

- for European Paediatric Cardiology*
51. Masaru Sugimachi, Toru Kawada, Hiromi Yamamoto, Atsunori Kamiya, Tadayoshi Miyamoto, Kenji Sunagawa. Modification of autonomic balance by electrical acupuncture does not affect baroreflex dynamic characteristics. *30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*
 52. 川田 徹、日高 一郎、宍戸 稔聡、杉町 勝 神経刺激と循環調節 第 23 回 生体・生理工学シンポジウム
 53. Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi, Toshiaki Shishido, Atsunori Kamiya, Shuji Shimizu, Kenji Sunagawa. Theoretical and experimental demonstration of minimizing O₂ consumption under preserved hemodynamics in heart failure. *XVIIIth Cardiovascular System Dynamics Society*
 54. Toshiaki Shishido, Kazunori Uemura, Yuichi Baba, Tomoko-Sugiyama Kato, Kazuhiko Hashimura, Yoshio Yasumura, Masaru Sugimachi. It is possible to predict hemodynamic response to phosphodiesterase 3 inhibitor in patients with heart failure? *XVIIIth Cardiovascular System Dynamics Society*
 55. Motoaki Ibuki, Hiroshi Takaki, Shogo Oishi, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi. Slower periodic V_{O₂} oscillations during exercise indicate worse clinical status and poorer prognosis of patients with heart failure. *American Heart Association 2008*
 56. Takuya Taniguchi, Hiroshi Takaki, Motoaki Ibuki, Ryo Namikawa, Shogo Oishi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi. Is the extent of exercise V_{O₂} oscillations related to the severity and prognosis of heart failure? *American Heart Association 2008*
 57. Kinya Seo, Masashi Inagaki, Satoshi Nishimura, Ichiro Hidaka, Masaru Sugimachi, Toshiaki Hisada, Seiryu Sugiura. Structural heterogeneity of the ventricular wall modulates the globally applied stretch to impose different strain condition to local myocardium and evoke focal excitation. *American Heart Association 2008*
 58. 水野 正樹、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 ラット交感および迷走神経刺激に対する動的心拍数応答 第 101 回近畿生理学談話会
 59. 清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、水野 正樹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 心臓マイクロダイアリシス法による心房アセチルコリン濃度の定量化 第 101 回近畿生理学談話会
 60. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、宍戸 稔聡、秋山 剛、杉町 勝 Blockade of $\alpha 7$ -nicotinic acetylcholine receptors attenuates cardio-protective effects of donepezil in rats with extensive myocardial infarction 第 73 回日本循環器学会総会・学術集会
 61. 上村 和紀、鄭 燦、李 梅花、杉町 勝 Early short-term vagal nerve stimulation improves left ventricular

- function and attenuates myocardial structural remodeling after reperfused myocardial infarction 第73回日本循環器学会総会・学術集会
62. 清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、神谷厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 In vivo direct monitoring of postganglionic vagal nerve activity on the sinoatrial node 第73回日本循環器学会総会・学術集会
63. 山本 裕美、川田 徹、宮崎 俊一、杉町 勝 Cardiac acceleration relative to renal inhibition in sympathetic nerve activities during electroacupuncture 第73回日本循環器学会総会・学術集会
64. 谷口 琢也、高木 洋、伊吹 宗晃、中西 道郎、川上 利香、野口 輝夫、後藤 葉一、杉町 勝 More pronounced exercise V_{O_2} oscillations are associated with poorer prognosis 第73回日本循環器学会総会・学術集会
65. 谷口 琢也、高木 洋、伊吹 宗晃、中西 道郎、川上 利香、野口 輝夫、後藤 葉一、杉町 勝 The presence of previous cerebral infarction in vertebrobasilar system may exacerbate ventilatory oscillations during exercise in patients with heart failure 第73回日本循環器学会総会・学術集会
66. 伊吹 宗晃、高木 洋、大石 醒悟、谷口 琢也、川上 利香、中西 道郎、野口 輝夫、後藤 葉一、杉町 勝 Slower periodic V_{O_2} oscillations during exercise indicate poorer prognosis of patients with heart failure 第73回日本循環器学会総会・学術集会
67. 山田 憲明、高木 洋、野口 輝夫、後藤 葉一、伊吹 宗晃、川上 利香、中西 道郎、杉町 勝、塘 義明 Abnormal ventilatory and oxygen kinetics to exercise in patients with arteriosclerosis obliterans (ASO) 第73回日本循環器学会総会・学術集会
68. 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
69. 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
70. 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
71. 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
72. 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
73. 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
74. 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

- 会総会
75. 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
 76. 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
 77. 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
 78. 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*
 79. 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*
 80. 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*
 81. 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*
 82. 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*
 83. 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*
 84. 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
 85. 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

86. 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
87. 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
88. 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*
89. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Tsuyoshi Akiyama, Masaru Sugimachi. Blockade of α_7 -nicotinic acetylcholine receptors attenuates cardio-protective effects of donepezil in rats with extensive myocardial infarction. *American Heart Association, 2009*
90. 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
91. 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
92. 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
93. 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
94. 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

95. 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
96. 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
97. 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
98. 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
99. 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

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
総合分担研究報告書

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周期性呼吸を、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。また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。さらに、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、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。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。

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。循環器系（心臓および血管系）自身の構造的機能的異常にとどまらず、神経体液性因子を介する循環調節の変調や炎症、細胞死、凝固線溶系、内分泌系など全身の疾患である。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。息切れが心不全の主たる症状のひとつであることからわかるように、呼吸異常は慢性心不全における患者 QOL 低下の主要因子である。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〕）は、しかしながら患者 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。このことから呼吸異常は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考えられる。

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。

古くから心電図を用いることによって呼吸をモニタリングできることが知られている。心電図振幅が呼吸の周期で変動するために適切な帯域通過フィルタを用いることにより呼吸の頻度や半定量的な大きさを知らることがで

きる。その機序については必ずしも明らかではないが、呼吸に伴う胸部の電気インピーダンスの変化が主たるものと考えられている。

実時間の呼吸曲線があれば慢性心不全における種々の呼吸異常を定量化することが可能である。しかしナノ機器の省電力要求を考慮すると呼吸曲線の実データをすべて体外に送信することは現実的ではない。むしろ異常の程度をナノ機器で定量化し、その結果のみを体外に送信することが求められる。

