

図 6 無作為に選択されたトレーニングセットにおいて得られた 4 種類の心調律に対する分類器の ROCA

C-2. 提案したアルゴリズムの実装化の検討

まず、ICD への実装化において本研究における開発環境である MATLAB のソースコードから、ICD に実装されるマイコンで実行できるソースコードへの変換が必要である。本研究では、省電力での動作が可能なマイコン（開発段階のため詳細は省略）を用いた。

本マイコンにおける開発環境では、C 言語および C++ を用いるため MATLAB のソースコードからの変換を行なう必要がある。さらに、提案アルゴリズムを実装する際には、A-D 変換の速度およびアルゴリズムを考慮してメモリの消費量および計算時間を設定する必要がある。

具体的には、1 つのデータ窓における分類は次の窓における分類の開始までに終了しなければならない。ゆえに、窓のシフト時間である 0.2s 以内に演算が終了するよう計算時間を見積る必要がある。また、1 つの窓における演算の際、RAM に 3 つの心内心電図をそれぞれ 1s 分保持する必要がある。サンプリング周期約 4ms で A-D 変換を行なうため、C 言語における 1byte データである unsigned char 型を用いると、少なくとも 750byte を消費することになる。

以上から求められる仕様は、動作クロック周波数が 12MHz、RAM の使用量が 1KB 以下の条件下で、1 つの窓 (1s) における不整脈の診断にかかる計算時間が 100ms 以下とした。そのため、計算時間がかかる回帰分析は、MATLAB 上で行なってモデルを作成し、マイコン上では心内心電図から得られる指標の算出および不整脈の分類を行なうプログラムを実装することとする。

本研究では、MATLAB のソースコードから PC 上で動作する C 言語ソースコードへの変換、さらにマイコン上で動作する C 言語ソースコー

ドへの変換を行なった。現状では、動作クロック周波数 12MHz において、 χ^2 統計量およびヒストグラムの標準偏差 σ による指標は合わせて約 30ms で計算が可能である。一方、相関関数による乗数演算が必須となる指標においては、1 指標あたりの計算時間が 70~130ms であり、実装要件を満たしていなかった。

D. 考 察

D-1. 提案したアルゴリズムの評価

不整脈の識別における従来の方法は、特に SVT と VT の分離に限界があった。形態学に基づくアルゴリズムは、検出精度が改善されているが、ICD への実装のためには、さらに高精度で計算量が少ない方法が必要である。

これに対して本研究では、心内心電図信号から得られる 14 種類の指標を入力とした重回帰モデル法によって、4 つの心調律をそれぞれ識別するというアルゴリズムを提案した。用いた指標は、2 次元のヒストグラムから算出した χ^2 統計量と標準偏差 σ 、自己相関関数に基づく心周期とその比、2 つの心電図の相互相関関数に基づく遅れ時間、2 つの心電図の相対分布における偏角と脱分極の長さである。

表 2 のとおり、従来法のように χ^2 統計量と σ の組合せのみを用いた場合、不整脈の早期検出が可能ではあるが、検出精度は低く、心室の心電図のみでは、SVT と VT の識別が困難であった。

一方、本研究では表 3 からわかるように、心調律を感度 79.9% 以上、特異度 94.4% 以上で検出した。不整脈のうち、VT 検出における感度が低いのは、VT を SR や SVT として誤分類するケースが多かったためである。

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 であった。この結果より、複数の心内心電図から抽出された指標による線形回帰に基づく分類は、致死性不整脈の早期検出を可能にしていることがわかる。この早期検出は、分類に使用する指標を抽出するために 1s という短時間の窓を使うことで実現されていると考えられる。

平均 ROCA は 0.951 以上、標準偏差は 0.014 以下の値となった。この結果は、無作為に選択されたトレーニングデータセットから得られるモデルの汎用性を示している。

一方、本研究の提案方法では次のような問題点がある。無作為に選択されたトレーニングデータセットを用いた妥当性評価において、SVT のような少ないデータにおける分布の一様性は保証されない。これは、いくつかのモデルの

ROCAにおいて標準偏差が大きいことからわかる。さらに、それぞれの心調律の分布は、テストデータセットにおいても同様であるとは必ずしも言えない。この問題点の原因として、本研究の結果が限られたデータセットから得られていることが挙げられる。そのため、異なる条件から得たデータに対してアルゴリズムを適用し、さらなる評価を行なうべきである。

提案方法には、信号の相対的な振幅情報を使っているため、絶対値に依存せず混入雑音に比較的強いと予想される。このため、患者の個人差や体動に対してロバストであることが期待される。しかしながら、そのような仮説を検証することができるデータは、現段階ではまだ揃っていない。今後は、体動のどの雑音が多く含まれるデータに対する検証が必要である。

D-2. 実装化への検討

C-2 ですでに述べたように、提案したアルゴリズムで入力として用いている指標のうち自己相関関数および相互相関関数を利用した指標の計算量が大きいため、パソコンのレベルでは可能であった1sの長さのデータ窓を0.2sずつずらしていくという当初想定した検出頻度は、ICDに使用予定のマイクロプロセッサによっては、今のところ実現が困難である。したがって、実用化のためには検出頻度を少し落とすか、相関関数計算の高速化アルゴリズムを採用すべきと思われる。

E. 結論

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。

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%以上で検出できた。さらに、平均ROCAは0.951以上であった。

一方、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、マイクロプロセッサへの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、これらの改善

が実用化に必要であることが明らかとなった。

参考文献

1. Eberhardt F, Peters W, Bode F, et al.: Wave Undersensing Caused by an Algorithm Intended to Enhance Sensing Specificity in an Implantable Cardioverter Defibrillator. PACE, 2003; 26(8): 1776-1777.
2. Aliot E, Nitzsche R, Ripart A: Arrhythmia detection by dual-chamber implantable cardioverter defibrillators. A review of current algorithms, Europace, 2004; 6(4): 273-286.
3. Brugada J, Mont L, Figueiredo M, et al.: Enhanced detection criteria in implantable defibrillators. J Cardiovasc Electrophysiol, 1998; 9, 261-268.
4. Neuzner J, Pitschner HF, Schlepper M: Programmable VT detection enhancements in implantable cardioverter defibrillator therapy. PACE, 1995; 18, 539-547.
5. Kinoshita H, Yoshizawa M, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K: Development of an algorithm for early detection of fatal cardiac arrhythmia for implantable cardioverter-defibrillator using a self-organizing map. Proc. of International Symposium on Bio- and Nano-Electronics in Sendai, 2006; 101-102.
6. Kinoshita H, Yoshizawa M, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K: Development of an algorithm for detection of fatal arrhythmias for implantable cardioverter-defibrillator using a self-organizing map. Proc. of 28th Annual International conference IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2006; 4370-4373.
7. Kinoshita H, Yoshizawa M, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K: An algorithm for fatal arrhythmia detection in a new implantable cardioverter-defibrillator. Proc. of the Second International Symposium on Bio- and Nano-Electronics in Sendai, 2006; 61-62.
8. Yoshizawa M, H Kinoshita, Sugai TK, Shimizu K, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K: Detection algorithm of fatal arrhythmia for implantable cardioverter defibrillators using joint probability. Nano-Biomedical Engineering 2009, Proc. of the Tohoku

University Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre, 2009; 399-410.

