い、ICD への付加機能として迷走神経刺激法が臨床上有用であるか検討を行っている。

B. 研究方法

B-1. 心不全モデルの作成

体重 18 kg~25 kg の HB 犬 (北山ラベス社) で、チアミラルナトリウムにて麻酔導入後、イソフルレン吸入麻酔下にて実験を行った。頸部正中切開にて、右迷走神経を露出し、試作したイヌ用迷走神経刺激電極を装着した。電気刺激には、Medtronic 社製 ITREL3 を用い、腹直筋膜下に植込んだ。電極リードを皮下トンネルを通して先の刺激装置と接続した。電極間インピーダンスの測定後、電気刺激が可能なことを確認し、最適な刺激パターン (刺激頻度: 2~10Hz、刺激強度: 1~10V、

パルス幅: 210~450 μ s) を確認した。なお、非刺激群では同様に心筋梗塞作成 2 週前に sham 手術を行った。

術後 2 週間後、再度麻酔下にて、右鼠径部より大腿動脈を露出し、6 Fr のシースを挿入、AM.75 または JL3 冠動脈用ガイディングカテーテル (Boston Scientific 社) を用い、冠動脈造影を施行した。次に PTCA 用ガイドワイヤー (Guidant 社) を左冠動脈前下行枝 (LAD) 内に留置し、マイクロカテーテルを冠動脈末梢まで進めた。大きな側副血行路が出現することを阻止するため、LAD 末梢、第 2 対角枝 (D2) 末梢および第 1 対角枝 (D1) 末梢に径 2~3mm の脳動脈瘤塞栓術用プラチナコイル (Boston Scientific 社) を数個留置した。その後、心筋梗塞を作成するため、マイクロカテーテルを中枢側 (LAD #6) まで引き抜いて、少量のゼラチンスポンジをマイクロカテーテルより注入し、冠動脈内の易血栓性を高めた後、2~4mm 径のコイルを LAD #6 に留置し冠動脈を塞栓した。このとき第 1 中隔穿通枝 (1st Sep) が塞栓されると致死的なことが多いため、この枝は温存した。閉塞後 10 分で再度確認造影を施行し、標的冠動脈に血流がないことを確認後、大腿動脈を修復し終了した。心筋梗塞後不整脈予防のため、塞栓術施行前にアミオダロン 100mg 静注及び心筋梗

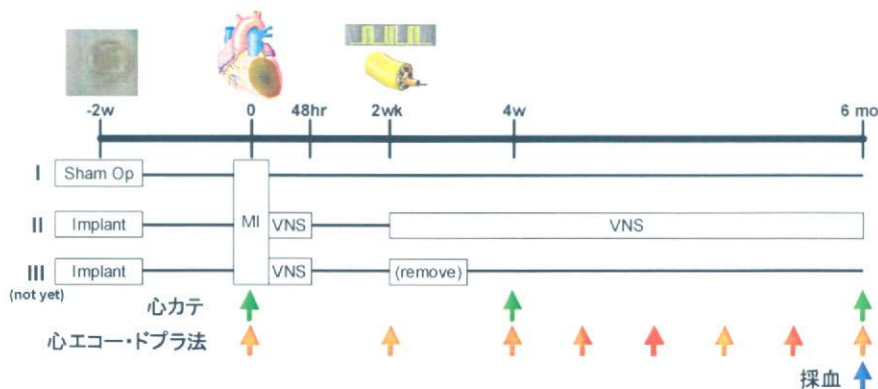


図 B-2. プロトコール

(VNS: 迷走神経刺激)

塞作成後に塩酸リドカイン（1～4mg/kg/hr）の持続点滴を24時間行った。また、術後疼痛緩和目的にて、塩酸ケタミン5～10 mg/kg/hrを術後24時間持続点滴した。