本研究では、まず初年度に、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、周期性呼吸の振幅を解析し結果のみを送信する手法を開発した。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2年度は、運動時周期性呼吸の原因としては発振説を示唆する結果が得られたため、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。分散ナノ機器でも病態の解析が可能になる。

最終年度はさらに、分散ナノ機器装着者は重症の心不全を罹患していることから、呼吸モニタリングの臨床的有用性をさらに確かめるために、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. 周期性呼吸の定量化

B-1-1. オフライン解析による運動時周期性呼吸の定量化

ナノ機器によるオンライン解析を開発する前段階として、オフライン解析によって運動時周期性呼吸の特徴を把握する必要がある。そのために運動中の全データを用い、すべての周波数帯域について時間周波数解析を行った。すなわち運動経過の中でどのような周期の呼吸変動がどの時間帯に出現するのかを検討した。

呼吸曲線は慢性心不全患者および心筋梗塞後回復期の患者に対して臨床検査として行っている心肺運動検査の際に記録した。心肺運動検査は4秒ごとに1ワット負荷を漸増しながら症候限界まで行った。被験者の口および鼻をマスクで密着して覆い、吸気量および呼気量は熱線気流計にて計測した。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分圧と二酸化炭素分圧を測定した。

今回は、6秒ごとに得られる安静時~運動時の分時換気量（V_E）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。時間周波数解析には種々の方法が提案されているが、今回は最も基本的なフーリエ変換を繰り返す方法を用いた。

B-1-2. 運動時周期性呼吸の調査と有用性検討

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症候限界負荷 心肺運動検査 連続4792例の分時換気量データについてB-1-1の解析を行った。C-1-1で述べる基準によって周期性呼吸の有無を判定し、その臨床的特徴(基礎疾患、左室駆出率)、運動負荷における特徴(最大酸素摂取率、 V_E/V_{CO_2} の傾き=運動中過剰換気の指標)を検討した。

またうち237の心不全症例について、被験者を周期性呼吸の有無によって分け、その臨床的経過(心不全入院および心臓死の有無)を後方的に解析した。同様の解析を V_E/V_{CO_2} の傾きについても行い比較した。

B-1-3. 運動時周期性呼吸のオンライン解析法の開発

C-1-1で得られた結果により、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単一ではないものの、0.5~1.25回/分の周波数成分を観測すれば十分であることが明らかになった。そこで前もって決められた周波数帯域の信号を経時的に観測できる複素復調解析法を用いて解析を行う方法を開発した。

B-2. 周期性呼吸からの病態の逆推定

B-2-1. 患者データの取得

B-1-1と同様にデータを取得した。

B-2-2. 呼吸調節系の動特性取得とそのモデル化

生体の呼吸調節系は負帰還系を形成するために、単に呼吸諸指標を連続観測するなどの通常の方法ではその性質を正確に知ることはできない。すでに私たちは、①吸入 CO_2 濃度を人為的に変化させ別の一定値に維持することで、動脈血 CO_2 分圧(P_{aCO_2})→分時換気量(V_E)応答、すなわち中枢=制御部の開ル

ープ静特性を正確に知ることができ、② V_E を意識的に変化させ別の一定値に維持することで、 $V_E \rightarrow P_{aCO_2}$ 応答、すなわち末梢=被制御部の開ループ静特性を正確に知ることができることを示した。

本研究ではこれを応用し、ステップ状に吸入 CO_2 濃度や V_E を変化させる時の過渡応答から呼吸調節系の制御部、被制御部の動特性を求めることを試みた。なお P_{aCO_2} を連続計測する手法は確立されていないので、代用として P_{ETCO_2} (呼気終末 CO_2 分圧)を用いた。

まず、若年健常者を対象とし、吸入 CO_2 濃度や V_E ステップは4段階に変化させて、健常人の静特性および動特性を測定した。吸入 CO_2 濃度を0→5%のステップ状に変化させる際の V_E 応答から標準の制御部動特性を求め、 V_E を安静時レベルから5% CO_2 吸入時のレベルにステップ状に変化させる際の P_{ETCO_2} 応答から標準の被制御部動特性を求めた。

なお正常健常人で吸入 CO_2 濃度や V_E を4段階に変化させ全データを取得するためには2時間を要した。また最大吸入 CO_2 濃度は6%を用い V_E が著増するため心不全患者への適応は不相当と考えられた。本計測法を心不全患者に直接応用する場合には、2.5%程度の低 CO_2 濃度を用いた制御部、被制御部それぞれ単段階ステップの測定にとどめるべきであると考えられた。

B-2-3. 心不全患者における心肺運動負荷試験結果から呼吸調節系異常の逆推定

B-2-2で得られた標準の制御部動特性および被制御部動特性をコンピュータ上に再構築し、さらにこれらを直列接続して閉ループ化した。得られたものは正常健常人の安静時呼吸調節系のモデルである。これを閉ループシミュレーションした結果では周期性呼吸は得られなかった。

そこで、今回は標準のモデルに対し、4つのパラメタを変化させた。パラメタの変化は心不全による呼吸調節系の変化と運動時の変化の両方を含むものである。パラメタを調節し、B-2-1で得られた運動時周期性呼吸を再現させた。特に、 P_{ETCO_2} と V_E 変化の周期と位相関係を重視して、これが忠実に再現できるパラメタを選択した。

B-3. 周期性呼吸の臨床的有用性検討

B-3-1. 患者データの取得

B-1-1と同様に患者データを取得した。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(10~25W/分)を漸増させた。(図1)。

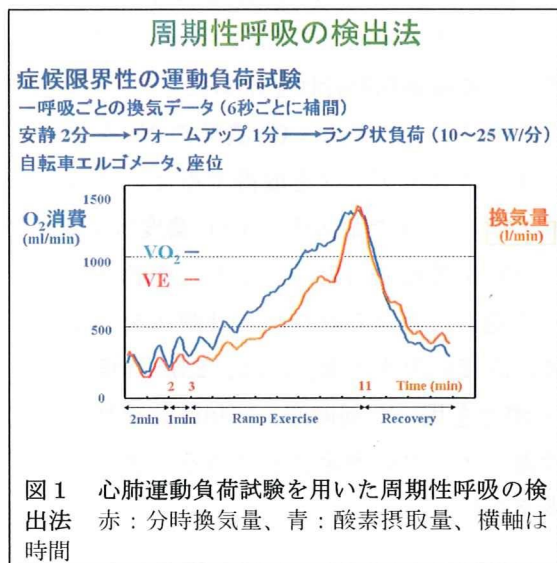


図1 心肺運動負荷試験を用いた周期性呼吸の検出法 赤：分時換気量、青：酸素摂取量、横軸は時間

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行われた心肺運動負荷検査4792例である。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、周期性呼吸の程度を定量化した。

