

C. 研究結果

C-1. 心室スパイラル・リエントリーのダイナミクスと活動電位波形の解析

心尖部から基本刺激 (S1) を与え、その受攻期に左右両心室を挟むように設置したパドル電極から S1 興奮伝播と直交する方向の単相性電場刺激 (S2, 20 V, 10ms) を加えて (cross-field stimulation)、心室スパイラル・リエントリーによる VT を誘発した。

誘発した合計 282VT のうち 153VT (54%) で左心室前面の観察領域にスパイラル・リエントリーがみられた。典型例の心室スパイラル・リエントリーの興奮等時線図 (isochrone map) と活動電位波形を図 6 に示す。この例では、スパイラル興奮波は機能的ブロックラインの周囲を時計方向に旋回しており、ブロックラインの位置や旋回周期は 30 s 以上にわたり安定していた。活動電位波形を詳細に観察すると、ブロックライン上では振幅の小さな二峰性の電位 (double potential) がみられ、この機能的ブロックが電気緊張効果によって形成されていることがわかる (Alessie らが提唱した” leading circle” の inactive core と同様な機序)。一方、機能的ブロックラインの両端で興奮波が向きを変える部分では、活動電位の立ち上がりが遅延し、局所的な伝導遅延がみられた。このような興奮波が向きを変える部分では、興奮前面が湾曲しており、この湾曲に伴う局所電流 (local current) の source と sink の不均衡 (source/sink mismatch) が興奮伝導効率や伝導速度の低下をもたらし、局所的な伝導遅延が生じるをと考えられる。Na チャネル遮断薬を添加して心筋興奮性を低下させた実験では、電気緊張効果によるブロックラインの両端の興奮波が向きを変える部分で著しい局所伝導遅延が生じて、心筋線維走行に沿う方向にブロックラインが形成される現象が観察された。

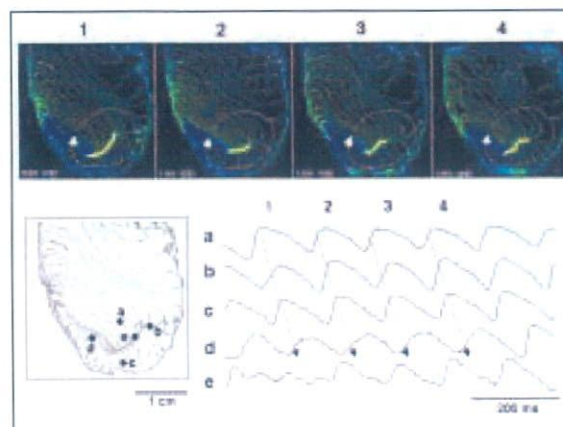


図 6. 心室スパイラル・リエントリーの興奮前面 isochrone map と活動電位波形

以上の実験結果から、心室スパイラル・リエントリーのダイナミクスは、①興奮前面の湾曲の効果 (curvature effect)、②興奮前面と再分極終末部との電気緊張効果 (electrotonic effect) および③心筋伝導特性の異方性 (anisotropy) の 3 つ要素により規定されていることが明らかになった。これらの要素を修飾することによって、スパイラル・リエントリーのダイナミクスを制御し、その停止を促すことができる可能性が考えられる。

C-2. K チャネル遮断による心室スパイラル・リエントリーの制御

心室筋の遅延整流 K 電流 (I_K) を抑制すると、活動電位持続時間 (APD) が延長する。コンピュータ・シミュレーションでは、 I_K 遮断による心室筋再分極遅延はスパイラル・リエントリーの旋回を不安定にすることが示唆されている。また、 I_K の活性化の速い成分 (I_{Kr}) を選択的に遮断する nifekalant は治療抵抗性の VF を停止させ、心肺蘇生時の救命効果を高めることが知られている。そこで本研究では、nifekalant による心室スパイラル・リエントリーの制御について、ウサギ摘出灌流心臓の心室筋二次元標本の活動電位光学マッピングに

より検討した。

Nifekalant (0.1 μ M) を灌流液に添加すると、心室筋興奮伝導速度は変化しなかったが、心室筋 APD がほぼ均一に延長 (BCL 400 ms で平均 1.6% 延長) した。この APD 延長に伴って APD 回復特性も変化し、APD 回復曲線の傾き (Δ APD/ Δ DI) の最大値は、薬物添加前の 0.48 から 0.70 まで増加した。この効果は興奮波ダイナミクスの動的不安定性を増すように作用する。

Nifekalant (0.1 μ M) 作用下で誘発した心室スパイラル・リエントリーの例を図 7 に示す。この例では、VT は誘発から約 3 s で停止した。VT 中のスパイラル興奮波は長い複雑な形状の機能的ブロックラインの周りを巡回しており、その巡回経路は一拍ごとに大きく変化している。巡回中の活動電位シグナルでは、不規則に発生する局所ブロックを反映して、活動電位波形が一拍ごとに大幅に変動する様子がみられる。このような不安定な巡回を示すスパイラル・リエントリーは早期に停止することが多かった。

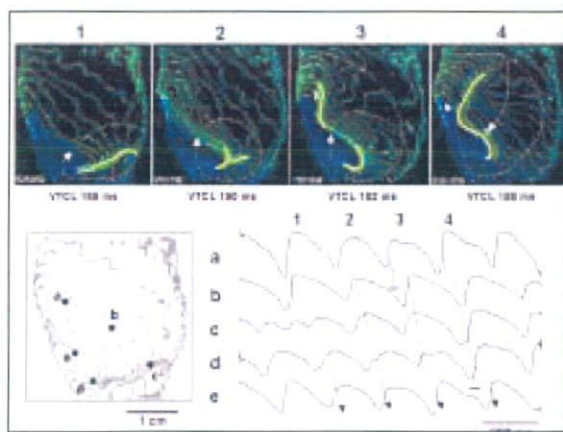


図 7. Nifekalant 作用下の心室スパイラル・リエントリーと活動電位波形

薬物添加前の control では、誘発した 93 例の VT 中 19 例 (20.4%) が 30 s 以上持続した。一方、nifekalant 作用下では、54 例の VT 中

30 s 以上持続したものは 2 例 (3.7%) に過ぎず、52 例の非持続性 VT のうち 44 例 (81.5%) では誘発から 5 s 以内に VT が停止した。

Nifekalant によるスパイラルダイナミクスの変化をより詳細に解析するため、興奮前面と再分極終末部との相互作用 (wavefront-tail interaction) について解析した。Control におけるスパイラル・リエントリーでは、興奮前面と再分極終末部と相互作用することはごくまれであった。一方、nifekalant 作用下のスパイラル・リエントリーでは、巡回中心から離れた部位で興奮前面と再分極終末部との相互作用がしばしば生じて、スパイラル興奮波が分裂したり (図 8A)、スパイラル興奮波の巡回中心の位置がいきなり大きく移動する (図 8B) 現象が頻繁に観察された。活動電位位相図 (phase map) では、前者は位相特異点 (PS) の新たな形成として、後者は PS の突然のジャンプとして表わされる。観察領域における PS 数は nifekalant 添加により有意に増加した (図 8C, D)。これらの所見は、nifekalant が心室スパイラル・リエントリーの巡回を不安定にし、その分裂を促すとともに、巡回中心が一箇所に留まることを妨げる (unpinning) ことを示している。

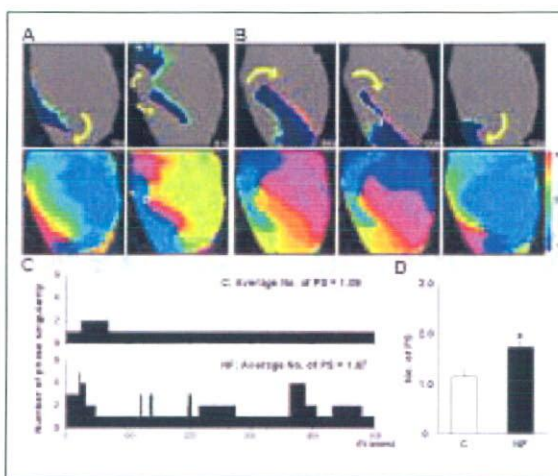


図 8. Nifekalant 作用下の心室スパイラル・リエントリーにおける興奮前面と再分極終末部との相互作用

スパイラル・リエントリーが停止する様式を解析すると、control では、逆方向に回転するスパイラル興奮波どうしが衝突して消滅するパターン（図 9A）が大部分（90%）であった。一方、nifekalant 作用下では、スパイラル興奮波の旋回中心が大きくさまよい運動（meandering）を示し、弁輪部の解剖学的非興奮障壁に衝突して消滅するパターン（図 9B）や、スパイラル興奮波の旋回中心がそれ自身の不応期領域で完全に囲まれて消滅するパターンが多かった。このようなスパイラル・リエントリーの停止には、旋回中心の unpinning が重要な役割果たしていると考えられる。