B-2. 長期迷走神経刺激のプロトコール（図B-2）

迷走神経非刺激群(Gr. I)では、心筋梗塞作成後は上述の疼痛緩和療法及び不整脈予防治療の保存的治療を行った。一方、迷走神経刺激群（Gr. II）においては、心筋梗塞作成後48時間、急性期迷走神経刺激を行った。刺激強度は、心拍数が10～15bpm低下する強度とした。刺激パターンは、1分間に10秒間のみ刺激を行う間歇刺激とした。48時間後に刺激を中断した後、心筋梗塞作成後2週に、刺激電極インピーダンスを測定後、再度、最適刺激強度（心拍数が10～15bpm低下する強度）を決定し、急性期と同様に1分間に10秒間のみ刺激を行う慢性期迷走神経間歇刺激を開始し、6ヶ月後まで観察した。なお、プロトコール上では、急性期のみ迷走神経刺激を行うGr. IIIを行い3群間での比較検討を行う予定であったが、本年度は実施できなかった。

B-3. 迷走神経刺激法と心機能評価

心筋梗塞作成前に、超音波断層法（左室径、左室壁厚等）およびドプラ法（僧帽弁流入血流波形等）にて左室機能の評価を行い、引き続き心臓カテーテル検査にて左室圧の測定を行った。心筋梗塞後2週に、再度超音波断層法およびドプラ法を施行し、心筋梗塞が確実に作成できているか確認した。その後、超音波断層法およびドプラ法による心機能評価は、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。その際、迷走神経刺激群では、電極インピーダンス測定と、最適刺激強度を計測し刺激パラメタの調整を行った。観血的検査法（冠動脈造影、左室造影、左室圧測定）による経過観察は、心筋梗塞作成前、

心筋梗塞作成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作成後6ヶ月に行った。

C. 研究結果

C-1. 術後転帰（図C-1）

連続24例に対してLAD塞栓術を施行した。Gr. I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、迷走神経刺激を行った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週後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。この麻酔導入時の死亡例では、心筋梗塞サイズは左室周長（乳頭筋レベル）の約30%であり、前乳頭筋にも梗塞巣が認められ、また死亡直前のカラードプラでは著明な僧帽弁逆流が認められたところから、心不全に関連した死亡と考えられた。

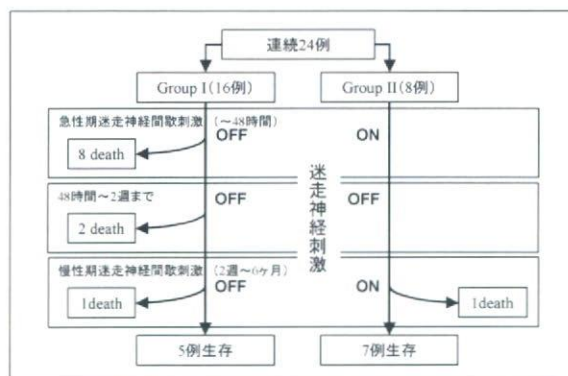


図 C-1. 術後転帰

C-2. 左室カテーテル検査

6ヶ月後の左室造影では、非刺激群では僧帽弁逆流症例は認められなかったが、迷走神経刺激群の生存7例中2例でSellers 2° ~ 3°の僧帽弁逆流(MR)を認めた。

図C-2 上段に左室拡張末期圧(LVEDP)の経過を示す。両群間で有意差はなかったが、非刺激群で梗塞前 8.2 ± 3.3 、1ヶ月後 14.9 ± 6.9 、6ヶ月後 13.3 ± 5.0 (mmHg)であるのに対し、迷走神経刺激群では、梗塞前 6.8 ± 2.1 (除MR: 6.8 ± 2.6)、1ヶ月後 12.7 ± 3.5 (除MR: 11.1 ± 2.3)、6ヶ月後 9.1 ± 4.0 (除MR: 7.4 ± 2.6 , $p=0.10$ vs. Gr. I) (mmHg)と非MRの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、非刺激群で梗塞前 4126 ± 1295 、1ヶ月後 4010 ± 1123 、6ヶ月後 3017 ± 736 (mmHg/sec)と悪化傾向にあったが、迷走神経刺激群では梗塞前 3600 ± 865 (除MR: 3579 ± 865)、1ヶ月後 3060 ± 1124 (除MR: 3430 ± 1310)、6ヶ月後 3045 ± 1282 (除MR: 3572 ± 1000) (mmHg/ml)と、刺激群で収縮能が比較的保たれる傾向にあった(図C-2 下段)。

