

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-5 下段)。

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。

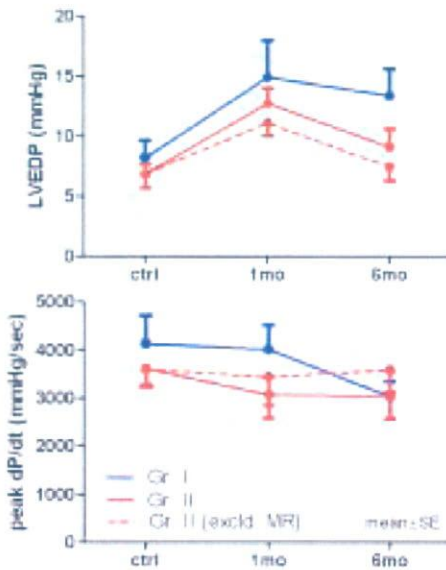


図 C-5. LVEDP と peak dP/dt の変化

D. 考察

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、植込み型除細動器 (ICD)、心臓再同期療法 (CRT)、CRT に ICD 機能を付加した CRT-D、Cardiac Contractility Modulation (CCM) と、次々と心不全・心臓突然死に対する非薬物治療法が臨床導入されてきた。我が国でも本プロジェクト最中の 2006 年に CRT-D の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を大型動物でも可能とし、その有用性を検討した。

まず、迷走神経刺激システムに関しては、径 0.1~0.2mm のプラチナワイヤを用いて、ループ型、フック型、ヘリカル型、カフ型の電極形状を試作した。最終的には、カフ型シリコンラップ付き電極を右頸部迷走神経に装着し、リードを頸部から胸部皮下トンネルを通し、刺激装置本体を腹部に植込むという手技が、リード断線や感染の問題の頻度が最も少なかったためこれを採用した。この手技による 6ヶ月間の長期刺激については、1例において上室性不整脈の多発のため神経刺激応答を評価できなくなったが、それ以外では 6ヶ月間の長期刺激が可能で、最も有用な方法

と考えられた。

次に、心不全モデルについてであるが、本研究課題では、よりヒトに近い心筋梗塞による心不全モデルを作成するために、従来用いられている微小塞栓子による心不全モデルとは異なり、脳動脈瘤塞栓用プラチナコイルを用いて冠動脈本幹部で閉塞し心筋梗塞後心不全モデルの作成を試みた。実際、本法は開胸を必要とせず低侵襲的に、かつ左心室の任意の領域に、選択的に心筋梗塞領域を作成することが可能であった。実際、今回用いた LAD 心筋梗塞後心不全モデルは、無治療の状態では 48 時間以内の急性期死亡が 50%と、比較的臨床例に近い心筋梗塞モデルであった。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結果の解釈に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。さらには、迷走神経刺激との組み合わせによる ICD により、除細動頻度の減少によるバッテリーの長寿命化、あるいは迷走神経刺激下における除細動による低エネルギー通電化など今後の展開が期待された。

また、亜急性期 (48 時間~2 週間) 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 の検討を加える必要性がある。

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

各年度の分担研究報告書に記載したとおり

H. 知的所有権の取得状況

各年度の分担研究報告書に記載したとおり

厚生労働省科学研究補助金（医療機器開発推進研究事業）
総合分担研究報告書

植込み型突然死防止装置の開発

心機能モニター（電氣的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）埋め込み患者において心機能推移を把握するために、生体内の電氣的インピーダンス信号に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、生体内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考えている。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。

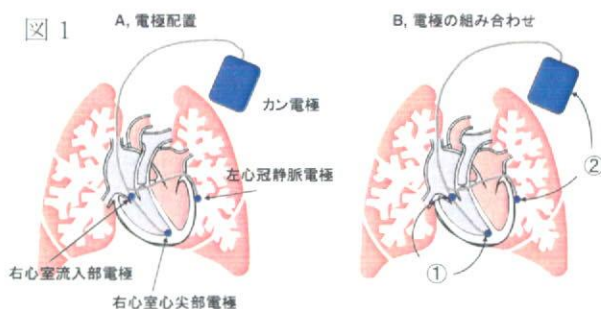
B. 研究方法および研究結果

B-1. インピーダンス測定電極の決定

既存の ICD においては、図 1 A にあるような電極配置が可能である。これらの電極を様々にくみ合わせ、得られる生体内の電氣的インピーダンス信号から心拍出量をモニターする。この際どの電極間のインピーダンス信号が最

も高い精度で心拍出量をモニターしうるかを予備研究にて検討した。

電極の組み合わせとしては図 1 B にあるように、①右心室の流入部と心尖部電極間のインピーダンス信号、②左心冠静脈電極と、胸壁のカン電極間のインピーダンス信号が有用ではないかと考えられた。



雑種成犬を用いた急性実験により、右開胸状態で図 1 A のように電極を配置し、図 1 B のような電極組み合わせでインピーダンス信号を採取した。同時に肺動脈主幹部に超音波血流計を配置し時々刻々の心拍出量を計測した。

図 1 B の①の電極配置では、右心室の容積変化がインピーダンス信号に反映される。①の極間距離は一定であり、得られるインピーダンス信号の逆数すなわちコンダクタンスは右心室容積に相関する。拡張末期と収縮末

期のコンダクタンス信号の差分は右心室の1回拍出量に相関する。定常状態でこの相関関係を校正し心拍出量を下大静脈閉塞により広範囲に変化させた状態において、推定された心拍出量が実測値と一致するかを検討した。図2は2頭の犬において検討した結果である。犬1においては推定値と実測値がほとんど一致していなかった。犬2においても推定値と実測値は良好に線形相関する。しかしながら推定精度は低かった。

図2

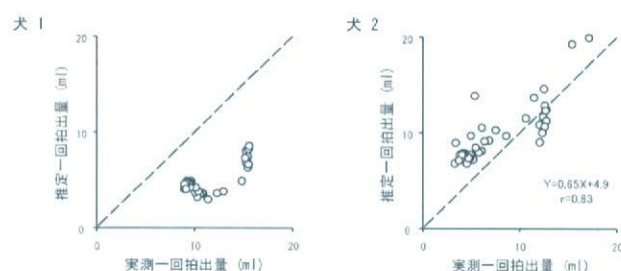


図1 Bの②の電極配置では、左肺にインピーダンス測定電流の有効伝導容積が形成される。②の極間距離は一定であり、有効伝導容積も一定と考えられ、得られるインピーダンス信号の逆数すなわちコンダクタンスは伝導容積内の肺循環血液量に相関する。すなわちコンダクタンス信号の1心周期内の最大値と最小値の差分は心室の1回拍出量に相関する。定常状態でこの相関関係を校正し、心拍出量を広範囲に変化させた状態において、推定された心拍出量が実測値と一致するかを検討した。