9. 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, Proc of 31st Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2009; 1, 2498-2501
10. 小寺平治: 新統計入門, 裳華房, 2000.
11. 田中良久, 上村保子: 信号検出理論, 講座心理学 第2巻 計量心理学 (田中良久編), 東京大学出版会, 1964, 105-140.

F.健康危険情報

該当なし.

G.研究発表

G-1.論文

1. Yambe T, Imachi K, Shiraishi Y, Yamaguchi T, Shibata M, Kameyama T, Yoshizawa M, Sugita N: Baroreflex sensitivity of an arterial wall during rotary blood pump assistance, Artif Organs, 33(9), 767-770, 2009
2. Shin Takayama, Takashi Seki, Norihiro Sugita, Satoshi Konno, Hiroyuki Arai, Yoshifumi Saijo, Tomoyuki Yambe, Nobuo Yaegashi, Makoto Yoshizawa, Shin-ichi Nitta N: Radial Artery Hemodynamic Changes Related to Acupuncture, EXPLORE, 6(2), 100-105, 2010

G-2.学会発表

1. Abe M, Yoshizawa M, Sugita N, Tanaka A, Chiba S, Yambe T, Nitta S: Estimation of blood pressure variability using independent component analysis of photoplethysmographic signal, Proc of 31st Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 1, 348-351, 2009
2. 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, Proc of 31st Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 1, 2498-2501, 2009

G-3.新聞報道

なし.

H.知的所有権の取得状況

1. 発明者: テルマ・ケイコ・スガイ、吉澤 誠、阿部 誠、清水一夫
発明名称: 不整脈信号検出方法および不整脈信号検出装置,
出願番号: 特願 2009-199980,
出願日: 平成 21 年 8 月 31 日

厚生労働省科学研究補助金
(医療機器開発推進研究事業)

平成21年度分担研究報告書

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
植え込み型突然死防止装置の開発

分担研究者 高山修一 (オリンパス株式会社 研究開発統括室 室長)

研究要旨：

無痛性除細動機能を実現するため、仕様を検討し、装置の開発を行った。過去開発してきた植え込み型突然死防止装置 (ICD) 本体の構成を見直し、装置の小型化、低消費電力化を実現した。既存機能として VVI, DDD, CRT (両心室再同期療法) 等の最新のペースメーカー機能、頻拍治療、除細動治療の各機能は仕様通りであることを確認した。

今年度は上記機能のうち、インピーダンス測定精度に着眼し、その精度向上に注力した。その結果、昨年度と比較し、格段に精度を向上することができた。

また、小型、低消費電力化に関しては、信号検出用 LSI の開発をすすめ、検証用チップが完成した。来年度は、この LSI の検証を行い、非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD 装置全体の小型、低消費電力化をさらに進めていく予定である。

A. 研究目的

植え込み型除細動器の高性能化を図りつつ、使用する患者の負担を軽減するには、小型化と長寿命化が重要である。

既存 ICD の実現に必要な技術を確認した上で、痛くない除細動機能、及び超小型低消費電力化電子回路の実現を目指す。

弊社分担業務として、植え込み可能な ICD 本体の試作機開発、及び ICD 本体を制御する為のプログラムの開発を行い、機能の確認を行うことを目的とする。

B. 研究方法

B-1. 開発手順

機器の開発手順を図 B-1 に示す。心電図を解析した結果と九州大学、国立循環器病センター研究所の研究成果に基づいて仕様を作成した。

また、過去5年間、厚生労働省科学研究補助金により、植え込み型突然死防止装置の開発 (H15-フィジー001) を行ってきた成果に基づき、試作実験機の開発を行った。試作実験機の試験は、実験シミュレーション系環境による試験を行い、この試験にて有

効性が確認された後、動物実験を行い性能評価を行った。

B-2. 倫理面への配慮

動物実験については、九州大学、国立循環器病センター研究所にご協力を頂き、動物実験に関する指針に準拠して行った。

B-3. 植え込み型突然死防止装置の研究

B-3.1 痛くない除細動機能の研究

シミュレータを利用して、電極構造や除細動パターンのシミュレーションを実施し、超低エネルギーで除細動できる電極の構造の見直しを行った。また、試作して実験検証を実施した。

B-3.2 植え込み型除細動器の開発

本年度は高電圧ドライブ回路の小型化を行うため、高電圧回路のハイブリット IC 化を行い小型化を図った。また、試作した機能検証用試作装置を用いて、ICD 国際規格に基づく試験を行い、性能の評価を実施した。

ペーシングパルス振幅精度の測定方法の例：
負荷抵抗 500Ω にて、電流、電圧波形をオシロスコープで観測し、時間積分した値をパルス幅 (peak 電圧の 1/3 に達した時間) で割り振幅を求める。

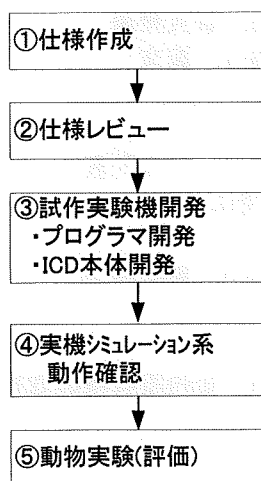


図 B-1 開発手順

C. 研究結果

C-1. 痛くない除細動機能の研究

痛くない除細動実現のため、実装可能な電極を試作し、実験を行ったところ、シミュレーション結果と実際のエネルギーがよく一致していることを確認した。

C-2. 植込み型除細動器の開発

ICD 国際規格 (EN45502-2-2) における要求仕様を表 1 に示す。

表 1 EN45502-2-2 要求仕様

項目	要求
ペーシングパルスの測定	設定に対する制御精度 振幅 $\pm 5\%$ 、パルス幅 $\pm 5\%$ インターバル $\pm 0.2\%$ レート $\pm 0.5\%$
不応期の測定	設定に対し精度 $\pm 10\%$
AV インターバルの測定	設定に対し精度 $\pm 5\%$
除細動最大電圧、エネルギーの測定	設定値に対する精度 $\pm 5\%$
自己除細動電圧による耐電圧	自己放電電圧の 75% で故障しないこと。
入力インピーダンスの精度	精度 $\pm 10\%$