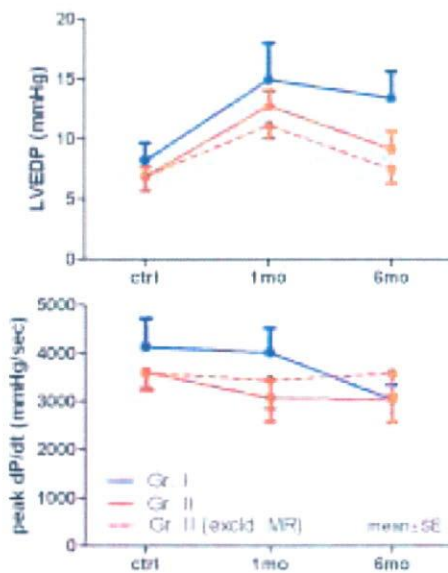


図 C-2. LVEDP と peak dP/dt の変化

C-3. 心臓超音波検査

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若干のばらつきが認められた。図C-3aに断層心エコー図所見の変化を示す。左室拡張末期径(LVDD)は両群間に有意差はなかったが、非刺激群で梗塞前 42.6 ± 4.4 、2週後 41.4 ± 4.0 、1ヶ月後 43.4 ± 7.8 、6ヶ月後 47.3 ± 7.1 (mm)と増加傾向にあったが、迷走神経刺激群では、梗塞前 39.5 ± 6.8 (除MR: 38.0 ± 6.7)、2週後 36.8 ± 7.8 (除MR: 34.8 ± 8.6)、1ヶ月後 39.9 ± 5.4 (除MR: 38.9 ± 6.3)、6ヶ月後 40.5 ± 5.2 (除MR: 38.1 ± 3.6) (mm)