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3、図4)。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4)。OSC指数が40%以上のものを陽性として定義した。

B-3-2. 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-3-3. 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. 周期性呼吸の定量化

C-1-1. オフライン解析による運動時周期性呼吸の定量化

図2は運動時周期性呼吸が典型的に見られる(最も大きく見られる)9例を、図1は他の1例について拡大図を示す。いずれの例においても約1分周期の分時換気量変動が見られた。

図3は運動中および運動後の時間帯ごとの分時換気量曲線のフーリエ解析例を示す。この結果より周期性呼吸は運動開始直後の軽度の運動時に最も大きく、運動強度が増加するにつれて減少し、運動後も続けて減少していることがわかる。

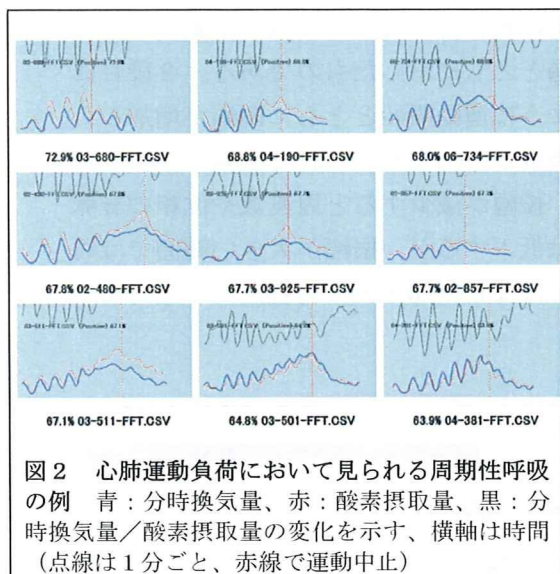


図2 心肺運動負荷において見られる周期性呼吸の例 青：分時換気量、赤：酸素摂取量、黒：分時換気量／酸素摂取量の変化を示す、横軸は時間（点線は1分ごと、赤線で運動中止）

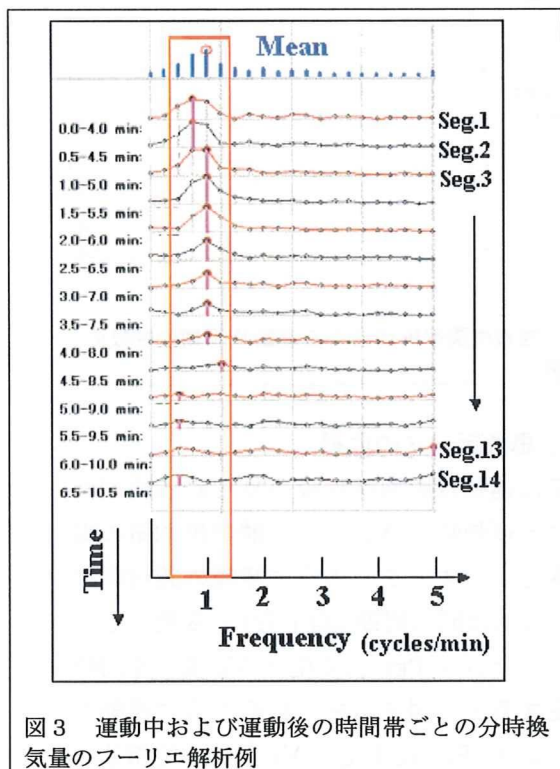


図3 運動中および運動後の時間帯ごとの分時換気量のフーリエ解析例

周期性呼吸が明らかに見られる時間帯においては 0.5～1.25 回／分の周波数帯域に周期性呼吸が見られた。患者ごとや重症度などの影響により多少変動するものの、こ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指標とした（図4）。また後述の心不全入院率や心臓死との関連よ

り 35%以上を有意な運動時周期性呼吸と定めた。

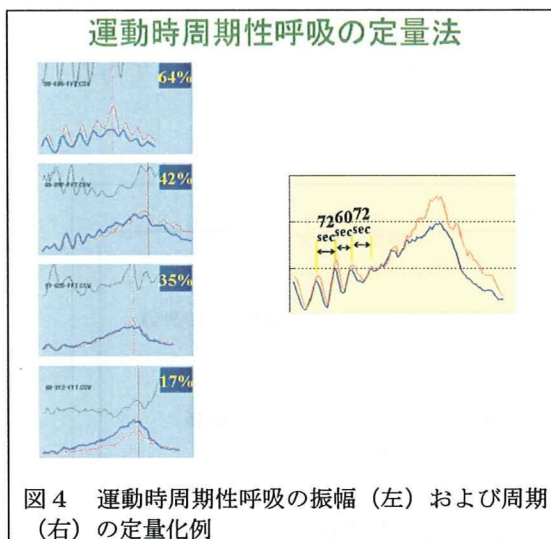


図4 運動時周期性呼吸の振幅（左）および周期（右）の定量化例

C-1-2. 運動時周期性呼吸の調査と有用性検討

5年8ヶ月にわたり行われた症候限界負荷心肺運動検査4792例において211例(4.4%、180人)において周期性呼吸が見られ、左室駆出率は $34 \pm 14\%$ 、最大酸素摂取量は正常の $68 \pm 17\%$ 、 V_E/V_{CO_2} の傾きは 35 ± 10 であった。基礎疾患は心筋症28%、弁膜症16%、虚血性心疾患54%であった。

うち15%は初回心筋梗塞後で心不全はなく、左室駆出率は $39 \pm 12\%$ 、最大酸素摂取量は正常の $76 \pm 14\%$ と比較的良好であった。 V_E/V_{CO_2} の傾きは 33 ± 5 と同様に高値であった。

