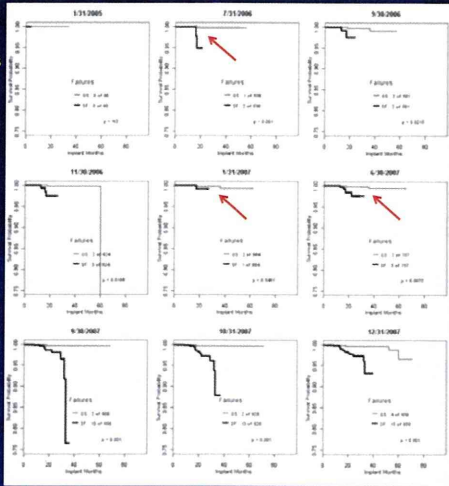
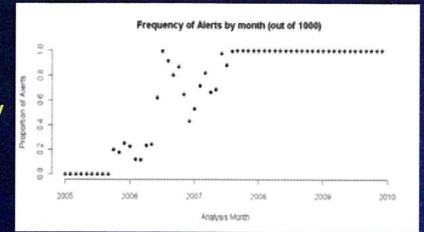


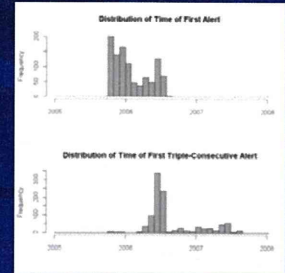
Simulated monthly prospective propensity matched survival analyses comparing Fidelis to the control Quattro leads.



1000 simulations of propensity matched survival analyses



Time to 1st and 3 consecutive alerts

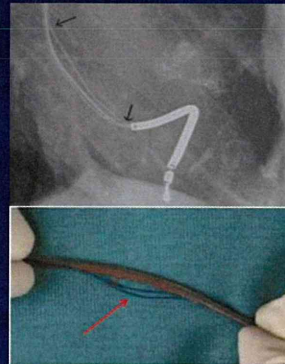


## Conclusion

- An active automated surveillance system like DELTA could have identified the Fidelis problem substantially sooner than was achieved through existing postmarket surveillance methods.
- Further, we speculate that by early 2007 Fidelis leads would either have been removed from the market or infrequently used. Indeed, as the Fidelis failure trend emerged in 2006 it is likely that many physicians would have opted to limit their use of these leads.



## Riata and Riata ST ICD Lead Externalized Cables



- About 100,000 active leads in the U.S.
- Explanted leads show multiple silicone insulation defects.
- Average time to failure: 5 years
- Inappropriate shocks.
- No useful independent post-market data.



## A Closing Thought

- Until the medical community has access to *timely device performance data*, we will continue to unwittingly expose patients to underperforming ICD leads and other medical devices. And again we will not know how to manage them intelligently.
- As Yogi said, "It will be deja-vu all over again"



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  
迷走神経の薬理的刺激（ドネペジル投与）の作用機序に関する研究（分担課題名）

分担研究者 杉町 勝（国立循環器病研究センター 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がその機序は明らかでなかった。α7-ニコチン性アセチルコリン受容体（methyllycaconitine）の皮下投与によりドネペジルの心不全進行抑制作用は減弱したが、脳室内投与では減弱しなかった。このことから、ドネペジルの心不全進行抑制作用に、末梢性の α7-ニコチン性アセチルコリン受容体が重要な役割を果たす可能性が示唆された。

**A.研究目的**

開発を続けている試作植込み型除細動器の独自機能のひとつは、電気刺激による迷走神経の賦活化である。これまでに迷走神経の賦活化により慢性心不全の進行自体を抑制する上流治療が可能となり、最下流治療の除細動と組み合わせることで相乗効果が期待できる。結果的に生命予後も劇的に改善した。

これまでに迷走神経賦活化の薬物による例はないが、私たちは前年までに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よって心不全進行抑制や生命予後改善が可能であることを示した。本年はさらにその作用機序を検討した。

**B.研究方法**

**B-1. 動物実験**

ドネペジルの心不全進行抑制や生命予後改善の機序は不明である。コリン性抗炎症作用や血管新生作用を α7-ニコチン性アセチルコリン受容体（α7-nAChR）が媒介することから、本研究ではこの作用に注目した。本研究では重症心筋梗塞後の心不全ラットにおいて、ドネペジルによる心不全進行抑制作用における中枢性と末梢性の α7-nAChR の役割を検討した。