図3

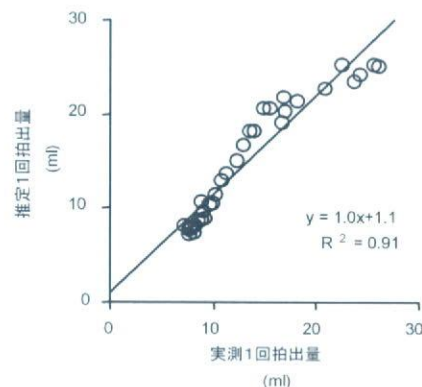
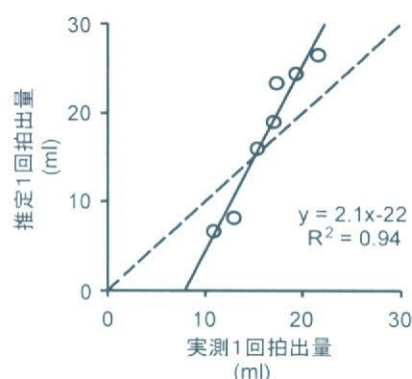


図3に示すように、下大静脈閉塞により心拍出量を広範囲に変化させた時、図1 B②の電極配置から得られたインピーダンス信号から推定された1回拍出量は、実測値ときわめて良好に一致していた。また図4に示すように、心房ペーシングにより1回拍出量を広範囲に変化させたときも推定値と実測値は良好に線形相関していた。

図4



以上の予備研究から、図1 B②の電極配置により左肺インピーダンス信号を用い心拍出量が推定可能であることが示唆された。

B-2. 急性心不全および慢性心不全時の左肺の電気的インピーダンスによる心拍出量推定

犬において急性心不全および慢性心不全を作成し、左肺インピーダンス信号を用い心拍出量が推定可能であるか？その推定精度はどの程度か？について検討した。

実験には8頭の雑種成犬を用いた。すべての犬において麻酔下に図1 B②のようにカン電極と左心冠静脈電極を植え込み左肺インピーダンス信号を採取した。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。

7例において麻酔下のまま冠動脈塞栓により急性心不全を起こした際の心拍出量低下をモニターできるか検討した。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。心房ペース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。また別の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、覚醒下で右心室高頻度ペースングにより慢性心不全を起こした。その際の慢性長期間の心拍出量低下をモニターできるか検討した。

図5は7例の犬において、急性心不全を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5

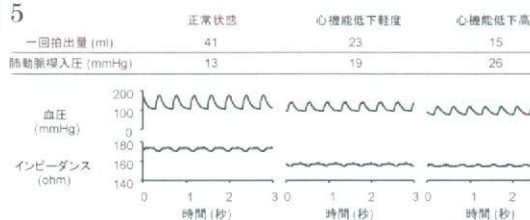


図6は7例の急性心不全犬にて、左肺インピーダンス信号からコンダクタンス値を算出し推定した心拍出量と実測の心拍出量の関係を示す。推定心拍出量は実測心拍出量と良好に相関していた。

図6

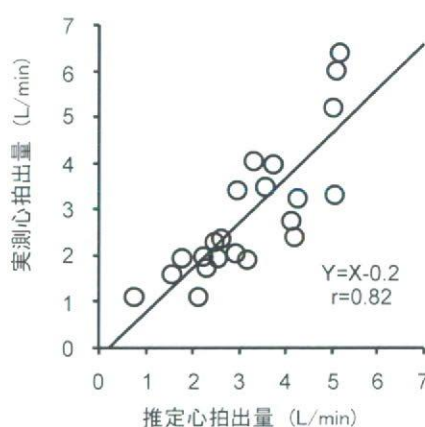


図7は7例の急性心不全犬にて、正常心機能状態からの心拍出量の変化分について、推定値と実測値の関係を示す。推定変化量と

実測変化量は良好に相関していた。急性心不全犬において、左肺インピーダンス信号を用い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。

図7

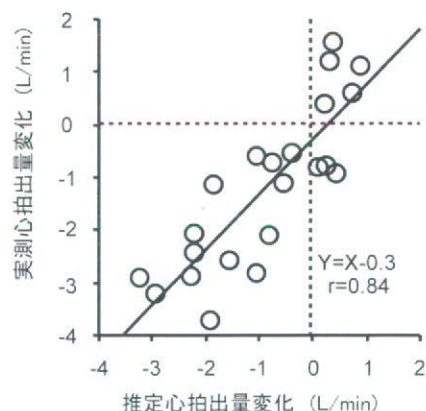
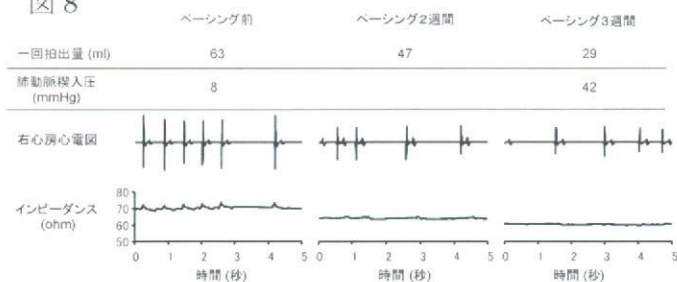


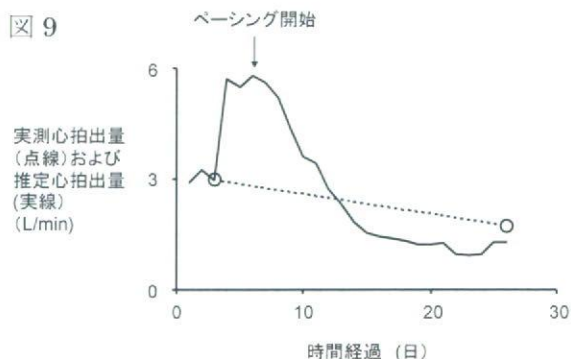
図8は慢性心不全を、右心室高頻度ペースングにより作成していった際の血行動態およびインピーダンスデータである。インピーダンス波形は、心機能が低下し1回拍出量が低下するのに伴い急性心不全時と同様に振幅が低下していく。