図5は心不全症例に限り、運動時周期性呼吸の有無と運動時過剰換気の有無（ V_E/V_{CO_2} の高低）による心不全入院と心臓死の予測を示したものである。運動時周期性呼吸の有無は前述の指標が35%以上かどうかで、運動時過剰換気の有無は V_E/V_{CO_2} の傾きが35以上かどうかで判断した。

運動時周期性呼吸が有れば（図の右半分）、運動時過剰換気の有無にかかわらず（右上⇐右下）心不全入院や心臓死の率が高率であっ

た。一方、運動時過剰換気が有っても（図の上半分）、心不全入院や心臓死の率の高さは運動時周期性呼吸の有無によって（右上≠左上）異なった。このことから運動時周期性呼吸は心不全入院や心臓死の良好な予測因子であることが示された。

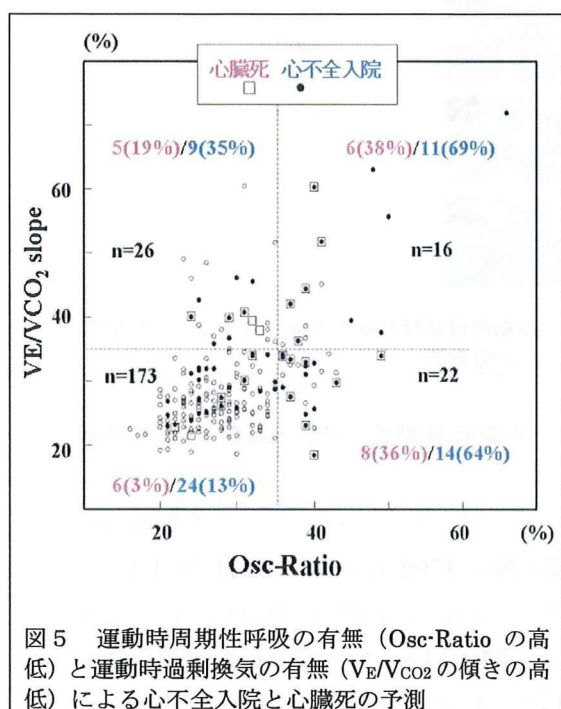


図5 運動時周期性呼吸の有無（Osc-Ratio の高低）と運動時過剰換気の有無（ V_E/V_{CO_2} の傾きの高低）による心不全入院と心臓死の予測

C-1-3. 運動時周期性呼吸のオンライン解析法の開発

図6は複素復調解析法による運動時周期性呼吸の解析例である。最上段で示すように心肺運動負荷試験では分時換気量の漸増に周期性呼吸が重畳しているのので、分時換気量漸増は低周波帯域信号としてトレンド除去した。

この信号に関心周波数帯域の中心周波数（0.5～1.25 回/分の中央である 0.875 回/分）に相当する周期の複素正弦波を掛け合わせ、関心周波数帯域の 1 / 2 幅（0.375 回/分）の低域通過フィルタをかけた。この複素信号の振幅より振動振幅を、位相より振動位相を、また振動位相の時間微分より中心周波数 0.875 回/分からの振動周波数のずれを求めた。

図6の2段目から4段目はこのようにして求めた振動振幅、振動周波数、振動位相を時間経過とともに示したものである。2段目に示すように運動開始とともに振幅が増加し、運動強度が増加するにつれて振幅が減少している。振幅が減少すると周波数や位相の計算精度は低下するが、振幅が大きい範囲では周波数はほぼ 0.7～0.8 回/分程度で一定であった。

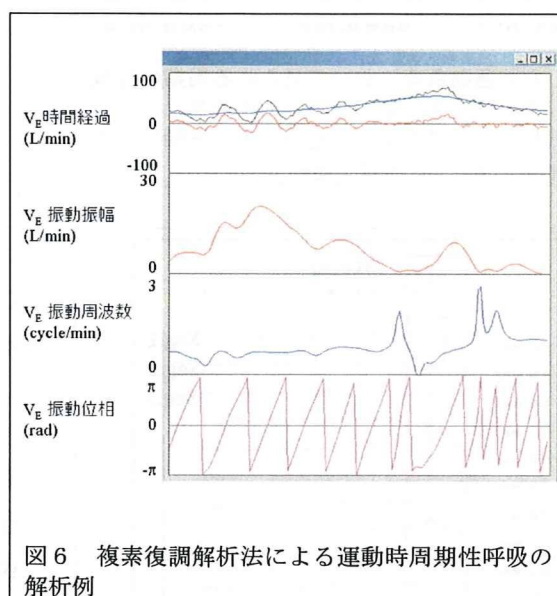


図6 複素復調解析法による運動時周期性呼吸の解析例

C-2-1. 患者データの取得

図7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す。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）で変動する。

しかしながら P_{ETCO_2} 変化と V_E 変化を同時に測定すると、図8に見られるように運動の強度により、 P_{ETCO_2} 変化と V_E 変化の位相差は変化することがわかる。このことは運動強度によって呼吸調節系の特性が変化することを示している。実際、静特性については運動により大きく変化することは私たちも確認している。

図3の運動中および運動後の時間帯ごとの分時換気量曲線のフーリエ解析例では、周期性呼吸は運動開始直後の軽度の運動時に最も

大きく、運動強度が増加するにつれて減少し、運動後も続けて減少していることがフーリエ解析でも適切に得られていることがわかる。

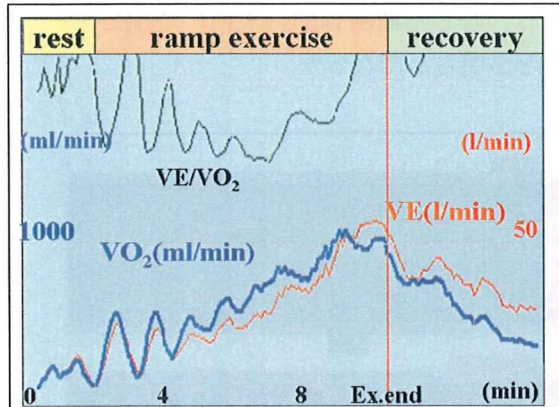


図7 心肺運動負荷試験において見られる周期性呼吸の例 青：分時換気量、赤：酸素摂取量、黒：分時換気量/酸素摂取量の変化を示す、横軸は時間（点線は1分ごと、赤線で運動中止）