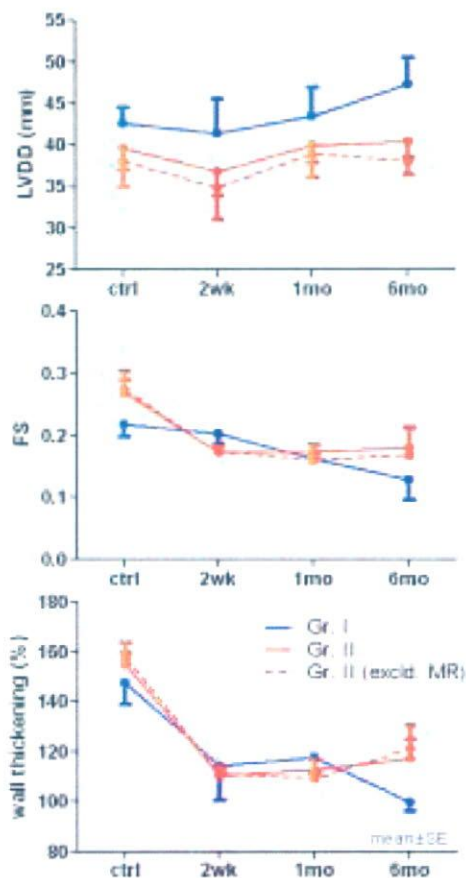


図 C-3a. 断層心エコー図所見の変化

上段:左室拡張末期径、中段:左室短縮率、下段:収縮期壁厚増加率

と大きな変化は認められなかった。左室短縮率 (FS) は両群間に有意差はなかったが、非刺激群で梗塞前 0.218 ± 0.044 、2 週後 0.202 ± 0.033 、1 ヶ月後 0.162 ± 0.011 、6 ヶ月後 0.128 ± 0.072 と低下傾向にあったが、迷走神経刺激群では、梗塞前 0.267 ± 0.055 (除 MR: 0.274 ± 0.066)、2 週後 0.173 ± 0.022 (除 MR: 0.172 ± 0.027)、1 ヶ月後 0.174 ± 0.031 (除 MR: 0.160 ± 0.019)、6 ヶ月後 0.180 ± 0.084 (除 MR: 0.168 ± 0.097) と心筋梗塞後 2 週以降に大きな変化は認められなかった。左室前壁 (冠動脈閉塞部近傍) の収縮期壁厚増加率は両群間に有意差はなかったが、非刺激群で梗塞前 147 ± 19 、2 週後 114 ± 31 、1 ヶ月後 117 ± 15 、6 ヶ月後 100 ± 9 (%) と低下傾向にあったが、迷走神経刺激群では、梗塞前 154 ± 12 (除 MR: 110 ± 6)、2 週後 112 ± 10 (除 MR: 110 ± 7)、1 ヶ月後 112 ± 10 (除 MR: 109 ± 6)、6 ヶ月後 117 ± 20 (除 MR: 121 ± 11) (%) と慢性期に改善傾向が認められた。

ドプラ法による拡張期左室流入血流の E/A 比の変化を図 C-3b に示す。両群間に有意差はなかったが、非刺激群で梗塞前 1.43 ± 0.29 、2 週後 1.31 ± 0.22 、1 ヶ月後 0.99 ± 0.13 、6 ヶ月後 1.01 ± 0.29 と低下傾向にあったが、迷走神経刺激群では、梗塞前 1.34 ± 0.10 (除 MR: 1.33 ± 0.13)、2 週後 1.11 ± 0.08 (除 MR: 1.14 ± 0.07)、1 ヶ月後 1.08 ± 0.09 (除 MR: 1.09 ± 0.11)、6 ヶ月後 1.31 ± 0.27 (除

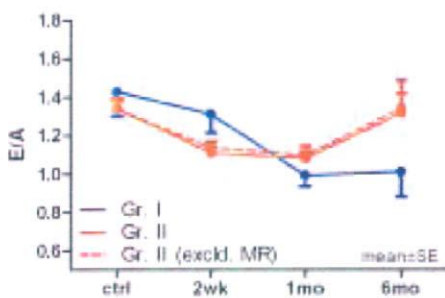


図 C-3b. 左室流入血流波形の変化

MR: 1.34 ± 0.32 , $p=0.08$ vs. Gr. I) と非 MR 例において慢性期に改善傾向が認められた。

なお、血液生化学検査と組織学的検査は、今後検討を加える予定である。

D. 考察

心臓突然死の原因となる頻脈性不整脈の非薬物治療法として、1980 年に ICD が登場し、1996 年には心不全に対する新しい治療法として CRT が、さらに 2000 年には CRT に ICD 機能を付加した CRT-D が登場し、心不全・心臓突然死に対する非薬物治療法が次々と臨床導入されてきた。心臓突然死は米国では年間 30~40 万人、我が国でも 5~7 万人と推定され、また、慢性心不全症例では心室細動による突然死が多いという特徴から CRT-D が開発され、我が国でも 2006 年に保険償還の承認を得てから、植込み件数も年々増加してきている。

これらの現状を踏まえて、本研究ではより高度な付加機能を有する ICD を開発するため、心不全における自律神経調節系の異常に着目した。心不全患者では、圧受容器反射の抑制や病的な心臓反射によって、交感神経活動の異常な亢進や、迷走神経活動の抑制が生じると考えられている。我々のグループの研究結果より、迷走神経刺激による心臓を調節している神経系を介した治療を行うことにより心筋梗塞後心不全の生存率を改善させることが明らかとなってきた。そこで、臨床応用を見据えて、よりヒトに近い心筋梗塞による心不全モデルを作成し、慢性心不全に対する迷走神経刺激療法が大型動物でも有用であるかを検討することとした。