動物実験は SD ラット 57 匹で行った。慢性心不全ラットは、ハロセン麻酔下で広範な（左室周長の 40%以上）心筋梗塞を作成して 13 日後まで飼育することによって得た。心筋梗塞作成 7 日後再度麻酔をかけ、心電図テレメトリ装置を植え込んだ。

さらに 6 日後（心筋梗塞作成 13 日後）、ラッ

トを無作為に以下の 4 群に分けた。α7BDT 群（n=13）：脳室内 α7-nAChR 遮断薬（methyllycaconitine 0.1 μg/kg/day）投与群、SBDT 群（n=13）：脳室内溶媒投与群、α7PDT 群（n=17）：皮下 α7-nAChR 遮断薬（5 μg/kg/day）投与群、SPDT 群（n=14）：皮下溶媒投与群。α7-nAChR 遮断薬および溶媒は脳室内および皮下それぞれに適したミニポンプで 4 週間投薬した。これら 4 群すべてのラットにドネペジル（5 mg/kg/day）を 4 週間経口投与した。

**B-2. 評価項目**

4 週間後に、ハロセン麻酔下でラットの心機能・血行動態（心係数、左室拡張末期圧、左室圧最大微分値）を測定後、採血して血中神経体液性因子（ノルエピネフリン）、血中 BNP を測定した。さらに心重量を測定して心臓リモデリングを評価した。

**（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. 中枢作用**

α7-nAChR 遮断薬の中枢投与により α7-nAChR を介するドネペジルの中枢作用を検

討した。 $\alpha 7$ BDT 群と SBDT 群を比較すると、心機能・血行動態に有意な差は認められなかった（心係数： $111 \pm 28$  vs.  $111 \pm 31$  ml/min/kg、左室拡張末期圧： $25 \pm 13$  vs.  $28 \pm 7$  mmHg、左室圧最大微分値  $3811 \pm 579$  vs.  $3981 \pm 647$  mmHg/sec）。

また心重量にも有意な差（ $2.90 \pm 0.19$  vs.  $2.87 \pm 0.18$  g/kg）は認めなかった。

### C-2. 末梢作用

$\alpha 7$ -nAChR 遮断薬の末梢投与により  $\alpha 7$ -nAChR を介するドネペジルの末梢作用を検討した。 $\alpha 7$ PDT 群と SPDT 群を比較すると、同等の重症度には有意差がなかったが（心筋梗塞の大きさ： $47 \pm 3\%$  vs.  $49 \pm 3\%$ ）、 $\alpha 7$ PDT 群は SPDT 群に比べて、心機能・血行動態の悪化を

認めた（心係数： $65 \pm 12$  vs.  $128 \pm 29$  ml/min/kg,  $p < 0.01$ 、左室拡張末期圧： $29 \pm 3$  vs.  $20 \pm 3$  mmHg,  $p < 0.01$ 、左室圧最大微分値： $2582 \pm 260$  vs.  $3956 \pm 714$  mmHg/sec,  $p < 0.01$ ）。 $\alpha 7$ PDT 群は SPDT 群に比して血中神経体液性因子が有意に高値であった（ノルエピネフリン： $2648 \pm 771$  vs.  $669 \pm 203$  pg/ml,  $p < 0.05$ ）。 $\alpha 7$ PDT 群では心不全の重症度を反映する血中 BNP（ $655 \pm 209$  vs.  $461 \pm 99$  pg/ml,  $p < 0.01$ ）も有意に高値であった。心重量も有意に増加し（ $3.02 \pm 0.28$  vs.  $2.74 \pm 0.24$  g/kg,  $p < 0.01$ ）心臓リモデリングが進行していた。

