

- node. *Auton Neurosci.* 2009; 148: 44-49.
10. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Mizuno M, Kamiya A, Yamazaki T, Sano S, Sugimachi M. In vivo direct monitoring of interstitial norepinephrine levels at the sinoatrial node. *Auton Neurosci.* 2010; 152: 115-118.
 11. Sugai TK, Yoshizawa M, Abe M, Shimizu K, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K. Preliminary study on the detection of cardiac arrhythmias based on multiple simultaneous electrograms. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009; 1: 2498-2501.
 12. Sugimachi M, Kawada T. Coronary artery volume noninvasively measured with multislice computed tomography. Definition, accuracy and implication. *Circ J.* 2009; 73: 1395-1396.
 13. Sugimachi M, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Feedback control of multiple hemodynamic variables with multiple cardiovascular drugs. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009; 1: 2030-2032.
 14. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Macroscopic two-pump two-vasculature cardiovascular model to support treatment of acute heart failure. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009; 1: 2365-2368.
 15. Shimizu S, Shishido T, Une D, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. Right ventricular stiffness constant as a predictor of postoperative hemodynamics in patients with hypoplastic right ventricle: a theoretical analysis. *J Physiol Sci.* 2010; (in press).
 16. Seo K, Inagaki M, Nishimura S, Hidaka I, Sugimachi M, Hisada T, Sugiura S. Structural heterogeneity in the ventricular wall plays a significant role in the initiation of stretch-induced arrhythmias in perfused rabbit right ventricular tissues and whole heart preparations. *Circ Res.* 2010; 106: 176-184.
 17. Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic cardiology: exploration into a wealth of controllable body parts in the cardiovascular system. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2009; 2: 172-186.

G-2. 学会発表

1. 上村 和紀、稲垣 正司、清水 一夫、根本 和人、杉町 勝 除細動器・心臓再同期装置に組み込み可能な、心拍出量モニターシステム 第48回日本生体医工学大会
2. 上村 和紀、鄭 燦、李 梅花、杉町 勝 迷走神経を、3日間電気刺激するだけで冠再灌流された心筋梗塞後の心臓のリモデリングを改善できる 第48回日本生体医工学大会
3. 川田 徹、清水 秀二、水野 正樹、宍戸 稔聡、杉町 勝 アンジオテンシンⅡが動脈圧反射系の開ループ静特性に及ぼす影響 第48回日本生体医工学大会
4. 清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、杉町 勝 心臓マイクロダイアリス法による洞房結節における交感・副交感神経活動の定量化 第

- 48回日本生体医工学大会
5. 高木 洋、杉町 勝、鎌倉 史郎 心磁計測による心筋興奮伝導異常の検出 第24回日本生体磁気学会大会
 6. 高木 洋、杉町 勝 運動時周期性呼吸変動の発生機序に関する検討：周期性呼吸は換気量と呼気終末二酸化炭素濃度のLag timeが消失する時点と一致して消退する 第30回日本循環制御医学会総会
 7. 上村 和紀、鄭 燦、李 梅花、川田 徹、杉町 勝 迷走神経を、冠虚血再灌流後の3日間電気刺激するだけで心筋梗塞後左心室リモデリングを劇的に改善することができる 第30回日本循環制御医学会総会
 8. 川田 徹、李 梅花、上村 和紀、宍戸 稔聡、杉町 勝 心筋梗塞後心不全ラットにおける開ループ動脈圧反射特性 第30回日本循環制御医学会総会
 9. 李 梅花、川田 徹、上村 和紀、宍戸 稔聡、杉町 勝 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル）投与による心筋梗塞後重症心不全治療における $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリン受容体（ $\alpha 7$ nAChR）の関与 第30回日本循環制御医学会総会
 10. 馬場 裕一、宍戸 稔聡、清水 秀二、上村 和紀、加藤 倫子、橋村 一彦、安村 良男、杉町 勝 重症心不全症例におけるphosphodiesterase 3 阻害薬投与の血行動態改善効果は予測できるか？ 第30回日本循環制御医学会総会
 11. Toru Kawada, Shuji Shimizu, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Effects of angiotensin II on open-loop carotid sinus baroreflex function. *The 36th International Union of Physiological Societies, 2009*
 12. Kazunori Uemura, Can Zheng, Meihua Li, Masaru Sugimachi. Early short-term vagal nerve stimulation attenuates myocardial structural remodeling after reperfused myocardial infarction *The 36th International Union of Physiological Societies, 2009*
 13. Yuichi Baba, Toshiaki Shishido, Kazunori Uemura, Tomoko Kato, Kazuhiko Hashimura, Yoshio Yasumura, Yoshinori Doi, Masaru Sugimachi. Right heart with relatively preserved pump function is necessary to improve hemodynamics with milrinone in patients with advanced heart failure. *European Society of Cardiology, 2009*
 14. Telma Keiko Sugai, Makoto Yoshizawa, Makoto Abe, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Kazuo Shimizu, Kenji Sunagawa. Preliminary study on the detection of cardiac arrhythmias based on multiple simultaneous electrograms. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2009*
 15. Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa, Kazunori Uemura, Atsunori Kamiya, Shuji Shimizu, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido. Macroscopic two-pump two-vasculature cardiovascular model to support treatment of acute heart failure. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2009*
 16. Masaru Sugimachi, Kazunori Uemura, Atsunori Kamiya, Shuji Shimizu, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido.

- Feedback control of multiple hemodynamic variables with multiple cardiovascular drugs. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2009*
17. 宍戸 稔聡、李 梅花、鄭 燦、上村 和紀、川田 徹、杉町 勝 重症心不全に対する迷走神経刺激療法 第24回生体・生理工学シンポジウム
 18. 馬場 裕一、宍戸 稔聡、加藤 倫子、橋村 一彦、安村 良男、土居 義典、杉町 勝 右心機能が比較的保たれた重症心不全症例では、PDE3 阻害薬による血行動態改善が期待できる 第57回日本心臓病学会学術集会
 19. Masaru Sugimachi. Beneficial effects of electrical vagal stimulation on heart failure progression may involve central mechanism. 第13回日本心不全学会学術集会
 20. 神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝 システム生理学によって、自律神経系および心循環器系の動態を予測する試み 第55回日本宇宙航空環境医学会大会
 21. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Masaru Sugimachi. Donepezil markedly suppresses ventricular dysfunction and improves neurohumoral states on top of losartan in rats with extensive myocardial infarction. *American Heart Association, 2009*
 22. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Tsuyoshi Akiyama, Masaru Sugimachi. Blockade of $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors attenuates cardio-protective effects of donepezil in rats with extensive myocardial infarction. *American Heart Association, 2009*
 23. Reiko Fujiwara, Hiroshi Takaki, Hajime Sato, Shogo Ohishi, Shuji Hashimoto, Wataru Shimizu, Shiro Kamakura, Masaru Sugimachi. Magnetocardiography (MCG) can detect left ventricular intraventricular conduction delay (LVCD) in dilated cardiomyopathy (DCM) patients with narrow QRS complex. 第74回日本循環器学会総会・学術集会
 24. Shogo Ohishi, Hiroshi Takaki, Shuji Hashimoto, Yuko Yamada, Hideo Okamura, Takashi Noda, Kazuhiro Satomi, Kazuhiro Suyama, Wataru Shimizu, Naohiko Aihara, Masaru Sugimachi, Shiro Kamakura. Magnetocardiography can identify "local" ventricular conduction delay in patients with LV dysfunction and CLBBB/IVCD on ECG: comparison with isolated CLBBB. 第74回日本循環器学会総会・学術集会
 25. Shogo Ohishi, Hiroshi Takaki, Shuji Hashimoto, Yuko Yamada, Hideo Okamura, Takashi Noda, Kazuhiro Satomi, Kazuhiro Suyama, Wataru Shimizu, Naohiko Aihara, Masaru Sugimachi, Shiro Kamakura. Magnetocardiography (MCG) can predict clinical response to cardiac resynchronization therapy (CRT). 第74回日本循環器学会総会・学術集会
 26. Yusuke Sata, Hiroshi Takaki, Rika Kawakami, Motoaki Ibuki, Michio