今回用いた心不全モデルは、無治療の状態では 48 時間以内の急性期死亡が 50% (Gr. I) と、比較的臨床例に近い心筋梗塞モデルを作成できた。しかしながら、イヌ冠動脈は左冠動脈回旋枝が優位であり、LAD では梗塞範囲

が限局されており、無治療群の6ヶ月後までの生存例においては、拡張不全を主体とする症例が多いことが推測された。一方、迷走神経刺激群 (Gr. II) の生存例では、前乳頭筋不全による著明な僧帽弁逆流を合併しているにもかかわらず生存している症例もあり、これら MR 症例が全体の結果に影響を与えている可能性があり注意を有することがわかった。

迷走神経刺激法の心不全に対する効果は、急性期刺激に関しては死亡率が Gr. I が 50% であるのに対して、Gr. II では全例急性期を乗り切ることができた。実際、塞栓術直後の持続性心室頻拍 (VT) 中に迷走神経刺激が始まり VT から心室細動に移行することなく停止した例を観察できたところから、急性期の致死性不整脈による死亡を予防している可能性が示唆された。

また、亜急性期 (48時間~2週後) においても、Gr. I が死亡率 25% であるのに対して、Gr. II では 0% であり、急性期の迷走神経刺激によって急性期における徐脈によるエネルギー効率の改善、血管内皮機能の改善、アポトーシスの抑制、抗炎症作用、蛋白分解・合成系遺伝子発現の調節等を介して左室リモデリングを抑制し亜急性期の予後の改善につながっている可能性が示唆された。

慢性期においては、刺激群で LVEDP が低い傾向にあり、peak dP/dt や左室短縮率、収縮期壁厚増加率が非刺激群に比べて比較的保たれており、また、左室流入波形の E/A が改善傾向にあるところから左室拡張能が維持あるいは改善傾向にあることがわかった。このように迷走神経刺激は、慢性期においても心機能を悪化させることなくかつリモデリングを抑制することにより、長期予後を改善する効果が期待された。

今後、症例数を蓄積し、組織学的検査及び血液生化学的検査を加え迷走神経刺激療法の効果についてさらに検討を加えるとともに、急性期単独刺激の効果を明らかにするため、

プロトコールにある Gr. III の検討を加える予定である。

E. 結論

重症心不全の生命予後は、今なおきわめて不良であり、種々の非薬物治療法が開発されてきている。我々は、ICD、CRT-D、CCM に続く治療法として迷走神経刺激療法という心不全治療戦略を提唱してきた。大型実験動物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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

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.

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. 川田 徹、山崎 登自、秋山 剛、宍戸 稔、神谷 厚範、水野 正樹、杉町 勝
アンジオテンシン II は迷走神経刺激時の心筋間質におけるアセチルコリン放出を抑制する 第 84 回日本生理学会大会 Program 2007
2. 川田 徹、上村 和紀、宍戸 稔、杉町 勝
小動物における Bluetooth 圧容積テレメトリの試作 第 46 回日本生体工