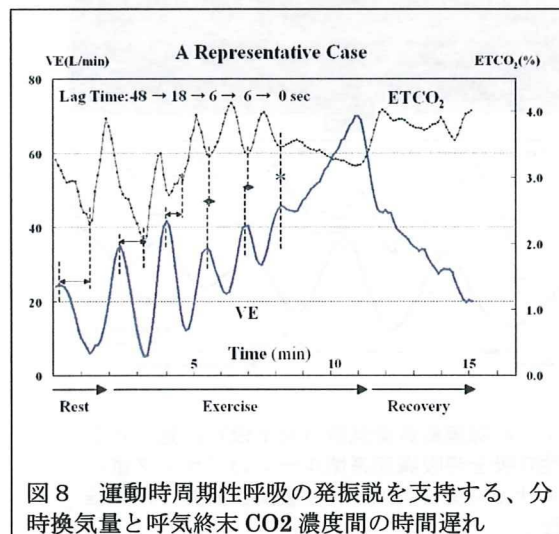


図8 運動時周期性呼吸の発振説を支持する、分時換気量と呼気終末 CO2 濃度間の時間遅れ

C-2-2. 呼吸調節系の動特性取得とそのモデル化

図9は、若年健常者において、制御部および被制御部の動特性を求めた一例である。

図9上段では、吸入CO₂濃度を0→5%のステップ状に変化させ、P_{ETCO₂}とV_Eを連続計測した。P_{ETCO₂}は動脈採血にて得られたP_{aCO₂}によって二点校正した。吸入CO₂濃度がステップ状に変化する際に、厳密にはP_{ETCO₂}はス

テップ状に変化しないが、V_Eの変化を指数関数に当てはめて制御部動特性は無駄時間のある一次の低域通過特性で近似した。また指数関数から無駄時間、遮断周波数、利得を求めた。これらの平均値から標準の制御部動特性を求めた。

図9下段では、V_Eを安静時レベルから5%CO₂吸入時のレベルに変化させ、P_{ETCO₂}を連続計測した。P_{ETCO₂}は同様に動脈採血にて得られたP_{aCO₂}によって二点校正した。P_{ETCO₂}の変化を時定数の異なる2つの指数関数の和に当てはめて制御部動特性は無駄時間のある二次の低域通過特性で近似した。2つの指数関数から2つの無駄時間、2つの遮断周波数、2つの利得を求めた。これらの平均値から標準の被制御部動特性を求めた。

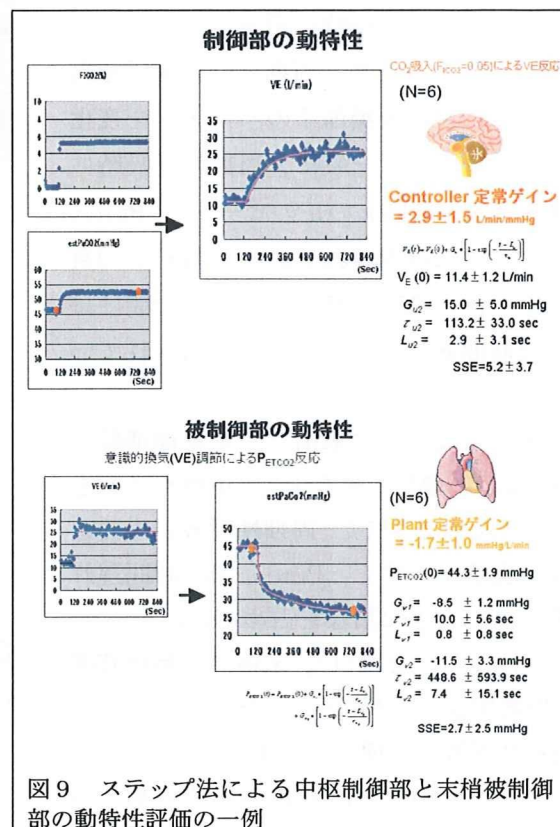


図9 ステップ法による中枢制御部と末梢被制御部の動特性評価の一例

図10はこのようにして求めた制御部動特性、被制御部動特性をもとにコンピュータ上に再構築した、閉ループ呼吸調節系のモデルを示すものである。このモデル上で閉ループ

時の呼吸の安定性を検討することができる。

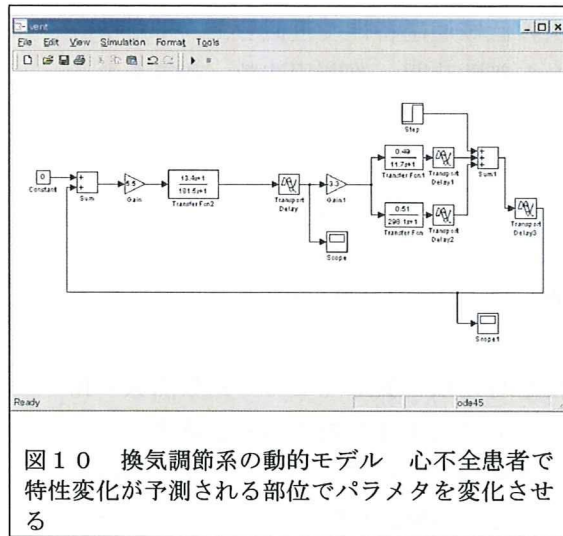


図 10 換気調節系の動的モデル 心不全患者で特性変化が予測される部位でパラメータを変化させる

C-2-3. 心不全患者における心肺運動負荷試験結果から呼吸調節系異常の逆推定

図 11 は、運動開始時に顕著に見られる、 V_E 変動と P_{ETCO_2} 変動の周期と位相関係を再現するために、呼吸調節系のパラメータを変化させた結果を示す。一般に、周期性呼吸時には本来一致すべき V_E の正のピークと P_{ETCO_2} の負のピークに時間遅れがあり、 P_{ETCO_2} の負のピークと次の V_E の負のピークとの間にはわずかな時間遅れしかないことが示されている。

図 11 の 1 段目では末梢ゲインを標準値の 1.7 から 3.3 に増加させた上で、中枢ゲインを 1.4 から 7 に増加させた。周期性呼吸が生じたが周期は実測より短く、 $P_{ETCO_2} \rightarrow V_E$ 時間遅れが実測よりも大きな割合を占めていた。

