

開発全てが終わっていない時点で、段階的に FDA からの審査結果に基づく正式な助言が得られる審査制度も実施されている。

ベイズ統計や modular review に関しては本邦の厚生労働省、PMDA においては未だ導入されていないが移入可能な方法とすべく、具体的に検討すべきであろう。

2. HBD について

2003年に米国 Duke 大学の働きかけによって日米の共同治験、医療機器規制の調和を図る私的フォーラムとして発足した。当初は産官学の緩やかな共同作業であったが、2006年に厚生労働省医薬食品局審査管理課および米国 FDA、CDRH が裏書する正式なプログラムとなり今日に至っている。規制調和に関しては GHTF という多国間の会議があるが産・官が種々の利害を調整しながら半ば法的な合意文書を作成することが主務であり趣が異なる。HBD はその名が表すように、事前の会議よりも、やりながら (by doing) 問題点を明らかにし対策を立てるところに特徴がある。又 GHTF にはない学が存在がキープレーヤーとして高い期待を持たれて来た。発足当時盛んであった薬剤溶出性ステント (DES) の治験を実質的概念実証として種々の議論、検討が行われた。

2010年現在本邦で使用できる冠動脈用 DES は4種類あるがそのうち、最近の2品目が HBD に参加している。(表1-2) これらは単一プロトコルではあるものの本邦での症例数は僅少で決して満足の行くものではない。ただその実施時の具体的問題点が明らかになったという意味大きい。

表1. HBD 発足前の DES の承認

DES 名		主試験の種類	症例数	日米承認のラグ(月)
Endeavor	米	比較試験	1200+1500	
	日	単群、米国対照と比較	99	12
Xience	米	比較試験	1000	
	日	単群、米国対照と比較	88	18

表2. HBD 発足後、HBD に則った DES 承認

DES 名		主試験の種類	症例数	日米承認のラグ(月)
Cypher	米	比較試験	1000	
	日	単群	20	10
Taxus	米	比較試験	1300	
	日	単群	40	34

又、産側が最も期待する効果として HBD の枠組みを利用すれば承認までの期間が短縮されるのではないかというものがあったが、これらの結果を見る限り必ずしもそうはなっていない(表中の列「ラグ」参照)。サンプル数が少ない中で個別の事情もあるが、元々審査センター時代に数年と言われていた冠動脈ステントの承認までの期間が PMDA に移行後大幅に短縮しており、効果が見えにくいという背景がある。2008年 PMDA の「第2期中期計画に向けた論点について」の中では新医療機器のデバイスラグは全体で 32-34ヶ月と報告されており、DES を含む冠動脈ステントのラグが元々如何に小さいかが分かる。

数字には表れないが HBD に則り日米共通プロトコルで治験をすることによって種々のノウハウが得られたという産側からの意見もあった。官側は日米とも HBD を利用して情報の共有が出来たため審査の効率化、省力化が図られている。

D. 考察

本邦における医療機器の開発はまだ「デバイス・ラグ」が問題視されている段階にある。即ち欧米で上市されてから本邦で使えるようになるまでかなりの遅れがあるというものである。原因は複合的なものであるが、とかく批判されてきた PMDA の審査の遅れについては独法化後の人員拡充など積極的取り組みによってかなり解消されつつある。

米国が6年前に報告書をまとめている臨床開発の隘路に関して本邦では漸く対策が必要であると認識され始めたところである。先行している米国の対策を全て当てはめることはできないが、有望な手法として移入を積極的に考慮する。本研究が対象とするような新規性の高い医療機器の国内開発には困難が伴うことが当初から推定され、種々の対策、多方面からの援助、特に規制当局との密な協業が重要である。

E.結論

新規性の高い ICD を開発するに当たっては標準機器が持っている安全性、有効性を概略満たした上で、更なる有用性を示す必要がある。そのためには欧米の ICD 臨床試験で証明された効果と比較可能な臨床試験デザインを考案し、又、規制当局と評価しうる代理エンドポイントなどについて早い段階から機構相談の枠組みなどを利用して合意をしておく必要がある。

F.健康危険情報

該当なし。

G.研究発表

1. 論文発表

1. 戸高浩司:Q33.急性期後入院中にどのように経口薬を導入していくのか、佐藤直樹編、「救急・集中治療」22巻1・2号 p201-9 徹底ガイド 心不全 Q&A ープレホスピタルから 慢性期までー、総合医学社、2010
2. 戸高浩司、砂川賢二:心臓の負荷と仕事、診療に活かす心機能評価、北風政史編、羊土社 p53-59、2010
3. 戸高浩司、砂川賢二：肥大型心筋症、Ca拮抗薬。「循環器治療薬ハンドブック」、北風政史編、中外医学社、p536-41、2010
4. 戸高浩司、砂川賢二:日本循環器学会「循環器診療における検査・治療機器の使用、保守点検に関するガイドライン」Ⅲ.各論 1.非侵襲的診断機器 3)運動負荷検査装置 Circ J 73 supp III, 1259-66, 2009
5. 戸高浩司:急性冠症候群に対する抗血栓薬ーわが国における新しい抗血栓薬の必要性は? :開発の現状 特集「急性冠症候群治療の最前線を知る」、野々木宏編、「Heart View」Vol. 13, No. 11 p1272-8、メジカルビュー社、2009
6. 戸高浩司、砂川賢二：圧負荷を治す。「重症心不全の予防と治療」、北風政史編、中外医学社、pp 322-27, 2009

2. 学会発表

1. Koji Todaka. The Future of HBD: Japan Academic view. Japan-US Harmonization By Doing (HBD) West 2009 Meeting, July 16-17, 2009. FDA White Oak Campus 10903 New Hampshire Avenue Silver Spring, MD 20993, USA

3.新聞報道

特になし

H.知的所有権の取得状況

特になし。

別添 1. PMDA 医療機器治験相談の種類と手数料

H16-18 年度まで

区 分		手 数 料 等 の 額	納付時期
対面助言	中略		
	医療用具・体外診断用医薬品治験・申請前相談	1相談当たり	1,634,000 円
談	中略		
	医療用具・体外診断用医薬品簡易相談	1相談当たり	35,400 円

H19 年度以降

区 分		手 数 料 額	納付時期
対面助言			
相 談	中略		
	医療機器開発前相談	1相談当たり	442,100円
	医療機器安全性確認相談(生物系を除く)	1相談当たり	675,100円
	生物系医療機器安全性確認相談	1相談当たり	754,400円
	医療機器品質相談(生物系を除く)	1相談当たり	650,500円
	生物系医療機器品質相談	1相談当たり	753,500円
	医療機器性能試験相談	1相談当たり	690,900円
	医療機器臨床評価相談	1相談当たり	854,100円
	医療機器探索的治験相談	1相談当たり	903,700円
	医療機器・体外診断用医薬品治験・申請前相談	1相談当たり	1,594,700円
	医療機器・体外診断用医薬品申請手続相談	1相談当たり	135,200円
	医療機器・体外診断用医薬品追加相談	1相談当たり	927,500円
	医療機器信頼性基準適合性相談	1相談当たり	650,300円
	補助・組織利用器具資料取寄せ相談	1相談当たり	222,500円
中略			
易 相 談	医療機器・体外診断用医薬品簡易相談	1相談当たり	41,000円
	医療機器・体外診断用医薬品簡易相談	1相談当たり	34,300円
中略			