- 学会大会
3. 清水 秀二、宍戸 稔聡、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 Norwood 手術のシャント術式が心臓エナジェティクスに与える影響 第46回日本生体工学会大会
 4. 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
 5. 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
 6. 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
 7. M.Li, C.Zheng, T.Kawada, M.Inagaki, T.Shishido, T.Sato and M.Sugimachi Restoration of vagal tone by donepezil markedly improves long-term survival in rats with incurably severe heart failure. EXPERIMENTAL BIOLOGY 2007
 8. S Shimizu, T Shishido, K Uemura, A Kamiya, T Kawada, S Sano, M Sugimachi Right ventricle-pulmonary artery shunt for Norwood procedure is befeicial in reducing pressure-volume area and myocardial oxygen consumption compared to Blalock-Taussing Shunt:an in-silico analysis. European Society of Cardiology 2007
 9. 水野正樹、神谷厚範、川田徹、宍戸稔聡、杉町勝 ムスカリン性 K⁺チャンネルは交感神経緊張の有無に関わらず迷走神経刺激に対する動的及び静的心拍応答に貢献している 第85回日本生理学会総会
 10. 川田徹、水野正樹、神谷厚範、宍戸稔聡、杉町勝 血圧フィードバックによる電気鍼を用いた交感神経抑制システムの開発 第85回日本生理学会総会
 11. 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
 12. 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
 13. Dai Une, Shuji Shimizu, Toshiaki Shishido, Hidenori Yoshitaka, Masaru Sugimachi, Masahiko Kuinose Variable Flow of Successful LITA Graft for Proximal LAD Lesion Can be Almost Exclusively Explained by Double Product 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

厚生労働省科学研究補助金（医療機器開発推進研究事業）

平成 19 年度分担研究報告書

植込み型突然死防止装置の開発

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（分担課題名）

分担研究者 上村 和紀（国立循環器病センター研究所循環動態機能部 研究室員）

研究要旨：植込み型突然死防止装置（ICD）が植え込まれた患者において心機能推移を把握するために、左肺の電氣的インピーダンス信号より心拍出量を推定するシステムの開発を目的とする。システムは ICD に統合可能で、追加の消費電力・システム容量を可能な限り小さくすることを目的とする。

A.研究目的

植込み型突然死防止装置（ICD）の開発において、心機能を長期連続してモニターすることは致死性不整脈の早期診断に必要であるのみならず、心不全慢性期の病態把握の点でも極めて重要である。本モニター装置では心機能推移を把握するために、左肺の電氣的インピーダンス計測により心拍出量を推定することを企図している。このモニター装置に用いる電極は、ICD に統合可能で長期に留置でき、かつ動脈血栓症などの合併症のリスクを最小限に出来る部位に設定されなくてはならない。

左肺インピーダンス信号と心拍出量の関係

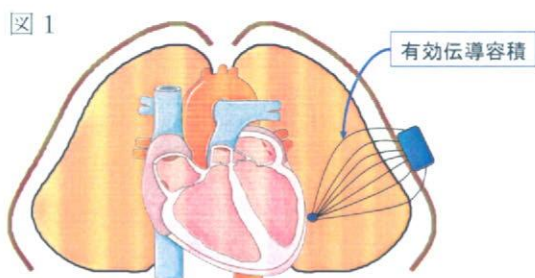


図1のように、ICD のカン電極と左心冠静脈電極（心表面の電極）間で計測される左肺の電氣的インピーダンス信号(Z)には、肺循環血

液に由来するインピーダンス(Z_p)と、胸郭・心膜などに由来するインピーダンス(Z_s)が直列に結合されて含まれている。

$$Z = Z_p + Z_s \quad \text{式①}$$

Z_p は血液量増減にともない時変、 Z_s は時不変。有効伝導容積内の血液量(V)は Z_p と逆相関する。つまり

$$V = \alpha \cdot 1/Z_p \quad \text{式②}$$

と表せる。ただし α は補正係数。最大血液量(V_{max})および最小血液量(V_{min})は

$$V_{max} = \alpha \cdot 1/Z_{pmin} \quad \text{式③}$$

$$V_{min} = \alpha \cdot 1/Z_{pmax} \quad \text{式④}$$

有効伝導容積は固定されているので、伝導容積内血液量の最大値と最小値の差分は、一回心拍出量(SV)と相関すると仮定する。つまり

$$SV = \beta (V_{max} - V_{min}) = k (1/Z_{pmin} - 1/Z_{pmax}) \quad \text{式⑤}$$

ただし β は補正係数。 $k = \alpha \beta$ 式①、⑤より

$$SV = k (1/(Z_{min} - Z_s) - 1/(Z_{max} - Z_s)) \quad \text{式⑥}$$

ここで Z_{min} , Z_{max} は実測される。よって SV を推定するためには k と Z_s がわかればよい。

平成 18 年度の研究において Z_s を高調食塩水投与により推定する方法を開発し、急性実験においてその妥当性を実証した。しかしこ

の方法は、①食塩水負荷により心不全を悪化させる、②食塩水を静脈内に投与しなければならないなどの問題があり、すぐに臨床応用はできない。Zs は、カン電極周囲の浮腫などが消退すれば慢性期でも一定と見なすことができる。Zs=0 とすると、