表 1 に示す試験項目に沿って、試験を実施したので、その試験結果を表 2 にまとめる。

表 2 試験項目及び試験結果

分類	試験名	試験結果
規格に基づく確認	ペーシングパルスの正確性	Δ
	不応期の精度	\bigcirc
	AV インターバルの精度	\bigcirc
	除細動最大電圧、エネルギーの測定	\bigcirc
	自己除細動電圧による耐電圧	Δ
	リードインピーダンス測定	10%以下

D. 考察

昨年度試作した ICD 装置の構成をさらに見直し、小型化と低消費電力化を実現したが、昨年度はインピーダンス測定の精度等に問題があった。このため、今年度はその精度向上に注力した。その結果、昨年度の測定精度に比較し、数段精度向上を図ることができ、装置実現に一步近づくことができた。

表 1 の ICD 国際規格 (EN45502-2-2) に基づく試験を行った結果、表 2 に示されているよう

に、ペーシングパルスの正確性に関する部分で規格から外れた部分が生じてしまった。これはパルス振幅の考え方が実効値ではなくピーク電圧で設定していたためである。今後は規格に合わせ、実効値にて設定するように変更する。また、除細動最大エネルギーの部分についても負荷抵抗の規格が 75Ω から 50Ω へ変更になったため、エネルギー設定との乖離が生じてしまった。今後は規格に合わせた値に変更する。

E. 結論

本年度は昨年度の試作機をベースに設計の見直しを行い、期初に予定していた開発を計画通り実施し、機能検証用試作装置を開発した。高電圧回路のハイブリット化により昨年度の試作機に比較して、小型化を図ることができた。ICD 国際規格に基づく試験を実施した結果もほぼ規格を満足するものであることを確認した。来年度はさらなる小型低消費電力化実現のため、IC 化を進めていく予定である。また、同時に、機能の検証を行い、無痛性 ICD 実現に向け、開発を進めていく予定である。

アルゴリズムの開発並びに動物実験を行うにあたり、九州大学、国立循環器病センター研究所、東京大学、東北大学の関係者の皆様より、多大なるご助言、ご協力をいただきました。関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

G-1. 論文

特になし

G-2. 学会発表

特になし

G-3. 新聞報道

特になし

H. 知的所有権の取得状況

特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

1. 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 羊土社 東京 53-59, 2010
2. 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 中外医学社 東京 536-541, 2010
3. 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 中外医学社 東京 322-327, 2009

雑誌

1. Hirooka Y, Sagara Y, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress and central cardiovascular regulation. - Pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects -. *Circ J.* 74: 827-835, 2010.
2. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ogawa K, Sunagawa K. Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 55: 291-297, 2010.
3. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Sympathoinhibition induced by centrally administered atorvastatin is associated with alteration of NAD(P)H and Mn superoxide dismutase activity in rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 55: 184-190, 2010.
4. Okazaki Y, Zheng C, Li M, Sugimachi M. Effect of the cholinesterase inhibitor donepezil on cardiac remodeling and autonomic balance in rats with heart failure. *J Physiol Sci.* 60: 67-74, 2010.
5. 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.* 106: 176-184, 2010.
6. 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.* 60: 205-212, 2010.
7. 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.* 152: 115-118, 2010.
8. Akiyama T, Yamazaki T, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M, Shirai M. Role of Ca²⁺-activated K⁺ channels in catecholamine release from in vivo rat adrenal medulla. *Neurochem Int.* 56: 263-269, 2010.
9. 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.* 7: 33-46, 2010.
10. 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.* 2: 199-205, 2010.

11. Aizawa Y, Kohsaka S, Suzuki S, Atarashi H, Kamakura S, Sakurai M, Nakaya H, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Yamashita T, Ogawa S; J-RHYTHM Investigators. Comparison of antiarrhythmics used in patients with paroxysmal atrial fibrillation: subanalysis of J-RHYTHM Study. *Circ J.* 4: 71-76, 2010.
12. Takayama S, Seki T, Sugita N, Konno S, Arai H, Saijo Y, Yambe T, Yaegashi N, Yoshizawa M, Nitta S. Radial Artery Hemodynamic Changes Related to Acupuncture. *EXPLORE* 6: 100-105, 2010.
13. 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 救急・集中治療 22: 201-209, 2010
14. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Atorvastatin improves the impaired baroreflex sensitivity via anti-oxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of SHRSP. *Clin Exp Hypertens.* 31: 698-704, 2009.
15. Sunagawa K. Bionic autonomic neuromodulation revolutionizes cardiology in the 21st century. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009: 2043-2045, 2009.
16. Takeda K, Ichiki T, Narabayashi E, Inanaga K, Miyazaki R, Hashimoto T, Matsuura H, Ikeda J, Miyata T, Sunagawa K. Inhibition of prolyl hydroxylase domain-containing protein suppressed lipopolysaccharide-induced TNF- α expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 29: 2132-2137, 2009.
17. Kishi T, Yamada A, Okamatsu S, Sunagawa K. Atorvastatin might improve ventricular electrostability and decelerate the deterioration of renal function in patients with heart failure and diabetes mellitus. *J Cardiol.* 53: 341-348, 2009.
18. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Cilnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex sensitivity in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 31: 241-249, 2009.
19. Kubo M, Egashira K, Inoue T, Koga J, Oda S, Chen L, Nakano K, Matoba T, Kawashima Y, Hara K, Tsujimoto H, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Therapeutic neovascularization by nanotechnology-mediated cell-selective delivery of pitavastatin into the vascular endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 29: 796-801, 2009.
20. Kimura S, Egashira K, Chen L, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Morishita R, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Nanoparticle-mediated delivery of nuclear factor kappaB decoy into lungs ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Hypertension.* 53: 877-883, 2009.
21. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Acquisition of brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathoexcitation and cardiac dysfunction in mice with pressure overload. *Circ Res.* 104: 1004-1011, 2009.
22. Tian Q, Miyazaki R, Ichiki T, Imayama I, Inanaga K, Ohtsubo H, Yano K, Takeda K, Sunagawa K. Inhibition of tumor necrosis factor- α -induced interleukin-6 expression by telmisartan through cross-talk of peroxisome proliferator-activated receptor- γ with nuclear factor kappaB and CCAAT/enhancer-binding protein- β . *Hypertension.* 53: 798-804, 2009.
23. Koga J, Matoba T, Egashira K, Kubo M, Miyagawa M, Iwata E, Sueishi K, Shibuya M, Sunagawa K. Soluble Flt-1 gene transfer ameliorates neointima formation after wire injury in flt-1 tyrosine kinase-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 29: 458-464, 2009.
24. Inoue T, Ide T, Yamato M, Yoshida M, Tsutsumi T, Andou M, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Time-dependent changes of myocardial and systemic oxidative stress are dissociated after myocardial infarction. *Free Radic Res.* 43: 37-46, 2009.

25. Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic cardiology: exploration into a wealth of controllable body parts in the cardiovascular system. *IEEE Rev Biomed Eng.* 2: 172-186, 2009.
26. Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Iwase S, Sugimachi M, Mano T. Slow head-up tilt causes lower activation of muscle sympathetic nerve activity: loading speed dependence of orthostatic sympathetic activation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 297: H53-H58, 2009.
27. Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Uemura K, Kamiya A, Sugimachi M. Angiotensin II disproportionately attenuates dynamic vagal and sympathetic heart rate controls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 296: H1666-H1674, 2009.
28. Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M. Servo-controlled hind-limb electrical stimulation for short-term arterial pressure control. *Circ J.* 73: 851-859, 2009.
29. Kawada T, Kamiya A, Li M, Shimizu S, Uemura K, Yamamoto H, Sugimachi M. High levels of circulating angiotensin II shift the open-loop baroreflex control of splanchnic sympathetic nerve activity, heart rate and arterial pressure in anesthetized rats. *J Physiol Sci.* 59: 447-455, 2009.
30. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Li M, Shirai M, Sugimachi M. Detection of endogenous acetylcholine release during brief ischemia in the rabbit ventricle: a possible trigger for ischemic preconditioning. *Life Sci.* 85(15-16): 597-601, 2009.
31. Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, Takahama H, Wakeno M, Ito S, Ogai A, Asakura M, Kim J, Minamino T, Takashima S, Sanada S, Sugimachi M, Komamura K, Mochizuki N, Kitakaze M. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation.* 119: 2568-2577, 2009.
32. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Yamazaki T, Kamiya A, Mizuno M, Sano S, Sugimachi M. In vivo direct monitoring of vagal acetylcholine release to the sinoatrial node. *Auton Neurosci.* 148: 44-49, 2009.
33. 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: 2498-2501, 2009.
34. Sugimachi M, Kawada T. Coronary artery volume noninvasively measured with multislice computed tomography. Definition, accuracy and implication. *Circ J.* 73: 1395-1396, 2009.
35. 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: 2030-2032, 2009.
36. 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: 2365-2368, 2009.
37. 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.* 50: 823-827, 2009.
38. 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.* 54: 2052-2062, 2009.
39. 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; Brugada Syndrome Investigators in

- Japan. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2: 495-503, 2009.
40. 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.* 28: 186-192, 2009.
 41. 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.* 73: 1028-1032, 2009.
 42. Ogata K, Kandori A, Watanabe Y, Suzuki A, Tanaka K, Oka Y, Takaki H, Kanzaki H, Nakatani S, Miyatake K, Watanabe S. Repolarization spatial-time current abnormalities in patients with coronary heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 32: 516-524, 2009.
 43. 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.* 30: 557-563, 2009.
 44. 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.* 2009.
 45. Yambe T, Imachi K, Shiraishi Y, Yamaguchi T, Shibata M, Kameyama T, Yoshizawa M, Sugita N. Baroreflex sensitivity of an arterial wall during rotary blood pump assistance. *Artif Organs.* 33: 767-770, 2009.
 46. Abe M, Yoshizawa M, Sugita N, Tanaka A, Chiba S, Yambe T, Nitta S. Estimation of blood pressure variability using independent component analysis of photoplethysmographic signal. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 1: 348-351, 2009.
 47. 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: 1259-1266, 2009.
 48. 戸高浩司 急性冠症候群に対する抗血栓薬 一わが国における新しい抗血栓薬の必要性は？ : 開発の現状 *Heart View* 13: 1272-1278, 2009.

第1部 心機能評価を知るための基礎医学

§2 心臓の機能

§2

心臓の機能

4. 心臓の負荷と仕事

戸高浩司, 砂川賢三

point

- ❶ 心室の瞬時内圧と容積を心室圧—容積平面にプロットすると血行動態が理解しやすい
- ❷ 収縮性は収縮末期圧容積関係によって、拡張特性は拡張末期圧容積関係によって記述される。これらの関係は前負荷、後負荷に依存しない
- ❸ 収縮末期圧容積関係と拡張末期圧容積関係の両者の相対的關係によって、心ポンプ機能の良し悪しが決まる

1 はじめに

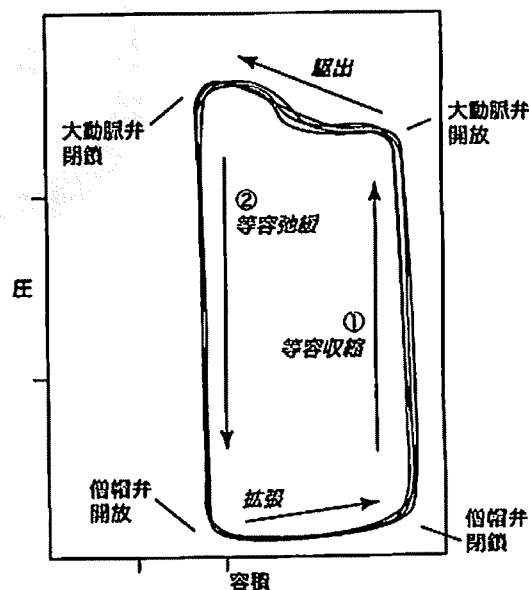
心臓の動態を心室圧—容積平面(図1)で解析することにより、心機能と前負荷・後負荷の関係を深く理解することができる。心室の圧容積ループの右下隅が拡張末期であり、収縮開始により①の矢印方向へ容積不変で圧だけが上がる等容収縮となる。大動脈弁が開き拍出開始とともに容積が減少、左上隅の収縮末期に達して大動脈弁が閉鎖する。下方向へ容積不変で圧が低下する等容弛緩期となり、左下隅で僧帽弁が開いて左心房からの流入血により心室容積が増大、再び拡張末期に達して僧帽弁が閉じて心周期が完結する。これらの圧容積ループは心筋の収縮によって、図2Aのように心室壁の硬さが変化することによって生じている。心室の硬さは時変エラスタンス=圧/容積によって表わされ、平面上では収縮に伴い右上がりの直線の傾きが時々刻々と変化することで表される(図2B, 圧を生じない死腔容積 V_0 があるため原点を通らない)。この関係を式で表すと

$$P(t) = B(t)(V(t) - V_0)$$

$P(t)$: 心室圧, $B(t)$: エラスタンス,

$V(t)$: 心室容積

となる。圧容積関係の傾きが拡張末期の最



●図1 左心室圧容積関係と心周期
右下隅が拡張末期、左上隅が収縮末期
(文献1より)