次に (図 11 の 2 段目)、末梢での無駄時間を 10 秒増加させ、中枢ゲインを 5 にしたところ、周期性呼吸の周期はほぼ実測と一致した。しかし $P_{ETCO_2} \rightarrow V_E$ 時間遅れの占める割合が実測よりもまだ大きかった。

最終的に (図 11 の 3 段目)、末梢での無駄時間を 25 秒増加させ、中枢での無駄時間を 15 秒短縮させ、中枢ゲインを 5.5 にしたところ、周期性呼吸の周期、 $P_{ETCO_2} \rightarrow V_E$ 時間遅れ

の占める割合ともに実測に近いものが得られた。

これらの検討の結果、周期性呼吸患者で予測される時間遅れは予測された制御部 (中枢) ではなく、むしろ被制御部 (末梢) で生じていることが明らかになった。

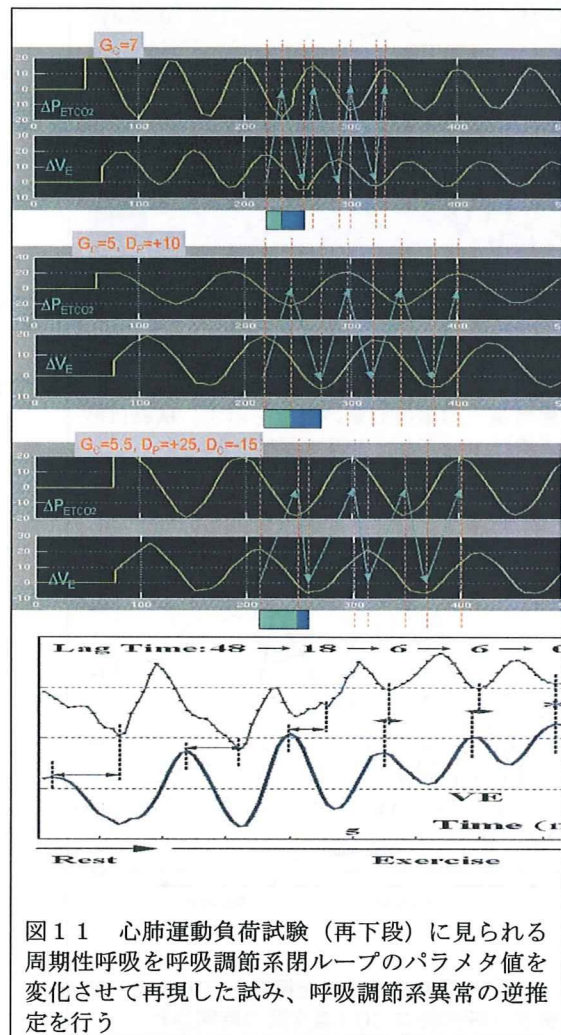


図 11 心肺運動負荷試験 (再下段) に見られる周期性呼吸を呼吸調節系閉ループのパラメータ値を変化させて再現した試み、呼吸調節系異常の逆推定を行う

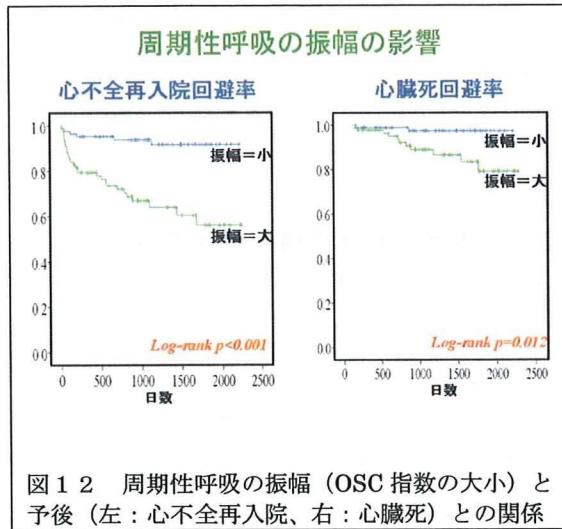
C-3. 周期性呼吸の臨床的有用性検討

C-3-2. 周期性呼吸の振幅と予後の関係

図 12 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 12 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 12 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

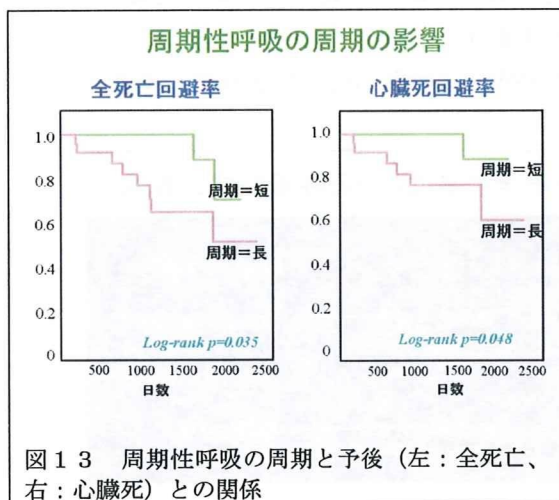
($p=0.012$) ことが明らかになった。一方、全死亡については有意な差は示されなかった。



C-3-3. 周期性呼吸の周期と予後の関係

図 1 3 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 1 3 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 1 3 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. オフライン解析による運動時周期性呼吸の定量化

運動時周期性呼吸の意義については、いくつかの報告があるが、報告ごとにその定義は様々であり、また定量化はされていない。今回私たちは分時換気量を時間周波数解析することにより、運動時周期性呼吸の定量化を行った。時間周波数解析には最も単純なフーリエ解析を時間経過とともにずらしたデータに適用した。

その結果、運動の強度にかかわらず、異なる患者においても周期性呼吸は 0.5~1.25 回/分の周波数帯域で出現することが明らかになった。また後述の検討から 35%以上を異常と定義した。

D-2. 運動時周期性呼吸の調査と有用性検討

上述のように定量化方法や定義のあいまいさから運動時周期性呼吸の頻度調査やその臨床像、有用性の検討は体系的に行うことができなかった。

今回私たちは、5年以上の期間で蓄積した心肺運動試験の連続症例を解析した。その結果、意外にも周期性呼吸は重症の心不全症例に限らず、心不全を起こしたことの無い心機能低下が軽度である心筋梗塞後の症例にも見られた。その特徴は V_E/V_{CO_2} 傾きの増加であった。