図8



右心室高頻度ペース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9にしめす。

図9



実測心拍出量はペーシング開始後低下したが、左肺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った。慢性心不全犬においても、今回開発された心拍出量モニターは心拍出量低下を検出しえた。

B. 考察

今回の研究結果は、左肺由来のインピーダンス信号を用い、様々な病態において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、心機能低下を検出する可能性がある。

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、心機能低下を臨床例にて検出していくかを検討していく必要がある。

E. 結論

左肺由来のインピーダンス信号を活用することで臨床上有用な心拍出量モニターとなりうると期待される。しかしながら、ICDに統合して臨床応用するには、今後更なる検討・開発を要するといえる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

各年度の分担研究報告書に記載したとおり

H. 知的所有権の取得状況

各年度の分担研究報告書に記載したとおり

植込み型突然死防止装置の開発

致死性不整脈例への ICD 植込みの適応に関する研究

分担研究者：鎌倉史郎（国立循環器病センター 心臓血管内科 部長）

研究要旨：致死性不整脈をもたらす種々の疾患の ICD 植込み適応基準を文献上で考察した。虚血性心疾患や拡張型心筋症では、心室細動(VF)や基礎心疾患に伴う持続性心室頻拍(VT)例が、低心機能(LVEF<40%)の器質的心疾患に伴う非持続性 VT では、EPS により持続性 VT または VF が誘発され、それらが抗不整脈薬で抑制されない例がクラス 1 の適応と考えられた。肥大型心筋症ではそれら以外に、突然死の家族歴や失神等の危険因子を有し、EPS で持続性 VT または VF が誘発される例をクラス 1 とするのがよいと考えられた。先天性 QT 延長症候群では、失神を伴う Torsade de Pointes や VF を繰り返す例がクラス 1 の適応であり、Brugada 症候群では VF/心蘇生例の他に、自然の Type1 型 ST 上昇があり、かつ 70 歳未満での突然死の家族歴のある例に ICD 植込みが必要と考えられた。

A. 研究目的

植え込み型除細動器(ICD)は 1970 年に Mirowski らによって考案され、1980 年に初めて臨床応用された。当初の機器は大型で、開胸手術により体内に植え込まれ、除細動機能だけを有していたが、その後ペースメーカーと同様な胸壁植込みが可能になった。また近年になって、心不全と突然死の両者を予防する目的で、心室再同期治療（両室ペースメーカー）機能を有する除細動器（CRT-D）が開発され、ICD と同等の頻度で植え込まれている。ICD は 1995 年以降に施行された種々の大規模臨床試験で他の治療法を凌ぐ生命予後延長作用が確認されている。その結果、欧米では突然死

の 1 次予防、2 次予防のいずれにおいても、ICD 植込みは低心機能例のほとんどでクラス 2a 以上の適応となっている。本分担研究では種々の致死性不整脈疾患における ICD 植込み適応基準を検討した。

B. 研究方法

OVID/MEDLINE(1966～2008 年)、医学中央雑誌(1983～2008 年)を用いて、初年度は虚血性心疾患と非虚血性心筋症の、2 年度は QT 延長症候群(LQTS)とカテコラミン誘発性多形性心室頻拍(CPVT)の、3 年度は Brugada 症候群の、4 年度は肥大型心筋症の、5 年度は LQTS と Brugada 症候群の、診断・治療と ICD 植込みについて記述した代表的な論文・ガイドラインを調べ、現時点で最

も妥当と思われる適応基準を求めた。本研究は主として文献に基づく研究であるため、倫理面の問題は無いと考えられる。

C. 研究結果

1. 虚血性心疾患

虚血性心疾患における突然死の1次予防効果を検討するために MADIT、MUSTT、MADITII の大規模臨床試験が施行され、いずれも、ICD 群で生命予後が有意に良好であることが判明した。このため、2002 年の AHA/ACC ガイドラインからは低心機能の虚血性心疾患では不整脈の有無に関係なく ICD の適応(クラス 2a)とされた。突然死の2次予防効果に関しても、AVID、CASH、CIDS 等の大規模臨床試験が施行され、そのメタ解析において ICD 群で有意に死亡率が低かったため、突然死に対する ICD の2次予防効果は明らかとされた。

2. 拡張型心筋症

非虚血性拡張型心筋症における突然死の1次予防効果を調べるための AMIOVIRT、CAT、DEFINITE 試験では、ICD がアミオダロンよりも低心機能の非虚血性心疾患の生命予後を改善させるとの結論はでなかった。しかしながら、LVEF \leq 35%で心不全の既往を有する 2500 例(虚血性心疾患も含む)を対象とした SCD-HeFT 試験において ICD を植込んだ群がアミオダロンよりも総死亡率が低かったため、非虚血性心筋症においても低心機能例では ICD の適応とされている。

3. 肥大型心筋症

突然死の危険因子として最も重要なのは、

心停止/VF からの蘇生既往と持続性 VT である。また繰り返す失神発作(特に子供で運動中に発生する失神)や、1 親等以内あるいは複数の突然死の家族歴があると、突然死の危険が高くなる。心エコー図における著明な左室肥厚(最大壁厚 \geq 30mm)も突然死の危険因子となる。左室流出路狭窄例でも突然死は高率に生じるが、その陽性的中率は低い。一方、非持続性 VT は突然死の独立した危険因子とする報告が多い。特にホルター心電図を 2 度記録し、いずれも心拍数が 120/分以上で 3 連発以上の非持続性 VT がある場合は突然死の危険因子とされている。運動負荷試験中の収縮期血圧低下または上昇不良(20mmHg 以下)は HCM の約 25%にみられ、若年や中年例(50 才未満)では突然死の危険因子となる。一方、電気生理学的検査(EPS)は HCM の突然死の予知に有用かどうか未だ不明である。

4. QT 延長症候群

LQTSでは、現在までに10個の遺伝子型が報告されており、それが確認された順番に LQT1～LQT10と呼ばれている。

Priori らは頻度の高い LQT1,LQT2,LQT3 の3つの遺伝子型について QTc 時間と性別を考慮に入れたリスク層別を報告している。すなわち、QTc \geq 500msec の LQT1,LQT2 と男性の LQT3 を高リスク群(40 才までに 50%以上の確率で心事故が生じる)、QTc $<$ 500msec の LQT1,LQT2 の男性を低リスク群(心事故 30%未満)とし、それ以外を中間群に分類している。また近年では原因遺伝子の変異部位の違いによる重症度の相違が報告されている。