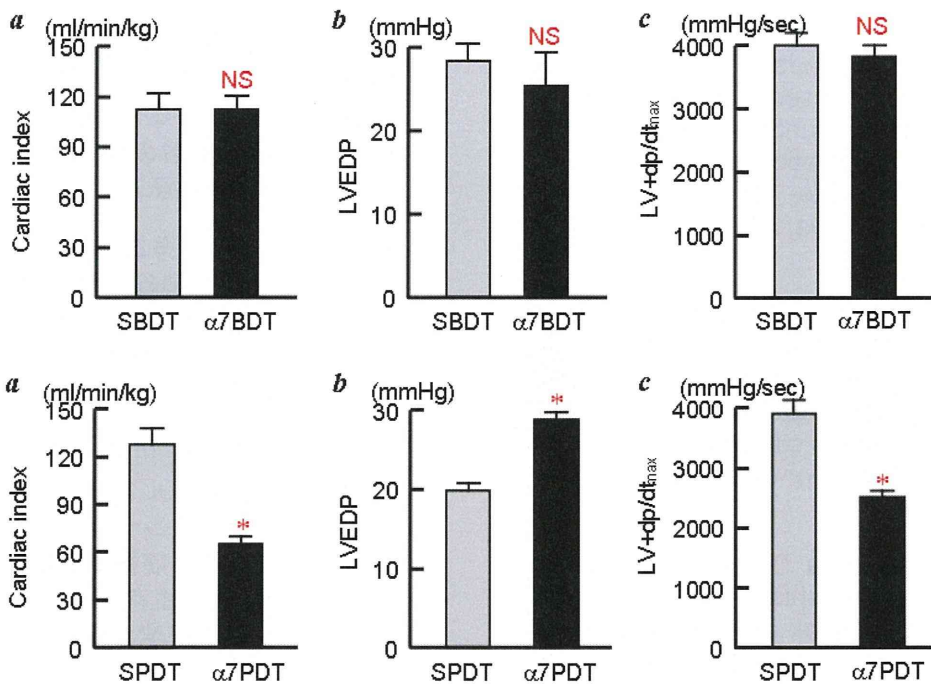


図  $\alpha 7$ -nAChR 遮断薬の中枢（脳室内）投与（上段）、末梢（皮下）投与（下段）がドネペジル治療による心不全進行抑制作用に与える影響、左から心係数、左室拡張末期圧、左室圧最大微分値  
SBDT：脳室内溶媒投与、 $\alpha 7$ BDT：脳室内遮断薬投与、SPDT：皮下溶媒投与、 $\alpha 7$ PDT：皮下遮断薬投与

## D. 考察

### D-1. $\alpha 7$ -nAChR を介するドネペジルの末梢作用

ドネペジル投与後の心臓組織切片において、アポトーシス減少や微小血管密度の増加が認められることから、コリン性抗炎症作用や血管新生作用を媒介する末梢の  $\alpha 7$ -ニコチン性アセチルコリン受容体（ $\alpha 7$ -nAChR）に対するドネペジルの作用に注目した。

本研究では  $\alpha 7$ -nAChR 遮断薬の皮下投与によってドネペジルによる心不全進行抑制作用が减弱することが明らかになった。このことから末梢  $\alpha 7$ -nAChR がドネペジルによる心不全進行抑制作用に大きな役割を果たすことが明らかにな

った。

この作用機序が迷走神経の電気刺激でも大きな役割を果たす可能性があり、今後の検討が必要である。

### D-2. $\alpha 7$ -nAChR を介するドネペジルの中枢作用

皮下や経口によって末梢に投与したドネペジル、 $\alpha 7$ -nAChR 遮断薬（methyllycaconitine）とともに脳内に移行することができることから、末梢投与でもその作用の主体は中枢で起きていることは否定できない。そのため、本研究では同様の実験を脳室内投与によって行った。

その結果、 $\alpha 7$ -nAChR 遮断薬の脳室内投与で

はドネペジルによる心不全進行抑制作用が減弱しないことが明らかになった。このことから中枢  $\alpha 7$ -nAChR はドネペジルによる心不全進行抑制作用に大きな役割を果たす可能性は少ないことが明らかになった。

## E. 結論

重症心筋梗塞後の心不全に対して薬物を用いた迷走神経賦活化が可能であり、その心不全進行抑制作用に、末梢性の  $\alpha 7$ -nAChR が重要な役割を果たす可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 論文

1. Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M. Closed-loop spontaneous baroreflex transfer function is inappropriate for system identification of neural arc but partially appropriate for peripheral arc: predictability analysis. *J Physiol*. 2011; **589**: 1769-1790.
2. Mizuno M, Kawada T, Kamiya A, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Smith SA, Sugimachi M. Exercise training augments the dynamic heart rate response to vagal but not sympathetic stimulation in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011; **300**: R969-R977.
3. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sonobe T, Kamiya A, Shishido T, Tokudome T, Hosoda H, Shirai M, Kangawa K, Sugimachi M. Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits. *Auton Neurosci*. 2011; **162**: 60-65.
4. Kawada T, Shimizu S, Sata Y, Kamiya A, Sunagawa K, Sugimachi M. Consideration on step duration to assess open-loop static characteristics of the carotid sinus baroreflex in rats. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2011; **2011**: 689-692.
5. Kawada T, Shimizu S, Li M, Kamiya A, Uemura K, Sata Y, Yamamoto H, Sugimachi M. Contrasting effects of moderate vagal stimulation on heart rate and carotid sinus baroreflex-mediated sympathetic arterial pressure regulation in rats. *Life Sci*. 2011; **89**: 498-503.
6. Abe C, Kawada T, Sugimachi M, Morita H. Interaction between vestibulo-cardiovascular reflex and arterial baroreflex during postural change in rats. *J*

*Appl Physiol*. 2011; **111**: 1614-1621.

### G-2. 学会発表

1. 川田 徹、清水 秀二、神谷 厚範、宍戸 稔聡、佐田 悠輔、杉町 勝 Dynamic characteristics of the arterial baroreflex in spontaneously hypertensive rats 第49回日本生体医工学会大会
2. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Takashi Sonobe, Atsunori Kamiya, Toshiaki Shishido, Takeshi Tokudome, Hiroshi Hosoda, Mikiyasu Shirai, Kenji Kangawa, Masaru Sugimachi. Centrally administered ghrelin enhances acetylcholine release from cardiac vagal nerve endings *AHA 2010*
3. 川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、上村 和紀、日高 一郎、高木 洋、杉町 勝 アンジオテンシンIIの静脈内投与がラットの動脈圧受容器反射の動特性に及ぼす影響 第50回日本生体医工学会大会
4. 川田 徹、清水 秀二、佐田 悠輔、李 梅花、上村 和紀、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 迷走神経切除が動脈圧受容器反射の動特性に及ぼす影響 第32回日本循環制御医学会総会
5. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、杉町 勝 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とアンジオテンシンII受容体拮抗薬の併用投与による心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能・長期生存率の改善作用 第32回日本循環制御医学会総会
6. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Yusuke Sata, Atsunori Kamiya, Mikiyasu Shirai, Masaru Sugimachi. Alpha-2 adrenergic agonists enhances baroreflex-induced cardiac vagal acetylcholine release. 第75回日本循環器学会総会・学術集会
7. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi. Vagal stimulation promotes activation of cardiac stem cells in acute myocardial infarction rats 第75回日本循環器学会総会・学術集会
8. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Restoration of vagal tone by donepezil, on top of losartan treatment, markedly improves long-term survival in chronic heart failure rats 第75回日本循環器学会総会・学術集会

9. Yusuke Sata, Toru Kawada, Masaru Sugimachi. A novel framework to assess neural and peripheral characteristics in hypertension using baroreflex equilibrium diagram. *59th Annual Scientific Meeting of the Cardiac Society of Australia and New Zealand 2011*.
10. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Early vagal stimulation markedly prevented cardiac dysfunction in rats after acute myocardial infarction in addition to suppressing arrhythmic death. *ESC Congress, 2011*.
11. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Hiroshi Takaki, Masaru Sugimachi. Restoration of vagal tone by donepezil, on top of losartan treatment, markedly suppresses ventricular dysfunction and improves long-term survival in chronic heart failure rats. *ESC Congress, 2011*.
12. Masashi Inagaki, Meihua Li, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Masaru Sugimachi. Vagus nerve stimulation in heart failure. *4th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session, 2011*.
13. Toru Kawada, Masaru Sugimachi. Alpha2-adrenergic stimulation-induced vagal activation is impaired in spontaneously hypertensive rats. *AHA Scientific Sessions, 2011*.
14. 杉町 勝 Prevention of cardiac remodeling by vagal stimulation. 第76回日本循環器学会学術集会
15. 川田 徹、清水 秀二、神谷 厚範、杉町 勝 迷走神経切断が正常および心筋梗塞が心不全ラットの動脈圧反射動特性に及ぼす影響 第89回日本生理学会大会
16. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、杉町 勝 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル）とロサルタンの長期併用投与による心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能・長期生存率の改善作用 日本薬学会第132年会

### G-3.新聞報道

なし

### H.知的所有権の取得状況

1. 特許（日本）登録「心不全治療薬」 杉町勝・李 梅花・鄭 燦・佐藤 隆幸・砂川賢二 4872044号（2011/12/2）

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  
心不全モニタ機能の評価 (分担課題名)