- Nakanishi, Teruo Noguchi, Yoichi Gotoh, Masaru Sugimachi. Peak exercise systolic blood pressure predicts prognosis in patients with non-ischemic but not ischemic cardiomyopathy. 第74回日本循環器学会総会・学術集会
27. Youji Nagata, Hiroshi Takaki, Shiro Kamakura, Masaru Sugimachi. Prevalence and clinical features of exercise-induced ST elevation in non-Q leads: a single center experience for 4.5 years in Japan. 第74回日本循環器学会総会・学術集会
28. Hajime Sato, Hiroshi Takaki, Reiko Fujiwara, Shogo Ohishi, Shuji Hashimoto, Wataru Shimizu, Shiro Kamakura, Masaru Sugimachi. Magnetocardiography (MCG) can identify abnormal atrial electrical activities during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF). 第74回日本循環器学会総会・学術集会
29. Masashi Inagaki, Satoko Hirabayashi, Kinya Seo, Toshiaki Hisada, Masaru Sugimachi. Mechanisms of stretch-induced arrhythmias: a multiphysics simulation study of mechanoelectric feedback. 第74回日本循環器学会総会・学術集会
30. Toru Kawada, Meihua Li, Shuji Shimizu, Atsunori Kamiya, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Hiromi Yamamoto, Masaru Sugimachi. Rapid baroreflex neural arc compensates for blunted arterial pressure response to sympathetic nerve activity in chronic heart failure rats. 第74回日本循環器学会総会・学術集会
31. Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi. Peak systolic mitral annulus velocity depends on status of ventriculo-arterial coupling. 第74回日本循環器学会総会・学術集会
32. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Toshiaki Shishido, Atsunori Kamiya, Masashi Inagaki, Mikiyasu Shirai, Masaru Sugimachi. Medetomidine, an α_2 -adrenergic agonist, directly activates cardiac parasympathetic nerve. 第74回日本循環器学会総会・学術集会
- G-3. 新聞報道
なし
- H. 知的所有権の取得状況
なし

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

分担研究者 高木 洋（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

重症慢性心不全に伴う呼吸異常を、植え込み除細動器の機能を分担する分散型ナノ植え込み機器によってモニタリングするために、心電図などから得られた呼吸曲線からナノ機器自体によって、省電力環境下で効率よく解析する手法を、すでに開発した。解析を少ない演算で行うことにより結果のみを送信することを可能にした。分散型ナノ機器装着者は重症の心不全を罹患しているため、本年度は呼吸モニタリングの臨床的有用性をさらに高めるために、周期性呼吸の振幅（OSC 指数により定量化）および周期と予後の関係を検討した。その結果、心不全患者における周期性呼吸の存在は、予後不良の予測因子であるが、運動時周期性呼吸が認められる患者に限っても、周期性呼吸の振幅が大きいことや周期が長いことはいずれも予後不良の予測因子であることが明らかになった。周期性呼吸の詳細な検討でさらに予後の不良な患者を検出できることが明らかになった。

A. 研究目的

慢性心不全は心疾患の終末像であり、心疾患の原因にかかわらず病態の進行した状況を表す。慢性心不全は、わが国や欧米各国の高齢化に伴って、また逆説的であるが心疾患治療法の進歩にともなって増加している。

慢性心不全の本態は種々の病態生理現象が複雑に関係する悪循環である。その中のひとつである神経体液性因子の賦活化は、慢性心不全に対する薬物療法の主たるターゲットとなっている。慢性心不全で見られる種々の呼吸異常（浅速呼吸、運動時換気亢進、二酸化炭素感受性亢進、周期性呼吸、睡眠時無呼吸〔閉塞性・中枢性〕）も患者 QOL に密接に関係するのみならず、生存率や再入院率との関係が見られることから単なる付随現象ではなく病態生理のひとつであり、治療のターゲットの候補ともなりうると思われる。

本研究では、植え込み除細動器の機能を分担する種々の分散型ナノ植え込み機器を開発するが、分散型ナノ機器による呼吸モニタリングとその有用性について検討することを目的とする。呼吸の頻度や半定量的な大きさは、心電図振幅が呼吸の周期で変動することを用い、適切な帯域通過フィルタを用いることにより得られる。

この計測値より、分散型ナノ植え込み機器自身により、効率のよい計算によって解析し結果のみを送信する手法が必要である。初年度の研究の結果、運動時周期性呼吸の周期は患者ごとや重症度などの影響により一定ではないものの、0.5～1.25 回/分の周波数帯域に限局していた（オフライン解析）。この結果をもとに、オンラインには上記帯域の複素復調解析法を用いた解析を開発し、実時間に少ない演算量（実数乗算が 42 回と実数加算が 36

回) で実行可能であった。

また昨年度は、運動時の周期性呼吸から得られたデータをもとに、慢性心不全患者では呼吸調節系のどこに異常があるかを逆推定する方法を開発した。本方法を用いれば、通常診療にて行われている心肺運動負荷試験の結果のみから、心不全患者の呼吸調節系の異常を同定することができ、高 CO₂ 濃度の空気の吸入や自発的な過呼吸などを行わなくてもいいために患者の負担が少ないという利点がある。

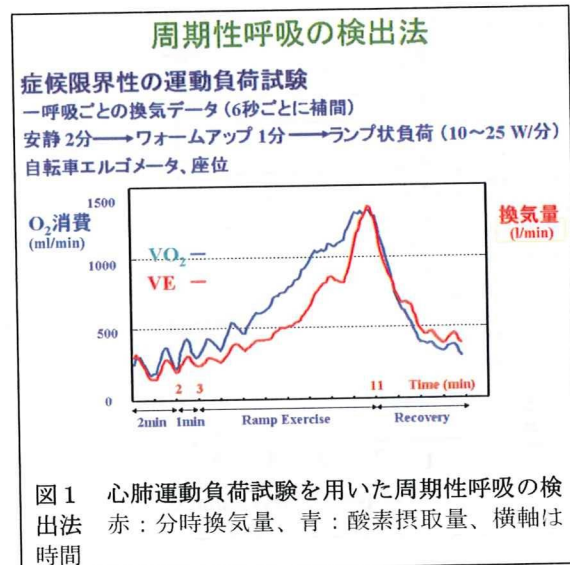
これまでの研究結果により、分散ナノ機器による呼吸モニタリングや病態把握への可能性が示された。しかしながら、分散ナノ機器装着者は重症の心不全を罹患しているため、本年度は呼吸モニタリングの臨床的有用性をさらに高めるために、周期性呼吸の振幅 (OSC 指数により定量化) および周期と予後の関係を検討した。周期性呼吸のある患者のなかでも、その振幅が大きいほど、またその周期が長いほど、予後が悪いという仮説を立てた。振幅が大きいことは呼吸調節系がより動的に不安定であることを、周期が長いことはその不安定性をもたらす調節系ループでの時間遅れが大きいことを示すと考えられたからである。

B. 研究方法

B-1. 患者データの取得

心肺運動負荷試験は、自動的に負荷が変わる自転車エルゴメータを用いて症候限界性に行い、安静 2 分後に無負荷のウォームアップを 1 分行ってから、ランプ状に負荷 (10 ~ 25 W/分) を漸増させた。被験者の口および鼻をマスクで密着して覆い、装着したマスクを用い熱線 (ホットワイヤー) 気流計により、呼気および吸気の気流速度を測定して一回換気量、分時換気量を求めた。また吸気および呼気の一部を連続的に採取し質量分析器

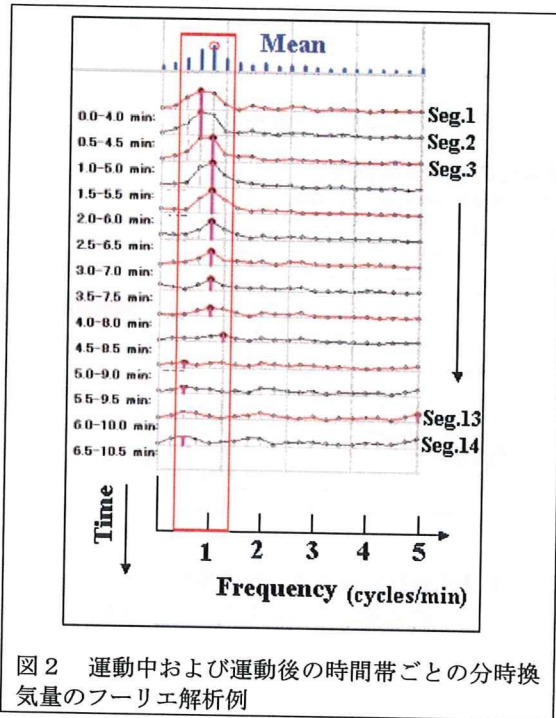
によって酸素濃度、二酸化炭素濃度を経時的に測定して、一呼吸ごとの酸素消費量、二酸化炭素産生量を算出した。これらのデータは 6 秒ごとに補間してコンピュータに取り込み保存した (図 1)。各呼吸周期ごとに呼吸終末を決め、その時点の呼気中の二酸化炭素分圧を血中二酸化炭素分圧の代用として用いた。