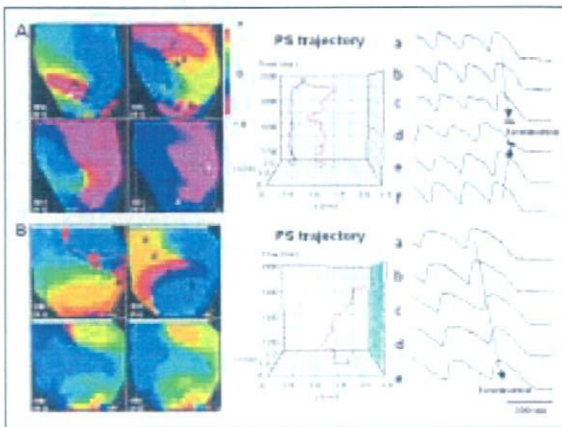


図 9. 心室スパイラル・リエントリーの停止パターン
A, control; B, nifekalant 作用下

以上の結果から、心筋 I_{Kr} 遮断による活動電位再分極遅延は、①心室スパイラル・リエントリーの機能的ブロックラインを延長して、旋回経路を一拍ごとに大きく変化させるとともに、②興奮前面と再分極終末部との相互作用によるスパイラル興奮波の分裂と移動を生じやすくする。その結果、③スパイラル興奮波の旋回中心が非興奮障壁に衝突したり、不応期領域に取り囲まれて、リエントリーが停止しやすくなることが明らかになった。

C-3. 心筋局所冷却による心室スパイラル・リエントリーの制御

Allessie らは以前に、ウサギ摘出心臓の一部に軽度の冷却を加えた状態で機能的リエントリーによる VT を誘発すると、リエントリーの旋回経路が一拍ごとに変化し、早期に VT が停止することを報告している。本研究では心臓局所冷却による心室スパイラル・リエントリー制御の可能性について活動電位光学マッピングにより検討した。

ウサギ Langendorff 灌流心臓の心室筋二次元標本の心外膜面に、冷水灌流式心筋冷却プローブを密着させ、直径 1 cm の円形の領域に局所的冷却を加えた。赤外線サーモグラフィによる計測では、プローブに冷水を灌流すると、プローブを密着させた領域の心筋温度が、36-37°C から 31-32°C まで低下することが確認された（図 10）。この冷却領域では APD が平均 39% 延長した。

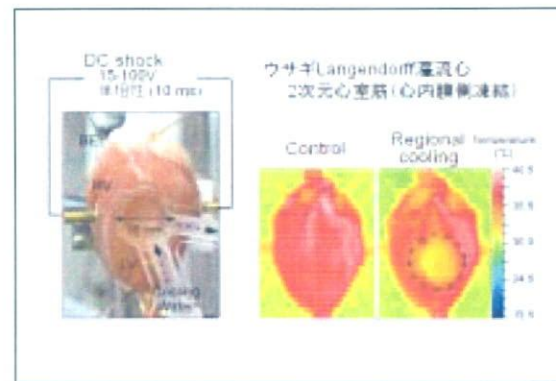


図 10. 心筋局所冷却。

直交電場刺激で誘発した心室スパイラル・リエントリーに対して心室局所冷却を加えて、スパイラル興奮波ダイナミクスの変化を観察した（図 11）。冷却を加える前の control におけるスパイラル興奮波の旋回中心は小さな meandering を示したが、その位置は心室の一箇所に定在していた（図 11 左）。このスパイラル・リエントリーが持続している間に心筋

局所冷却（図 11 右の白破線で示す円形領域）を加えると、スパイラル興奮波の旋回中心が冷却領域の辺縁に沿って大きく不規則に移動するようになり、その後、旋回中心が冷却領域から離れて弁輪部の非興奮障壁と衝突してリエントリーが停止した。

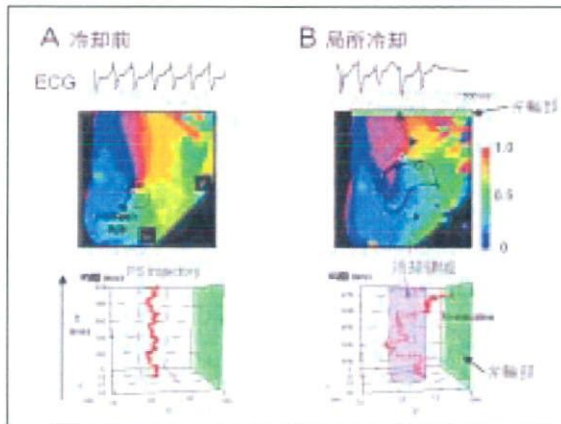


図 11. 心筋局所冷却によるスパイラル興奮波ダイナミクスの変化と VT の停止

心筋局所冷却を持続性 VT に加えた実験では、誘発から 120 s 以上持続する持続性 VT 18 例中 14 例（78%）で、30 s 間の局所冷却中に VT が停止した（図 12）。一方、局所冷却を加えない control では、持続性 VT 18 例のうち 30 s 間の観察期間中に自然停止したものは 2 例（11%）に過ぎなかった。

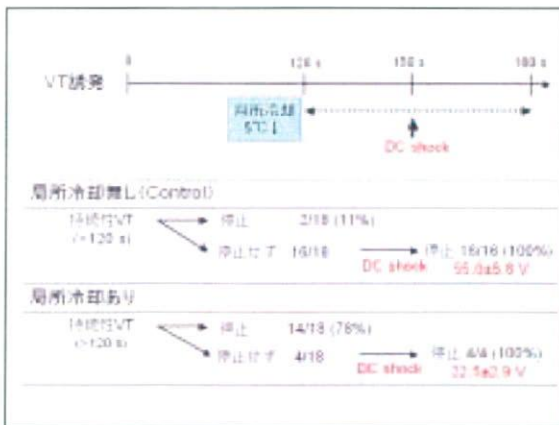


図 12. 心筋局所冷却および局所冷却と DC shock の組み合わせによる持続性 VT の停止

局所冷却のみで停止しなかった持続性 VT に対して、心筋局所冷却を継続したまま様々な電圧（15-100 V）の DC shock を与えて VT の停止を試みた（図 12）。局所冷却下では持続性 VT を停止させる DC shock 電圧は平均 22.5 ± 2.9 V であった。局所冷却を加えない control では、持続性 VT の停止に必要な DC shock 電圧は平均 55.0 ± 5.8 V であった。

心筋局所冷却が持続性 VT を停止させる DC shock 電圧を低下させる機序を、スパイラル・リエントリー変化の面から検討した。DC shock を与えた時のスパイラル・リエントリー動態の変化は以下の 5 種類のパターンに分類された

- ① スパイラル・リエントリーのダイナミクスに変化なし
- ② DC shock によって形成された位相特異点 (PS) どうしの相互作用によりスパイラル興奮波の定在化が妨げられて (unpinning) リエントリーが停止（図 13）
- ③ スパイラル興奮波が一旦 unpinning された後再び定在化して (re-pinning) リエントリーが持続
- ④ Multiple wavelet に移行
- ⑤ Phase resetting によりリエントリーが直ちに停止（図 14）。

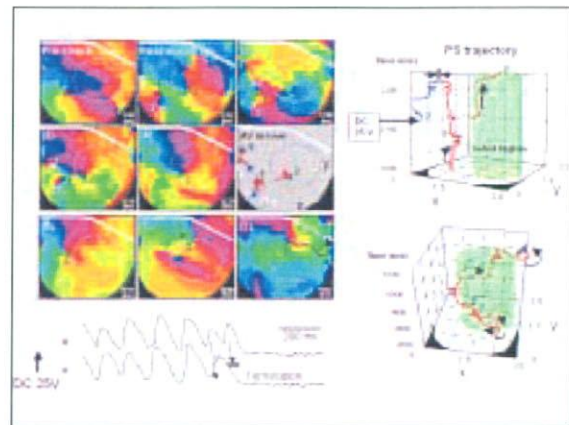


図 13. スパイラル興奮波の unpinning によるリエントリーの停止

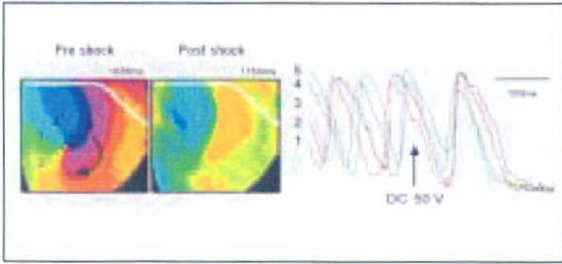


図 14. Phase resetting によるリエントリーの停止

冷却を加えない control の 12 例と局所冷却を加えた心臓 9 例から得られた DC shock に伴うスパイラル・リエントリー動態の変化パターンを比較した (図 15)。Control では低電圧の DC shock を与えた場合、re-pinning によるリエントリー持続 (パターン③) や、multiple wavelet への移行 (パターン④) が多かった。50 V 以上の高電圧 DC shock を加えると phase resetting によりリエントリーが停止した (パターン⑤)。心臓局所冷却下では、比較的低電圧の DC shock を与えた場合にも unpinning によるリエントリーの停止 (パターン②) が多く認められた。

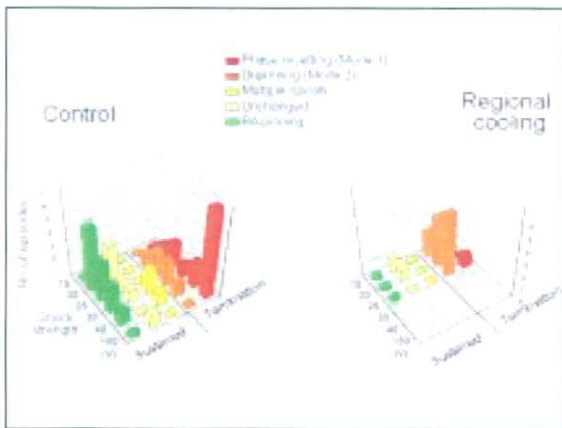


図 15. DC shock によるスパイラル・リエントリーの変化: control と心筋局所冷却との比較

以上の結果から、①心室の一部に可逆的冷却を加えるとスパイラル・リエントリーの定在化が妨げられ (unpinning)、VT が高率に停止する、②持続性 VT のスパイラル・リエントリーを停止させる DC shock 電圧は心筋局所冷