対面助言実施日の日程調整後、申込までに納付

別添 2

FDA ガイダンス Premarket Approval Application Modular Review よりモジュール構成の例示

Company/Device Name		
Module #	Contents	Projected Date of Submission
Module 1	Table of Contents for Module 1 Executive Summary* Device Description and Principles of Operation Declaration of Conformance to Standards for Module 1 Bibliography/References for Module 1 Non-clinical Laboratory Studies, for example: <ul style="list-style-type: none"> • Physico-Chemical Testing • Biocompatibility/Toxicity Testing • Animal/Biological Testing 	
Module 2	Table of Contents for Module 2 Executive Summary* Device Description and Principles of Operation Declaration of Conformance to Standards for Module 2 Bibliography/References for Module 2 Non-clinical Laboratory Studies, for example: <ul style="list-style-type: none"> • Engineering/Bench Testing • Sterilization, Shelf Life & Packaging Information (Pertinent information should also be provided in the manufacturing section) • Software Validation and Verification Information 	
Module 3	Table of Contents for Module 3 Executive Summary* Device Description and Principles of Operation Manufacturing Information <ul style="list-style-type: none"> • Refer to "Quality System Information for Certain Premarket Application Reviews; Guidance for Industry and FDA Staff" (February 2, 2003) 	
Final PMA Module	Table of Contents for entire PMA, including all modules SSED (i.e., compilation of executive summaries) Clinical Data (including Protocols, Results and Analyses) Financial Disclosure Information Proposed Labeling: <ul style="list-style-type: none"> • Physician Instructions • Patient Instructions • Operation Manuals Post-marketing Plan (e.g., proposed long-term follow up studies, if appropriate) Bibliography/References for the Final PMA Module	

* Executive Summary should contain a summary of the testing and results provided in the module.

慢性心不全の予後を改善するための非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD の実用化臨床試験
迷走神経刺激の機序解明: ドネペジルと $\alpha 7$ ニコチン型受容器遮断薬を用いた研究

分担研究者 杉町 勝 (国立循環器病センター研究所 部長)

研究要旨:

試作 ICD に搭載予定の迷走神経刺激治療は、慢性心不全の進行を抑制して生命予後を劇的に改善する。迷走神経刺激作用のあるドネペジルに同様の効果があることから、ドネペジルを使用し、そのターゲットの $\alpha 7$ ニコチン性受容器を遮断して効果を検討した。受容器抑制により血行動態、血中因子、組織学的変化のいずれもドネペジルの効果が消失し、 $\alpha 7$ ニコチン性受容器の関与が大きいことを示唆した。

A. 研究目的

試作中の ICD (植込み除細動器) に搭載予定の迷走神経刺激治療は、慢性心不全の進行を抑制して生命予後を劇的に改善するラットでの成績が得られているが、その機序は明らかでない。迷走神経刺激作用のある、コリンエステラーゼ阻害薬のひとつであるドネペジルには同様の心不全進行抑制作用と予後改善作用がある。そこで本研究では、迷走神経刺激の代わりにドネペジルを使用し、そのターゲットのひとつとして抗炎症作用、血管新生作用の増強に着目してメディエータである $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容器を遮断して効果を検討した。

B. 研究方法

B-1. 動物実験

動物実験は SD ラット 31 匹で行った。慢性心不全ラットは、既報のとおり、ハロセン麻酔下で広範な心筋梗塞を作成し慢性期まで飼育することによって得た。梗塞作成後 12 日目まで生存したラットの胸部皮下に心電図テレメトリを植え込み、心電図、不整脈の有無を連続モニタした。植え込み時にラットを 2 群に分け、うち 1 群には $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容器遮断薬である methyllycaconitine (5mg/kg/day) を浸透圧ミニポンプを植え込んで連続投与し ($\alpha 7$ RBDT 群)、他群には薬剤溶解のための溶媒のみを連続投与 (DT 群) した。

さらにその 2 日後からすべてのラットにドネペジルを飲水に混入して投与した。飲水中の投与量は計算上、すでに予後改善に効果がある量 (5mg/kg/day) となるように設定した。 $\alpha 7$ RBDT 群、DT 群を引き続き 4 週飼育して以下

の検討を行った。

B-2. 評価項目

4 週後にハロセン麻酔下でラットの血行動態 (心拍出量、左室拡張末期圧、左室 $\pm dp/dt_{max}$) を測定後、採血してノルエピネフリン、BNP を測定した。その後、ラットを安楽死させ、組織学的な検討 (心室重量、梗塞サイズ) を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験は、国立循環器病センターの実験動物委員会の審査・承認を受け、「動物の保護及び管理に関する法律」(昭和 48 年 10 月 1 日法律第 105 号)、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」(昭和 55 年 3 月 27 日総理府告示第 6 号) を遵守し、国立循環器病センター実験動物管理施設の指針に従って行った。

C. 研究結果

C-1. 血行動態

図に示すように、 $\alpha 7$ RBDT 群では DT 群に比し、心拍出量が 49% 減少、左室拡張末期圧が 45% 増加して血行動態が悪化した。左室 $\pm dp/dt_{max}$ 、左室 $-dp/dt_{max}$ もそれぞれ 35%、36% 減少した。

C-2. 血中因子

$\alpha 7$ RBDT 群では DT 群に比し、血中ノルエピネフリンは 484% 増加し、神経体液性因子が悪化した。心不全の程度を表す BNP も 42% 増加した。

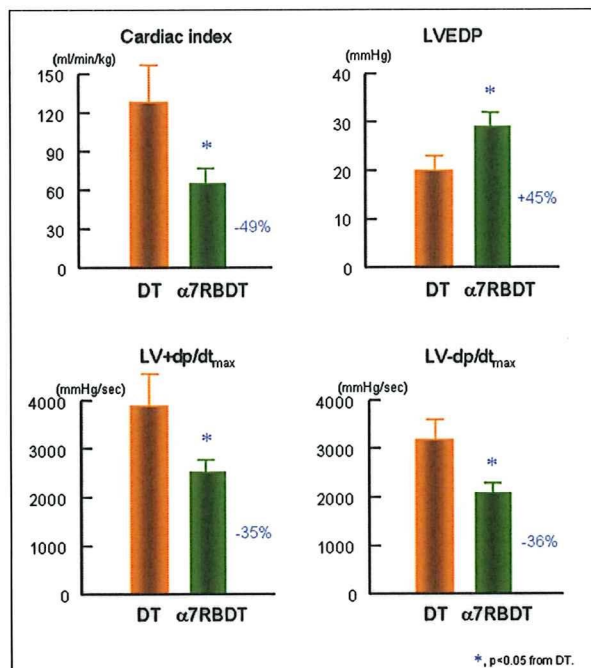


図 α7RBDT(ドネペジル治療+α7ニコチン型受容器遮断薬投与)群とDT(ドネペジル治療)群の心不全ラットにおける心拍出量(左上)、左室拡張末期圧(右上)、左室一次微分最大値(左下)、左室一次微分最小値(右下)の差異

C-2. 組織学的検討

α7RBDT群ではDT群に比し、梗塞サイズの差異はなかったが、心臓重量が10%増加して、心臓リモデリングが進行していた。

D. 考察

D-1. α7ニコチン性受容器

ラット重症心不全モデルにおいて、α7ニコチン性受容器遮断により血行動態、血中因子、組織学的変化のいずれにおいても、ドネペジルの治療効果が消失し、ドネペジルの作用機序としてα7ニコチン性受容器の関与が大きいことを示唆した。

D-2. 中枢作用と末梢作用

ドネペジルは中枢へと移行し、そのアルツハイマー病薬としての作用を発揮する。今回用いたα7ニコチン性受容器遮断薬も中枢へ移行すると考えられるため、今回の検討では中枢、末梢いずれのα7ニコチン性受容器が心不全進行抑制に寄与しているのかは明らかにできなかった。

α7ニコチン性受容器は中枢では神経伝達の主要な部分を分担しているが、末梢では抗炎症作用を主として担当している。今回の検討では、ムスカリン性受容器、(α7ではない)神経節や神経筋接合部におけるニコチン性受容器の関与が少ないことは明らかになった。今後、薬剤を

中枢のみに投与する方法などによって中枢作用と末梢作用の寄与を明らかにする予定である。

E. 結論

迷走神経刺激をドネペジルで模擬し、そのターゲットのひとつであるα7ニコチン性受容器を遮断して機序を検討した。α7ニコチン性受容器遮断により血行動態、血中因子、組織学的変化のいずれもドネペジルの効果が消失し、α7ニコチン性受容器の関与が大きいことを示唆した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. 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.
2. 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.
3. 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.