解析対象は、国立循環器病センターの心臓リハビリテーション部門において、5 年 8 ヶ月にわたり行われた心肺運動負荷検査 4792 例である。本来は 4972 試験全部でこの解析を行うべきところであるが、心肺運動負荷検査試験の担当医により、分時換気量の時系列データについて視覚的に明らかな振動が最低 3 周期認められる 953 試験に対し、以下の定量解析を用いて周期性呼吸の程度を定量化した。

定量解析は、6 秒ごとに得られる安静時 ~ 運動時の分時換気量 (VE) を 4 分間集めてデータセットとし、フーリエ変換した。つぎにデータを 30 秒ずつずらしながら (最初の 5 点を捨て新しい 5 点を加えた新しいデータセットについて) フーリエ変換を繰り返した。すべてのフーリエ解析の結果 (振幅スペクトル) を平均し、0.5 ~ 1.25 回/分の周波数帯域の成分 (振幅) が全帯域に占める割合を求め、運

動時周期性呼吸の振幅の指標（OSC 指数）とした（図2、図3）。また周期性呼吸の周期は最も顕著な周期性呼吸（主として軽負荷時）の3周期から平均して求めた（図3）。OSC 指数が40%以上のものを陽性として定義した。

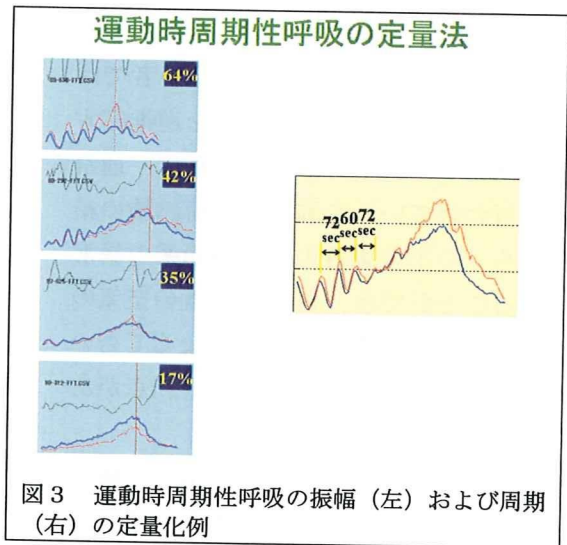


B-2. 周期性呼吸の振幅と予後の関係

周期性呼吸の陽性例 211 例を対象とした。OSC 指数の中央値 42 にて高値群（振幅＝大）と低値群（振幅＝小）に分けて、平均 36 ヶ月にわたり全死亡率、心臓死亡率、心不全再入院率について予後を検討した。

B-3. 周期性呼吸の周期と予後の関係

さらに、周期性呼吸の陽性例の中で最も OSC 指数の大きい 50 例を対象として周期性呼吸の周期を算出した（OSC 指数があまり大きくない例では周期の算出が不正確になるため、OSC 指数の大きい例に限定した）。周期性呼吸の周期の中央値 67 秒にて長周期群（周期＝長）と短周期群（周期＝短）に分けて、平均 36 ヶ月にわたり全死亡率、心臓死亡率、心不全再入院率について予後を検討した。



C. 研究結果

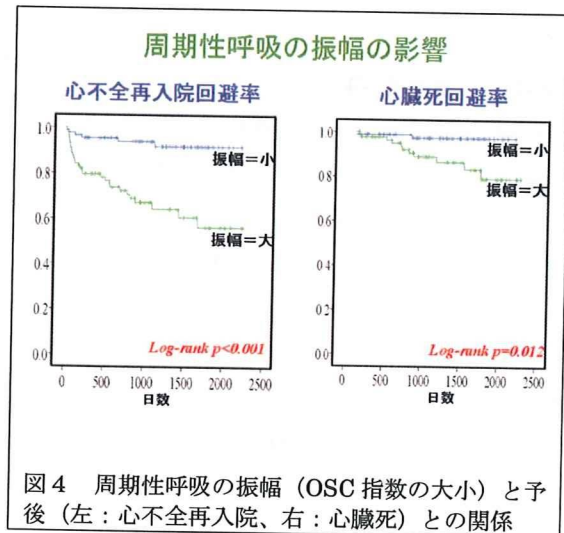
C-1. 患者データの取得

図1には運動時周期性呼吸が見られる典型例における運動時の V_E および酸素摂取量の周期的変化を示している。このように呼吸の諸指標は同期してほぼ同じ周期（約1分）で変動した。

C-2. 周期性呼吸の振幅と予後の関係

図4は、周期性呼吸の振幅（OSC 指数）と予後の関係を示したものである。

図4左に示すように、高値群では低値群に

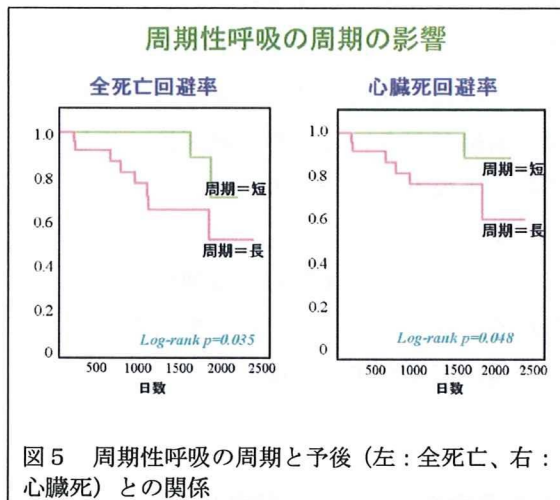


比し、心不全により再入院するリスクが有意に高い ($p<0.001$) ことが明らかになった。また図4右に示すように、高値群では低値群に比し、心臓死のリスクが有意に高い ($p=0.012$) ことが明らかになった。一方、全死亡については有意な差は示されなかった。

C-3. 周期性呼吸の周期と予後の関係

図5は、周期性呼吸の周期と予後の関係を示したものである。

図5左に示すように、長周期群では短周期群に比し、全死亡のリスクが有意に高い ($p=0.035$) ことが明らかになった。また図4右に示すように、長周期群では短周期群に比し、心臓死のリスクも有意に高い ($p=0.048$) ことが明らかになった。一方、心不全による再入院については有意な差は示されなかった。



D. 考察

D-1. 心不全患者における種々の呼吸異常と考えられているメカニズム

前述のように、心不全患者では種々の呼吸異常が知られている。心不全患者では、同じ分時換気量が必要な際にも一回換気量が少なく換気回数が多い、いわゆる浅速呼吸を行うことが知られている。

また同じレベルの代謝 (同じ酸素消費量や二酸化炭素排出量) に対しても、分時換気量が多い (過剰換気) ことも知られ、再呼吸法で測定した二酸化炭素感受性 (主として中枢のもの) の増加と関係していると考えられている。さらに、運動時の負荷の増加に対する酸素消費量の増加が緩慢であることも知られている。

このような静的な異常のほかにも動的な異常も知られている。代謝レベルの変動がないにもかかわらず、分時換気量や酸素消費量、二酸化炭素排出量、呼気終末二酸化炭素濃度などが振動する異常 (周期性呼吸) も知られている。周期性呼吸は運動開始時 (軽運動時) や就寝中に見られる。就寝中に見られる周期性呼吸は中枢性睡眠時無呼吸と呼ばれ、閉塞性睡眠時無呼吸 (気道の閉塞によるもの) とは区別される。