このことから運動時周期性呼吸と運動時過剰換気 (V_E/V_{CO_2} 傾きの増加) には関係があることが予想され、実際にもこれらには中等度の相関が認められた。しかしながらさらに心不全症例に限って運動時周期性呼吸と運動時過剰換気の有用性を比較すると、周期性呼吸の方が心不全入院や心臓死の率をよりの確に予測することができた。

D-3. 運動時周期性呼吸のオンライン解析法の開発

複素復調解析は特定の周波数帯域成分の時間変化を追うのに適した方法であることが知られている。本研究の目的でも周波数帯域を時間に関係なく特定することができたために、本法を用いることができた。また本法は実時間に少ない演算量で実行することができるために、ナノ機器への応用が十分に可能であることがわかる。実際に必要な演算量は実数乗算が42回と実数加算が36回と見積もることができ、フーリエ解析に比し格段に少ない。このことにより、解析結果だけを送信することが可能になった。

フィードバック制御理論から、運動時周期性呼吸は換気調節系の発振が成因になっていることが提唱されている。すでに述べたように、運動時周期性呼吸は運動強度が軽度の際に顕著であり、運動強度が強度になると消退する。運動により心拍出量を増加させることができる心不全症例では、換気調節系の性質が発振条件を満たさなくなり発振が停止するものと考えられる。

そこで運動時周期性呼吸の消退する症例において分時換気量と呼気終末CO₂分圧のピークの時相を比較した。分時換気量が最大になってから呼気終末CO₂分圧が最小になるまでの時間遅れを測定したところ、周期性呼吸が持続する時間帯には、最大48秒(図8の例)の時間遅れがあった。これが徐々に短縮して6秒以内になると周期性呼吸が消退した。一方、周期性呼吸が消退しない例では時間遅れが短縮しなかった。

これらの結果は運動時周期性呼吸の成因として発振が関与していることを示すものである。

図6は同様の解析を複素復調解析で得られた位相によって求めたものである。複素変調解析は呼気終末CO₂濃度の時間変化に対して行うことができるため、同様の解析により

振動位相を求めた。分時換気量と呼気終末CO₂濃度の位相は逆位相になることが予測されるために図6では呼気終末CO₂濃度の位相は反転させて示している。その結果、軽度の運動では位相差はばらついているが、運動が強くなるにしたがって位相が2π付近で安定することが確認された。

D-4. 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(周期性呼吸)ことがある。周期性呼吸は運動開始時(軽運動時)や就寝

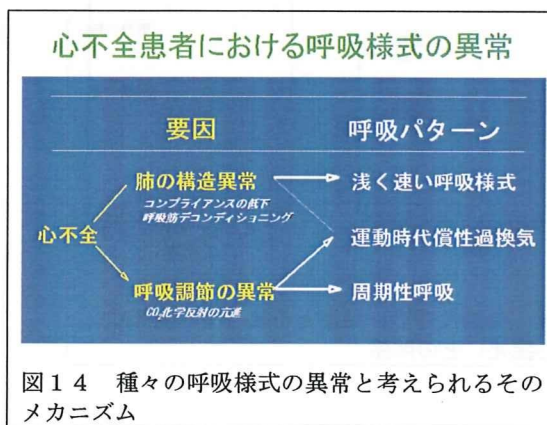


図14 種々の呼吸様式の異常と考えられるそのメカニズム

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14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（CO₂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+静特性）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。

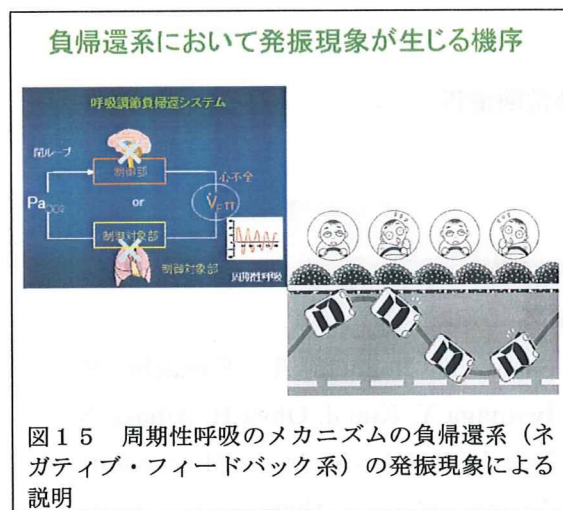


図15 周期性呼吸のメカニズムの負帰還系（ネガティブ・フィードバック系）の発振現象による説明

図15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-5.換気異常のシステム同定アプローチ

これまでに述べた呼吸異常はいずれも慢性心不全における呼吸調節系の変調が基礎となって起こるものと考えられる。私たちはこれを実証するために呼吸調節系の性質を系統的に表現するシステム同定を行うことをめざしてきた。これまでに①吸気のCO₂濃度を人為的に変化させ中枢制御部の開ループ特性〔動脈血CO₂分圧（P_aCO₂）に対するV_E応答〕②V_Eを意識的に変化させ末梢被制御部の開ループ特性〔V_Eに対するP_aCO₂の応答〕を求める方法を開発してきた。

静特性の検討では、心不全による中枢ゲインの有意な増加のV_E増加（8%）への寄与は少なかった。末梢特性の右上方シフトが寄与したが、シフトは代謝量（変化なし）には起因せず、心不全群の死腔換気率の増加に起因した。

ステップ負荷による動特性の検討では、中枢の動特性は1次、末梢の動特性2次の低域通過特性で近似できた（データ示さず）。

D-6. 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-7. 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。今後、D-6 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。

E. 結論

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周期性呼吸を、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複素復調解析法を開発した。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。また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。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。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Nishi I, Noguchi T, Furuichi S, Iwanaga Y, Kim J, Ohya H, Aihara N, Takaki H, Goto Y. Are cardiac events during exercise therapy for heart failure predictable from the baseline variables? *Circ J*. 2007; 71: 1035-1039.
2. Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Akiyama T, Kamiya A, Mizuno M, Takaki H, Sunagawa K, Sugimachi M. Contrasting effects of presynaptic alpha2-adrenergic autoinhibition and

pharmacologic augmentation of presynaptic inhibition on sympathetic heart rate control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; **295**: H1855-H1866.