分担研究者 稲垣 正司 (国立循環器病研究センター研究所 室長)

**研究要旨：**

植込み型機器を用いて患者の状態を遠隔モニタリングすることによって、心不全患者の管理が改善されることが期待される。既に肺うっ血をモニタするシステムが実用化されているが、心拍出量をモニタするシステムはない。これまでに左肺の電気的インピーダンス信号より心拍出量を推定するシステムの開発し、心不全の病態 (Forrester 分類) を連続モニタすることを可能とした。本システムの精度を評価するために、覚醒下で植込み機器からのインピーダンス信号と大動脈超音波血流計の信号を同時に計測する実験系を確立した。インピーダンス信号から心拍数変化などに伴う心拍出量の変化を良好に推定できることを確認した。

**A. 研究目的**

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込み型機器を開発している。第一期 ICD プロジェクトにおいて、神経刺激機能付き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。昨年度までに、病態モデルを用いて試作機の徐脈治療機能の評価と試作ペーシングリードの評価、迷走神経刺激治療機能の評価を行ってきた。本年度は、心不全モニタ機能の評価を開始した。

**心不全モニタの概要**

第一期 ICD プロジェクトにおいて、ICD などの植込み機器を用いて肺うっ血 (肺動脈楔入圧) および心拍出量を推定する方法を開発した。図 1 のように、ICD のカン電極と左室電極間で計測される電気的インピーダンス信号(Z)には、肺循環血液に由来するインピーダンス( $Z_p$ )と、胸郭などに由来するインピーダンス( $Z_s$ )が直列に結合されて含まれている。

$$Z = Z_p + Z_s \quad \text{式①}$$

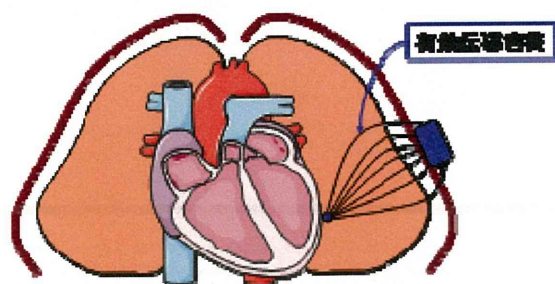


図 1 左室電極とカン電極によるインピーダンスの計測

血液量の最大値と最小値の差は、一回心拍出量 (SV) と相関し、

$$SV = \beta \cdot (V_{\max} - V_{\min}) \\ = k \cdot (1/Z_{p\min} - 1/Z_{p\max}) \quad \text{式⑤}$$

と表せる ( $\beta$  は補正係数)。  $k = \alpha \cdot \beta$   
式①、⑤より

$$SV = k \cdot (1/(Z_{\min} - Z_s) - 1/(Z_{\max} - Z_s)) \quad \text{式⑥}$$

よって、ある一時点で  $k$  と  $Z_s$  を求めれば、1 心拍中にカン電極と左室電極間で計測される電気的インピーダンス信号の最大値と最小値から心拍出量を推定できる。また、有効伝導容積内の平均血液量は  $Z_p$  の平均値と相関するため、肺うっ血の程度を評価することも可能である。

本年度は、上述の方法による心不全モニタ機能を搭載した試作機を作成し、心不全モデル動物を用いた慢性植え込みによる精度評価を行うために、評価実験系を確立した。

**B. 研究方法**

体重 20kg~25kg の HB 犬を用い、イソフルレン吸入麻酔下に試作 ICD の植え込みを行った。右頸静脈から心房リードおよび左室リードを挿入した。左室リードは経冠静脈的に左室前側壁心外膜側に留置した。右室リードは左頸静脈より挿入した。ICD 本体は腹部に植え込み、左側胸部皮下にカン電極相当の電極を植え込んだ。心拍出量の正確な計測のために、開胸下に超音波血流計を上行大動脈に植え込んだ。超音波血流計のコネクタは皮下を通して背部に露出させた。これにより、覚醒下で、無線通信によるインピーダンスデータ取得と超音波血流計による

心拍出量計測を同時に行うことが可能となった。

まず、肺動脈をバルーンカテーテルにより閉塞してカン電極と左室電極に挟まれる領域の血流を遮断し、心拍毎のインピーダンス変化が消失することを確認した(図2)。次に、ペーシングや下大静脈遮断により1回心拍出量を変化させ、その際のインピーダンス値と超音波血流計により計測した1回心拍出量との関係を調べた。