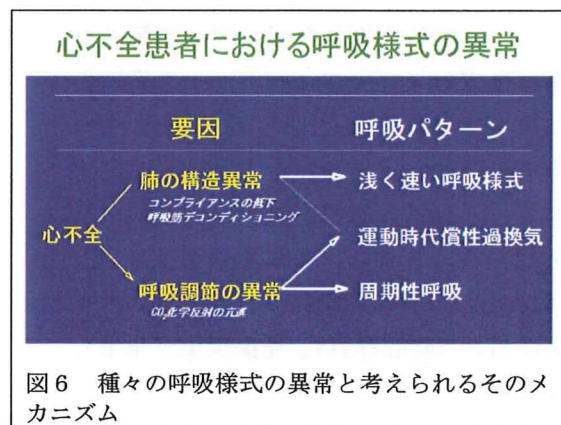


図6に示すように、呼吸異常をもたらす要因としては、大きく肺の構造異常 (肺鬱血による肺コンプライアンスの低下、呼吸筋のデコンディショニングなど) と呼吸調節の異常 (CO_2 化学反射の亢進など) に分類できる。浅速呼吸は主として肺の構造異常に、過剰換気は呼吸調節の静特性異常 (一部、肺の構造異常) に、周期性呼吸は主に呼吸調節異常 (動特性+性特性) に起因すると考えられる。

肺の構造異常と呼吸調節異常は呼吸調節系の末梢弓、中枢弓にそれぞれ対応するので、

これらの構成要素の静特性、動特性の定量化を種々の呼吸異常の程度と関係づける検討を行うことによって、これらのメカニズムに対する傍証を与えることができると考えられる。

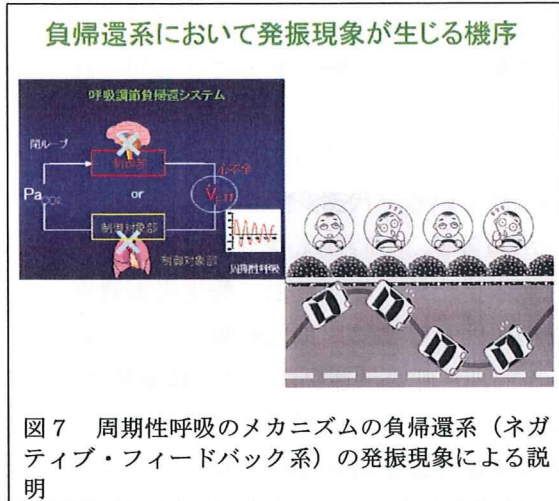


図 7 は周期性呼吸のメカニズムを模式的に示したものである。フィードバック制御理論によれば、運動時周期性呼吸は呼吸調節の負帰還系（ネガティブ・フィードバック系）の発振によって説明できる。一時的に換気量が増加することによって、血中二酸化炭素分圧が低下し、これが換気量を減少させるのが負帰還系である。しかし、負帰還のゲインが大きく（過補正）、負帰還を完了させるまでの時間がかかると（時間遅れ）、発振現象が発生して継続する。

周期性呼吸は運動初期や就寝時に多く見られるが、いくつかの要因が関係していると考えられる。運動の有無により呼吸調節系の静特性は大きく異なることから、動特性も運動の有無やその強度によって変化することは容易に想像できる。運動時周期性呼吸が、運動強度が軽度の際に顕著で運動強度増加とともに消退することも、動特性の変化で説明できる可能性がある。また発振現象にはトリガが必要であることから運動の開始や就寝中の睡眠深度の変化がトリガになっている可能性もある。就寝中の閉塞性睡眠時無呼吸もトリガ

になる可能性がある。

D-2. 心不全患者における周期性呼吸の臨床的意義

心不全患者における周期性呼吸の存在は、予後不良の予測因子であることはこれまでに知られていた。周期性呼吸は運動時にも就寝中にも見られるが、解析の結果では、おのおのが予後不良の予測因子であって並存することによりさらなる予後不良を示唆する。

本研究ではさらに、運動時に周期性呼吸が認められる患者に限定した上で、周期性呼吸の振幅（OSC 指数）や周期性呼吸の周期が予後を予測するために有用であるかどうかを検討した。

周期性呼吸の振幅が大きいことは、呼吸調節系の不安定性が大きいことを示唆しており、周期性呼吸の周期が長いことは、呼吸調節系の不安定性に寄与する時間遅れが大きいことを示唆するため、いずれも予後不良を示すものと考えられた。検討の結果、実際に、周期性呼吸の振幅が大きいことや周期が長いことはいずれも予後不良の予測因子であることが明らかになった。

これらのことから、運動時に周期性呼吸が認められる患者に限っても、その集団内でもさらに予後の不良な患者を検出できることが明らかになった。

D-3. 呼吸調節系のシステム同定と予後

すでに考察したように、周期性呼吸の存在、その振幅、その周期のいずれも、呼吸調節系の異常を間接的に示すものである。これらは呼吸調節系の異常を基礎としていと考えられる。

そのために、私たちは呼吸調節系の性質を系統的に測定する方法を開発してきた。呼吸調節系を中枢制御部と末梢被制御部に分け、①中枢制御部の特性は、吸気の CO_2 濃度を人

為的に変化させ、呼気終末 CO₂ 濃度と分時換気量の変化を測定することによって定量化でき、②末梢被制御部の特性は分時換気量を意識的に変化させ呼気終末 CO₂ 濃度を測定することによって定量化できることを示した。

今後、D-2 で述べた予後不良の予測因子が、呼吸調節系のどのような異常と最も関連しているのかを検討することが必要である。

心不全ラットでの静特性の検討では、中枢ゲインが増加し、末梢特性が右上方にシフトした。右上方へのシフトは心不全群の死腔換気率の増加に起因した。心不全における動特性の変化はラットでも明らかになっておらず、また心不全患者での測定もこれからの課題である。呼吸調節系の異常によって多くの呼吸異常を説明できる枠組みの構築を今後とも目指している。

E. 結論

心不全患者における周期性呼吸の存在は、予後不良の予測因子であるが、運動時周期性呼吸が認められる患者に限っても、周期性呼吸の振幅が大きいことや周期が長いことはいずれも予後不良の予測因子であることが明らかになった。周期性呼吸の詳細な検討でさらに予後の不良な患者を検出できることが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Ogata K, Kandori A, Watanabe Y, Suzuki A, Tanaka K, Oka Y, Takaki H, Kanzaki H, Nakatani S, Miyatake

K, Watanabe S, Yamaguchi I, Miyashita T, Kamakura S. Repolarization spatial-time current abnormalities in patients with coronary heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2009; 32: 516-524.

G-2. 学会発表

1. 高木 洋、杉町 勝、鎌倉 史郎 心磁計測による心筋興奮伝導異常の検出 第 24 回日本生体磁気学会大会
2. 高木 洋、杉町 勝 運動時周期性呼吸変動の発生機序に関する検討：周期性呼吸は換気量と呼気終末二酸化炭素濃度の Lag time が消失する時点と一致して消退する 第 30 回日本循環制御医学会総会
3. Teruki Yokoyama, Wataru Shimizu, Hiroshi Takaki, Shuji Hashimoto, Hisaki Makimoto, Atsushi Doi, Kenichiro Yamagata, Hiro Kawata, Yuko Yamada, Hideo Okamura, Takashi Noda, Kazuhiro Satomi, Kazuhiro Suyama, Naohiko Aihara, Shiro Kamakura. Usefulness of magnetocardiography (MCG) as a predictor of cardiac events in patients with Brugada syndrome. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会
4. Reiko Fujiwara, Hiroshi Takaki, Hajime Sato, Shogo Ohishi, Shuji Hashimoto, Wataru Shimizu, Shiro Kamakura, Masaru Sugimachi. Magnetocardiography (MCG) can detect left ventricular intraventricular conduction delay (LVCD) in dilated cardiomyopathy (DCM) patients with narrow QRS complex. 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会

5. Shogo Ohishi, Hiroshi Takaki, Shuji Hashimoto, Yuko Yamada, Hideo Okamura, Takashi Noda, Kazuhiro Satomi, Kazuhiro Suyama, Wataru Shimizu, Naohiko Aihara, Masaru Sugimachi, Shiro Kamakura. Magnetocardiography can identify "local" ventricular conduction delay in patients with LV dysfunction and CLBBB/IVCD on ECG: comparison with isolated CLBBB. 第74回日本循環器学会総会・学術集会
6. Shogo Ohishi, Hiroshi Takaki, Shuji Hashimoto, Yuko Yamada, Hideo Okamura, Takashi Noda, Kazuhiro Satomi, Kazuhiro Suyama, Wataru Shimizu, Naohiko Aihara, Masaru Sugimachi, Shiro Kamakura. Magnetocardiography (MCG) can predict clinical response to cardiac resynchronization therapy (CRT). 第74回日本循環器学会総会・学術集会
7. Yusuke Sata, Hiroshi Takaki, Rika Kawakami, Motoaki Ibuki, Michio Nakanishi, Teruo Noguchi, Yoichi Gotoh, Masaru Sugimachi. Peak exercise systolic blood pressure predicts prognosis in patients with non-ischemic but not ischemic cardiomyopathy. 第74回日本循環器学会総会・学術集会
8. Youji Nagata, Hiroshi Takaki, Shiro Kamakura, Masaru Sugimachi. Prevalence and clinical features of exercise-induced ST elevation in non-Q leads: a single center experience for 4.5 years in Japan. 第74回日本循環器学会総会・学術集会
9. Hajime Sato, Hiroshi Takaki, Reiko Fujiwara, Shogo Ohishi, Shuji Hashimoto, Wataru Shimizu, Shiro Kamakura, Masaru Sugimachi. Magnetocardiography (MCG) can identify abnormal atrial electrical activities during sinus rhythm in patients with paroxysmal atrial fibrillation (PAF). 第74回日本循環器学会総会・学術集会