もフラットな状態と収縮末期の最も急峻な状態の間を変化することによって、拡張期に流入がおき、収縮期に駆出する。

● memo エラスタンス

中空の物体の壁の硬さを表す。コンプライアンスの逆数

2 ESPVR (収縮末期圧容積関係)

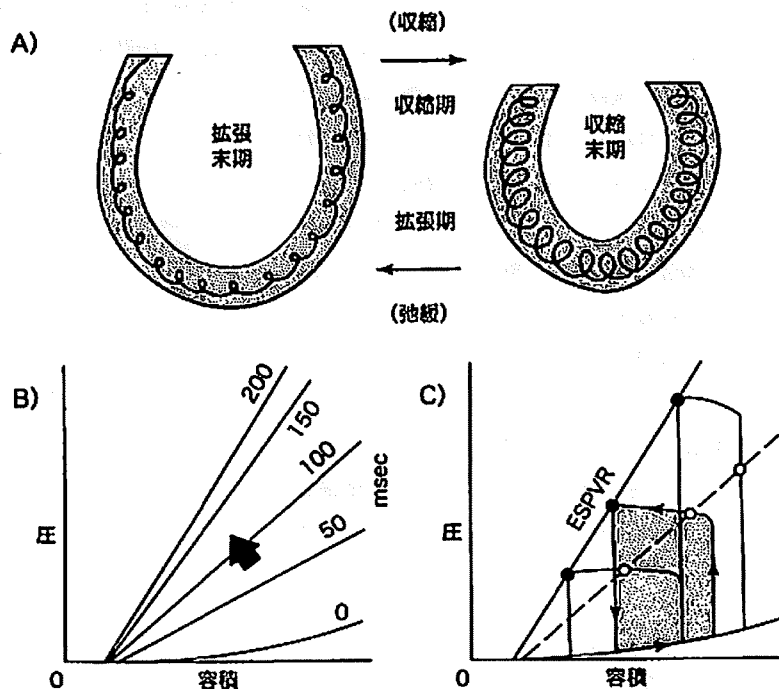
1) ESPVR の定義

$E(t)$ の最大値は複数の圧容積ループから、最もエラスタンスが大きい点であるループの左肩を通る直線 (次頁 memo 参照), いわゆる収縮末期圧容積関係 (end-systolic pressure-volume relationship: ESPVR) の傾きである収縮末期エラスタンス (E_{es}) で定義される (図 2 C, 図 3). 式で表すと

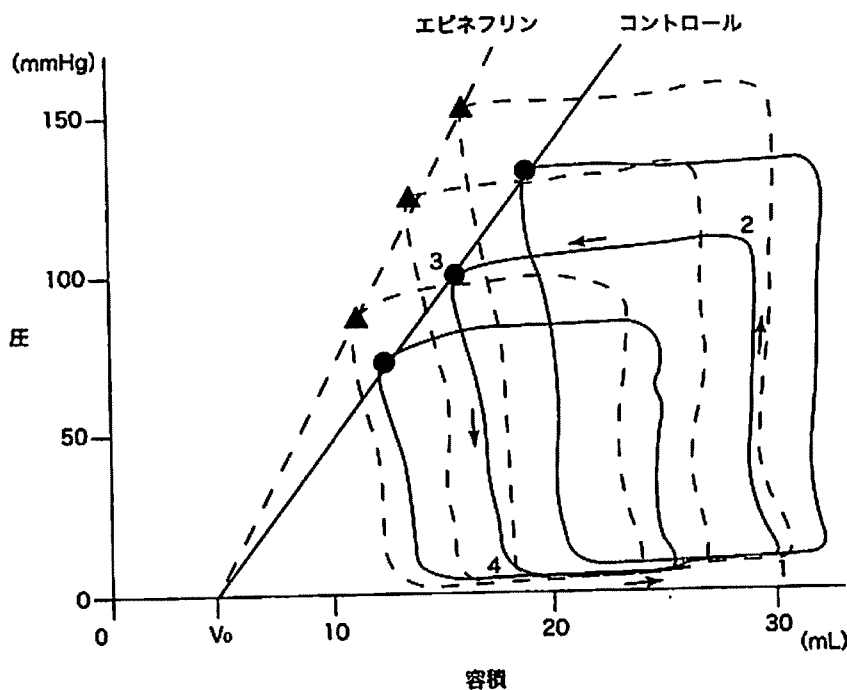
$$P_{es} = E_{es} (V_{es} - V_0)$$

(P_{es} : 収縮末期圧, V_{es} : 収縮末期容積)

となる。ESPVR は前負荷や後負荷に影響されず (次頁 memo 参照), 強心薬により傾き E_{es} が大きくなる (図 3). E_{es} が小さくなると図 4 A のようにループが小さくなり, 一回拍出量 (stroke volume (SV)) や外部仕事 (stroke work) が減少する。このように E_{es} という心室の硬さが心室の収縮性を表すことがわかる。



● 図 2 A: エラスタンスの概念図, B: 収縮開始からの時間ごとの圧容積関係 (負荷の変化によらず同じ), C: 圧容積関係 (●収縮末期, ○収縮中期) (文献 2 より)



●図3 圧容積関係へのカテコラミンの影響
 エピネフリンを使用すると傾き (E_{es}) が大きくなる (文献7より, 一部改変)