LQTS ではそれぞれの遺伝子型に特異的な治療を行うのが望ましい。交感神経の感

受性の高い LQT1 では運動制限と共に、 β 遮断薬が第 1 選択薬であり、LQT2 も心事故に急激な交感神経緊張が関与するため、 β 遮断薬が第 1 選択薬となるが、メキシレチン、ベラパミルの併用が必要な場合が多い。LQT3 では late I_{Na} チャネル遮断作用を有するメキシレチンが第 1 選択薬と考えられる。LQT1、LQT2 では β 遮断薬を投与していても、それぞれ 19%、41%に心事故が生じ、4%には突然死や心停止が生じると報告されている。

5. カテコラミン誘発性多形性心室頻拍

CPVT は QT 時間が正常で、器質性心疾患を伴わない若年者が、運動や精神的ストレスによる交感神経刺激で、2 方向性または多形性 VT を生じて失神または突然死をきたす病態をさす。現在までに常染色体優性遺伝形式の CPVT では、心筋に分布するリアノジン受容体である $RyR2$ の変異が、常染色体劣性遺伝形式の CPVT ではカルセクエストリン遺伝子(CASQ2)の変異が報告されている。変異保因者では非保因者に比べ、初回の失神年齢が低く、かつ保因者の男性は保因者の女性に比べ有意に失神出現率が高いことが報告されている。

6. Brugada 症候群

Brugada 症候群は SCN5A 遺伝子の変異が 15~25%で認められ、L 型 Ca チャネルをコードする CACNA1C と CACNB2 遺伝子変異による、QT 短縮を伴う Brugada 症候群も報告されている。

欧米の報告では予後に関して、意見が分かれる。Brugada らは有症候群の予後は悪く、VF/心蘇生群では 13.7%/年、失神群では 8.

8%/年の頻度で重篤な心事故を発症する。また無症候群も 3.7%/年の頻度で心事故を発症するが、中でも自然の Type1 型 ST 上昇を有する例の心事故発生率は 6.4%/年であるとしている。一方、Eckardt らは VF/心蘇生群、失神群、無症候群のいずれの予後も良好であったとしている。

循環器病委託研究では VF/心蘇生群の年間心事故発生率は 10.3%で、Brugada らの報告にほぼ合致したが、失神群は 0.6%、無症候群も 0.3%と有意に低値であった。また無症候群のうち、自然に Type1 型心電図が認められた例の年間心事故発生率も 0.7%で、Brugada らの報告より有意に低かった。また非 Type1 型の予後を検討したところ、Type 1 型とほぼ同様であった。

予後を予測するものとして、VF/心蘇生群で有意な指標は認められなかったが、無症候・失神群では 45 歳未満での突然死の家族歴が心事故の有意な予測因子となることが判明した。この年齢は 70 歳としても信頼しうる($P=0.03$)指標となりえた。しかしながら自然の Type1 心電図、EPS での VF 誘発、A F 合併、加算平均心電図陽性、男性等はいずれも単独では心事故の予測指標にならなかった。多変量解析では突然死の家族歴と自然の Type1 心電図の組み合わせが予後予測に最も有用と判定された。

D. 考察

以上より、現時点では各疾患の ICD 適応を下記のようにするのが望ましいと考えられる。

1. 虚血性心疾患の ICD 適応

日本循環器学会の非薬物治療ガイドライ

ンでは、クラス1の適応基準は1)VF、2)基礎心疾患に伴う持続性VTで失神を生じたり、血行動態の不安定な例、または薬剤無効例となっている。また失神を有する低心機能(LVEF<40%)の器質的心疾患に伴う非持続性VTのうち、EPSにより持続性VTまたはVFが誘発され、それらが抗不整脈薬で抑制されない例がクラス1となっている。これらの基準は低心機能の虚血性心疾患すべてにICD植込みを許容する現在のAHA/ACCガイドラインとは異なり、1998年のAHA/ACCのガイドラインに類似している。このため最近、日本においてもMADITIIの結果に準拠して欧米の基準で植込み適応を決定する動きが認められる。しかしながら欧米と疾病構造が異なる日本では、虚血性心疾患の発症率が少なく、かつ虚血性心疾患のほとんどにインターベンションが行われるため、ICDに有意な生命予後延長効果は認められないと推測されている。

2. 拡張型心筋症のICD適応

本邦における拡張型心筋症のICD適応は、1.持続性VTやVFをすでに有する例と、2.失神の既往があり、LVEF \leq 40%で、EPSにて持続性VTまたはVFが誘発され、有効薬剤がない場合がクラス1となっている。また2の所見のうち、失神がない場合はクラス2aで、薬効評価がなされていない場合をクラス2bとしているが、これらは本邦の実情に合致しており、妥当と考えられる。

3. 肥大型心筋症のICD適応

Elliotらは1)HCMによる突然死の家族歴または繰り返す失神の既往、2)30mm以上の左室壁肥厚、3)2回のホルター心電図での心拍

数が120/分を越え、3連発以上の非持続性VT、4)50才未満における運動負荷試験中の20mmHg以上の収縮期血圧低下、の危険因子のうち、2つの危険因子を有する例の6年生存率は82%、3つ以上の危険因子を有する例の6年生存率は36%であるとし、これらはICD植込みが推奨されると報告している。本邦における突然死の予知と予防のガイドラインでは、1.心停止、または持続性VT、またはVFのある例、2.頻回(5回/日以上)あるいは10連発以上の非持続性VT例をクラス1とし、上記の3)を除く危険因子の一つを有し、EPSで持続性VTまたはVFが誘発されて、薬効判定がなされていない例もクラス1としている。一方、これらの危険因子はあるが、持続性VTまたはVFが誘発されない例ではアミオダロン投与がクラス2aであり、ICD植込みはクラス2bの適応となっている。

4. LQTSのICD適応

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。

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) β 遮断薬無効のうち、2項目以上を満たす例としている。

5. CPVTのICD適応

CPVTでは β 遮断薬に加え、嚴重な運動制限が必要で、それらにも関わらず失神を繰り返したり、VFを生じた例では、二次予防目的でICD植込みが必要と思われる。また重症型になりやすいRyR2変異例の男性や、CASQ2変異例では、突然死の一次予防にICDの植込みを検討してもよいかもしれない。

6. Brugada症候群のICD適応

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循環器学会から発表された。それによるとICD適応のクラス1はVF/心蘇生例であるが、クラス2aは1)失神の既往、2)突然死の家族歴、3)EPSにおけるVF誘発、の3項目のうち2項目を満たすもの、クラス2bは1項目を満たすものとしている。