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
平成 21 年度分担研究報告書

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

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：

血行動態の継続モニタリングによる心不全患者の在宅診断のための新しい病態パラメタの開発を動物実験で行ってきた。古典的 Guyton の循環平衡理論に左心房圧を第 3 の軸として加えた 3 次元表記により、統合心拍出量曲線から左右の心ポンプ機能を分離して評価し、静脈還流平面から有効循環血液量を評価することが可能となった。本年度はこの理論の臨床応用を試みた。

文献上の測定値から臨床用パラメタを基礎理論から推定し、統合心拍出量曲線： $CO = D_R [\ln(P_{RA} - 1.13) + 1.11]$ および $CO = D_L [\ln(P_{LA} - 1.13) + 1.13]$ 、静脈還流平面を $CO = V_T / 0.12 - (19.37 P_{RA} + 2.53 P_{LA})$ と決定した。慢性心不全急性増悪時にミリノン静注が施行された患者 22 例において、これらの式より左右のポンプ機能、有効循環血液量、血管抵抗について投与前後の比較を行ったところ、薬効から期待される変化を病態パラメタから定量的に評価でき、循環系の各構成要素（左心、右心、体循環、肺循環、血液量）の特性が血行動態にどのように寄与しているかを統合的に解析することができた。これらの結果より、本研究課題で提唱する拡張循環平衡理論は、臨床への応用が十分可能なものと考えられた。

A. 研究目的

本研究課題では、重症心不全患者の病態を連続的にモニタリングすることにより、信頼性が高くかつ安全な在宅医療に資するデバイスの開発を行う必要がある。なかでも本分担研究課題では、重症心不全患者の病態を総合的に診断するための、血行動態モニタ及びその解析方法の開発を行ってきた。昨年度までの研究において、古典的な Guyton の循環平衡理論を拡張し、左心房圧 (P_{LA})、右心房圧 (P_{RA})、心拍出量(CO)の 3 次元座標系を用いた統合心拍出量曲線と、体循環と肺循環をあわせた静脈還流平面による 3 次元循環平衡理論を動物実験から検証してきた。(図 A-1)

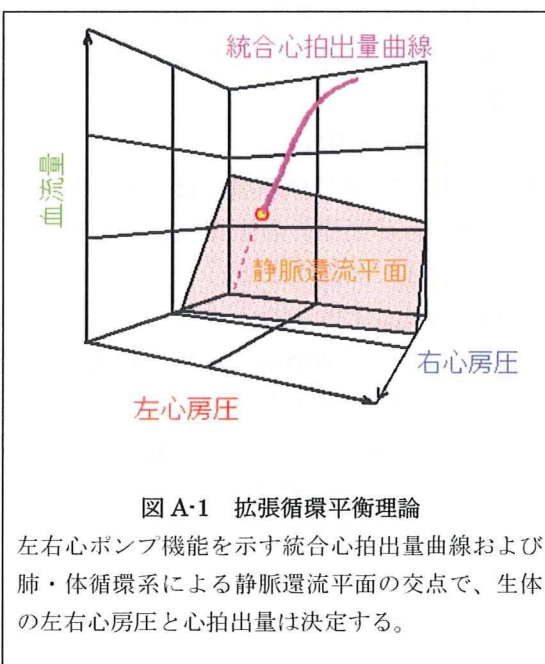


図 A-1 拡張循環平衡理論

左右心ポンプ機能を示す統合心拍出量曲線および肺・体循環系による静脈還流平面の交点で、生体の左右心房圧と心拍出量は決定する。

具体的には、左右いずれの心室においても、拡張末期圧容積関係を指数関数、収縮末期圧容積関係を直線で近似することによって、心拍出量と心房圧(P_{At})の関係を示す心拍出量曲線を、以下のような対数関数にてモデル化した。

$$CO = E_{es} / [k(E_{es}/HR+R)] \times [\ln(P_{At}+A)+B]$$

ここで E_{es} は心室収縮末期エラストランス、 k は拡張末期圧容積関係における弾性定数、 HR は心拍数、 R は血管抵抗を示す。また A と B は、心室拡張末期圧と心房圧の関係、拡張末期圧容積関係により決定される定数である。括弧の外の定数を D としてまとめると

$$CO = D \times [\ln(P_{At}+A)+B]$$

で表される。 D は上述の式より心室の収縮能、拡張能、心拍数、末梢血管抵抗により決定される係数で、対数関数で近似した心拍出量曲線の傾き（心ポンプ機能）を表し、心ポンプ機能を定量化することが可能となる。心筋梗塞モデルを用いた動物実験においては、右心系及び左心系の A 、 B は D に比して個体間のばらつきが少なく、定数として扱えることがわかった。

また、静脈還流平面においては、体循環系は血管の伸展圧に寄与しない無負荷血液量を除いた血液量を負荷血液量 V_S 、体循環からの静脈還流量を CO_V 、右心房圧を P_{RA} とするとこれらの関係は、

$$V_S = CO_V \cdot C_S \cdot R_{VS} + P_{RA} \cdot C_S$$

で表される。ここで C_S は体循環の総コンプライアンス、 R_{VS} は体循環の静脈還流に対する抵抗である。同様に肺循環に関しては、

$$V_P = CO_V \cdot C_P \cdot R_{VP} + P_{LA} \cdot C_P$$

で表わされる。ここで肺循環の負荷血液量が V_P 、左心房圧が P_{LA} 、肺循環総コンプライアンスが C_P 、静脈還流に対する抵抗が R_{VP} である。これらの関係より、全循環の負荷血液（有効循環血液量： $V_T = V_S + V_P$ ）は、

$$CO_V = V_T / W \cdot (G_S P_{RA} + G_P P_{LA})$$

(ただし $W = C_S \cdot R_{VS} + C_P \cdot R_{VP}$ 、 $G_S = C_S / W$ 、

$G_P = C_P / W$) が得られる。この式は静脈還流量（血流量）と左心房圧、右心房圧の線形相関を示すもので、3次元座標における平面で表される（図 A-1）。実験動物において、肺・体循環系の血液分布を修飾したところ、血液再分布はこの平面に沿った移動を示し、また、循環血液量を増減させて静脈還流平面を求めたところ、この平面は基本的には傾きを変えずに平行に上下移動することがわかった。

平成 21 年度分担研究課題では、この拡張した循環平衡理論の臨床応用について検討を行った。

B. 研究方法

B-1. 拡張循環平衡理論の臨床応用のためのパラメタ調整

統合心拍出量曲線の動物実験では、

$$CO = D \times [\ln(P_{At}+A)+B]$$

のうち、 A 、 B は主として拡張特性によって影響されるもので、個体間のばらつきが少なかったため、標準値（実験動物 7 例からの標準値： $A_R = -2.13$ 、 $B_R = 1.90$ 、 $A_L = -2.03$ 、 $B_L = 0.80$ 、 R と L はそれぞれ右心系、左心系を示す）を使用し、心ポンプ機能をモニタリングあるいは診断することが可能であった。臨床応用するに当たり、動物実験の値をそのまま使用することは妥当でないと考えられたため、そのためにパラメタ調整を行うこととした。

具体的には、心拡張特性を表す拡張末期圧容積関係を、

$$P_{ed} = \alpha \cdot e^{k \cdot V_{ed}} + \beta \quad (P_{ed} \text{ 拡張末期圧})$$