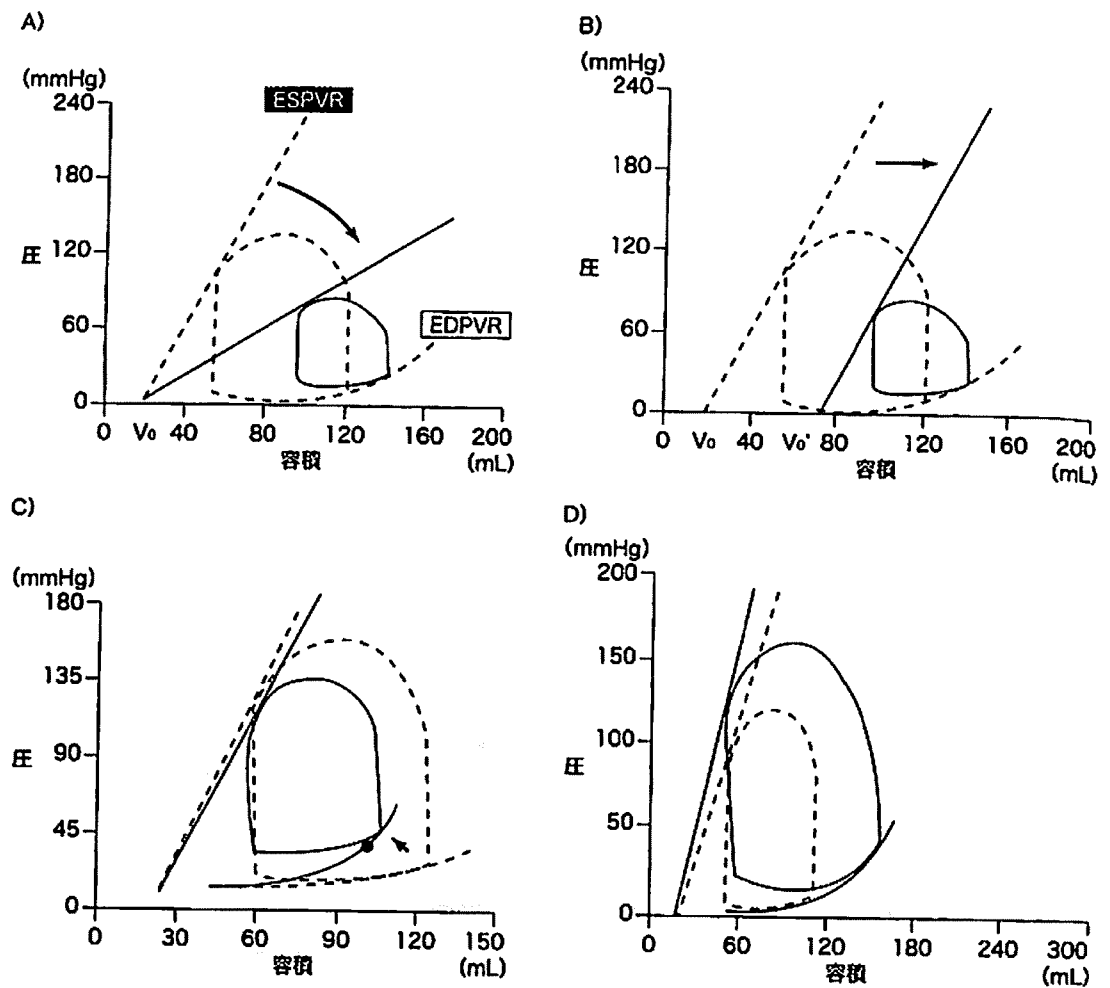
●memo $E(t)$ と E_{es} , ESPVRの詳細

厳密には $E(t)$ の最大値が E_{max} であり ESPVR の傾きである E_{es} とは異なるが、通常は近い値になる。また、厳密には ESPVR は非直線であり、負荷に依存することが知られている。しかしながら、通常の状態ではいずれも無視できるレベルと考えられている。

E_{es} 不変で V_0 のみが増大しても図4Bのようにループが小さくなる。したがって V_0 の増大も収縮特性の悪化を示す。いずれのパラメータの変化であっても、同じ P_{es} で小さい V_0 が得られれば SV がより大きくなるので、ESPVR が左側、より立った状態であれば収縮性の強い心臓ということになる。

2) ESPVRの測定

ESPVRの測定には複数の圧容積ループが必要になる。臨床的には心室内にカテ先圧センサーを留置し、同時にコンダクタンスカテーテルで心室容積を測定し、下大静脈を一過性にバルーン閉塞することによって複数の圧容積ループを測定することが多い(図5)。肥大型心筋症(HCM)例では正常例よりESPVRが急峻であり、左にあるため心室の収縮性は強いと判断される(図5B)。高血圧性心疾患(LVH-HTN)例ではESPVRの傾きはやや小さいが左にシフトしており収縮性は保たれていると判断される(図5C)。拡張型心筋症(DCM)例ではESPVRの傾きは減少し大きく右にシフトしているため収縮性が高度減弱していることがわかる(図5D)。



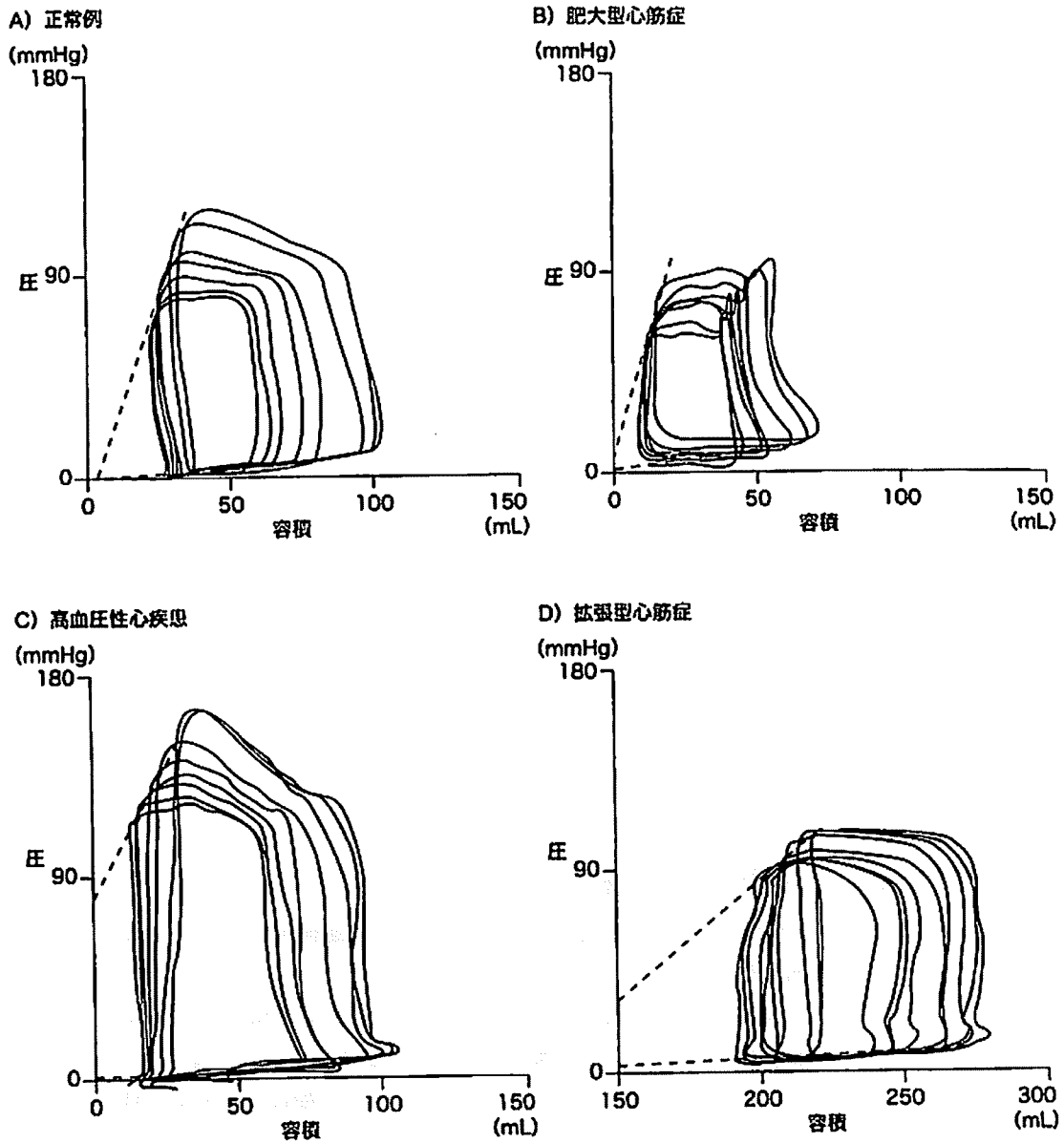
●図4 仮想的圧容積関係
 (文献2より、一部改変)
 点線は正常心、実線が病的状態
 A) 収縮性の低下 (E_{es} 減少), B) 収縮性の低下 (V_0 の増大)
 C) 拡張特性の悪化, D) 容量負荷による動作点の移動, 拡張末期圧上昇