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. 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
4. 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*

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 (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

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

慢性心不全の予後を改善するための非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD の実用化臨床試験
試作ペーシングリードの性能評価

分担研究者 稲垣 正司 (国立循環器病センター研究所 室長)

研究要旨：

両室ペーシングの実現に必要な左室用ペーシングリードを試作し、その挿入操作性と安定性について市販されているリードと比較検討した。種々のリード body 径および先端形状の Over the wire 型 bipolar リードを試作した。麻酔下でイヌの右経静脈からペーシングリードを挿入し、左室心外膜側冠状静脈に留置し、挿入操作性および安定性を比較した。留置後、経時的にペーシング閾値を計測した。試作した左室用ペーシングリードが市販リードと同等以上の挿入操作性と安定性を持つことを確認した。

A.研究目的

ICD (植え込み除細動器) は、心機能低下症例での予後改善が実証された心不全の治療デバイスである。本プロジェクトでは、従来の ICD を凌駕する突然死防止効果がある植え込み型機器を開発している。すでに、第一期 ICD プロジェクトにおいて、両室ペーシング機能付き ICD (CRT-D) の試作機を完成させている。昨年度は、房室ブロックや左脚ブロックなどの病態モデルを用いて覚醒下で試作機の徐脈治療機能 (DDD ペースメーカー機能および両室ペーシング機能) の評価を行った。本年度は、両室ペーシングの実現に必要な左室用ペーシングリードを試作し、その挿入操作性と安定性について市販されているリードと比較検討した。

リードの挿入性および安定性を検討することが目的であるため、Lateral cardiac vein または anterior cardiac vein にリードを留置した。リードは OTW 方式で、0.014 インチのフロッピータイプのガイドワイヤーを先行させ、その後ワイヤーのガイド下に左室リードを目標とする血管に進めた。

B.研究方法

B-1. 試作リードの概要

試作した左室リードは、Over the wire (OTW) 型の bipolar リードである。操作性および留置後の安定性を検討するため、複数のリード Body 径とリード先端形状を準備した。

B-2. プロトコール

B-2.1. 試作リードの植え込み (図 1)

体重 20Kg~25 kg の雑種成犬を用い、ハロセン麻酔下に、右頸静脈から左室用ペーシングリードの植え込みを行なった。右頸静脈に 8Fr シースを留置し、シースを介して市販の左室ペーシングリード植え込み用ガイディングカテーテルおよび造影用カテーテルをガイドワイヤーを用いて冠状静脈洞に挿入した。造影用カテーテルを用いて冠状静脈を造影し、リードを留置する冠状静脈の枝の走行を確認した。本研究では、

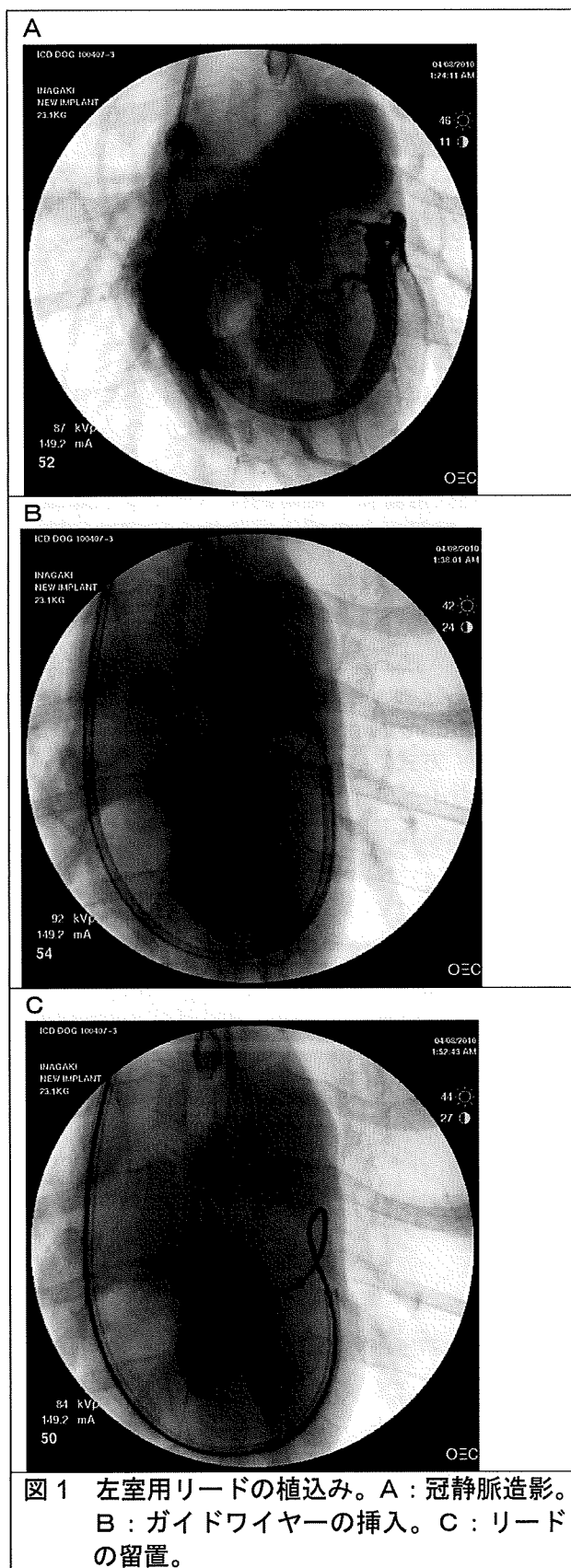


図1 左室用リードの植込み。A：冠静脈造影。B：ガイドワイヤーの挿入。C：リードの留置。

試作リードおよび Medtronic 社製リード、St. Jude Medical 社製リード、Boston Scientific 社製の留置を行い、リードの操作性を比較した。

B-2.2. 心電図記録およびペーシング閾値測定

試作リードの植込み後、心電図の記録を行い、ペーシング閾値を計測した。試作リードを留置した後、経時的にペーシング閾値の変化を計測した。

(倫理面への配慮)

動物実験は、国立循環器病センターの実験動物委員会審査・承認を受け、「動物の保護及び管理に関する法律」(昭和48年10月1日法律第105号)、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」(昭和55年3月27日総理府告示第6号)を遵守し、国立循環器病センター実験動物管理施設の指針に従って行った。

C. 研究結果

C-1. 試作リードの挿入性および安定性の検討

市販の左室用ペーシングリードより Body 径の細い試作リードでは、市販リードと比較してより細い血管への留置が可能であった。Body 径の細いリードであっても、先端形状の工夫によって留置後の良好な安定性を得ることができた。

C-2. 試作リードによる心電図記録およびペーシング閾値の測定

植え込み時には振幅 10mV 以上の心室波を記録することが可能であった。植え込み時のペーシング閾値は、パルス幅 0.4ms において 1~3V と良好であった。植込み後 2 週間ではペーシング閾値の上昇を認めたが、その後徐々に低下し 2~3V で安定した。