この他、欧米からもいくつかのガイドラインが報告されているが、これらすべての指針に共通する問題点は、Type1以外の心電図を有する症例への対応が欠落していることである。また予後予測におけるEPSの意義は、次第に低下しているように思われる。以上より、委託研究の結果から現時点ではType1、非Type1に関係なく、VF/心蘇生の既往がある例（症状からVF性失神であることが明らかな例を含む）と、失神例および無症候例のうち、自然のType1ST上

昇があり、かつ70歳未満での突然死の家族歴のある例にはICD植込みが必要だが、それ以外の例、たとえば無症候または失神例で突然死の家族歴がない場合、無症候でsaddleback型ST上昇だけが認められる場合など、はICD植込みを不要としてよいとも考えられる。

E. 結論

虚血性心疾患では1)VFの既往例、2)基礎心疾患に伴う持続性VTで失神を生じたり、血行動態の不安定な例、または薬剤無効の例を、また非持続性VTに関しては、失神を有する低心機能(LVEF<40%)の器質的心疾患に伴う非持続性VTのうち、EPSにより持続性VTまたはVFが誘発され、それらが抗不整脈薬で抑制されない例をクラス1とするのがよいと思われる。

拡張型心筋症では、1)持続性VTやVFをすでに有する例と、2)失神の既往があり、LVEF \leq 40%で、EPSにて持続性VTまたはVFが誘発され、有効薬剤がない例をクラス1とするのがよいと考えられる。

肥大型心筋症では1)心停止、または持続性VT、またはVFのある例、2)頻回(5回/日以上)あるいは10連発以上の非持続性VTと、①HCMによる突然死の家族歴または繰り返す失神の既往、②30mm以上の左室壁肥厚、③50才未満における運動負荷試験中の20mmHg以上の収縮期血圧低下の危険因子の一つを有し、EPSで持続性VTまたはVFが誘発されて、薬効判定がなされていない例をクラス1とするのが妥当と考えられる。

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。

Brugada 症候群では VF/心蘇生の既往のある例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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

各年度の分担研究報告書に記載の通り

H. 知的財産権の出願・登録状況

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 砂川 賢二（九州大学大学院 教授）

研究要旨：

本研究では、心不全や不整脈の病態を連続的にモニタしながら自律神経系に積極的に介入することによって致死性不整脈の発生を予防する治療法を開発を行う。これまでに、迷走神経刺激による不整脈抑制効果や心臓リモデリング抑制効果が明らかとなり、試作機には間歇的迷走神経刺激機能が搭載されている。しかしながら、このような突然の迷走神経刺激による効果の詳細な機序やこれらの刺激が心室の活動電位にどの様に影響するかについては明らかでない。また、臨床応用に際しては、より簡便な迷走神経刺激方法の開発が望まれる。本研究では、迷走神経刺激の抗炎症作用が循環系に及ぼす影響やリモデリングに及ぼす影響、さらに、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などの基礎的検討を行った。また、簡便な迷走神経刺激方法として経静脈的迷走神経刺激方法についても検討した。頸部迷走神経刺激による心筋梗塞急性期の血行動態の改善に、腹部迷走神経を介した抗炎症作用が関与している可能性を明らかにした。心筋梗塞発症直後からの迷走神経刺激が心臓リモデリングを抑制し4週後の心機能を改善することを明らかにした。迷走神経刺激が直接的に心筋の活動電位持続時間に及ぼす影響は僅かであり、本プロジェクトで開発中の機器による間歇的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。電極リードを用いて経静脈的に迷走神経刺激を刺激することが可能であった。

A. 研究目的

重症心不全は発達した現代医療をもってしてもなお予後の不良な疾患である。心臓移植や人工心臓はまだ多くの問題点があり、心不全患者の治療には、画期的な治療戦略が求められている。本研究の目的は、従来の植込み型除細動器（ICD）を超える突然死防止効果を持つ治療機器の開発に向けて、神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法を確立することである。

致死性不整脈の発生には、交感神経活動の異常亢進や交感神経活動と迷走神経活動の異

常バランスが関与していると考えられる。本プロジェクトでは、心不全や不整脈の病態を連続的にモニタしながら自律神経系に積極的に介入することによって致死性不整脈の発生を予防する方法を開発し、植込み型突然死防止装置に搭載することを予定している。本プロジェクト研究では、これまでに、ラットの急性虚血モデルにおいて迷走神経刺激が急性虚血時の致死性不整脈の発生を抑制すること、また、ラットの心筋梗塞慢性期心不全モデルにおいて迷走神経刺激が心臓リモデリングを抑制するとともに不整脈の発生を減少させ長

期予後を改善することを示してきた。しかしながら、その詳細な機序は不明である。本研究では、迷走神経の抗炎症作用が迷走神経刺激による心筋梗塞急性期の血行動態の改善及び生存率改善に関与するかどうかを検討した。また、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および心機能改善効果について検討した。さらに、現在開発中の試作機で行っている間歇的迷走神経刺激が心室の活動電位持続時間に及ぼす影響を検討した。

一方、現在開発中の試作機では、迷走神経刺激は頸部迷走神経の電気刺激によって行っている。しかしながら、頸部迷走神経刺激には頸部迷走神経への電極リードの装着が必要であり、植え込みには頸部への外科的処置が必要となるため、臨床応用には大きな困難がある。現在の植え込み型除細動器では前胸部への本体植え込みと鎖骨下静脈などの静脈からの経静脈的電極リード植え込みが行われているため、迷走神経刺激も経静脈的に行うことができ、臨床応用が容易になると考えられる。本研究では、電極リードによる経静脈的迷走神経刺激の可能性についても検討した。

B. 研究方法

B-1. 迷走神経刺激の抗炎症作用が心筋梗塞急性期の血行動態の改善に及ぼす影響の検討

最近、迷走神経刺激が肝臓でのサイトカインの合成・放出などを抑制し、抗炎症作用を示すことが報告されている。この抗炎症作用が迷走神経刺激による心筋梗塞急性期の血行動態の改善及び生存率改善に関与するかどうかを検討した。12週令の雄性 Spregue-Dawley ラットを用い、腹部迷走神経非切断+頸部迷走神経刺激群 (IVNS, n=20)、腹部迷走神経切断+頸部迷走神経刺激群 (DVNS, n=19)、迷走神経非刺激群 (SHAM, n=20) における急性心筋梗塞後の血行動態および生存率を検討した。