で近似し、

$$P_{ed} = \gamma P_{At}$$

で近似すると、理論的には、各定数は以下の式で表される。

$$A = -\beta/\gamma$$

$$B = \ln(\gamma/\alpha) - kV_0$$

また、同様に、静脈還流平面の動物実験では、

$$CO_V = V_T / W \cdot (G_S P_{RA} + G_P P_{LA})$$

のうち、 G_S 、 G_P 、 W は個体間でのばらつきが少なかったため標準値である、

$$G_S = 19.61 \text{ ml/min/kg/mmHg}$$

$$G_P = 3.49 \text{ ml/min/kg/mmHg}$$

$$W = 0.129 \text{ min}$$

を用いることによって、有効循環血液量 (V_T) のモニタリングあるいは診断を行うことが可能であった。これらについても理論的には、

$$W = C_S \cdot R_{VS} + C_P \cdot R_{VP}$$

$$G_S = C_S / W$$

$$G_P = C_P / W$$

で算出することができることから、これらの式を用いて、臨床例で測定された文献上の標準値から、これらの値を算出して、臨床応用のためのパラメタ調整を行った。

B-2. 臨床例における拡張循環平衡理論に基づく左右ポンプ機能、有効循環血液量等病態パラメタの変化

上記で求めた標準値を用いた拡張循環平衡理論を用いることによって、重症心不全症例に対する薬物応答を検討した。具体的には、非代償性鬱血性心不全症例で、急性増悪にて入院し、急性期治療として phosphodiesterase 3 (PDE3) 阻害薬を投与した 22 症例における、PDE3 阻害薬による病態パラメタの変化を検討した。

プロトコルは、入院直後に Swan-Ganz カテーテルを挿入し、右房圧 (P_{RA})、肺動脈圧 (P_{PA})、肺動脈楔入圧 (P_{PAW})、血圧 (BP)、サーモダイリュション法または Fick 法による心拍出量 (CO) を計測し、その後 PDE3 阻害薬であるミルリノン ($50\mu\text{g/kg}$) を静注、15 分後に再度、右心カテーテル等血行動態を評価し、ミルリノン投薬前後の変化を計測した。これらの計測値から拡張循環平衡理論を用いて、左右ポンプ機能 (D_L 、 D_R)、有効循環血液量 (V_T)、肺血管抵抗 (PVR)、体血管抵抗 (SVR) を求め、ミルリノン投薬前後の比較を行った。なお、左心房圧の代用として

肺動脈楔入圧を用いて評価を行った。

C. 研究結果

C-1. 臨床応用のためのパラメタ調整

C-1-1. 統合心拍出量曲線の臨床用パラメタの決定

統合心拍出量曲線の定数は文献上の標準値 (表 C-1-1) を使用して決定した。

	右室	左室
$k \text{ (ml}^{-1}\text{)}$	0.023	0.033
$\alpha \text{ (mmHg)}$	0.35	0.35
$\beta \text{ (mmHg)}$	1.7	1.7
γ	1.5	1.5
$V_0 \text{ (ml)}$	15	10

表 C-1-1 統合心拍出量曲線決定のための標準値
Burkhoff D et al. Am J Physiol. 1993; 265: H1819, Kass DA et al. Circulation. 1990; 81: 447, Ohno et al. Circulation. 1994; 89: 2241 より算出

表 C-1-1 より臨床用パラメタは以下の値に決定した。

$$A_R = -1.13 \text{ mmHg}$$

$$B_R = 1.11$$

$$A_L = -1.13 \text{ mmHg}$$

$$B_L = 1.13$$

(R と L はそれぞれ右心系、左心系を示す)

C-1-2. 静脈還流平面の臨床用パラメタの決定

同様に静脈還流平面の定数も文献上の標準値 (表 C-1-2) を使用して決定した。

	肺循環系	体循環系
コンプライアンス ($\text{ml}\cdot\text{mmHg}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)	0.3	2.3
血管抵抗 ($\text{mmHg}\cdot\text{min}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{kg}$)	0.035	0.110

表 C-1-2 静脈還流平面決定のための標準値
Echt M et al. Circ Res. 1974; 40: 61, Burkhoff D et al. Am J Physiol. 1993; 265: H1819, GUYTON AC et al. Am J Physiol. 1957; 189: 609, Iida M et al. J Cardiol. 1996; 27: 21 より算出

表 C-1-2 より臨床用パラメタは以下の値に決定した。

$G_s = 19.37 \text{ ml/min/kg/mmHg}$

$G_p = 2.53 \text{ ml/min/kg/mmHg}$

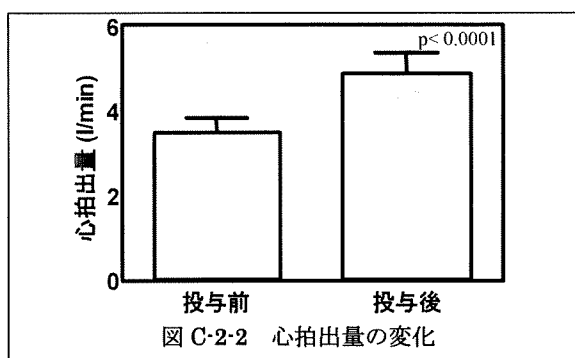
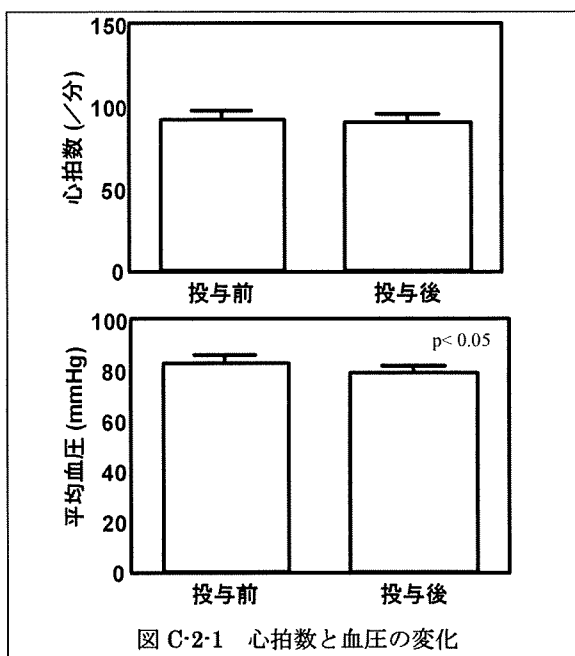
$W = 0.12 \text{ min}$

C-2. 拡張循環平衡理論に基づく病態パラメタの変化

ミルリノン静注を受けた患者 (22 例) の背景を表 C-2 に示す。約 8 割が男性で、約 6 割が特発性拡張型心筋症であった。

	n = 22
男性 (%)	77
年齢 (歳)	49 ± 17
基礎疾患	
拡張型心筋症	13
虚血性心筋症	2
肥大型心筋症 (拡張相)	2
その他	5
投薬内容	
利尿剤 (%)	100
β遮断剤 (%)	50
ACE阻害剤・ARB (%)	91
ジギタリス製剤 (%)	82
経口強心剤 (%)	27
アミオダロン (%)	18

表 C-2 患者背景



C-2-1. PDE3 阻害薬による血行動態の変化

非代償性鬱血性心不全の急性増悪時のミルリノン静注は、心拍数は投与前 $91 \pm 6 \text{ bpm}$ 、投与後 $90 \pm 5 \text{ bpm}$ とほとんど変化させなかった (図 C-2-1 上段)。また、平均血圧は $83 \pm 3 \text{ mmHg}$ から $79 \pm 3 \text{ mmHg}$ と 5%低下した ($p < 0.05$ 、図 C-2-1 下段)。

右心カテーテルデータでは、心拍出量は $3.45 \pm 0.35 \text{ l/min}$ から $4.86 \pm 0.49 \text{ l/min}$ へ有意に増加した ($p < 0.0001$ 、図 C-2-2)。また、右房圧は $11 \pm 1 \text{ mmHg}$ から $7 \pm 1 \text{ mmHg}$ へ、平均肺動脈圧は $38 \pm 2 \text{ mmHg}$ から $30 \pm 2 \text{ mmHg}$ へ、肺動脈楔入圧は $27 \pm 1 \text{ mmHg}$ から $19 \pm 2 \text{ mmHg}$ へいずれも有意に低下した ($p < 0.0001$ 、図 C-2-3)。