D. 考察

本試験では、試作した左室リードの挿入操作性の評価を行うとともに、試作リードによる心電図記録およびペーシング閾値の測定を行なった。

リード Body 径を市販リードより細くすることによって優れた血管選択性を実現することができた。同時に先端形状の工夫により、市販リードと同等の安定性を実現した。

本リードでは電極のステロイド処理を行なっておらず、リード植込み後に大きなペーシング閾値上昇を認めた。今後、電極のステロイド処理を行なったリードを試作して評価を行なう予定である。同時に、リードの機械的強度についても耐久試験を行なう予定である。

E. 結論

両室ペーシングに必要な左室用ペーシングリードを試作し、その挿入操作性と安定性について市販されているリードと比較検討した。市販リードと同等以上の挿入操作性と安定性を確

認した。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

G-1.論文

1. Preliminary study on the detection of cardiac arrhythmias based on multiple simultaneous electrograms. Sugai TK, Yoshizawa M, Abe M, Shimizu K, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2009;2009:2498-501.
2. 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. 2009;2009:2365-8.
3. 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. 2009;2009:2030-2.
4. 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. Seo K, Inagaki M, Nishimura S, Hidaka I, Sugimachi M, Hisada T, Sugiura S. Circ Res. 2010 Jan 8;106(1):176-84. Epub 2009 Nov 5.

G-2.学会発表

1. Inagaki M, Hirabayashi S, Seo K, Hisada T, Sugimachi M. 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**(2010年3月5-7日、京都)

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

慢性心不全の予後を改善するための非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD の実用化臨床試験
ICD を取りまく新しい診断法および治療法に関する調査研究

分担研究者 鎌倉史郎 (国立循環器病センター 心臓血管内科 部長)

研究要旨：

ICD および CRT が生命予後を改善することが明らかとなり、その植え込み件数は急激に増加している。現在、これらの植込み型機器に心不全患者の病態を連続的にモニタする機能を負荷して患者管理に利用する試みが盛んに行なわれている。病態モニタの手法としては、圧センサによって心内圧を直接計測する手法、心内電極と本体間で胸郭インピーダンスを計測し肺うっ血の指標として評価する手法が行なわれている。現在、これらの心不全病態モニタ機能によって得られたデータを心不全患者管理に利用することの有効性を検証する大規模臨床試験が複数進行中である。高精度な計測機能の開発とともに、計測情報を有効に活用する手法の開発を合わせて行う必要があると考えられる。

A. 研究目的

植込み型除細動器(ICD)は1970年にMirowskiらによって考案され、1980年に初めて臨床応用された。ICDは1995年以降に施行された種々の大規模臨床試験で他の治療法を凌ぐ生命予後延長作用が確認されている。その結果、欧米では突然死の1次予防、2次予防のいずれにおいても、ICD植込みは低心機能例のほとんどでクラス2a以上の適応となっている。また近年になって、心不全と突然死の両者を予防する目的で心室再同期治療(両室ペースメーカー)機能を有する除細動器(CRT-D)が開発され、ICDと同等の頻度で植え込まれている。さらに最近では、ICDやCRT-Dの植込み対象患者の多くが低心機能症例であることから、これらの植込み機器を用いて心不全の病態をモニタして治療や患者管理に結び付けようという試みがなされている。本研究で開発を進めている機器においても、心不全の病態をモニタする機能を搭載することを予定している。

本研究では、先行研究の結果を踏まえて効率的に機器開発を行うために、植込み型の心不全病態モニタの開発の歴史と現状を調査した。

B. 研究方法

OVID/MEDLINE(1966~2010年)、医学中央雑誌(1983~2010年)を用いて、植込み型の心機能モニタ装置に関して記述した代表的な論文を抽出するとともに、日本循環病学会、日本不整脈学会、日本心電学会、アメリカ心臓学会学術集会の発表から、最新の情報を調査した。

本研究は主として文献および学会発表に基づく研究であるため、倫理面の問題はないと考えられる。

C. 研究結果

心不全の病態を植込み機器を利用してモニタする機器として、胸郭のインピーダンスを計測することにより肺うっ血の程度を推測する機器、種々の部位で心内圧を計測する機器が開発されている。

1. 胸郭インピーダンスの計測

非侵襲的に胸郭のインピーダンスを計測することによって肺うっ血の程度を評価する試みは1970年代から行なわれており、心不全患者の管理への応用の可能性が示唆されていた。Medtronic社は、ICDの右室除細動電極と本体Can電極の間でインピーダンスを計測し、その変化から肺うっ血の状態を評価するシステムをOptiVol[®]として製品化している。複数の研究で心不全の増悪症状の出現前にインピーダンスが低下することが報告され、現在、SENSE-HF (Sensitivity of the InSync Sentry OptiVol Feature for the Prediction of Heart Failure) 試験、DOT-HF (Diagnostic Outcome Trial in Heart Failure) 試験、PRECEDE-HF trial (Prospective, Randomized Evaluation of Cardiac Compass[®] with OptiVol[®] in the Early Detection of Decompensation Events for Heart Failure)の大規模臨床試験が行なわれており、植込み型機器を利用した胸郭インピ

ーダンス計測が心不全患者の管理に有用かどうかが検討されている。

この他に、St.Jude Medical 社では CRT 用の経冠静脈的左心室ペーシングリードと本体 Can 電極の間でインピーダンスを計測するシステムが開発されている。

2. 心内圧の計測

心内圧を継続して安定に測定する圧センサの開発には多くの困難を伴うが、1990 年代中ごろに右心室圧と混合静脈血酸素分圧を継続してモニタ可能な完全植え込み型システムが Medtronic 社により開発されている。この機器は"Chronicle"という名前で製品化され、その有効性を検証するための無作為化臨床試験 (The COMPASS-HF study) が行なわれている。この臨床試験では NYHA III ~ IV 度の心不全患者 274 名を Chronicle 群とコントロール群に割付け、Chronicle 群では機器によって得られる血行動態情報を用いながら治療を行い、入院などの心不全関連イベントが減少するかを検討した。その結果、Chronicle によって心不全関連イベントを有意に減少させることはできなかった (イベント発生率、Chronicle 群 : 0.67、コントロール群 : 0.85、 $p=0.33$)。現在、NYHA II ~ III 度の心不全患者 850 名を対象として REDUCE-HF 試験が進行中である。

この他に、Brockenbrough 法により左房中隔に植込み直接に左心房圧をモニタするシステム (HeartPOD) が St.Jude Medical 社によって、専用カテーテルによって経静脈的に肺動脈に留置し肺動脈圧をモニタするシステム (Cardio-MEMS Heart Failure Sensor) が CardioMEMS 社によって開発中である。D.考察

ICD および CRT は生命予後におよぼすその有効性が確認され、広く臨床で使用されている。現在、突然死の予防や心不全治療といった本来の機能以外にこれらの植込み型機器に血行動態計測機能や胸郭インピーダンス計測機能を付加して患者の病態を連続的にモニタするシステムが盛んに開発されている。ワイヤレス・テレメトリ機能とあわせて使用すれば、ICD 本体からの情報を体外装置を介して専用サーバに自動的に送信・保存することによって、遠隔地に在住する患者管理を在宅できめ細かに行うことが可能となる。しかしながら、いくつかの研究では、植込み型機器により得られる血行動態の指標を用いても心不全の増悪や入院を十分に減少させることができなかったことが報告されている。この原因として、計測精度の問題以外に、得られた情報を有効に活用する方法が確立されてい