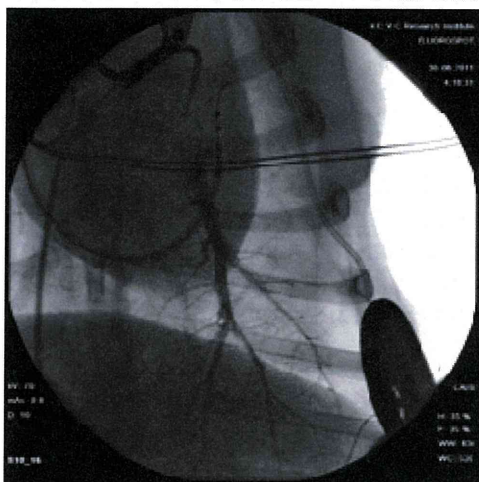


図2 肺動脈閉塞による有効伝導容積内の血流遮断

(倫理面への配慮)

動物実験は、国立循環器病研究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、国立循環器病研究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

図3に下大静脈閉塞時の大動脈血流とインピーダンス信号の変化を示す。下大静脈閉塞による心拍出量の減少に伴い、大動脈血流は減少し、インピーダンスの心拍毎の振幅も減少した。

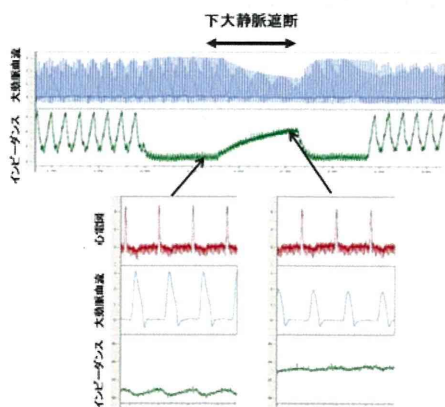


図3 下大静脈閉塞時の大動脈血流とインピーダンス信号

図4にペーシングや下大静脈遮断により1

回心拍出量を変化させた際の大動脈血流計により計測した実測1回拍出量と肺コンダクタンス振幅(1/Zpmin-1/Zpmax)の関係を示す。両者は良好に相関した。

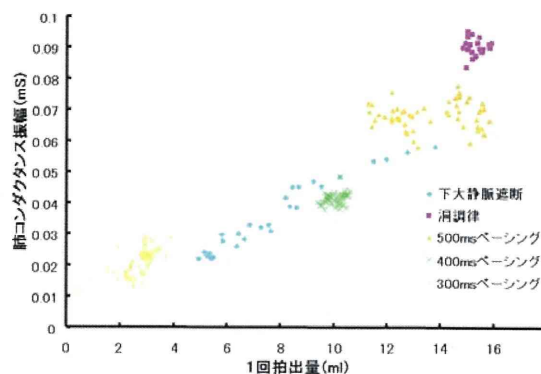


図4 1回心拍出量と肺コンダクタンス振幅の関係

### D. 考察

近年、植込み型機器を用いて患者の状態を遠隔モニタリングして心不全患者の管理を改善しようという試みがなされている。既にメドトロニック社から販売されているICDでは、OptiVol®の名称で、肺うっ血の状態を遠隔モニタリングする機能が付加されている。その他にも、右心室圧や左心房圧、肺動脈圧、左室容積等をモニタリングするシステムの臨床治験が行われている。しかしながら、臨床的に有用な精度で心拍出量をモニタする植込み型システムはこれまでにない。本プロジェクトでは、左室電極を用いた肺インピーダンス計測によって心拍出量および肺動脈楔入圧(肺うっ血)をモニタするシステムを開発した。本システムにより、遠隔在宅患者において心不全の病態(Forrester分類)を連続モニタすることが可能となり、心不全患者の管理改善や治療装置の効果的な動作が期待できる。

本年度の研究により、覚醒下に自発呼吸をする動物において、本システムの精度を評価する実験系が確立された。今後、植込んだICDを用いて高頻度ペーシングによる心不全モデルを作成し、ICD慢性植え込みを行った覚醒下のイヌにおいて本システムの精度を3カ月に亘って経時的に評価する予定である。

### E. 結論

肺インピーダンスを計測することにより心拍出量および肺動脈楔入圧(肺うっ血)をモニタするシステムを搭載した試作ICDをイヌに植え込み、覚醒下でモニタシステムの精度を評価する実験系を確立した。心不全モニタシステムによって、心拍数の変化や下大静脈閉塞による心拍出量の変化をモニタすることが可能であ