却を加えると有意に低下する、③局所冷却下のリエントリー停止様式としては、phase resetting よりもスパイラル興奮波の unpinning が多いことが明らかになった。

C-4. 心臓全体冷却による心室スパイラル・リエントリーの制御

VF による心停止患者の蘇生では、適度の低体温を加えると良好な結果が得られることが示されている。また最近、VF の電氣的除細動効率が適度の低体温 (33°C) の条件下では正常体温 (37°C) よりも高まることが動物実験で報告された。我々は心臓全体の冷却が心室スパイラル・リエントリーのダイナミクスに及ぼす作用を、ウサギ灌流心室筋二次元標本の活動電位光学マッピングにより解析し、適度の冷却がリエントリーの停止を促す可能性について検討した。

心臓の温度と 37°C から 33°C、30°C に低下させると心室筋 APD が延長するとともに、興奮伝導速度が低下した。冷却下では APD と伝導速度の回復特性にも大きな変化がみられた。

バースト刺激を加えて VT/VF を誘発した。VT/VF の誘発率は冷却により温度依存性に増加したが、33°C における VT/VF は早期に自然停止することが多かった (図 16)。

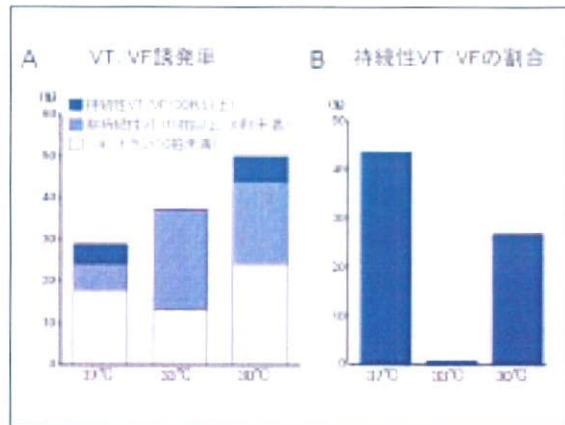


図 16. 心臓全体冷却による VF/VT 誘発率と持続時間の変化

37°C の VT/VF では、単一のスパイラル・リ

エントリーが認められ、安定した旋回が持続した。33°Cおよび30°Cでは、複数のスパイラルが大きくさまよい運動しながら旋回し、興奮波の分裂と消滅が繰り返す様子が観察された(図17)。

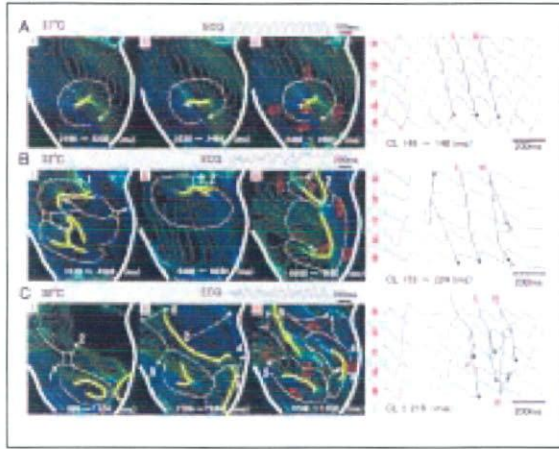


図17. 心臓全体冷却によるスパイラル・リエントリーの変化

位相マップ解析では、33°Cのスパイラルは旋回中心が大きく移動して弁輪部の非興奮障壁と衝突したり、旋回中心どうしが衝突してリエントリーが停止することがしばしば観察された(図18)。30°Cでは、旋回中心の数が増加するとともに、衝突による旋回中心の消滅が起こりにくいことが示された(図19)。

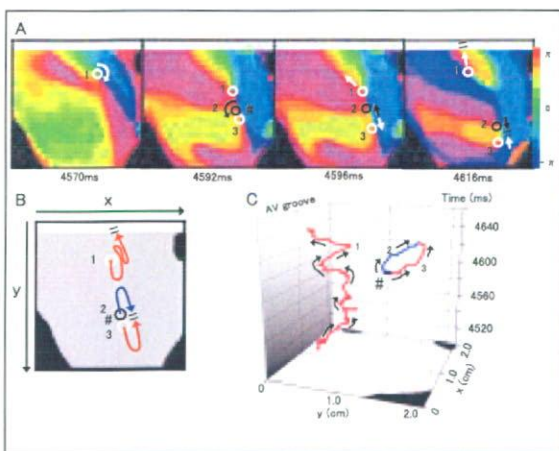


図18. 33°Cで誘発したスパイラル・リエントリー

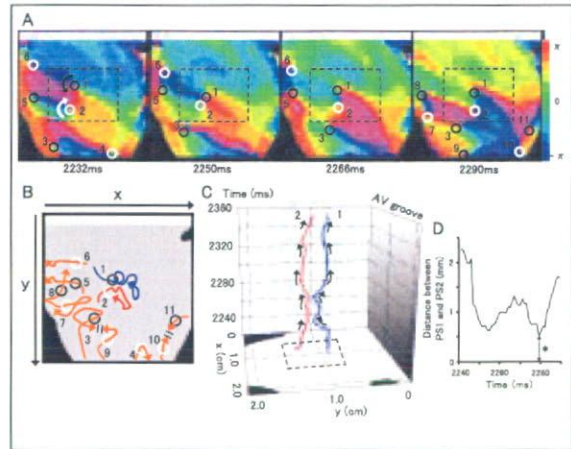


図19. 30°Cで誘発したスパイラル・リエントリー

以上の結果から、心臓全体の適度の冷却(33°C)は心室スパイラル・リエントリーの旋回を不安定にし、unpinningによるリエントリー停止を促すことが明らかになった。

D. 考察

本研究では、高速ビデオカメラによる高分解能心筋活動電位光学マッピングシステムを用いて、ウサギ摘出灌流心臓の心室筋二次元標本における興奮波伝播ダイナミクスを解析し、薬物による心筋イオンチャネル遮断や心筋の冷却が心室スパイラル・リエントリーに及ぼす作用について検討した。その結果、心室筋 I_{Kr} チャネルを遮断したり、心室筋の一部あるいは心臓全体に適度な可逆的冷却を加えると、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) 大きなさまよい運動(meandering)を生じ、スパイラル興奮波の旋回中心が解剖学的非興奮障壁と衝突することによってリエントリーが早期に停止することが明らかになった。

心臓におけるスパイラル・リエントリーは心臓の組織構築や心筋の電気生理学特性により、様々なダイナミクスをとることが知られている(図20)。心臓のスパイラル興奮波が解

剖学的不連続構造（心筋層の血管や結合組織、梗塞巣など）や機能的不均一性（イオンチャネル分布や、虚血、伸展刺激による電気生理学的特性の不均一性）により心臓内の特定の領域に定在化し（pinning あるいは anchoring）、安定した旋回運動が持続すると、持続性 VT や” mother rotor” タイプの VF を生じる。一方、活動電位回復特性などに基づく興奮波の動的不安定性や組織構築の不均一性などによって興奮波の分裂が生じ、スパイラル興奮波の生成と消滅が繰り返される状態が multiple wavelet タイプの VF である。

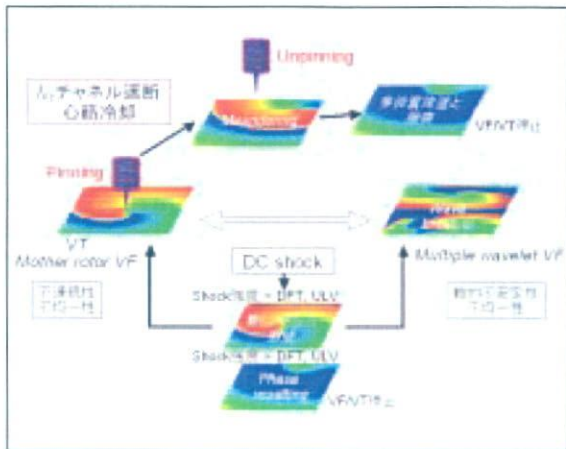


図 20. K チャネル遮断・心筋冷却と DC shock による心室スパイラル・リエントリーの停止機序

心臓に比較的強い DC shock (upper limit of vulnerability, ULV あるいは defibrillation threshold, DFT 以上の強度の DC shock) を与えると、心室興奮波の phase resetting が生じてスパイラル・リエントリーが直ちに停止する(図 15 および図 20)。一方、 I_{Kr} チャネル遮断による心筋活動電位再分極遅延や、心臓の一部あるいは全体冷却は、強い DC shock を与えた場合とは異なり、心室スパイラル・リエントリーの定在化を妨げる (unpinning) ことによって、その停止を促すことが本研究により示された。更に、心筋局所冷却と DC shock を組み合わせて実験では、

phase resetting を生じない弱い DC shock を与えた場合においても、新たに形成された位相特異点 (PS) が大きく移動してスパイラル興奮波の旋回中心と相互作用を起し、それを unpinning させることによって、リエントリーが停止することが多かった。以上の結果から、心筋冷却や特定のイオンチャネルを遮断することなどによって心室スパイラル・リエントリーの unpinning を促し、高電圧・高エネルギー DC shock を心臓に加えることなく、VF/VT を停止させうる可能性が示唆された。