ないことが考えられる。したがって、本研究では、血行動態などの正確な計測機能の開発とともに、得られた情報を患者管理に効率的に利用する手法の開発もあわせて行なっていく必要がある。

E.結論

ICD および CRT の付加機能として進歩の著しい心不全病態モニタ機能について調査し、今後の機器開発計画に反映させた。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

G-1.論文

1. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, Brugada P, Fressart V, Guerchicoff A, Harris-Kerr C, Kamakura S, Kyndt F, Koopmann TT, Miyamoto Y, Pfeiffer R, Pollevick GD, Probst V, Zumhagen S, Vatta M, Towbin JA, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Antzelevitch C, Salisbury BA, Guicheney P, Wilde AA, Brugada R, Schott JJ, Ackerman MJ. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm*. 2010 Jan;7(1):33-46.
2. Wu J, Shimizu W, Ding WG, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Zang WJ, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Nademanee K, Brugada J, Brugada P, Brugada R, Vatta M, Towbin JA, Antzelevitch C, Horie M. KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm*. 2010;7(2):199-205.
3. Aizawa Y, Kohsaka S, Suzuki S, Atarashi H, Kamakura S, Sakurai M, Nakaya H, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Yamashita T, Ogawa S. Comparison of antiarrhythmics used in patients with paroxysmal atrial fibrillation: subanalysis of J-RHYTHM Study. J-RHYTHM Investigators. *Circ J*. 2010 Jan;74(1):71-6.
4. Kurita T, Ueda S, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Aihara N, Miyazaki S, Kamakura S. Destructive device removal - sparks and deletion of therapy history from an implantable cardioverter defibrillator. *Int Heart J*. 2009 Nov;50(6):823-7.
5. Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, Towbin JA, Ackerman MJ, January CT, Tester DJ,

- Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Kaufman ES, Hofman N, Noda T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shah S, Amin V, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Nov 24;54(22):2052-62.
6. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, Ogawa S, Okumura K, Tsuchihashi K, Sugi K, Makita N, Hagiwara N, Inoue H, Atarashi H, Aihara N, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Noda T, Satomi K, Okamura H, Tomoike H. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Brugada Syndrome Investigators in Japan. Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009 Oct;2(5):495-503.
 7. Yokokawa M, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W. Neurally Mediated Syncope as a Cause of Syncope in Patients with Brugada Electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2009 Sep 28.
 8. Nagai T, Kurita T, Satomi K, Noda T, Okamura H, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Kobayashi J, Kamakura S. QRS prolongation is associated with high defibrillation thresholds during cardioverter-defibrillator implantations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*. 2009 Jun;73(6):1028-32.
 9. Matsuyama TA, Kurita T, Suyama K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Aihara N, Ikeda Y, Inoue S, Kamakura S, Ishibashi-Ueda H. Mitral isthmus pathology of re-entrant ventricular tachycardia in a patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Europace*. 2009 Jun;11(6):827-30.
 10. 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 Apr;32(4):516-24.
 11. Ohno S, Toyoda F, Zankov DP, Yoshida H, Makiyama T, Tsuji K, Honda T, Obayashi K, Ueyama H, Shimizu W, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Kita T, Horie M. Novel KCNE3 mutation reduces repolarizing potassium current and

associated with long QT syndrome. *Hum Mutat*. 2009 Apr;30(4):557-63.

G-2.学会発表

1. Kamakura S. How to Manage Asymptomatic Patients with a Brugada-pattern ECG **第74回日本循環器学会総会・学術集会**
2. Kamakura S, Shimizu W, Noda T, Aiba T, Aihara N, Suyama K, Okamura H, Yamada Y, Yamagata K, Kawata H. Clinical Diagnosis and Management in Patients with Brugada Syndrome. **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

慢性心不全の予後を改善するための非侵襲で安全・安心な無痛性ICDの実用化臨床試験
シミュレーションによる電極の詳細設計

分担研究者 久田 俊明 (東京大学新領域創成科学研究科 教授)

研究要旨：

東京大学で開発したイヌ心臓除細動シミュレータを用い、オリンパス(株)と共に製品化に必要な諸条件を満足する電極設計ならびに通電波形の最適化を進めている。CADデータからシミュレータ用の入力データを効率的に作成する枠組みも完成し、オリンパス(株)がネットワーク経由で東大の計算機システムを利用して効率的にケーススタディを実施し結果を分析した。また今年度はシミュレータ関係では、Voxelメッシュで構成される心臓表面の段差に起因する計算誤差の影響を考察し、表面を平滑化するための要素技術を開発した。これにより今後更に高精度化なシミュレーションを行うことが可能となった。

A. 研究目的

東京大学では有限要素法を基礎とする最先端の計算科学手法を用いることにより、ICD設計の実用に耐える高精度かつ高速な心臓除細動シミュレータを開発した。本シミュレータには、効率的に細胞電気生理モデルを計算するための高速化並列計算手法や、bi-domainモデルから生じる大規模な連立一次方程式を高速で解くマルチグリッドソルバ、選択型時間積分などの諸手法が組み込まれている。

今年度は昨年度に引き続き、現実的な諸条件を満足する電極設計ならびに通電波形の最適化を行う。また更に高精度化なシミュレーションを実現するためVoxelメッシュで構成される心臓表面の段差に起因する計算誤差の影響を考察し、表面を平滑化するための要素技術を開発する。

B. 研究方法

B-1 有限要素法を用いた定式化の概要

植え込み型除細動シミュレータの開発においては心筋細胞の興奮、回復過程が記述されていれば十分であると考えられる事から、LR91モデルを採用した。一方、ICDに起因する高電位差が細胞膜に負荷された場合を考慮し、本研究では I_{ep} : Electroporation電流を表す項を付け加えた。また、LR91は、モルモットの心筋細胞のモデルであるため、モデルのパラメータを犬のAPDに合うよう調整した。

興奮の伝播を表す数理モデルは大きく分けて、細胞間のギャップ結合に加えて細胞外間質液を通じての伝播までを考慮したbi-domainモデル

と、細胞外間質液を通じての伝播を無視したmono-domainモデルの2つがあるが、除細動解析では細胞外からの通電を取り扱うためbi-domainモデルを用いる必要がある。

bi-domainモデルでは、細胞内領域、細胞外領域における電位場が定義され、両者は細胞膜のキャパシタンスと細胞モデルによって結合されている。この電気回路に対し、細胞内、細胞外の各領域においてKirchhoffの法則とオームの法則を適用すると、次式が成り立つ。

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = I_{stim} - \frac{\partial}{\partial x_i} \left(G_{ij}^E \frac{\partial \phi^E}{\partial x_j} \right)$$

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = -I_{stim} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left(G_{ij}^I \frac{\partial \phi^I}{\partial x_j} \right)$$

$$V = \phi^I - \phi^E$$

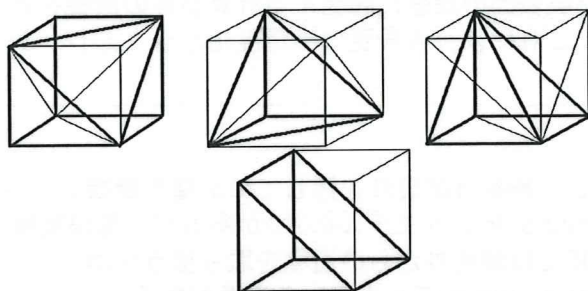
B-2 有限要素モデル化

本研究で用いるモデルは体重23kgの犬の心臓を0.53mmごとに撮影したMR画像をもとに0.4mmのVoxel有限要素メッシュを作成した。心臓にはDTMRIのデータを用いて線維方向とシート方向を定義する。さらにシート方向にあわせてcleavage planeを心臓モデルに組み込んだ。cleavage planeの位置は、人間モデル同様乱数を用いて心筋内にランダムに配置した。