$$SV=k \left(\frac{1}{Z_{min}} - \frac{1}{Z_{max}} \right) \quad \text{式⑦}$$

Zmin, Zmax は実測される。よって SV を推定していくためには、k をある 1 時点において心臓エコーや心臓カテーテル法により校正するだけでよい。それ以降の SV はインピーダンス信号のみで推定可能になる。SV がわかれば心拍数を掛け合わせることで心拍出量は推定される。

今年度は、以上の枠組みにより①心拍出量が推定することが可能か？②もし可能ならその推定精度はどの程度か？③急性期・慢性期に心不全を作成し心拍出量低下をモニターできるか？について検討した。

B. 研究方法

実験には雑種成犬を用いた (図 2)。すべての犬において麻酔下にカン電極と左心冠静脈電極を植え込んだ。比較対照となる心拍出量および肺動脈楔入圧は肺動脈カテーテル(スワンガンツカテーテル)を挿入し計測した。

B-1. 急性心不全時の心拍出量モニター

7 例において麻酔下に冠動脈塞栓により急性心不全を起こした。その際の心拍出量低下をモニターできるか検討した。

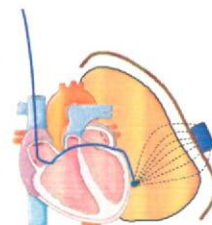
心機能が正常状態で心拍出量を実測し、補正係数 k を決定した。心不全は塞栓量を段階的に増やし、数段階の重症度の心不全を作成した。心房ペーシングにより心拍数を広範囲に変化させ心拍出量を変化させた。

実験方法 (図 2)

動物	麻酔
犬(20~30kg)	吸入イソフルレン(0.5~1.0%)

操作

電極カテーテルは閉胸下に右頸静脈から冠静脈洞を経由し左冠静脈に留置。肺動脈カテーテルで肺動脈楔入圧・心拍出量を計測。左胸壁にカン電極を植え込み。



B-2. 慢性心不全時の心拍出量モニター

1 例において、慢性的にインピーダンス遠隔計測システム(オリンパス作成)を植え込み、右心室高頻度ペーシングにより慢性心不全を起こした。その際の心拍出量低下をモニターできるか検討した。

麻酔下に、カン電極と左心冠静脈電極を図 2 のように植え込んだ。電極は皮下ケーブルにより腹部に植え込まれた遠隔計測システムに接続された。システムは毎日定時に 15 秒間左肺インピーダンスを計測し記録するよう設定した。

植え込み手術後犬を覚醒させ、1 月間経過観察し回復させた。電極の状態が安定した後再度麻酔し心機能が正常状態での心拍出量を実測し、補正係数 k を決定した。右心室高頻度ペーシングを開始し 3 週間持続させ慢性心不全を作成した。毎週心臓エコーを行い、3 週目には麻酔下にて心拍出量を再度実測しシステムの心拍出量モニターの精度を検討した。