た。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 論文

1. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sata Y, Mizuno M, Kamiya A, Shishido T, Inagaki M, Shirai M, Sano S, Sugimachi M. Medetomidine, an  $\alpha(2)$ -Adrenergic Agonist, Activates Cardiac Vagal Nerve Through Modulation of Baroreflex Control. *Circ J*. 2011 Oct 29. [Epub ahead of print]
2. Miyamoto T, Inagaki M, Takaki H, Kawada T, Shishido T, Kamiya A, Sugimachi M. Adaptation of the respiratory controller contributes to the attenuation of exercise hyperpnea in endurance-trained athletes. *Eur J Appl Physiol*. 2011 May 3. [Epub ahead of print]
3. 阿部誠、テルマ・スガイ・ケイコ、吉澤誠、本間経康、杉田典大、清水一夫、後藤萌、稲垣正司、杉町勝、砂川賢二. 植込み型除細動器用致死性不整脈検出アルゴリズムの高速・高精度化. *生体医工学* 2011; 49:932-938.

### G-2. 学会発表

1. 日高 一郎、稲垣 正司、杉町 勝 GPGPU を用いた心臓電気活動シミュレーション **第 50 回日本生体医工学会大会**
2. 日高 一郎、稲垣 正司、杉町 勝 GPGPU を用いた心臓電気活動の高速シミュレーションとリアルタイムレンダリングシステムの開発 **第 50 回日本生体医工学会大会**
3. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、杉町 勝 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の併用投与による心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能・長期生存率の改善作用 **第 32 回日本循環制御医学会総会**
4. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi. Vagal stimulation promotes activation of cardiac stem cells in acute myocardial infarction rats **第 75 回日本循環器学会総会・学術集会**
5. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido,

Masaru Sugimachi. Restoration of vagal tone by donepezil, on top of losartan treatment, markedly improves long-term survival in chronic heart failure rats **第 75 回日本循環器学会総会・学術集会**

6. C.Zheng, M.Li, T.Kawada, M.Inagaki, T.Takaki, M.Sugimachi, K.Uemura, M.Arikawa, Y.Kakiuma, T.Sato Fluid restriction improves cardiac function and survival in rats with chronic heart failure. **ESC Congress 2011**
7. M.Li, M.Inagaki, C.Zheng, T.Kawada, K.Uemura, T.Shishido, M.Sugimachi, Early vagal stimulation markedly prevented cardiac dysfunction in rats after acute myocardial infarction in addition to suppressing arrhythmic death. **ESC Congress 2011**
8. M.Li, C.Zheng, T.Kawada, M.Inagaki, H.Takaki, M.Sugimachi, Restoration of vagal tone by donepezil, on top of losartan treatment, markedly suppresses ventricular dysfunction and improves long-term survival in chronic heart failure rats. **ESC Congress 2011**
9. Inagaki M, Li M, Uemura K, Shishido T, Sugimachi M Vagus Nerve Stimulation in Heart Failure. **4th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session**
10. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、杉町 勝 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル）とロサルタンの長期併用投与による心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能・長期生存率の改善作用 **日本薬学会第 132 年会**

### 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  
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 (分担課題名)

分担研究者 鎌倉史郎 (国立循環器病研究センター 臨床検査部 部長)

#### 研究要旨：

心臓再同期療法 (CRT) が重症心不全患者の自覚症状・運動耐容能・心不全入院頻度・生命予後を改善することが明らかとなり、CRT は重症心不全患者に対する治療戦略において重要な選択肢の一つとなっている。近年では軽症心不全に対する CRT の効果も示され、その適応は拡大している。しかしながら、CRT による治療効果を認めない症例 (non-responder) が約 30% 存在し、大きな問題となっている。本プロジェクトで開発中の無痛性 ICD にも CRT 機能が搭載される。本研究では、CRT 機能の大きな問題である non-responder の予測方法の現状およびその解決法について調査し、今後の機器開発計画に反映させた。