B-3 開発方針

Voxel有限要素モデルは立方体の集合体であるため、その表面に凹凸ができてしまうという欠点を持っている。その結果、表面の凸部分の

膜電位が他に比べて高く評価されてしまうという問題点が指摘されている。心筋の興奮伝播は、膜電位がある閾値を越えたときに心筋細胞が脱分極を起こし、それが周りに伝播するという形で起こる。その為、この凸部分の膜電位の上昇が本来存在しないはずの興奮伝播を招き、解析結果全体に影響を与える可能性があるが、これまでは電位の上昇は誤差の範囲内として見過ごされてきた。本年度は、この膜電位上昇の評価を行い、その対策として考えられる、凹凸を埋め表面を滑らかにするメッシュ生成手法を導入した。すなわち、図 B-3-1 に示す 4 種のメッシュを用い、隣接する面の数、形状から自動的に判定して補間を行うプログラミング開発を行い、これを除細動シミュレータに実装した。



(上段:テトラ要素、下段:プリズム要素)
図 B-3-1 表面補間に用いる 4 種の有限要素

C. 研究結果

上記の手法によりイヌ心臓モデル表面が全域にわたり問題なく平滑化されていることを図 C-1 のように確認した。また平滑化がシミュレーションに及ぼす効果を図 C-2 のように比較した。その結果、平滑化の有無の影響は僅かであったが、稀に平滑化されたモデルの方が除細動されにくい、つまり興奮させにくいケースが観測された。これは予想通りの結果であり、不連続性が Voxel、モデル表面凸部の電位を人為的に上昇させる場合のあることが原因である。

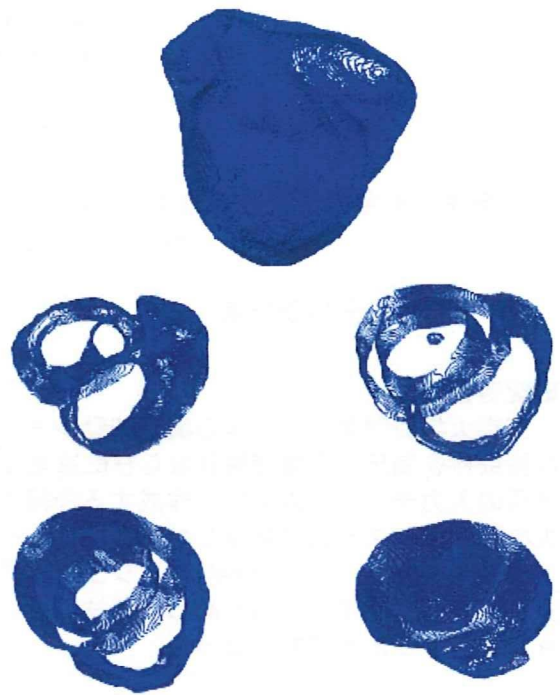


図 C-1 平滑化されたイヌ心臓モデルと断面

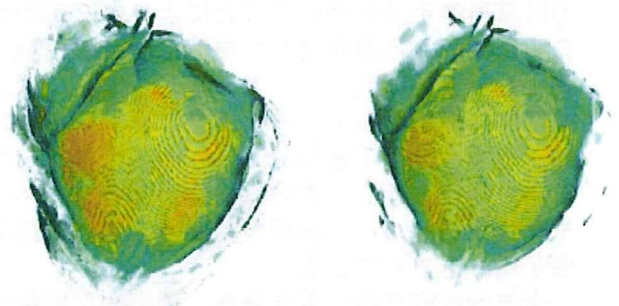


図 C-2 平滑化前 (左) 後 (右) の膜電位分布

D. 結論

Voxel有限要素モデル表面を平滑化するアルゴリズムを開発・実装し、イヌ心臓除細動シミュレータを更に高精度化した。

イヌ除細動シミュレータを用いたICDの電極形状、通電波形の最適化に関する研究成果については、オリンパス(株)の研究分担報告書を参照されたい。

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Okada J, Washio T, Hisada T, Study of efficient homogenization algorithms for nonlinear problems Approximation of a homogenized tangent stiffness to reduce computational cost, Comput Mech, Published online: 31, Oct. 2009

G-2. 学会発表

なし

G-3.新聞報道
なし

H.知的所有権の取得状況
な

慢性心不全の予後を改善するための非侵襲で安全・安心な無痛性ICDの実用化臨床試験
不整脈高速検出アルゴリズムの実装

分担研究者 吉澤 誠 (東北大学 サイバーサイエンスセンター 教授)

研究要旨：

本研究では、著者らが先に提案した左右心室内心電図の2次元の統計的性質に基づいた致死性不整脈検出アルゴリズムの検出精度をさらに高めるために、従来の指標の他に新たに複数の種類の指標を追加して14個の指標を逐次的に求め、これらを説明変数とし検出結果を目的変数とする重回帰モデルを利用する方法を新しく提案した。また、本検出アルゴリズムのマイクロプロセッサへの実装化に関する検討を行った。5匹のイヌを用いた不整脈誘発実験から得られた洞調律(SR)、上室性不整脈(SVT)、心室頻拍(VT)、および心室細動(VF)のデータに対して上述の方法を適用したところ、心調律を感度79.9%以上、特異度94.4%以上で検出した。さらに、平均ROCAは0.951以上であった。不整脈検出に要した時間はSVTでは約1.2s、VTでは約1.6s、VFでは約1sであり、致死性不整脈の早期検出が可能であることを確かめた。ただし、実装化について検討したところ、相関関数を利用するいくつかの指標の計算量が多いため、これら的高速化が実用化に必要であることが明らかとなった。

A. 研究目的

本研究では、植込み型除細動器(ICD)における致死性不整脈の検出をできる限り早期に、しかも確実に検出するためのアルゴリズムを開発するとともに、そのマイクロプロセッサへの実装を目的としている。

従来のICDは、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ため、心室細動(VF)と心室頻拍(VT)を確実に区別するは容易ではない[1-4]。また、付加的情報として心室容積を利用する方法も提案されているが、個人差や呼吸性変動の問題が解決できていない[5-7]。

これに対して著者らは先に、左右両心室の心電図信号の同時確率分布(同時度数分布)に基づく新しい不整脈検出法を提案した[8,9]。この方法では、2つの心電図信号の統計的独立性あるいは分散を利用することにより、心房頻拍などのような上室性不整脈(SVT)と心室性不整脈の鑑別ばかりでなく、VTとVFの鑑別を可能としている。しかも本方法には従来のような心電図のR波の正確な認識を必要としない利点がある。

平成21年度では、従来の指標の他に鑑別に有効と思われる複数の種類の指標を新たに追加して14個の指標を逐次的に求め、これらを説明変数とし検出結果を目的変数とする重回帰モデルを求めることにより、上記提案方法の検出精度の

さらなる向上を図った。また、本検出アルゴリズムのマイクロプロセッサへの実装化に関する検討を行った。

B. 研究方法

B-1. 昨年度までの検出法

著者らは先に、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不整脈の検出手法を次のように提案した。

すなわち、左右室心電図の独立性を表す指標として χ^2 統計量を採用し、この値の相違から洞調律(SR)/SVTとVF/VTの鑑別を行う。その後、VTとVFの両心室心電図の不規則性の違いを表す指標として同時度数分布の標準偏差 σ を採用し、この値の相違からVTとVFを鑑別する。