1%ハロセン吸入麻酔下に、右房圧、動脈血圧、左室圧、心拍出量を計測した。同時に体表心電図も記録した。左冠状動脈の基部から 2~3 mmの部位を結紮して、重症急性心筋梗塞を作成した。結紮 2分後から右迷走神経遠心路を 60 分間電気刺激した。迷走神経刺激の終了後、ラットを安楽死させ肝臓を摘出し、肝臓組織の TNF- α と IL-1 β を測定した。

B-2. 迷走神経刺激による心筋梗塞後の心臓リモデリング防止効果および心機能改善効果に関する検討

8週令の雄性 Spregue-Dawley ラットを用い、迷走神経刺激群 (VS, n=9) と迷走神経非刺激群 (SS, n=10) における心筋梗塞作成 4 週後の心機能を検討した。心筋梗塞作成 1 週間前に、右頸部迷走神経に刺激用のワイヤー電極を装着して、そのリード線を植え込み型遠隔パルス発生装置に接続した。また、心電図及び血圧テレメトリ装置を植え込んで心電図及び血圧を連続記録した。1%ハロセン吸入麻酔下に、左冠状動脈を結紮して、急性心筋梗塞を作成した。心筋梗塞作成後 1 時間後より VS 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。刺激パルスの発生は外部コンピュータによって制御し、毎分 10 秒間の電気刺激 (20 Hz、0.2 ms、0.10~0.13 mA) を行うようにした。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る心機能評価を行った。

B-3. 迷走神経のステップ刺激が活動電位持続時間に及ぼす影響の検討

10 匹の麻酔下ネコの迷走神経を両側の頸部で、交感神経を両側の星状神経節遠位部でそれぞれ切断し、両側の頸部迷走神経を 5V、5Hz で刺激した。この間、定常ペーシング (CL=350ms) 下で右室心内膜側より単相性活動電位 (MAP) を 5 分間記録した。得られた MAP の

波形から一心拍毎に 90%MAP 持続時間 (MAPD₉₀) を計測し、迷走神経刺激 (VNS) に対する MAPD₉₀ の過渡応答を調べた (図 B-1)。

また、両側の星状神経節を 5V, 3Hz で定常刺激を行いながら同様の計測を行った。さらに、両側の星状神経節を 5V, 3Hz で刺激した際の MAPD₉₀ の過渡応答が定常的な迷走神経刺激によってどの様にされるかを検討した。

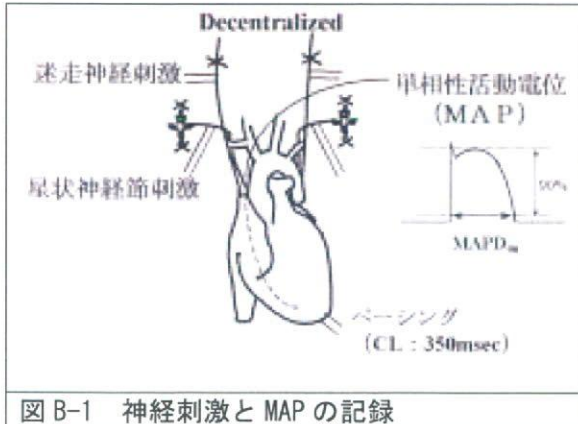


図 B-1 神経刺激と MAP の記録

B-4. 経静脈的迷走神経刺激法の検討

麻酔下雑種成犬 (n=23、体重: 18-28Kg) を用いた。大腿動脈から挿入したカテーテルによって動脈圧をモニターし、体表面心電図を記録した。心房ペーシング用カテーテルを左大腿静脈より挿入し、右心耳に留置した。経静脈的な迷走神経刺激には、長径 38mm の 64 極 (8 極/列×8 列、電極間距離 3mm) バスケットカテーテルを用いた (図 B-2 左)。右外頸静脈よりバスケットカテーテルを挿入し、電極列の最遠位-最近位電極間で刺激 (パルス幅 2ms, 32V, 10Hz) を行った。上大静脈内において、第 1 肋間から心房接合部の間で心拍数減少効果が最も大きい部位および刺激電極列を検索した (図 B-2 右)。

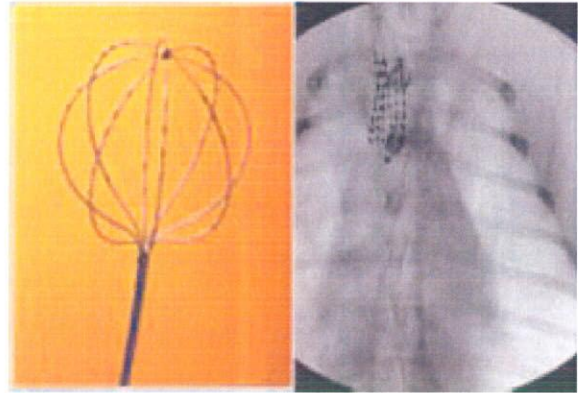


図 B-2 バスケットカテーテル (左) と上大静脈に留置されたカテーテル (右)

定常ペーシング (CL: 400msec) 下で右室心内膜側より単相性活動電位 (MAP) を記録し、90%活動電位持続時間 (MAPD₉₀) を計測した。ノルエピネフリン (NE) 非投与下および投与下 (0.25mg/kg/min) で、経静脈的迷走神経刺激が MAPD₉₀ に及ぼす影響を検討した。

さらに、経静脈的迷走神経刺激が心筋梗塞急性期の不整脈発生に及ぼす影響を検討した。コントロール群 (n=6)、経静脈的迷走神経刺激群 (IPS 群、n=6)、経静脈的迷走神経刺激+ペーシング群 (IPS+P 群、n=6) において、左冠動脈前下行枝を結紮し急性心筋梗塞を作成し、60 分間の心室性期外収縮 (PVC)、心室頻拍 (VT) および心室細動 (VF) の発生頻度を比較検討した。

(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、当該施設の動物委員会で承認された方法で行った。適切な麻酔剤を用い動物の苦痛の軽減に努め、実験計画を綿密に練ることにより不必要な動物実験を避けた。

C. 研究結果

C-1. 迷走神経刺激の抗炎症作用が心筋梗塞

急性期の血行動態の改善に及ぼす影響の検討

心筋梗塞作成後 1 時間まで観察した結果、SHAM 群は心筋梗塞作成後 30 分以内に全例死亡し、生存率は 0%であった。これに対して、心筋梗塞後に迷走神経刺激治療を行なったところ、IVNS 群での生存率は 90%、DVNS 群での生存率は 79%であった。迷走神経刺激治療は心筋梗塞後の生存率を劇的に改善した (図 C-1)。IVNS 群と DVNS 群の生存率の差は有意ではなく、腹部迷走神経を介した迷走神経刺激の生存率への影響は明らかでなかった。