また、これら心拍出量及び測定圧から計算される体血管抵抗は $1925 \pm 174 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ から $1360 \pm 120 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ へ、肺血管抵抗は $290 \pm 38 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ から $206 \pm 11 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ へいずれも約 30%程度有意な低下を認めた (図 C-2-4)。

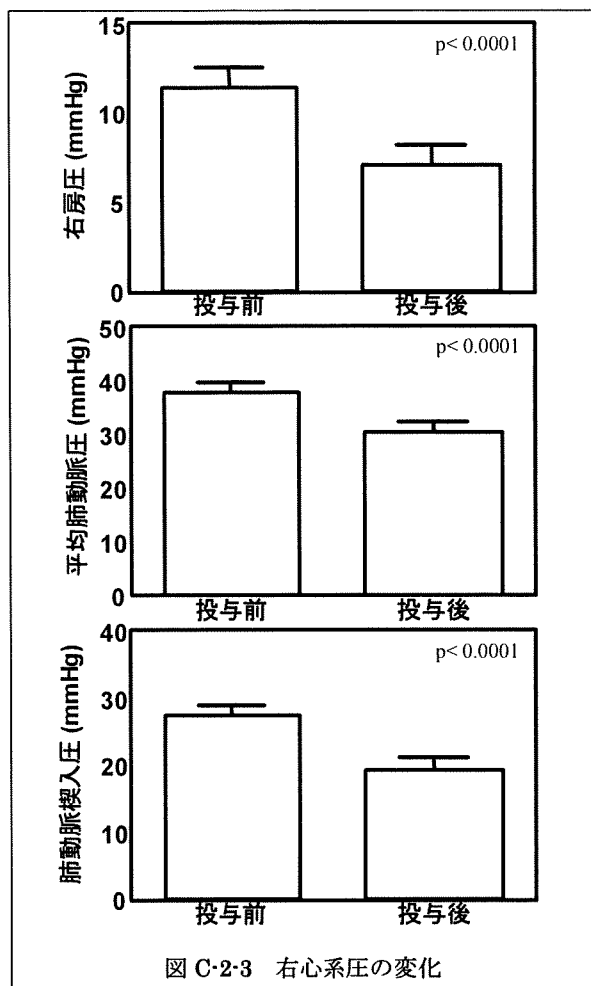


図 C-2-3 右心系圧の変化

C-2-2. PDE3 阻害薬による拡張循環平衡理論に基づく病態パラメタ (左右心臓ポンプ機能、有効循環血液量) の変化

C-1 で求めた臨床例におけるパラメタを用いて拡張した循環平衡理論から、ミルリノン静注による左右の心ポンプ機能、有効循環血液量 (= 総負荷血液量) を血行動態測定値から定量化した。

右心ポンプ機能 (D_R) は 16 ± 2 ml/min/kg から 28 ± 4 ml/min/kg へ約 70% の有意な増加を認めた ($p < 0.0001$ 、図 C-2-5 上段)。同様に、左心ポンプ機能も 12 ± 1 ml/min/kg から 19 ± 2 ml/min/kg へ約 60% の有意な増加を認めた ($p < 0.0001$ 、図 C-2-5 中段)。また、有効循環血液量は 32 ± 2 ml/kg から 25 ± 2 ml/kg へ約 20% の有意な減少を認めた ($p < 0.0001$ 、図 C-2-5 下段)。

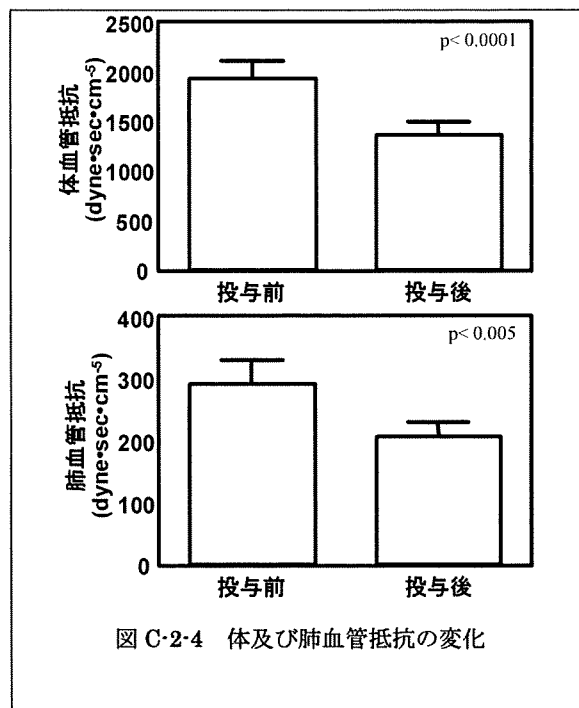


図 C-2-4 体及び肺血管抵抗の変化

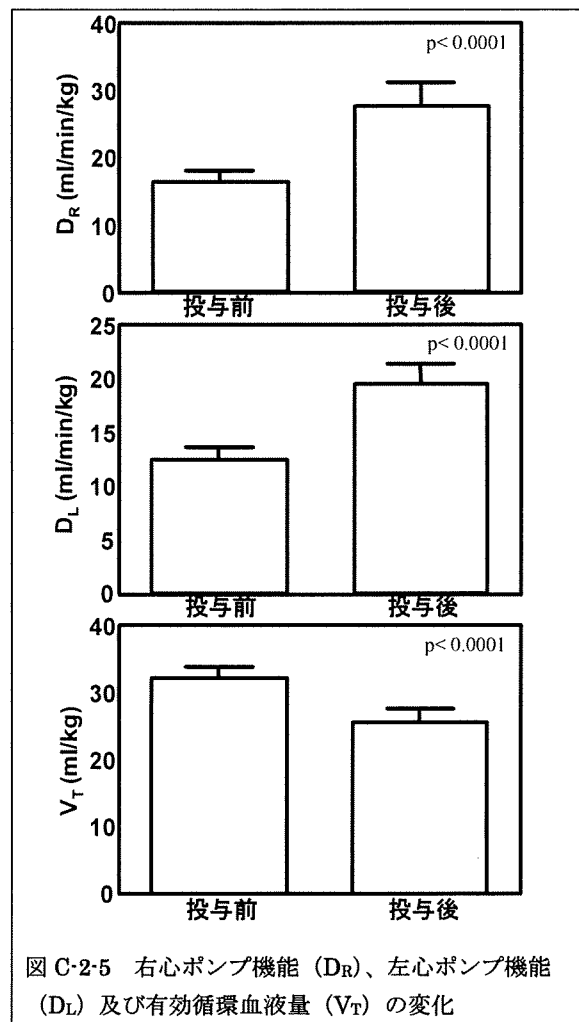


図 C-2-5 右心ポンプ機能 (D_R)、左心ポンプ機能 (D_L) 及び有効循環血液量 (V_T) の変化

D. 考察

本分担研究では、慢性心不全の病態を包括的に把握するためには、左右の心ポンプ機能、総負荷血液量（＝有効循環血液量）及び血管抵抗の4つの指標が必要であることを動物実験より明らかにしてきた。また、これらを通常の血行動態測定値（1回の測定値）からどのようにして計算することができるかを明らかにし、そのための拡張循環平衡理論を提唱してきた。本年度はこの理論の臨床応用を目指した研究を行った。

臨床例用のパラメタの調整は、実際の臨床例から測定することは倫理的にも現実的ではないため、論文発表された臨床データと循環平衡理論の基礎となっている理論式から推定した。なお、左心系の情報は比較的豊富に入手することが可能で比較検討することが容易であったが、右心系の情報は限られた情報から算出したため、若干のバイアスが含まれている可能性があった。しかしながら結果としては、大型実験動物（イヌ）から得られたパラメタがもともと体重で正規化されたものであったため、臨床用の推定されたパラメタは、それとは大きく異なるものではなく、調整されたパラメタは妥当なものと考えられた。

これらの臨床用に調整したパラメタを用いて、実際に重症心不全急性増悪時にPDE3阻害薬が投与された時の病態情報の変化について左右のポンプ機能、有効循環血液量、血管抵抗の検討を行った。PDE3阻害薬は、強心作用と血管拡張作用を併せ持つ薬剤で、臨床の現場では、しばしば血管拡張作用による低血圧を引き起こしたり、期待したほど血圧の上昇や心拍出量の増加が認められないという症例が存在する。今回の検討では、この強心作用と血管拡張作用を定量化することに成功した。すなわち、PDE3阻害薬は、投与15分後において、左右のポンプ機能を増大させる一方、血管拡張作用により肺血管及び体血管抵抗を低下させかつ有効循環血液量を減少さ