B-2. 本年度に提案した検出法

B-2-1. 実験およびデータの前処理

本研究では、5匹の成犬を対象とした急性実験を行ない、*in vivo*にてデータを取得した。200Hzあるいは1000Hzのサンプリング周波数で、左心室内、右心室内、および右心房内における心電図を記録した。記録後、すべての心電図に対し、250Hzにて再サンプリングを行なった。

表 1 解析対象とした心調律の発生回数とそれぞれのデータの長さ

	発生回数	データの長さ[s]
SR	32	621.6
SVT	6	50.6
VT	10	88.4
VF	11	147.2

なお、不整脈の自然発生を計測するのは困難なため、以下のような方法によって SVT、VT、および VF を模擬した。SVT を右心房ペースング、VT を右心室あるいは左心室のペースングによって模擬した。また、表面心電図において R 波が発生した直後に電気刺激を与えることで VF を誘発した。なお、データには 1 度だけ自然発生した VF も含まれている。それぞれの心調律の発生頻度分布とそれらのデータの長さは表 1 のとおりである。

前処理として、取得した心内心電図データに対して、カットオフ周波数 0.8Hz の高域通過型フィルタを用いて直流成分を除去した。なお、ノイズの多い実験データに対しては、0.8Hz～40Hz の帯域通過型フィルタを用いた。

フィルタ処理後、2 つの心電図を 250 サンプル (1s) の長さを持つデータ窓に入れ、このデータ窓を 50 サンプル (0.2s) ずつ順次シフトさせていく。データ窓に入った心電図のデータに対して、同時度数分布を 5×5 のビンで表される 2 次元のヒストグラム k_{ij} ($i=1, \dots, 5, j=1, \dots, 5$) として計算した。ビンは時間窓内の各心電図データの最大値と最小値の間を 5 分割したものである。

B-2-2. 重回帰モデル

21 年度では、検出精度をさらに高めるとともに、4 種類の不整脈の状態 SR、SVT、VT および VF 毎の鑑別を直接行うために次のような重回帰モデルに基づく方法を提案した。

いま、上述のデータ窓の 0.2s のシフト毎に増える離散時間を k とする。各データに対して、従来使っていた指標の他に後述する複数の種類の指標を新たに追加し、全部で m 個の指標を求める。この指標を要素とする $m \times 1$ ベクトルを $x(k)$ とおく。また、4 種類の不整脈の種類 SR、SVT、VT および VF に対応する番号をそれぞれ $i=1, \dots, 4$ とするとき、検出結果を

$$y_i(k) = \begin{cases} 1 & (i \text{ 番目の不整脈に該当}) \\ 0 & (i \text{ 番目の不整脈に該当せず}) \end{cases} \quad (1)$$

で表す。 $y_i(k)$ を要素とする 4×1 ベクトル $y(k)$ を検出結果ベクトルと呼ぶ。

データベクトル $x(k)$ を目的変数とし、検出結果ベクトル $y(k)$ を説明変数とする重回帰モデルを

$$y(k) = Ax(k) + \varepsilon(k) \quad (2)$$

で表す。ここで、 A は $4 \times m$ 行列であり、 4×1 ベクトル $\varepsilon(k)$ は残差である。

$k=1, \dots, K$ に対応する全部で K 個のデータについて、 $m \times K$ 行列 X を

$$X = [x(1), \dots, x(K)] \quad (3)$$

で定義し、 $4 \times K$ 行列 Y を

$$Y = [y(1), \dots, y(K)] \quad (4)$$

で定義する。このとき、

$$Y = AX + \varepsilon(k) \quad (5)$$

が成り立つ。

本研究では、指標の数を $m=14$ 、データ数を $K=400$ として、最小 2 乗法により (5) 式の重回帰モデルの係数行列 A を計算した。

運用時には、逐次的に計算した各指標から作られる $x(k)$ を、(2) 式で $\varepsilon(k)=0$ としたモデルに入力し、SR、SVT、VT および VF に対応する 4 つの目的変数 $y_i(k)$ の推定値を計算し、それらの中の最大値に対応する不整脈番号をその時の不整脈の種類として判定する。

B-2-3. 指標の種類

1) 同時度数分布に基づく指標

いま、2 つの事象 A と事象 B を考える。すべての標本数が N であり、事象 a_i ($i=1, \dots, I$) $\in A$ と事象 b_j ($j=1, \dots, J$) $\in B$ が同時に起きた度数を k_{ij} (B-2-1 で述べた同時度数分布) で表す。ここで、

$$\sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J k_{ij} = N \quad (6)$$

である。本研究では $I=J=5$ である。

2 つの確率変数の観測値が互いに独立であるかどうかを、ピアソンの χ^2 統計量

$$\chi^2 = \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J \frac{(Nk_{ij} - k_{i \cdot} k_{\cdot j})^2}{k_{i \cdot} k_{\cdot j}} \quad (7)$$

で判定する [10]。 χ^2 が小さいほど 2 つの事象が非同期で独立性が強いと判断する。

また、2 つの心電図信号 A, B の不規則性を、 k_{ij} の標準偏差 σ

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{IJ} \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J (k_{ij} - \bar{k})^2} \quad (8)$$

で評価する。ここで、 \bar{k} は k_{ij} の平均値である。

本研究では左心室心電図 $IECG_{LV}$ と右心室心電図 $IECG_{RV}$ の間、および右心房心電図 $IECG_{RA}$ と右心室心電図 $IECG_{RV}$ の間に対して χ^2 と σ を求めた。

2)心周期に基づく指標

一般的に、心周期はR波検出によるR-R間隔から求められる。本研究では、心電図にノイズが多く含まれた場合でもR波が検出できるように、自己相関関数を計算する方法を採用した。

すなわち、各心電図において1sの長さの窓で切り出したデータの範囲内で、自己相関関数の最初のピークが得られる時間を心周期として検出した。図1にR波の検出例を示す。

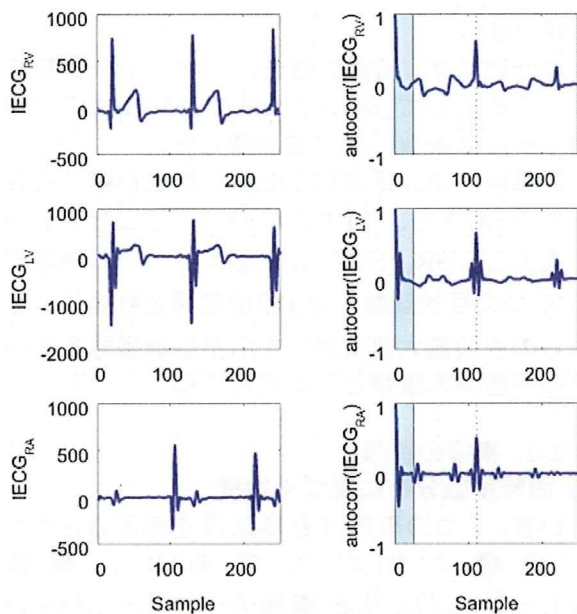


図1 RV、LVおよびRAの心電図（左）とそれぞれの自己相関関数（右）の例。右側の網掛けより右側の領域の最大値をR波とする。点線は推定されたR波の時刻を表す。

本研究では、まず $IECG_{LV}$ 、 $IECG_{RV}$ および $IECG_{RA}$ からそれぞれの心周期を求めた。さらに、 $IECG_{RV}$ の心周期とそれ以外の心周期との比として $IECG_{LV}/IECG_{RV}$ と $IECG_{RA}/IECG_{RV}$ を算出した。