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

研究協力者

名古屋大学 環境医学研究所

神谷香一郎、本莊晴朗、山崎正俊、
中川晴道、原田将英、石黒有子、奥野友介、
網野真理、山本充

東京大学大学院 工学系研究科、新領域創成科学研究科

佐久間一郎、荒船龍彦、山口喬弘、
高田祐平、梨本紫保

滋賀医科大学呼吸循環器内科

芦原貴司、堀江稔

国立循環器病センター研究所

中沢一雄

植込み型突然死防止装置の開発
致死性不整脈早期検出アルゴリズムの開発

分担研究者 吉澤 誠（東北大学 情報シナジー機構 教授）

研究要旨：

従来の ICD は、致死性不整脈の検出を主として心電図情報に基づいて行っているため、検出精度が十分でなく検出に要する時間も長い。本研究では、致死性不整脈をできるだけ早く正確に検出できる新しいアルゴリズムの開発を行った。初年度では、従来の ICD にはない心室容積信号計測を前提として、システム同定の手法を使った定常ゲイン同定法を提案した。2 年目では、定常ゲイン同定法が持つ時变的パラメータ推定の速応性が悪いという欠点を改善した。しかし、心室細動（VF）と心室頻拍（VT）の判別精度に限界があった。そこで、学習機能のある自己組織化マップ（SOM）法を新たに導入することにより、VF と VT の判別を試みた。3 年目では、SOM 法の判別精度をさらに向上させるとともに、検出アルゴリズムのシングルチップ・マイコンへの実装化に成功した。4 年目では、左右心室内心電図の 2 次元統計量の導入により、洞調律（SR）／心房頻拍（AT）、VT、VF の 3 種類を高い精度で鑑別できることを確かめた。最終年度では、小型加速度センサを用いれば統計量を用いなくてもより簡単に鑑別が可能であることを示した。

A. 研究目的

従来の植込み型除細動器（ICD）は、心室細動（VF）や心室頻拍（VT）などの致死性不整脈の検出を、主として心電図の間隔情報に基づいて行っている[1, 2]。しかし、従来の方法ではこれらを早く正確に区別することが困難である。また、植込み対象患者に応じて検出用パラメータの設定値を変える必要もある。

本研究では、本プロジェクトで開発する「超 ICD」のために、従来の ICD を凌駕する機能として、致死性不整脈をより早くより正確に検出するための新しいアルゴリズムを、いくつかのアプローチによって開発した。

まず始めに、従来の ICD では利用されていない心室容積信号に基づく方法として、システム同定[3]の手法を使った定常ゲイン同定法

を提案した。

また、学習機能のある自己組織化マップ（SOM）[4]を使う方法を試みるとともに、アルゴリズムのマイコンへの実装化を行った。

さらに、上室性不整脈と心室性不整脈の鑑別精度を高めるために、左右両心電極を想定した 2 次元統計量に基づく方法を開発した。

そして最後に、計測時の電力消費が大きい心室容積信号を用いずに、電力消費の少ない小型の加速度センサを用いることによって心臓の動きを計測し、これに基づいて致死性不整脈の鑑別を行う方法を提案した。

B. 研究方法

B-1. 定常ゲイン同定法

超 ICD では、コンダクタンス・カテーテル

の原理を利用することにより心室容積信号が得られるという想定の下に、定常ゲイン同定法を提案した。本方法では、心電図信号を入力とし、心室容積信号を出力とするシステムを時系列モデルで表す。このモデルをリアルタイムに同定し[3]、そのパラメータから入力から出力までの定常ゲイン K を求める。 K が拍動の強さに対応するとみなし、この値が小さいときは VF または VT であると判断する。

B-2. 自己組織化マップ(SOM)による方法

B-2-1. SOM の学習アルゴリズム

定常ゲイン同定法によって洞調律 (SR) と VF/VT が区別できても、この方法では VF と VT を区別することは困難である。そこで、入力ベクトルの自動分類を行うことが可能な SOM(self organizing map)[4]を導入した。

SOM による学習が進行すると、互いに似た特徴をもつ入力ベクトルは互いに近い重みベクトルを持つ距離的に近いニューロンに投射され、互いに異なる特徴をもつ入力ベクトルは互いに異なる重みベクトルを持つ距離的に遠いニューロンに投射されるようになる。その結果、ニューロンの空間的配置が入力ベクトルの分類結果に対応することになる。

B-2-2. SOM への入力ベクトル

イヌの右心室内に留置した心電電極とコンダクタンス・カテーテルでそれぞれ計測した心電図(ECG)信号と容積信号を、帯域通過フィルタ (0.5~40Hz) と低域通過フィルタ (~40Hz) に通した。ECG は平均 0・分散 1 に規格化した。また、容積信号は最大値 1・最小値 0 に規格化した。1 拍毎に、次の 6 つ変量を SOM への入力ベクトルの要素とした。

- 1) RR 間隔
- 2) RR 間隔の 5 拍分の分散
- 3) RS 間隔
- 4) S 波値
- 5) 右心室容積信号 (RVV) の最小値
- 6) 一回拍出量 (RVV の最大値と最小値の差)

マップサイズ (ニューロン数) は 48 個 (12×4) とした。

B-2-3. SOM 上のニューロンのラベリングと領域クラスタリング

学習後の SOM を用いてデータの分類を行うために、SOM の各ニューロンに対するラベル付けを行う。心電図信号と右心室容積信号を SOM に入力し、投射されたニューロンとラベル付けを参照することで種類を判定する。

B-2-4. シングルチップ・マイコンへの実装と個体差・時変性・電極配置の影響の排除

ECG は電極の位置で波形が異なったり、R 波の極性が反転することがある (VF 発症時等)。また、容積信号の場合、VF/VT 発症時の容積の変化は個体により大きく異なるばかりでなく、心臓の衰弱により正常時でも心室が肥大する。

そこでここでは、計算を簡略化するとともに、個体差・時変性・電極配置の影響をできるだけ排除するため、次に示すように、ECG 信号については振幅情報ではなく間隔情報のみを使うことにした。

- 1) 現在拍の RR 間隔
- 2) 1 拍前の RR 間隔
- 3) 2 拍前の RR 間隔
- 4) RVV の最小値
- 5) 一回拍出量

領域判定を行う際、境界に隣接しないニューロンは判定に寄与しないので、実際の判定には異なるラベルの領域が隣接するニューロンのみを使う。

B-2-5. シングルチップ・マイコンへの実装と動物実験

本研究では、マイコン SH-2 (日立製作所製 SH7045F) を搭載したマイコンボード上に SOM の判定アルゴリズムを実装した。実験では 3 頭のイヌを用いた。

B-3. 2次元統計量に基づく方法

B-3-1. 2次元統計量を用いる理由

本研究では、同時刻の右心室内および左心室内（冠状動脈洞）心電図に基づき、2つの心電図信号の独立性および不規則性に着目し、ピーク検出精度にはあまり依存しないVT/VFの検出手法を図1のように提案した。

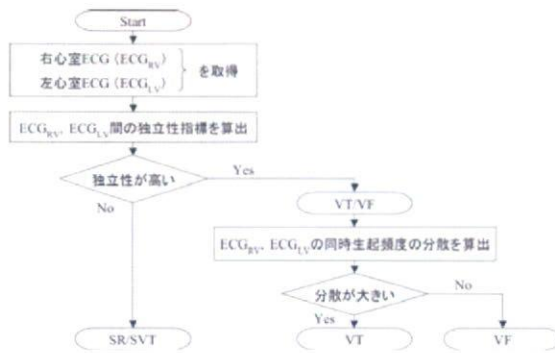


図1 本研究で提案する不整脈の分類基準

はじめに、左右室心電図の独立性を基準として、SRおよびATとVF/VTの鑑別を行う。一般に、SRでは心臓の興奮伝達は正常に行われるため、両心室はほぼ同時に興奮する。またATは心房内の異所的興奮であるが、房室間の興奮伝達があるため両室で同時興奮する。

一方、VT/VFは心室内の異所的な興奮により生起するため、両心室の興奮が同期しない。したがって両心室心電図の生起確率は、SRおよびATでは互いに従属し、VT/VFでは心電図波形の独立性が高くなる。これによりSR/ATとVT/VFの鑑別が可能となる。

次に、両心室心電図の不規則性を基準として、VTとVFの分類を行う。VTではR-R間隔が比較的一定であるため、両心室心電図の同時生起度数は主に基線部分に集中し、周辺部はほぼ0となる。一方VFでは正弦波状の波形が振幅・位相ともにランダムに出現するため、同時生起度数は基線部分を中心としてなだらかに分布する。したがって、同時生起度数の分散はVT時には大きく、VF時には小

さくなるため、両者の分類が可能となる。

B-3-2. 独立性に関する評価指標

本研究では独立性に関する評価指標として、相互情報量(MI)[5]および χ^2 統計量(T)[6]を用いる。また、比較対象として相関係数(PCC)[6]を用いる。MIとTを計算するのに必要な左右心室の2つ心電図信号の同時度数分布 k_{ij} , $k_{i\cdot}$, $k_{\cdot j}$ を、図2のように算出する。