C. 研究結果

C-1. 急性心不全時の心拍出量モニター

図 3 は急性心不全を、冠動脈塞栓により段

階的に作成していった際の血行動態およびインピーダンスデータである。インピーダンス波形は、心機能が低下し1回拍出量が低下するのに伴い振幅が低下していく。

図3

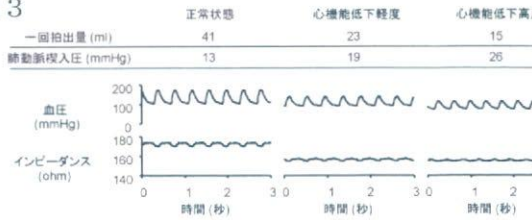


図4は7例にて、インピーダンス信号から推定した心拍出量と実測の心拍出量の関係を示す。推定心拍出量は実測心拍出量と良好に相関していた。

図4

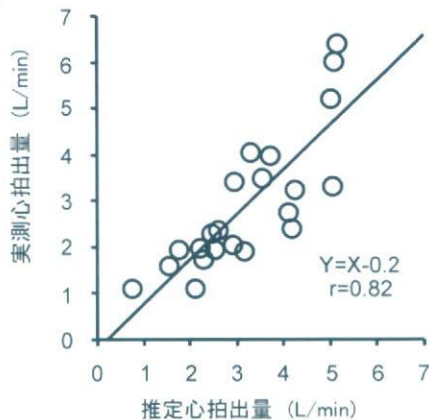
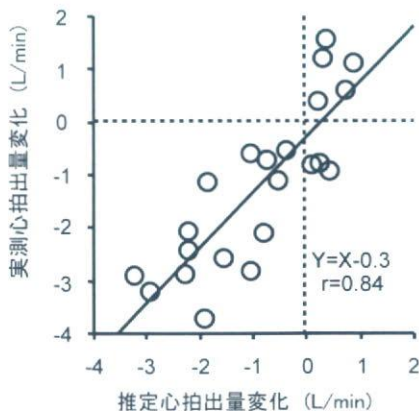


図5は7例にて、正常心機能状態からの心拍出量変化について、推定された変化量と実測された変化量の関係を示す。推定変化量と実測変化量は良好に相関していた。

図5

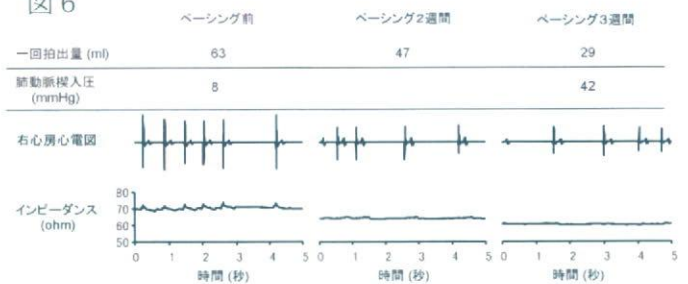


急性心不全において、今回開発された心拍出量モニターは心拍出量低下を約80%の感度、100%の特異度で検出した。

C-2. 慢性心不全時の心拍出量モニター

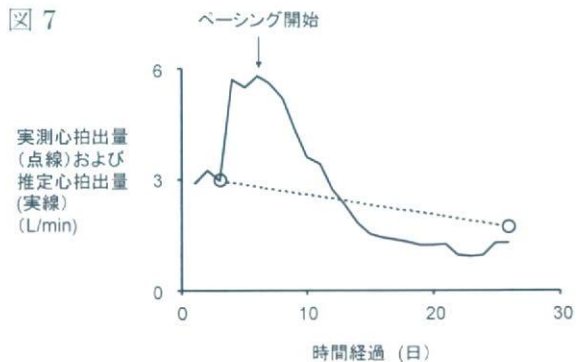
図6は慢性心不全を、右心室高頻度ペーシングにより作成していった際の血行動態およびインピーダンスデータである。インピーダンス波形は、心機能が低下し1回拍出量が低下するのに伴い急性心不全時と同様に振幅が低下していく。

図6



右心室高頻度ペーシングにより心機能を低下させ心拍出量を変化させた際の、推定心拍出量と実測心拍出量の経過を図7にしめす。実測心拍出量はペーシング開始後低下したが、今回インピーダンス信号から推定された心拍出量も同様に、ペーシング開始後低下していた。

図7



D. 考察

今回の研究結果は、左肺由来のインピーダ