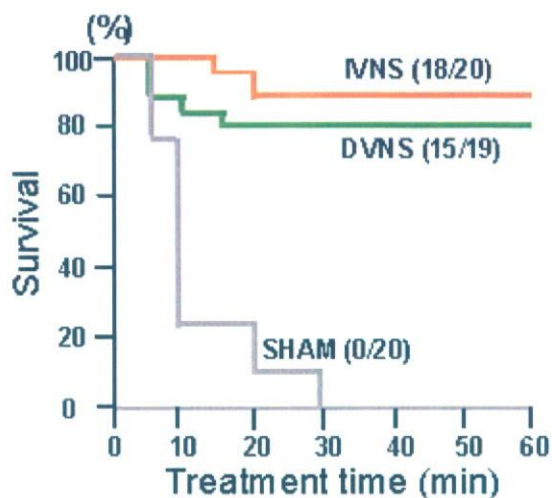


図 C-1 迷走神経刺激による急性心筋梗塞後生存率の改善

平均血圧は、IVNS 群では DVNS 群と比し有意に高値で推移した (IVNS 群: 88 ± 9 vs DVNS 群: 71 ± 10 mmHg, $p < 0.01$)。心拍出量 (体重当たり) は、IVNS 群と DVNS 群ともに、心筋梗塞作成前と比し心筋梗塞後 1 時間で有意に低下した (IVNS 群: 93 ± 13 (梗塞前) vs 114 ± 8 ml/min/kg (梗塞後)、 $p < 0.01$ 、DVNS 群: 77 ± 11 (梗塞前) vs 108 ± 6 ml/min/kg (梗塞後)、 $p < 0.001$)。心筋梗塞後 1 時間の心拍出量は、IVNS 群で有意に高かった (IVNS 群: 93 ± 13 vs DVNS 群: 77 ± 12 ml/min/kg, $p < 0.01$)。左室圧の一次微分最大値 (dp/dt_{max}) は IVNS 群で有意に大きかった (IVNS 群: 3122 ± 483 mmHg/sec vs DVNS 群: 2688 ± 226 mmHg/sec, $p < 0.05$)。

心筋梗塞作成 60 分後の肝臓組織内の TNF- α 濃度は IVNS 群では有意に低く (IVNS 群: 128 ± 8 ng/g vs DVNS 群: 138 ± 5 ng/g, $p < 0.05$)、IL-1 β 濃度も IVNS 群で有意に低かった (IVNS 群: 2174 ± 481 pg/g vs DVNS 群: 2739 ± 774 pg/g, $p < 0.05$)。迷走神経刺激は、腹部迷走神経を介して、肝臓組織内炎症性サイトカインの合成・放出を抑制していると考えられた。

C-2. 迷走神経刺激による心筋梗塞後の心臓リモデリング防止効果および心機能改善効果に関する検討

心臓超音波検査による、左室拡張末期内径 (LVDd)、左室内径短縮率 (%FS) の経時的変化を検討した。LVDd の増大は、VS 群 (3 日後: 8.2 ± 0.9 mm、2 週後: 8.9 ± 0.9 mm、4 週後: 9.8 ± 0.9 mm) に比して SS 群 (3 日後: 8.5 ± 0.7 mm、2 週後: 9.5 ± 0.8 mm、4 週後: 10.0 ± 0.7 mm) において有意に大きかった ($p < 0.05$)。%FS の低下は VS 群 (3 日後: $16.3 \pm 5.0\%$ 、2 週後: $13.4 \pm 3.0\%$ 、4 週後: $13.1 \pm 4.0\%$) に比して SS 群 (3 日後: $16.0 \pm 3.0\%$ 、2 週後: $15.0 \pm 3.0\%$ 、4 週後: $11.0 \pm 2.0\%$) において有意に大きかった ($p < 0.05$)。

左室拡張末期圧 (LVEDP) は VS 群に比し SS 群で有意に高かった (20 ± 4 mmHg vs 29 ± 12 mmHg, $p < 0.01$)。心係数 (CI) は VS 群に比し SS 群で有意に小さかった (170 ± 25 ml/min/kg vs 146 ± 27 ml/min/kg, $p < 0.05$)。左室収縮末期エラストランス (Ees) は VS 群に比し SS 群で有意に小さかった (345 ± 155 mmHg/ml vs 202 ± 96 mmHg/ml, $p < 0.05$)。左室拡張性の指標である左室圧一次微分最小値 (dp/dt_{min}) は VS 群に比し SS 群で有意に大きかった (-3933 ± 537 mmHg/s vs -3272 ± 640 mmHg/s, $p < 0.05$)。心重量は VS 群に比し SS 群で有意に大きかった (2.28 ± 0.11 g/kg vs 2.54 ± 0.32 g/kg, $p < 0.05$)。

C-3. 迷走神経のステップ刺激が活動電位持続時間に及ぼす影響の検討

迷走神経単独では MAPD₉₀ を変化させなかった (図 C-2)。

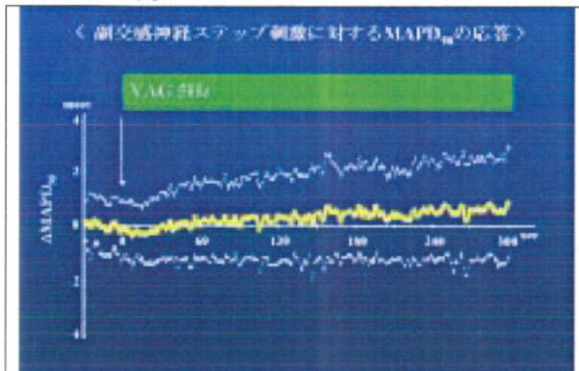


図 C-2 迷走神経ステップ刺激に対する MAPD₉₀ の過渡応答

交感神経の定常刺激下では、迷走神経刺激は MAPD₉₀ を徐々に延長させたが、その変化 ΔMAPD₉₀; (ΔMAPD₉₀ は神経を刺激しないコントロール時点からの MAPD₉₀ の変化量) は 1.8 ± 1.8ms と僅かであった。

両側の星状神経節刺激により MAPD₉₀ は一過性に延長し、7 ± 1.3 秒後にピークに達した (ΔMAPD₉₀ = 3.4 ± 2.6 ms) 後、徐々に短縮し定常に達した (ΔMAPD₉₀ = -7.4 ± 5.3 ms) (図 C-3)。