$k_{i\cdot}$, $k_{\cdot j}$ は、それぞれ k_{ij} の列方向と行方向の総和を意味する。

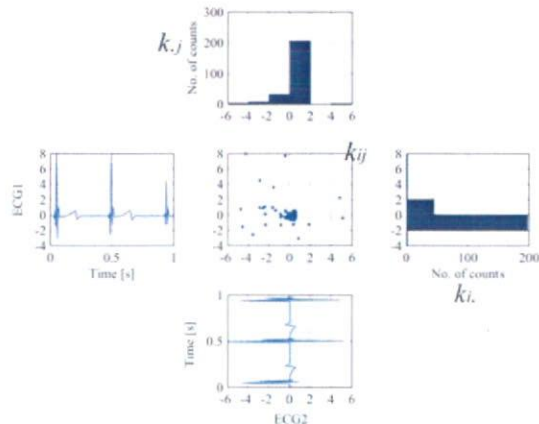


図2 同時度数分布 k_{ij} とその行および列方向の和 $k_{i\cdot}$, $k_{\cdot j}$ の作り方

B-3-3. 不規則性の指標

2つの心電図信号A,Bの不規則性を評価するために、 k_{ij} の*i,j*についての分散 $Var(A,B)$ を計算する。比較対照として、同様に、 $k_{i\cdot}$, $k_{\cdot j}$ のそれぞれの分散 $Var(A)$, $Var(B)$ も計算する。

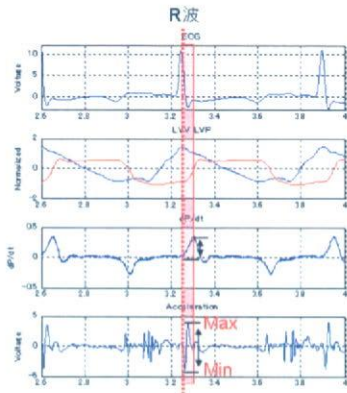
B-3-4. データの処理方法

心電図は250Hzでサンプリングした。これをサンプル数 $K=250$ の窓(1秒)で分割し、その時間窓を50サンプル(0.2秒)ずつシフトしながら生起度数分布を求めた。またヒストグラムは時間窓内の最大値と最小値の間を $n=m=5$ 分割(5個のビン)して算出し、度数を入れる $n \times n = 25$ 個のボックスを作った。

B-4. 加速度センサを用いる方法

B-4-1. 加速度センサと装着位置

本研究では、2種類の加速度センサ：北陸電気株式会社製 HAAM-313B（サイズ：5.6×5.6×1.4mm，電力：3V×0.7mA），日立金属製 H34C（サイズ：3.4×3.7×0.92mm，電力：3V×0.36mA）を用い、2頭の成ヤギを用いて動物実験を行った。



1 段目：ECG，2 段目：青線；左心室容積，赤線；左心室圧，3 段目：dP/dt，4 段目：加速度波形

図3 PEAの算出

実験 A

本実験では 6 つの加速度センサ(北陸電気 HAAM-313B)を，LA：左心房，Ao：大動脈基部，Aw：前壁，Pw：後壁，Fw：自由壁，Apex：心尖に対応する心壁表面に貼り付け，加速度信号を計測した。そのほか，心電図，コンダクタンス・カテーテルを用いて左室容積および左室圧の計測を行った。

実験 B

本実験では 4 つの加速度センサ（日立金属製 H34C）を，LA：左心房，Ao：大動脈基部，Fw：自由壁，Apex：心尖を心壁に縫い付けた。

B-4-2. PEA の算出

本研究では，図 3 の 4 段目のように，加速度波形から PEA (peak endocardial acceleration) を計算した[7, 8]。PEA は等容性収縮に出現す

る加速度波形の最大値と最小値の差である。

B-2-4. 変位量の算出

本研究では，トレンドが乗らないように工夫することによって，加速度信号を2回積分して心臓の動きを算出した。一拍内の最大値と最小値の差分を変位量と定義した。

C. 結果

C-1. 定常ゲイン法

一匹のイヌで，VT 状態のときのデータを対象として，次数を $n=2$ ， $m=1$ とし，時間遅れを $d=20$ (200ms) とする ARX モデルを考えた。図 4 は，一括型最小 2 乗法を，R 波の時刻毎に時間窓 (1 秒) をずらして適用する方法による推定結果である。逐次型同定法を使った結果と比較して，心周期内のパラメータの不要な変動成分を除去することができている。

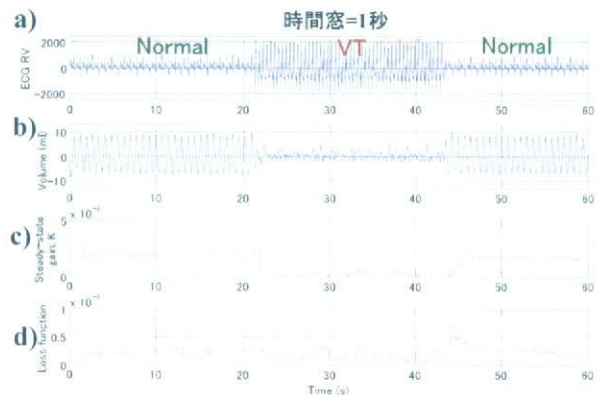


図4 VT に対する一括型最小 2 乗法を R 波の時刻毎に時間窓 (1 秒) をずらして適用する方法による推定結果. a) 右心室内心電図, b) 右心室容積信号, c) 定常ゲイン K , d) 誤差関数.

C-2. 自己組織化マップ(SOM)による方法

C-2-1. SOM による不整脈検出の基本的性能

図 5 は，洞調律 (SR)，VT，および VF それぞれについて 80 拍ずつ抽出し，それぞれ，13 エピソード，6 エピソードおよび 7 エピソード

を入力データとして、RR 間隔の閾値による方法、ECG を入力とする SOM、および ECG と RVV を入力とする SOM を比較したものである。ここで、RR 間隔の閾値は、VT-VF の判別に対しては 0.16 s であり、SR-VT の判別に対しては 0.32 s とした。

同図のように、 $p < 0.05$ で有意差があったのは、VT および VF の感度と、VT の特異度であり、いずれの場合も ECG と RVV の両方を入力とする SOM が優れていた。

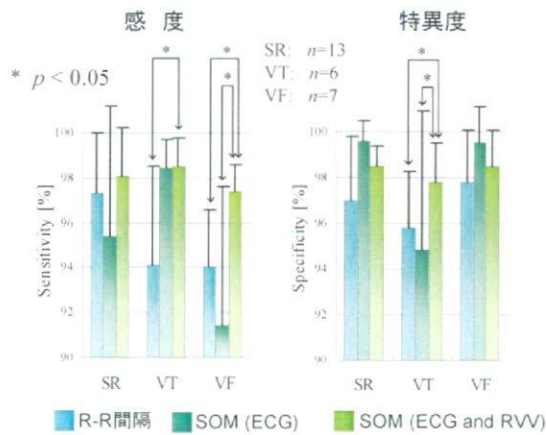


図 5 RR 間隔の閾値による方法、ECG を入力とする SOM、および ECG と RVV を入力とする SOM の比較

C-2-2. シングルチップ・マイコンによる判定装置を用いた動物実験

シングルチップ・マイコン装置を使い、3 匹のイヌ (A, B, C) で動物実験を行った。

イヌ A では、A,B,C とは別のイヌのデータを用いた SOM の学習を行い、これに基づいて判定を行った。イヌ B では、同一のイヌのデータを用いてその場で SOM の学習を行い、これに基づいて判定を行った。学習に必要な時間はパソコン (Pentium4; 1 GHz) で約 5 分であった。このときの例を図 6 に示す。RVV に強い呼吸性変動があるが、VT と VF を正しく判定している。

イヌ C では、電力消費を低減するため、連

続的な容積計測は行わず RR 間隔が 0.4s より短くなったときに限り容積計測を開始し、0.4s 以上の RR 間隔が 5 拍持続すれば計測停止するというアルゴリズムを使って判定を行った。その結果、容積計測を常時行わなくても正しい判定ができることがわかった。

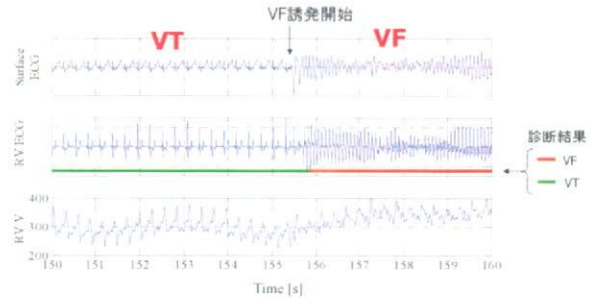


図 6 VT→VF 時の判定例 (イヌ B. 学習データはイヌ B と同一)

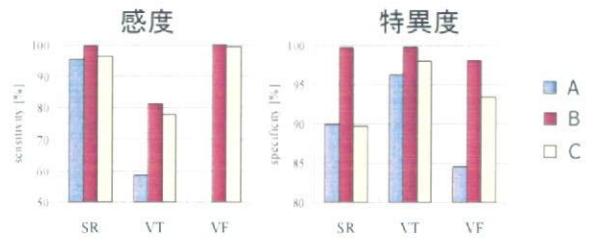


図 7 3 匹のイヌ (A, B, C) の感度および特異度。B は学習したデータで判定し、A と C は学習したデータとは異なるデータで判定したもの。イヌ A では VF 誘発は行わなかった。

3 匹のイヌ (A, B, C) の感度および特異度をまとめると図 7 のようになる。ただし、イヌ A においては VF を誘発しなかったので感度は算出していない。3 匹ともに VT の感度が低い。特に VT の感度は 60% 未満である。これは他の個体で得られた SOM よりも、自己のデータで作った SOM のほうが有効であることを示している。ただし、イヌ C の値はイヌ B のデータで学習したものであるので、