せるため、結果として心拍出量が増加するものの体血圧は低下するという現象を定量的に説明することが可能となった。従って、脱水状態にあるような症例では、有効循環血液量の減少が著明に影響し、低血圧を惹起し易い状態であることが示唆され、これは臨床例での報告と矛盾することなく定量的に説明することが可能となった。

今回は単にPDE3阻害薬に対する病態パラメタの変化について検討したが、他の循環器系の薬剤も含めて、薬剤毎の左右の心ポンプ機能、有効循環血液量及び血管抵抗の4つの指標の変化を定量化しておくことにより、薬剤を投与する前に、血行動態を予測することが可能となる。すなわち、各薬剤の応答を単一ユニット当たり規格化し各病態パラメタに対するゲインを求めておくことで、薬剤投与後の定常状態における血行動態を予測することができるようになる。その結果、薬剤投与量の決定、あるいは他の薬剤併用の可否を事前に検討することが可能となる。同時に、PDE3阻害薬における脱水症例のように、薬剤投与前にレスポonder・ノンレスポonderを分離することが可能となり、新たな循環器系薬剤の治療戦略のツールとなる可能性を持っている。さらに、右心カテーテルを留置しているような症例では、継続的かつ実時間で病態パラメタを計測することで、リアルタイムに病態診断を行うことが可能で、病態の変化に追従した薬剤の増減・追加を行うことが可能となり、心不全治療に与える利点は大きいものと考えられる。

本分担研究課題では、拡張した循環平衡理論で評価できる病態パラメタが臨床の現場でも応用が可能であることを明らかにした。しかしながら、実際の臨床の現場では、急性期病棟または集中治療室において右心カテーテルが挿入された症例での評価、または、カテーテル検査室における検査時での評価にしか適応できない。本研究課題のテーマの一つで

ある分散型ナノ植込みデバイスによる圧モニタ及び流量モニタが実現すると、重症心不全患者の連続診断が可能となり病状の悪化をより早期に診断できる可能性がある。実際に臨床で使用可能なデバイスの開発が待たれるところである。

E. 結論

古典的 Guyton の循環平衡理論に左心房圧という第3の軸を導入し3次元表記することで、統合心拍出量曲線から左右の心ポンプ機能を分離して評価し、静脈還流平面から有効循環血液量を評価する方法を提唱してきた。本年度はこの理論の臨床応用について検討した。

文献上の測定値から臨床用パラメタの理論値を計算し、統合心拍出量曲線： $CO = DR [\ln(P_{RA} - 1.13) + 1.11]$ および $CO = DL [\ln(P_{LA} - 1.13) + 1.13]$ 、静脈還流平面を $CO = V_T / 0.12 - (19.37 P_{RA} + 2.53 P_{LA})$ と決定した。慢性心不全急性増悪時にミルリノン静注が施行された臨床例において、左右のポンプ機能、有効循環血液量、血管抵抗について投与前後の比較を行ったところ、薬効から期待される通りの変化を定量的に評価でき、循環系の各構成要素（左心、右心、体循環、肺循環、血液量）の特性が血行動態にどのように寄与しているかを統合的に解析することができた。

他の循環器系の薬剤も同様に循環特性に与える影響を定量化することで、薬剤投薬前にその応答を予測するという可能性が見えてきた。また、単に血行動態の解析だけでなく、重症心不全患者における連続測定によって、早期病態診断による早期治療が可能となるものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Right ventricular stiffness constant as a predictor of postoperative hemodynamics in patients with hypoplastic right ventricle: a theoretical analysis. Shimizu S, Shishido T, Une D, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. *J Physiol Sci* 2010. [in press]
2. Strain rate imaging would predict sub-clinical acute rejection in heart transplant recipients. Kato TS, Oda N, Hashimura K, Hashimoto S, Nakatani T, Ueda HI, Shishido T, Komamura K. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010. [in press]
3. In vivo direct monitoring of interstitial norepinephrine levels at the sinoatrial node. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Mizuno M, Kamiya A, Yamazaki T, Sano S, Sugimachi M. *Auton Neurosci* 152: 115-118, 2010
4. Experience of appendicular thermal therapy applied to a patient with a left ventricular assist device awaiting heart transplantation. Higashi H, Komamura K, Oda N, Kato TS, Yanase M, Mano A, Hashimoto S, Wada K, Shishido T, Hashimura K, Kitakaze M, Kitamura S, Nakatani T. *J Cardiol* 53: 301-305, 2009.
5. Servo-controlled hind-limb electrical stimulation for short-term arterial pressure control. Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M. *Circ J* 73: 851-859, 2009.
6. In vivo direct monitoring of vagal acetylcholine release to the sinoatrial node. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Yamazaki T, Kamiya A, Mizuno M, Sano S, Sugimachi M. *Auton Neurosci* 148: 44-49, 2009.
7. Macroscopic two-pump two-vasculature

- cardiovascular model to support treatment of acute heart failure. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1: 2365-2368, 2009.
8. Feedback control of multiple hemodynamic variables with multiple cardiovascular drugs. Sugimachi M, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 1: 2030-2032, 2009.
- G-2. 学会発表**
1. 川田 徹、清水 秀二、水野 正樹、宍戸 稔聡、杉町 勝. アンジオテンシンⅡが動脈圧反射系の開ループ静特性に及ぼす影響 第48回日本生体医工学大会
 2. 清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、杉町 勝. 心臓マイクロダイアリシス法による洞房結節における交感・副交感神経活動の定量化 第48回日本生体医工学大会
 3. 川田 徹、李 梅花、上村 和紀、宍戸 稔聡、杉町 勝. 心筋梗塞後心不全ラットにおける開ループ動脈圧反射特性 第30回日本循環制御医学会総会
 4. 李 梅花、川田 徹、上村 和紀、宍戸 稔聡、杉町 勝. アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル）投与による心筋梗塞後重症心不全治療における $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリン受容体（ $\alpha 7$ nAChR）の関与 第30回日本循環制御医学会総会
 5. 馬場 裕一、宍戸 稔聡、清水 秀二、上村 和紀、加藤 倫子、橋村 一彦、安村 良男、杉町 勝. 重症心不全症例における phosphodiesterase 3 阻害薬投与の血行動態改善効果は予測できるか？ 第30回日本循環制御医学会総会
 6. Kawada T, Shimizu S, Uemura K, Shishido T, Sugimachi M. Effects of angiotensin II on open-loop carotid sinus baroreflex function. *The 36th CIUP 2009*
 7. Baba Y, Shishido T, Uemura K, Kato T, Hashimura K, Yasumura Y, Doi Y, Sugimachi M. Right heart with relatively preserved pump function is necessary to improve hemodynamics with milrinone in patients with advanced heart failure. *ESC Congress 2009*
 8. 宍戸 稔聡、李 梅花、鄭 燦、上村 和紀、川田 徹、杉町 勝. 重症心不全に対する迷走神経刺激療法 第24回生体・生理工学シンポジウム
 9. 馬場 裕一、宍戸 稔聡、加藤 倫子、橋村 一彦、安村 良男、土居 義典、杉町 勝. 右心機能が比較的保たれた重症心不全症例では、PDE3阻害薬による血行動態改善が期待できる 第57回日本心臓病学会学術集会
 10. 村田 欣洋、築瀬 正伸、加藤 倫子、藤田 知之、戸田 宏一、宍戸 稔聡、小林 順二郎、中谷 武嗣. 心室細動下にLVASによるFontan循環管理を行っている一例 第57回日本心臓病学会学術集会
 11. Kawada T, Li M, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Shishido T, Yamamoto H, Sugimachi M. Rapid baroreflex neural arc compensates for blunted arterial pressure response to sympathetic nerve activity in chronic heart failure rats. *The 74 th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
 12. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Inagaki M, Shirai M, Sugimachi M. Medetomidine, an $\alpha 2$ -adrenergic agonist, directly activates cardiac parasympathetic nerve. *The 74 th Annual Scientific Meeting of*

the Japanese Circulation Society

13. Murata Y, Shishido T, Nakajima I, Seguchi O, Yanase M, Kato T, Fujita T, Toda K, Uemura K, Sugimachi M, Nakatani T. Preoperative right ventricular pump function determines the feasibility of weaning from inotropic infusion after implantation of left ventricular assist system. *The 74 th 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