3 ESPVRと一回拍出量, 駆出率の関係

心室エラストランスに対する後負荷の力学特性は実効動脈エラストランス (E_a) で記述すると心室動脈結合の相互関連が理解しやすい。 E_a は実効的に動脈を1つの弾性体として表したもので、 $E_a = P_{ed} / SV$ で定義される。 E_{es} と E_a を用いることで、 SV は解析的に求まり、

$$SV = \frac{E_{es}}{E_{es} + E_a} (V_{ed} - V_0) = \frac{1}{1 + \frac{E_a}{E_{es}}} (V_{ed} - V_0)$$

となる。この式は図6では V_0 から右上に伸びる心室のESPVRと V_{ed} から左上に伸びる動脈特性直線の交点を求めることに相当する。 SV は心室と動脈のエラストランスの比で決まることわかる。 P_{ed} を平均動脈圧で近似すると $E_a = R/T$ (R : 動脈抵抗, T : 一心周期) となることか



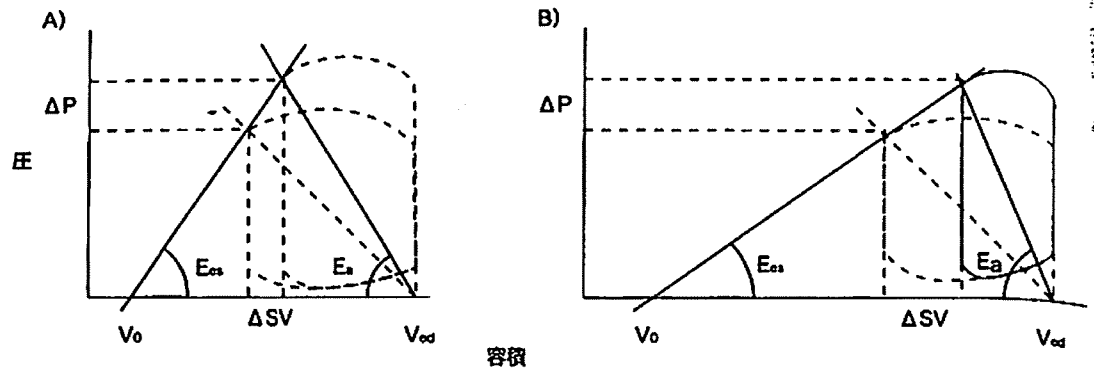
●図5 実測圧容積関係
D) のみ横軸のスケールが異なる (文献3より)

ら、 SV は一定の V_{ed} の元では E_a の増加に伴い増加し、 R や脈拍の増加 (いずれも E_a 増大) に伴い低下することがわかる。

駆出率 (EF) は SV/V_{ed} なので、一般に $V_{ed} \gg V_0$ とすると、

$$EF = \frac{E_a}{E_a + E_b} \cdot \frac{V_{ed} - V_0}{V_{ed}} \approx \frac{1}{1 + \frac{E_b}{E_a}}$$

となる。 EF は SV と同様に心室収縮性と後負荷の比で表わされ、後負荷に大きく依存する。 $V_{ed} \gg V_0$ の範囲内では前負荷にあまり依存しない。また、 $E_a = E_b$ のときに機械効率が最大となり、 EF はafterload mismatch (後負荷不整合) の指標としての性格も併せ持つ。



●図6 後負荷の変化による影響
A) 正常心, B) 収縮性の低下した心臓 (文献4より一部改変)

心室の圧容積関係に基づく心機能の解析は、僧帽弁閉鎖不全症の際に E_{es} が低下していても、左房への逆流によって後負荷が軽減し EF が保たれることを良く説明する。また、図6のように E_{es} の低下した弱い心臓ほど EF (および SV) は後負荷の変化、 E_a や P_{ed} 減少 (ΔP) による影響を強く受けることもわかる。

同じく収縮力指標とされている dP/dt_{max} については等容期の指標であるため後負荷へは依存しないが前負荷に大きく依存することが解析的にわかっている。詳しい説明は紙面の関係で割愛する (文献2, 8参照)。

4 EDPVR (拡張末期圧容積関係)

心筋が完全に拡張した拡張末期における圧容積関係 (end-diastolic pressure-volume relationship: EDPVR) は指数関数で近似できる右上がりの曲線になる (図4)。しかしながら、パラメータの決定には拡張期の圧容積関係の測定が必要であり、臨床応用は容易でない。EDPVRは容積が小さい部分では傾きが小さいこと、一定以上で急に傾きが大きくなることを理解されたい。拡張特性についてはESPVRの場合とは逆に、同じ P_{ed} でできるだけ大きい V_{ed} が得られれば SV が大きくなる。したがってESPVRに対してEDPVRができるだけ右にあり、フラットな状態であれば拡張特性は良いという評価になる。図4CのようにESPVRが同じでもEDPVRが左上にシフトしていれば SV は減り、 P_{ed} は上昇する。左室肥大や拘束型心筋症、収縮性心膜炎のように収縮性の低下していない心不全に相当する。図5Bの肥大型心筋症実測例でも右下隅点を結んだEDPVRが正常例より左上にシフトしている。

厳密には弛緩も拡張特性に影響を与える。弛緩不全が存在すれば本来のEDPVRから上方への乖離として現れる (図4Cと基本的に同じ)。

また、心室拡張特性自体の障害 (EDPVRの変化) と、動作点の移動による P_{ed} 上昇とは異なるものである。例えば急性腎不全において循環血液量が過剰となればEDPVRが正常でも心室容積が増大しEDPVRの急峻な部分 (エラストランス大) に動作点に移り、 P_{ed} が上昇、肺うっ血や左室流入障害が生じる (図4D)。正常でも拡張末期容積は圧容積関係が急峻になる付近で動作していることから、僅かの拡張末期容積の増加でも P_{ed} は著明に増加する可能性があり、両者の区別は必ずしも容易ではない。

5 おわりに

ESPVR, EDPVRは前述のようにコンダクタンスカテーテルなどを用いれば測定可能ではあるが、煩雑であるため日常臨床では用いられない。一心拍のみの圧曲線から求める方法も提案されているが普及していない。しかしながらその圧容積関係の概念の理解は、心不全症例の血行動態の理解や、心機能の指標（心室径・容積, EF, 心室内圧など）の解釈においてきわめて有用である。