RVV のキャリブレーションなどをより正確に行えば他の個体から得られる SOM も有効であると考えられる。

C-3. 2次元統計量に基づく方法

C-3-1. 上室性不整脈と心室性不整脈の鑑別

PCC, MI, T のそれぞれについて, SR/AT に対する VT/VF の ROC 曲線を求めると図 8 のようになる。また, 各曲線の右下の面積 (ROC 面積) を計算すると, PCC で 0.898, MI で 0.978, T で 0.987 である。

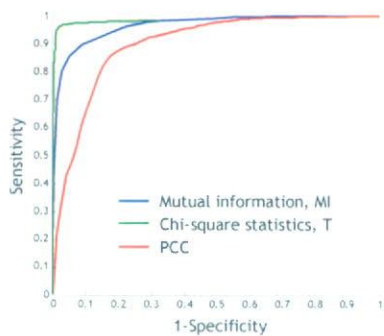


図 8 SR/AT に対する VT/VF の ROC 曲線

C-3-2. 不規則性指標による心室細動の鑑別

両心室心電図の度数 k_{ij} の分散 $Var(ECG_{RV}, ECG_{LV})$, 右室心電図の度数 $k_{i\cdot}$ の分散 $Var(ECG_{RV})$, 左室心電図の度数 $k_{\cdot j}$ の分散 $Var(ECG_{LV})$ を計算し, それぞれについて, SR/AT/VT に対する VF の ROC 曲線を求めると図 9 のようになる。

また, ROC 面積は, $Var(ECG_{RV}, ECG_{LV})$ で 0.999, $Var(ECG_{RV})$ で 0.997, $Var(ECG_{LV})$ で 0.982 である。

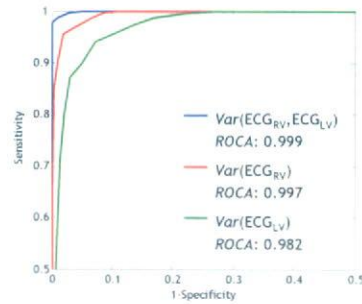


図 9 SR/AT/VT に対する VF の ROC 曲線

C-4. 加速度センサを用いる方法

PEA, 変位量と RR 間隔の 2 つのパラメータの線形距離を用いた分類を行った。

教師データを SR, VT, VF それぞれ 30 拍とし, 評価データを SR, VT を 50 拍, VF を 30 拍とした。ここでは, センサを貼り付けた 6 箇所 の部位の中から, 特に特徴的な動きを行う 4 箇所を選択した。すなわち, 左心室の中で最も動く心尖と自由壁, 最も動かない基部, それから左心室に血液を拍出する左心房の 4 箇所である。実験 A の PEA の合成ベクトルと RR 間隔のデータに対して分類した際の感度・特異度を図 10 に示す。

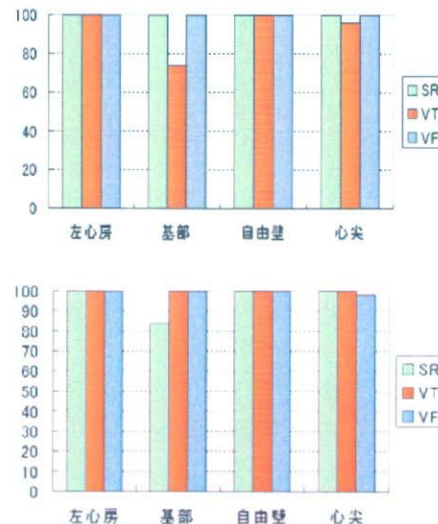


図 10 PEA の合成ベクトルデータに対して分類した際の感度・特異度。上段：感度, 下段：特異度。

同図より、左心房、自由壁の PEA を用いた際に感度・特異度が 100% になったので、これらの部位が VT, VF 検出には最適であると考えられる。合成ベクトルではなく、各軸について見ると、自由壁の PEA の Z 軸（法線）方向成分に関して感度・特異度が最も高くほぼ 100% であった。実験 B についてもほぼ同様な結果が得られたが、AF の感度のみ 75% 程度となって低かった。

実験 A の変位量の合成ベクトルと RR 間隔のデータに対して分類した際、基部と心尖で SR・VT・VF の感度・特異度が 95% 以上となった。実験 B も同様であるが、やはり、AF の感度が 80% 程度で低かった。

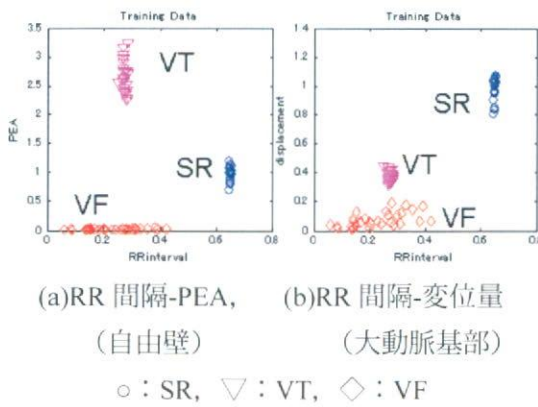


図 11 教師データの分布図

RR 間隔-PEA, RR 間隔-変位量の教師データの分布図を図 11 に示す。同図より、RR 間隔-PEA 平面では、RR 間隔-変位量平面に比べ VT と VF の分布間に十分な距離があることがわかる。しかし、RR 間隔-PEA より RR 間隔-変位量での距離は互いに近接しているので、分類精度の観点からは PEA が優れているといえる。

D. 考察

D-1. 定常ゲイン同定法

定常ゲイン同定法の利点は、SR → VT/VF

→SR のような大幅なシステムの変動を自動的に検出できる可能性がある点である。しかし実際には、逐次型最小 2 乗法を用いる場合、時変パラメータの追従特性をよくしようとすると、推定値の安定性が損なわれてしまう。

そこで、逐次型の代わりに一括型最小 2 乗法を採用し、データに対する時間窓の端点が必ず心電図の R 波が立つ時刻になるように、時間窓をずらす方法を適用した結果、図 4 のように、 K の立ち上がりと立ち下りが急峻でありながら、波形が振動的でない推定が可能となった。

しかし、 K を求める方法だけでは VF と VT の判定が困難である。ただし、システムの極の位置の違いや、推定誤差の周波数成分の違いによってこれらを判定できる可能性は残っている。

D-2. SOM による方法

SOM を用いた方法では、図 5 からわかるとおり、VF は高い確率で VF として検出可能であり、VT でないものを VT として誤検出する確率が低いことがわかる。一方で、VF の特異度および VT の感度は両手法においてやや低い値に止まった。全体的には ECG と RVV の学習手法のほうが ECG のみの学習手法より精度が高いことがわかった。

図 7 は、イヌ A や C のように学習データと異なるデータに対して判定をするときに、判定精度が高くないことを意味している。ただし、イヌ B のように、両者が一致している場合には、SR・VF の感度および SR・VF・VF の特異度が高い。したがって、埋め込み手術中で学習を行い、かつ VT の感度を上げる工夫をすることにより、本提案法は十分に実用的であると思われる。

D-3. 2次元統計量に基づく方法

3つの評価指標 MI , T , PCC は、SR/AT のときに高く(従属的)、VT/VF のときに低く(独立的)になった。VT/VF のような心室性不整脈

における興奮伝導はヒス-プルキンエ系を介さないため、両心室の R 波が同期せず、3つの評価指標は低下すると考えられる。一方、AT のような上室性不整脈における興奮伝導はヒス-プルキンエ系を介すため両心室の R 波がほぼ同期し、独立性が低くなると考えられる。

MI あるいは T と比較して、相関係数 PCC は非常に不安定な動きをした。相関係数は 2 つのデータ系列間の線形な類似度を表し、波形の形状に大きく依存する。したがって、AT 時のように、R 波が同期していても形状が変形した心電図では相関係数は減少し、無相関に近づくと考えられる。

SR や AT は同時生起度数が基線部分に集中し、相互情報量より χ^2 統計量が大きくなる傾向にある。ROC 面積から判断しても、致死性不整脈の鑑別精度は χ^2 統計量による鑑別が最も優れているばかりでなく、対数の計算が不要であり、実装化にとっても有利である。

両心室心電図の同時度数の分散は、左右心室心電図のそれぞれ単独の生起度数の分散より VF を高精度に分類可能であった。この理由は、2 変数の心電図の不規則性を評価することにより、VF 時における心室中の無秩序な興奮と QRS 群の存在する規則的な興奮とを明確に分離できるためであると考えられる。

D-4. 加速度センサを用いる方法

RR 間隔-PEA 平面での線形判別分析では、心臓上で最も動きやすい自由壁の法線方向が分類には最適な情報であり、最も動きにくい大動脈基部では分類が困難であることがわかった。反対に RR 間隔-変位量平面では、基部が最適であり自由壁では分類困難であることがわかった。

このような矛盾した結果が得られた理由は、PEA が駆動するためのエネルギーに直接対応するのに対し、変位量は駆動エネルギーを受けて心臓が実際に仕事をした結果を表してい

るからだと思われる。すなわち、特に VT では、SR や VF と比べて駆動エネルギーが大きいにもかかわらず、変位量には差が現れにくいということであり、これは VT 時の心臓の動作効率が悪いということの意味している。

心房と心室に加速度センサを配置すれば両者の運動の相関や相違が明らかとなるので、AT と VT の分類精度を向上させることができるかもしれない。今後は体動などのアーティファクトがどの程度影響するのかを明らかにしなければならない。