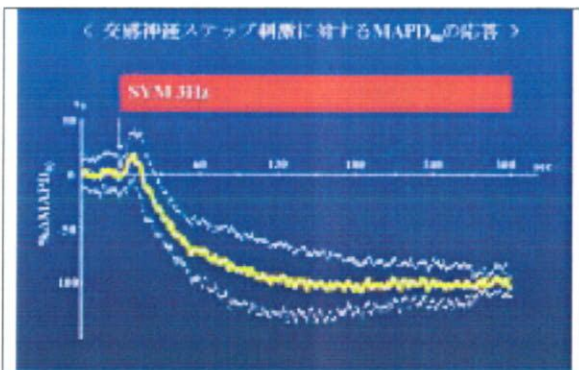


図 C-3 交感神経ステップ刺激に対する MAPD₉₀ の過渡応答

定常迷走神経刺激を行うことによって、初期延長は有意な変化を示さなかったが (3.4 ± 2.6ms vs 3.3 ± 2.0ms, n.s.)、定常短縮は減少した (-7.4 ± 5.3ms vs -4.2 ± 1.6ms, p < .05)。

C-4. 経静脈的迷走神経刺激法の検討

最適刺激部位は第 1 肋間から第 3 肋間に分布し、多くの例では第 2 肋間付近であった。経静脈的迷走神経刺激により、全例で心拍数は 20/min 以上低下した。最適刺激部位の決定は 30 分以内に可能であった。

経静脈的迷走神経刺激によって MAPD₉₀ は有意な変化を示さなかった。ノルエピネフリン投与下においても、経静脈的迷走神経刺激によって MAPD₉₀ は有意な変化を示さなかった。経静脈的迷走神経刺激が直接的に心筋の活動電位持続時間に及ぼす影響は少ないと考えられた。

冠動脈結紮後の PVC の発生頻度は、経静脈的迷走神経刺激により減少した (コントロール群: 9.1 ± 4.6 /min、IPS 群: 0.2 ± 0.4 /min、p < 0.05)。心房ペーシングにより心拍数を固定した群では、経静脈的迷走神経刺激による PVC 抑制効果が消失した (IPS+P 群: 10.6 ± 4.2 /min)。VT は経静脈的迷走神経刺激により完全に抑制された (コントロール群: 1.5 ± 1.8 /min、IPS 群: 0 ± 0 /min、p < 0.05)。心房ペーシングにより心拍数を固定した群では、経静脈的迷走神経刺激による VT 抑制効果も消失した (IPS+P 群: 1.7 ± 1.2 /min) (図 C-4)。

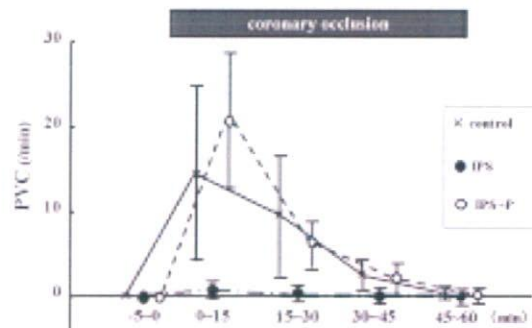


図 C-4 心筋梗塞作成後の心室性期外収縮発生頻度の時間経過

経静脈的迷走神経刺激によって、冠動脈結紮後の VF の発生頻度は抑制された (コントロール群: 33%、IPS 群: 0%)。心房ペーシングにより心拍数を固定した群では、経静脈

的迷走神経刺激によるV F抑制効果が消失した (IPS+P 群 : 33%)。

D. 考察

頸部迷走神経刺激による心筋梗塞急性期の血行動態の改善に、腹部迷走神経の活性化が関与していることが推測された。しかしながら、頸部迷走神経刺激による心筋梗塞急性期生存率の改善は、主として心臓迷走神経を介した直接効果によるものであり、腹部迷走神経を介した影響は少ないことが示唆された。近年、迷走神経系が肝臓など末梢網内系のサイトカインの合成・放出などを調節するという報告がなされている。本研究の検討でも、心筋梗塞急性期における肝臓での炎症性サイトカインの放出が迷走神経刺激によって抑制されることが明らかとなった。これらの炎症性サイトカインは循環障害をもたらすことが知られており、これらのサイトカインの放出を抑制する抗炎症作用が迷走神経刺激による血行動態の改善に関与している可能性がある。また、この抗炎症作用は慢性心不全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も関与している可能性があり、今後の検討が必要である。

心筋梗塞発生直後からの頸部迷走神経刺激が、4週間後の心機能を改善することが明らかになった。心筋梗塞慢性期における迷走神経刺激では生命予後は改善するが、心機能に対する有意な改善効果は認められなかった。このことから、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。

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

電位持続時間は徐々に変化し、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は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。

経静脈的迷走神経刺激の最適刺激部位の検索に必要な時間は30分以内であり、臨床での植え込み手術に許容できる時間であった。迷走神経刺激によって急性虚血時の致死性不整脈が抑制されることは実験的には古くから報告されている。しかしながら、臨床的な迷走神経刺激法が確立されていないため、未だ実用化されるには至っていない。本研究では、臨床的に実現が容易な経静脈的迷走神経刺激によっても、急性虚血時の致死性不整脈が抑制されることを示した。経静脈的迷走神経刺激が心室筋の活動電位持続時間にほとんど影響を与えなかったこと、心拍数を固定することによって経静脈的迷走神経刺激による不整脈抑制効果が消失することから、経静脈的迷走神経刺激の抗不整脈効果は、主に心拍数の抑制を介した効果であると推測された。

E. 結論

①頸部迷走神経刺激による心筋梗塞急性期の血行動態の改善に、腹部迷走神経を介した抗炎症作用が関与している可能性を明らかにした。一方、頸部迷走神経刺激による心筋梗塞急性期生存率の改善は主に心臓迷走神経を介した直接効果によると考えられた。

②心筋梗塞発症直後からの迷走神経刺激が心臓リモデリングを抑制し4週後の心機能を改善することを明らかにした。

③迷走神経刺激が直接的に心筋の活動電位持続時間に及ぼす影響は僅かであり、本プロジェクトで開発中の機器による間歇的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。

④電極リードを用いて経静脈的に迷走神経刺激を刺激することが可能であった。経静脈的迷走神経刺激は、心拍数の抑制によって、心筋梗塞急性期の致死的不整脈の発生を抑制した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

各年度の分担研究報告書に記載したとおり

H. 知的所有権の取得状況

各年度の分担研究報告書に記載したとおり