参考文献

- 1) Steendijka, P. et al. : Eur Heart J, 6 (Suppl D) : D35 - D42, 2004
- 2) 「Cardiac Contraction and the Pressure-Volume Relationship」 (Sagawa K et al.), Oxford University Press, pp178-335, 1988
- 3) Pak, P. H. et al. : Circulation, 94 : 52-60, 1996
- 4) 杉町勝他: 現代医療, 22 : 532-536 (20-24), 1990
- 5) Kawaguchi, A. T. et al. : J Card Surg, 16 : 48-55, 2001
- 6) Burkhoff, D. et al. : Am J Physiol Heart Circ Physiol, 289 : H501 - H512, 2005
- 7) Suga, H. et al. : Circ Res, 32 : 314-322, 1973
- 8) Kass, et al. : Circulation, 76 : 1422-1436, 1987



117 ベラパミル

製品 ワソラン (エーザイ)
他、多くの後発薬

組成 ワソラン 錠: 40mg

▶【薬理作用】——●

本薬の作用機序は、細胞外液 Ca^{2+} の細胞内流入阻止 (L型 Ca チャンネル) に基づく Ca^{2+} 拮抗作用である。

心筋に対する陰性変力作用と房室結節、洞結節の抑制による徐脈作用を併せもつ。平滑筋弛緩による血管拡張作用もあるがジヒドロピリジン系ほど強くないといわれている。

▶【薬物動態】——●

主に肝臓にて代謝される。半減期は約 3 ~ 7 時間である。

▶【適応】——●

- ① 頻脈性不整脈 (心房細動・粗動、発作性上室性頻拍)
- ② 狭心症、心筋梗塞 (急性期を除く)、その他の虚血性心疾患

▶【用法用量】

- ① 1回 40 ~ 80mg 1日 3回経口投与。適宜減量。
- ② 1回 40 ~ 80mg 1日 3回経口投与。適宜増減。

▶【肥大型心筋症に対する効果】——●

- 肥大型心筋症の患者においては左室流出路狭窄、拡張機能障害、心筋虚血、僧帽弁逆流症が症状の原因となる。
- 本剤はこれらのうち前 3 者を改善する機序を有する。
- すなわち、陰性変力作用による流出路狭窄の軽減、陰性変時作用による拡張機能改善、冠動脈拡張作用による心筋虚血の改善などである。これらは互いに影響を及ぼしあっており、たとえば心拍数低下により左室充満が改善されると十分な前負荷により流出路狭窄も改善される。又僧帽弁逆流症についても流出路狭窄が軽

減されると Venturi 効果低減により改善される場合がある。

▶【本薬剤の特徴・臨床上的の使用ポイント】——●

- 流出路狭窄を有する場合、血管拡張作用を有する本剤より、原則として β 遮断薬が優先される。 β 遮断薬が使えない場合や無効であった場合に、本剤に切り換えたり、併用したりして用いられる。
- 本剤と β 遮断薬を併用する場合は高度徐脈に格段の注意が必要である。
- 本剤単独で無効であった場合ジソピラミドと併用されることもある。又ジソピラミド投与時に心房細動が出現した場合、本剤の房室伝導抑制が有用となる。
- 流出路狭窄を有さず、胸痛が前面に立つ場合は心筋虚血改善を期待して本剤が優先される。
- 少量から始めて症状が軽減するまで可能な範囲で増量する。海外においては640mgまでの大量投与も試みられている。

▶【薬剤相互作用】——●

CYP3A4 で代謝されるため同酵素を阻害するリトナビル、イトラコナゾール、ミコナゾール、グレープフルーツジュースにより本剤の血中濃度が上昇する。CYP3A4 を誘導するリファンピシン、フェニトイン、フェノバルビタールにより本剤の血中濃度が低下する。

又、本剤の CYP3A4 競合阻害によりアプリンジンなどの同酵素代謝を受ける薬剤の血中濃度を上昇させる。

ジギタリス、テオフィリンの血中濃度を上昇させる。

▶【重大な副作用】——●

心不全、洞停止、房室ブロックが現れることがある。

Stevens-Johnson 症候群が現れることがある。

▶【禁忌・慎重投与】——●

- 重篤なうっ血性心不全、第 II 度以上の房室ブロック、洞房ブロックのある患者には禁忌。
- 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には禁忌。
- 高度の徐脈、うっ血性心不全、低血圧、WPW 症候群、筋ジストロフィーのある患者には慎重投与である。

MEMO

- 肥大型心筋症に対する薬物治療の大規模比較試験結果は存在せず、いずれも症状のある患者を対象にした小規模な比較試験、観察研究に基づいた経験的な知見である。
- 本剤と β 遮断剤を比較した研究はほとんどなく Nadolol と本剤のクロスオーバー試験が1報あるのみである。本試験の結果からは軽度から中等度の症状を有する患者18例に対していずれの薬剤もプラセボに比し、運動耐容能を改善しなかった。
- 無症状の患者の予後を改善するかどうかは不明であり、画一的な投与は推奨されない。
- 有症状の患者に対しても心臓突然死の予防効果を含めて生命予後を改善するかどうかは不明である。
- 本邦では1965年に販売開始の古い薬であるため適応②の一部が現在のエビデンスと合致していない。

〈戸高浩司 砂川賢二〉

118 ジルチアゼム

製品 A. (普通錠) ヘルベツサー (田辺三菱)

B. (徐放剤) ヘルベツサーR (田辺三菱)

他、多くの後発薬

組成 A. ヘルベツサー 錠 30mg, 60mg

B. ヘルベツサーR カプセル 100mg, 200mg

▶【薬理作用】——●

本薬の作用機序は、細胞外液 Ca^{2+} の細胞内流入阻止 (L型 Ca チャンネル) に基づく Ca^{2+} 拮抗作用である。

心筋に対する陰性変力作用と房室結節、洞結節の抑制による徐脈作用を併せもつがいずれもベラパミルほど強くないとされている。血管拡張作用はベラパミルより強く高血圧症に対する適応をもっている。

▶【薬物動態】——●

主に肝臓にて代謝される。半減期は約 3.7 ~ 4.5 時間である。ただし B の徐放製剤においては半減期が約 7 時間となる。

▶【適応】——●

- ① 狭心症、異型狭心症
- ② 本態性高血圧症

▶【用法用量】

- ① A. 1回 30 ~ 60mg 1日 3回経口投与。
B. 1日 1回 100 ~ 200mg を経口投与。
- ② A. 1回 30 ~ 60mg 1日 3回経口投与。適宜増減。
B. 1日 1回 100 ~ 200mg を経口投与。適宜増減。

▶【肥大型心筋症に対する効果】——●

- ベラパミルと同様の作用機序にて効果が認められる。
- その薬理作用からベラパミルのほうがより有用であると考えられている。