E. 結論

本研究では、「超 ICD」に具備すべき、致死性不整脈をより早くより正確に検出するための新しいアルゴリズムを、いくつかのアプローチによって開発した。

すなわち、従来の ICD にはない付加的情報である心室容積信号または加速度センサからの加速度信号を処理することによって、不整脈の早期検出と精度向上を図った。このとき、システムモデルの定常ゲインをシステム同定によって求める方法や、自己組織化マップ (SOM) を用いて不整脈を自動分類するような方法を使った。さらに、左右両心室内心電図の 2 変数の同時確率分布を利用する方法により、心室性不整脈ばかりでなく上室性不整脈の分類が精度よく早く (1 秒程度) 検出できることが明らかとなった。

今回の結果は、すべて麻酔下開胸状態のイヌまたはヤギでの実験から得られたものである。今後は、慢性動物実験によって、より臨床的状况に近い条件の下であっても、ここで提案されたアルゴリズムが有効かどうかを検討すべきであると思われる。

参考文献

- [1] Eberhardt F, Peters W, Bode F, et al.: Wave Undersensing Caused by an Algorithm

- Intended to Enhance Sensing Specificity in an Implantable Cardioverter Defibrillator. *PACE*, 2003; 26(8): 1776-1777.
- [2] Aliot E, Nitzsche R, Ripart A: Arrhythmia detection by dual-chamber implantable cardioverter defibrillators. A review of current algorithms. *Europace*, 2004; 6(4): 273-286.
- [3] 中溝高好: 信号解析とシステム同定, コロナ社, 1988.
- [4] Kohonen T: Self-organizing maps, 3rd ed., Springer, 2001
- [5] 村田昇: 入門独立成分分析, 東京電機大学出版局, 東京, 2004, 72-80.
- [6] 小寺平治: 新統計入門, 裳華房, 東京, 2000.
- [7] Rickards AF, Bombardini T, Plicchi G, et al.: An implantable intracardiac accelerometer for monitoring myocardial contractility. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 2066-2071.
- [8] Heinz P, Daniel R, Shannon D, et al. Detection of acute myocardial ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty by endocardial acceleration. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 621-625.

植込み型突然死防止装置の開発

呼吸統制による心不全の非薬物療法の開発（分担課題名）

分担研究者 井上 博（富山大学医学部第二内科 教授）

研究要旨：

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、心筋梗塞による心不全ラットの自律神経機能異常を是正することができるかどうかを検討した。本法の迷走神経刺激の特徴は、呼吸という生理的な生体情報に連動して迷走神経を刺激することにより、迷走神経刺激頻度を睡眠時に多く活動時に少なくするという日内変動が生成できる点にある。本研究では、心不全における交感神経活動の異常亢進の背景にある中枢性二酸化炭素化学反射感受性には日内変動があり、特に早朝覚醒時に亢進することがわかった。さらに呼吸同期迷走神経刺激が心筋梗塞ラットの中枢性二酸化炭素化学反射の亢進を抑制し、血中BNP（B-Type ナトリウム利尿ペプチド）を低下させ、心不全により低下していた尿中ナトリウム排泄量を増加させることがわかった。以上のことから、呼吸に連動して迷走神経刺激を行い自律神経の制御を行う手法は生理的な手法であり、心不全の進展・増悪を予防できる新たな非薬物療法としての可能性が示唆された。

A. 研究目的

心不全の進展・増悪には交感神経機能の賦活が関与しており重症例ほど交感神経活動の亢進がみられる。この機序の一つに慢性心不全でみられる浅くて速い呼吸様式の異常があり、重症心不全例では肺の伸展反射を介する交感神経活動の抑制が低下している。本研究はバイオフィードバック技術を使って呼吸・循環制御に関わる自律神経に直接介入することにより、心不全の進展・増悪を予防する新たな心不全治療の開発を目的とした。

本システムの特徴として、1) 心不全の病態に応じて刺激様式を定量的に制御できる、2) 呼気という生体情報をフィードバックしているため生理的迷走神経刺激が可能である、3) ペースメーカーに組み込み自律神経系に特異的に介入する新しい非薬物療法となる可能性をもつ、などの利点がある。

最近、心不全の交感神経機能亢進に中枢性二酸化炭素化学反射感受性が深く関わっていることがわかってきた。さらに心不全患者における突然死の一因として、自律神経機能の日内リズムの異常があり、臨床的に自律神経系に直接介入できる手法が求められている。本研究では心不全における中枢性二酸化炭素化学反射感受性と自律神経の概日リズムを評価し、呼吸同期迷走神経刺激による効果を明らかにした。また心不全ではナトリウム・体液貯留がみられるが、呼吸同期迷走神経刺激による腎臓への効果を評価するため尿中ナトリウム排泄量を測定した。

B. 研究方法

B-1. 自律神経機能の日内リズム評価システムの構築

12週令のWistar系ラットを用いてインフルラン麻酔下に左冠動脈を結紮し心筋梗塞によるラット心不全モデルを作成した。術後6

週に腹腔内に超小型血圧テレメーターを挿入し胸部大動脈圧を測定した。ラットを12時間周期の明暗サイクルに順応させ覚醒・無拘束状態でラットの動脈圧波形をA/D変換後1000Hzサンプリングでコンピューターに24～48時間連続的に記録した。血圧波形から得られる24時間の心拍変動をスペクトル解析し、心拍変動の高周波成分を迷走神経活動の評価に用いた。また拡張期血圧のスペクトル解析から得られる低周波成分を交感神経活動の指標とし自律神経機能の日内変動を解析した(図1)。心拍・血圧のモニタリング中は赤外線ビームセンサー式自発運動量測定装置を用い、ラットの行動量を同時に測定した。データ収集および解析プログラムは、当施設で独自に開発したものをを用いた。

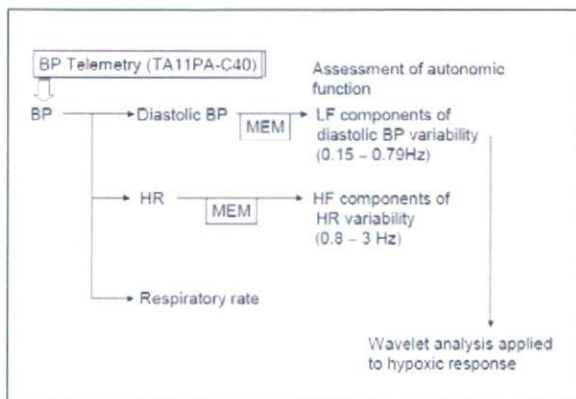


図1. 自律神経機能解析

B-2. 中枢性二酸化炭素化学感受性の評価と日内変動

中枢性二酸化炭素化学反射感受性の評価として、心不全ラットのケージ(約10L)内に13%CO₂・20%O₂の混合気体を1時間毎に2分間注入し、二酸化炭素負荷中の心拍・血圧反応をスペクトル解析し交感神経機能成分および迷走神経機能成分を抽出することにより、二酸化炭素化学反射の日内変動を評価した。12時間周期の明暗サイクルの環境下で覚醒無拘束状態のラットにおいて、1時間毎に13%CO₂を注入し24～48時間連続的に血圧・心拍応答を測定した(図2)。

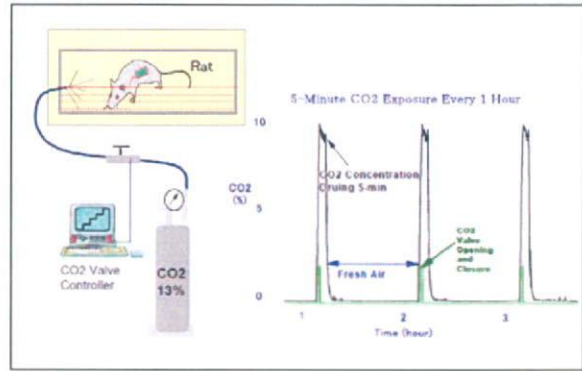


図2. 二酸化炭素負荷システム

B-3. 呼吸同期迷走神経刺激

ラットの大動脈圧(胸部大動脈圧)をDSPボードにより動脈圧に含有される呼吸成分を実時間で抽出した。抽出された呼吸曲線を微分することにより位相を進め、呼吸時相に一致させて右迷走神経刺激を行った(図3)。

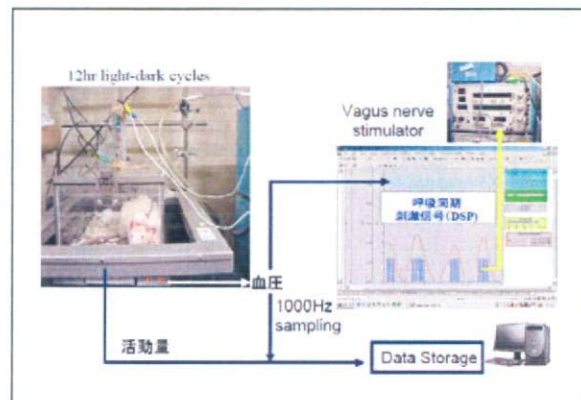


図3. ラット血圧モニタリングと呼吸同期迷走神経刺激装置

(動物実験における倫理面への配慮)

動物実験は、「動物の保護および管理に関する法律、法律第105号、平成11年改定」および「実験動物の飼育および保管等に関する基準」(昭和55年総理府告示第6号)に基づき、富山大学動物実験委員会の承認を得て行った。ラット心不全モデルの作成および血圧テレメーター等の挿入、装着はイソフルラン麻酔下でおこないラットに苦痛を与えないようにした。また術後に抗生物質、鎮痛薬を