3. Kandori A, Ogata K, Miyashita T, Watanabe Y, Tanaka K, Murakami M, Oka Y, Takaki H, Hashimoto S, Yamada Y, Komamura K, Shimizu W, Kamakura S, Watanabe S, Yamaguchi I. Standard template of adult magnetocardiogram. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2008; **13**: 391-400.
4. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008; **295**: H1081-H1089.
5. 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. 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
2. Motoaki Ibuki, Hiroshi Takaki, Shougo

Ooishi, Ryou Namikawa, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Slower Periodic VO₂ Oscillations during Exercise Indicate Worse Clinical Status of Patients with Heart Failure *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*

3. Motoaki Ibuki, Hiroshi Takaki, Shougo Ooishi, Ryou Namikawa, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Exercise May Exert as a Trigger to Magnify the Preexisting Oscillation at Rest *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
4. Ryo Namikawa, Hiroshi Takaki, Motoaki Ibuki, Shougo Ooishi, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Incidence and Clinical Characteristics of Exercise VO₂ Oscillations: A Single-Center Experience from 4792 Consecutive Exercise Tests *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
5. Ryo Namikawa, Hiroshi Takaki, Motoaki Ibuki, Shougo Ooishi, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Exercise Ventilatory Oscillations Disappear during Intense Exercise, Which is Temporally Coincident with the Disappearance of Lag-Time between VE and ETCO₂

- The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
6. Shogo Oishi, Hiroshi Takaki, Motoaki Ibuki, Riyou Namikawa, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Is the Extent of Exercise VO₂ Oscillations Related to the Severity of Heart Failure? *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
 7. 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*
 8. Motoaki Ibuki, Hiroshi Takaki, Shogo Oishi, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi. Slower periodic V_{O₂} oscillations during exercise indicate worse clinical status and poorer prognosis of patients with heart failure. *American Heart Association 2008*
 9. Takuya Taniguchi, Hiroshi Takaki, Motoaki Ibuki, Ryo Namikawa, Shogo Oishi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi. Is the extent of exercise V_{O₂} oscillations related to the severity and prognosis of heart failure? *American Heart Association 2008*
 10. 谷口 琢也、高木 洋、伊吹 宗晃、中西道郎、川上 利香、野口 輝夫、後藤 葉一、杉町 勝 More pronounced exercise V_{O₂} oscillations are associated with poorer prognosis *第73回日本循環器学会総会・学術集会*
 11. 谷口 琢也、高木 洋、伊吹 宗晃、中西道郎、川上 利香、野口 輝夫、後藤 葉一、杉町 勝 The presence of previous cerebral infarction in vertebrobasilar system may exacerbate ventilatory oscillations during exercise in patients with heart failure *第73回日本循環器学会総会・学術集会*
 12. 伊吹 宗晃、高木 洋、大石 醒悟、谷口 琢也、川上 利香、中西 道郎、野口 輝夫、後藤 葉一、杉町 勝 Slower periodic V_{O₂} oscillations during exercise indicate poorer prognosis of patients with heart failure *第73回日本循環器学会総会・学術集会*
 13. 山田 憲明、高木 洋、野口 輝夫、後藤 葉一、伊吹 宗晃、川上 利香、中西 道郎、杉町 勝、塘 義明 Abnormal ventilatory and oxygen kinetics to exercise in patients with arteriosclerosis obliterans (ASO) *第73回日本循環器学会総会・学術集会*
 14. 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*
- 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）
総合分担研究報告書

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の解析

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：

心不全により繰り返す再入院を減らし、在宅での継続的な病態管理を可能とするためには、血行動態の継続的モニタが必要である。そのような意味から、植込み機器をすでに植込んでいる患者のデバイスにこの機能を追加する意義は大きい。心不全の血行動態を包括的に把握するために必要な指標、その指標を血行動態測定値から計算する方法の開発を行った。

古典的な Guyton の循環平衡理論を、左心房圧を第3の軸とする3次元座標系において拡張した。その結果、体循環と肺循環をあわせた静脈還流特性は静脈還流平面で特性化され、左心と右心のポンプ機能は統合心拍出量曲線でまとめて特性化された。この平面と曲線の交点で心拍出量、左右心房圧が決定される。

動物実験から式 $CO = V_T / 0.129 - 19.61 P_{RA} - 3.49 P_{LA}$ 、 $CO = D_R [\ln(P_{RA} - 1.39) + 0.19]$ および $CO = D_L [\ln(P_{LA} - 2.08) + 0.1]$ を用いることにより、実測した心拍出量、左右心房圧から左右の心ポンプ機能、有効循環血液量を算出することができ、さらに血管抵抗を加えた4つの指標を継続的にモニタすればいいことが明らかになった。

次に、文献上の値を用いて臨床用パラメタを基礎理論から推定し、臨床用統合心拍出量曲線を $CO = D_R [\ln(P_{RA} - 1.13) + 1.11]$ 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リノン静注が施行された患者において、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）の特性で定量的に評価できた。本研究課題で提唱する包括的循環平衡理論は、臨床への応用が十分可能であると考えられた。

A. 研究目的

重症慢性心不全では血行動態の急速な悪化により頻回の長期入院を余儀なくされる。この入院は、結果として、患者のQOLを著しく損なうのと同時に、医療費をも増大させる。在宅治療の期間も血行動態を継続的に計測し、その結果を有効に解析することで、患者の病態に遠隔より介入し入院を回避することができれば心不全治療の大きな進歩であると同時に医療行政にとっても有効な手段と言える。

在宅での連続血行動態解析にはいくつかの問題点がある。長期に安定した記録が可能な

センサ（特に小型植え込み可能で外部校正が不要なもの）が無いこと、種々の測定環境に起因するアーティファクトがしばしば混入し、この除外方法が必要であることに加え、測定した情報をいかに解析して入院を回避するかという検討が必要である。

これまで欧米を中心に、植込み機器による右心系の血圧信号や肺のインピーダンスのモニタリングが試みられている。しかしながら臨床検討の結果からは、必ずしもその有効性は証明されていない。また体重の精密な測定以上の情報は得られないのではないかとの意