3)相対的遅れ時間による指標

2つの心電図における相対的な遅れ時間に基づく指標を、相互相関関数を用いて算出した。

すなわち、2つの心電図の相互相関関数の最初のピークを、相対的な遅れ時間として近似的に求めた。その算出例を図2に示す。

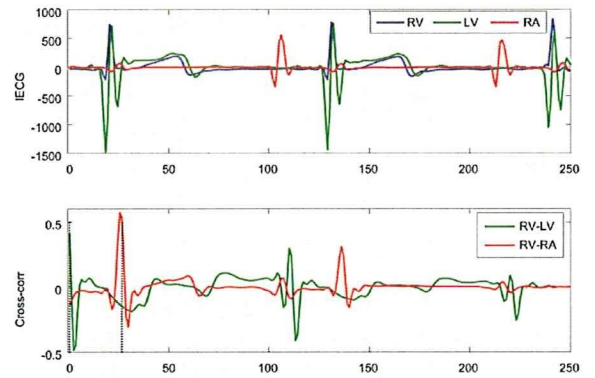


図2 計測された各心電図（上段）と $IECG_{RV}$ を基準信号とした相互相関関数（下段）。点線は推定された遅れ時間を表している。

本研究では、 $IECG_{RV}$ を基準信号とし、RAからRVまでの遅れ時間およびRVからLVまでの遅れ時間を指標として用いた。

この指標は房室伝導の影響を反映するため、2つの心電図が同期しているとき遅れは0に近い値となるが、不整脈によって非同期な状態になると0から大きく離れた値となる。同様な指標として、VT診断のためのR-P間隔が知られているが、R波、P波ともに鮮明な心電図の場合には、提案方法とほとんど差異はないと考えられる。

4)2つ心電図の相対関係に基づく指標

最後に、2つの心電図をそれぞれ実部と虚部とする複素数と見なし、その偏角と絶対値に関する指標を求める。

複素数 Z を

$$Z = IECG_{RV} + i \cdot IECG_{LV} \quad (8)$$

と定義する。ここで i は虚数単位である。

Z の偏角は、VTが発生しているときに約 80deg となり、SVTのときの約 50deg と比べて大きな値をとる傾向にある。また、脱分極の長さを

$$|Z| > 0.05 \cdot \max_{\text{心周期内}} |Z| \quad (9)$$

となるサンプル点の個数で近似する。VF発生時には1心周期内においてほとんど脱分極を起こしているため、この指標は窓幅とほぼ同じ値となる。一方、SRのときは他の心調律に比べて相対的に小さな値となる。

B-2-4. 評価方法

提案手法の妥当性を評価するために、全データセットから、無作為に400個の窓で区切られたトレーニングデータを選択し、残りのデータはテストデータとして心調律の分類を行なった。

さらに、提案方法のロバスト性を評価するため、この操作を 100 回繰り返し行なった。

トレーニングプロセスにおいて、すべての指標に対する規格化を行なった。また、テストデータの規格化のためにはトレーニングデータで用いたものと同じ規格化係数を使用した。

分類器の評価のためには ROC(receiver operating characteristic)曲線における曲線下の面積 ROCA(area under the ROC)を用いた [11]。

(倫理面への配慮)

実験に用いたイヌは、国立循環器病センター研究所の倫理委員会の規定に従って適切に管理され、実験は苦痛を与えない麻酔下で行われた。

C. 結果

C-1. 提案したアルゴリズムによる検出結果

今回の実験から得られたデータセットに対して、従来法に従って χ^2 統計量と同時度数分布の標準偏差 σ のみの組合せを用いた検出結果の感度・特異度は表 2 のようになった。

これに対して、提案した重回帰モデル法による分類を行なった結果の時系列の例 (SVT、VT、VF) を図 3～図 5 に示す。また、感度・特異度を表 2 に示す。分類は 4 つの心調律毎に行なったが、SVT と SR はいずれの場合でも ICD を作動させないため、表 2 と同様に表 3 では両者を同じ分類とした。サンプルが独立に 4 つのモデルのどれに属しているかを判定した分類結果として ROCA を図 6 に示す。

表 2 χ^2 統計量と同時度数分布の標準偏差 σ のみを用いた従来法による検出結果の感度の平均値と特異度の平均値

	感度 [%]	特異度 [%]
SR あるいは SVT	82.7	80.3
VT	66.5	85.1
VF	79.9	99.4

表 3 提案した 14 の指標を入力とする重回帰モデルによる検出結果の感度の平均値と特異度の平均値

	感度 [%]	特異度 [%]
SR あるいは SVT	99.1	94.4
VT	79.9	99.4
VF	98.8	99.1

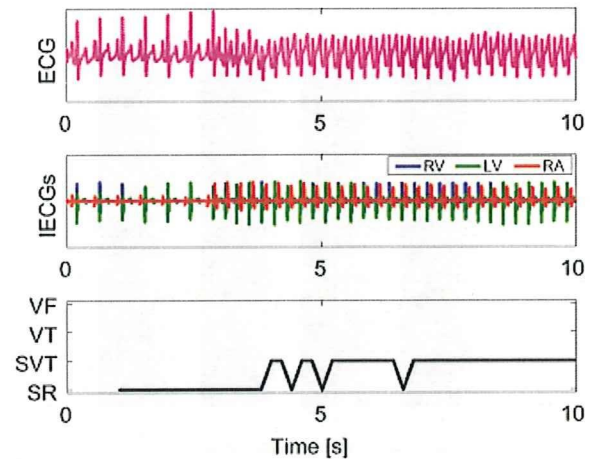


図 3 SVT 時の体表面からの心電図(上段)、心内心電図(中段) および分類器の出力(下段)

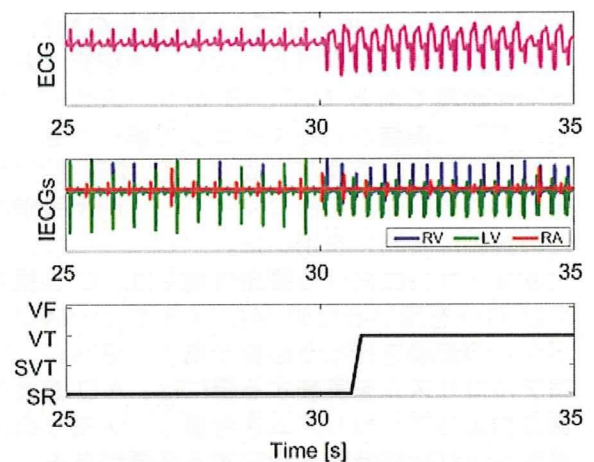


図 4 VT 時の体表面からの心電図(上段)、心内心電図(中段) および分類器の出力(下段)

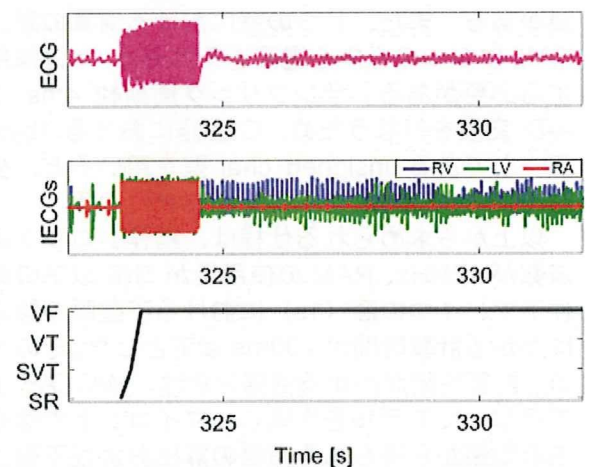


図 5 VF 時の体表面からの心電図(上段)、心内心電図(中段) および分類器の出力(下段)