投与し苦痛を与えないようにした。

C. 研究結果

C-1. ラット心不全モデルにおける心拍変動の日内リズム

覚醒無拘束状態で心筋梗塞ラットの血圧、心拍数および自律神経活動の日内リズムを検討した。

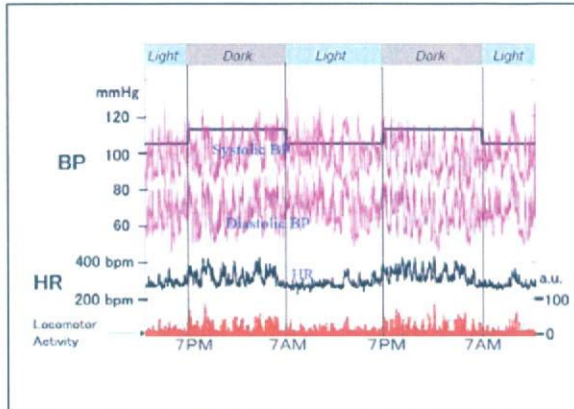


図4. 心筋梗塞ラットの血圧・心拍・活動量の日内変動

血圧、心拍数、活動量(図4)は、12時間毎の夜間の活動期に上昇しており、夜行性のラットの日内リズムが観察できた。心拍および血圧から得られたスペクトル解析の結果、交感神経活動を反映する拡張期血圧の低周波成分は、ラット覚醒早期に増強しており、交感神経活動の早朝の一過性亢進(モーニングサージ)を認めた。

C-2. 二酸化炭素化学感受性の評価と日内変動

心筋梗塞ラットケージ内に13%CO₂・20%O₂の混合気体を1時間毎に2分間注入し、二酸化炭素に対する血圧、心拍数、呼吸数の反応を調べた(図5)。二酸化炭素負荷後ラットケージ内にエアポンプから空気を送り強制的に二酸化炭素を排出した。呼気ガス分析装置による経時的なモニタリングでは、10~9%の二酸化炭素濃度が終日安定して負荷されることを確認した(図5下段CO₂濃度)。

二酸化炭素負荷に対する血圧、心拍反応は、図5に示されるように24時間認められたが、その反応の大きさには日内変動をみとめた。

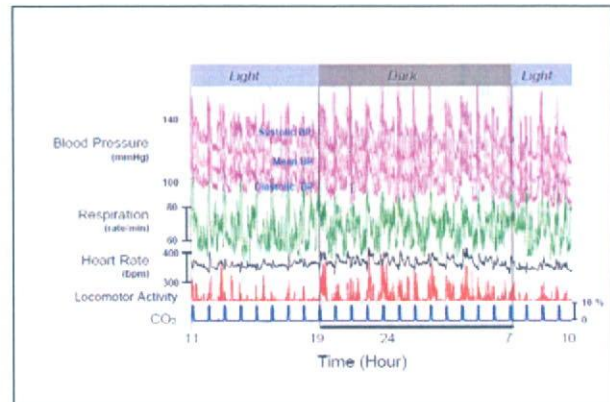


図5. 1時間毎の二酸化炭素負荷に対する血圧、呼吸数、心拍数の日内変動

二酸化炭素負荷中の心拍・血圧反応をスペクトル解析により交感神経機能成分および迷走神経機能成分を抽出して評価すると、交感神経機能成分(図6: 拡張期血圧のLF成分)が、覚醒早期に亢進しており心筋梗塞ラットにおいて二酸化炭素負荷に対するゲインが入眠期に比べ、覚醒早期に増大していた。

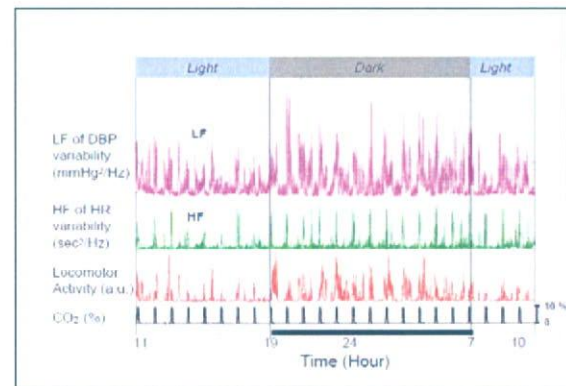


図6. 二酸化炭素化学反射応答性の日内変動

C-3. 呼吸同期迷走神経刺激の効果

呼吸同期の迷走神経刺激中の心拍・血圧および自律神経活動の記録を図7に示す。迷走神経刺激(図7下段)は、1~1.5Hz(呼吸数60~90/min)のラットの呼吸数の範囲で設定されており、夜間の活動時に比べ昼間の睡眠時に多く、呼吸に合わせて迷走神経刺激をすることにより生理的な迷走神経刺激が可能であ

った。12時間毎の明暗サイクルの環境下でラットの血圧、心拍数を測定したところ呼吸同期迷走神経刺激中においても血圧、心拍数は睡眠時に低下し活動期に上昇しており、生理的な日内リズムを保つことができた。

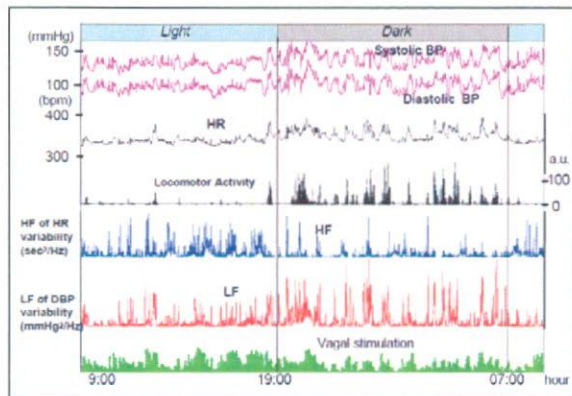


図7. 長時間呼吸同期迷走神経刺激

迷走神経刺激前後における血中BNP濃度は刺激前 1.06 ± 0.26 ng/ml から刺激後 0.72 ± 0.30 ng/ml と低下し、その程度は呼吸に同期しない定常迷走神経刺激 (20Hz, 毎分10秒) より大きい傾向があった。

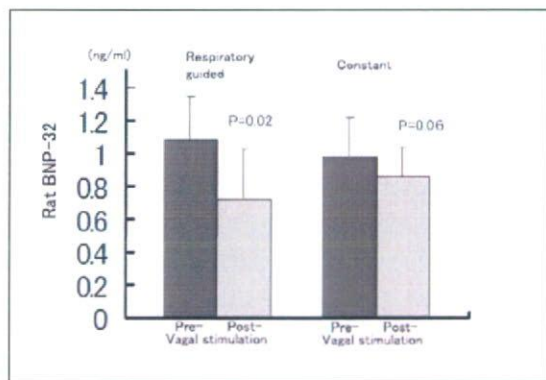


図8. 迷走神経刺激のBNPにおよぼす影響

さらに呼吸同期迷走神経刺激前後の覚醒早期LF成分の変化を検討したところ、迷走神経刺激によりLF成分が有意に低下し、心筋梗塞ラットにおいて覚醒早期の二酸化炭素化学感受性が是正されることがわかった(図9)。

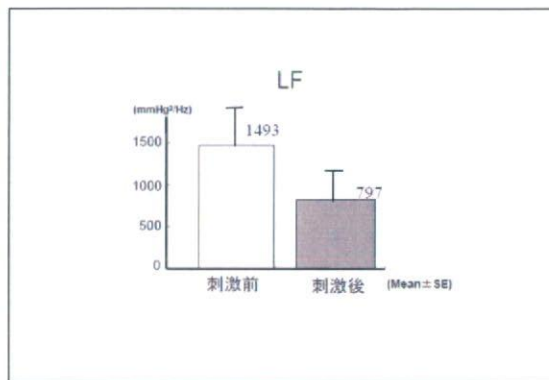


図9. 迷走神経刺激前後の二酸化炭素負荷時覚醒早期LF成分の変化

呼吸同期迷走神経刺激による尿中ナトリウム排泄量を測定した(図10)。対照ラット(Sham)群、対照ラットに迷走神経刺激を追加したSham+VNS(迷走神経刺激)群、心筋梗塞ラット(MI)群、さらに心筋梗塞ラットに迷走神経刺激を追加したMI+VNS群の4群で尿量および尿中ナトリウム排泄量を測定した。各群の一日尿量は変わりなかったが、尿中ナトリウム排泄量はMI群で有意に低下しており、呼吸同期迷走神経刺激により尿中ナトリウム排泄量が改善した(図10)。

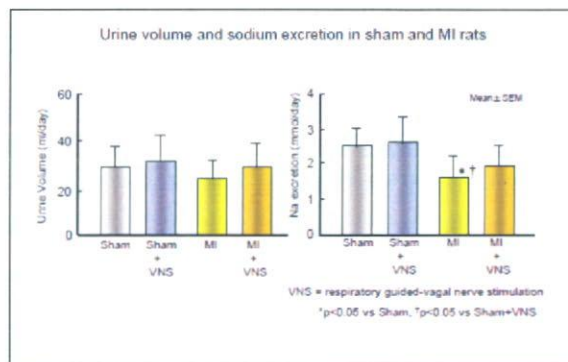


図10. 尿量と尿中ナトリウム排泄量

さらに心臓および腎臓における組織カテコラミン濃度を測定した。非梗塞部左室心筋の組織カテコラミンはSham群に比べ、MI群で低下していたが迷走神経刺激を施行したMI+VNS群では、組織カテコラミンの低下はみられなかった。また腎組織中のカテコラミンレベル