#### A. 研究目的

1990 年に Holchleitner らが古典的にはペースメーカーを植え込む適応のない薬剤抵抗性の心不全を有する末期拡張型心筋症患者に DDD ペースメーカーを植え込み心不全が改善したことを報告して以来、ペースメーカーによる心不全治療が検討されるようになった。重症心不全患者では心室内伝導障害が多く存在することが明らかになっており、予後との関係も報告されている。心室内伝導障害によって心臓収縮の協調性は失われ、中隔壁運動の異常、左室拡張期充満時間の短縮、左室 dP/dt の低下、僧房弁逆流の増悪、左室駆出率・心拍出量の低下が起こる。心臓再同期療法 (CRT) は、右心房・右心室・左心室側壁にペーシングリードを留置して左心室中隔壁と左心室側壁を同時にペーシングすることにより、心室内伝導障害を改善し、心臓収縮の協調性を回復させる心不全治療法である。本プロジェクトで開発している ICD にも CRT 機能が搭載されている。

日本循環器学会のガイドラインでは、①薬物治療抵抗性の重症心不全、②NYHA クラス III/IV、③左室駆出率 35% 以下、④QRS 幅 120ms 以上を CRT の Class I 適応としている。しかしながら、現在の QRS 幅を用いた適応基準では約 30% (18~52%) の頻度で治療効果を認めない症例 (non-responder) が存在することが知られており、大きな問題となっている。

本研究では、開発 ICD の CRT 機能に対する non-responder を低減する方策を探るために、CRT の効果を予測する手法および

non-responder を低減する方法の現状を調査した。

#### B. 研究方法

OVID/MEDLINE(1966~2011 年)、医学中央雑誌(1983~2011 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、2011 年度の日本循環病学会、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

##### C-1. CRT の効果予測

これまでに、CRT に対する反応を決定する要因について様々な検討が行われてきた。それらの原因を様々な手法で検出して non-responder を予測しようとする試みられている。

##### 1. 電気的伝導遅延

心電図の QRS 幅の評価は、全てのガイドラインに取り入れられているように、CRT の効果を予測する簡便で極めて有用な指標であることに変わりはない。

QRS 幅の延長のない患者にも機械的同期不全が存在し CRT が有効であったことが報告されて、心電図による QRS 幅よりも心エコーなどにより得られる機械的同期不全の指標がより

重要であるとされた。しかしながら、その後の多施設前向き試験 (ESTEEM-CRT trial (Heart Rhythm 2008)、RethinQ study(N Engl J Med. 2007)) では、QRS 幅 130ms 未満の機械的左室同期不全を認める心不全症例において CRT は有効性を認めず、さらには RethinQ study のサブグループ解析において QRS 幅 120-130ms の症例で一次エンドポイントの改善が認められた。

CRT のメタ解析では、QRS 幅 150ms 以上の症例においてイベントの有意な減少を認めたが、QRS 幅 150ms 未満の症例では有意な減少を認めなかったことが報告されている (Arch Intern Med. 2011)。

## 2. 機械的心臓非同期

植込み前の機械的左室内同期不全の程度が QRS 幅よりも CRT の慢性効果と相関することが多く報告され、機械的心臓同期不全を評価する手法が心エコー・MRI・核医学検査などにより提案されてきた。

心エコーの M モード法・パルスドプラー法・組織ドプラー法を用いた機械的心臓同期不全の検出が CRT 適応症例の選別に有用であるという小規模な研究が多く報告された。しかしながら、多施設前向き研究である PROSPECT trial (Circulation 2008) や J-CRT (Circ J. 2011) では、従来の研究で提案されてきた心エコー指標の CRT の効果予測における有用性は否定された。最近では、従来の心エコー指標に代わってスペックルトラッキング法による機械的心臓同期不全の検出が期待されており、STAR study (Eur Heart J. 2010) ではその有用性が示された。

MRI tagging 法を用いた機械的心臓同期不全の指標も多く報告されている (JACC Cardiovasc Imaging 2008) が、心エコーに比べ簡便性に劣ることもあり、大規模な臨床試験は行われていない。一方、MRI は機械的同期不全評価と同時に組織性状評価ができるという優位性を有する。

## 3. 左室リード留置位置 (冠静脈の解剖学的構造)

左室リードの留置部位が CRT の効果に影響を及ぼすことが知られている (N Engl J Med. 2004, 2005)。左室の機械的同期不全を改善するためには、左室を両側から挟むように、左室最遅延収縮部位に左室リードを留置することが望ましい。機械的左室同期不全例では左室側壁の基部に最遅延収縮部位を認めることが多い。このため、左室リードは側壁を中心に留置されることが多いが、冠静脈の解剖学的な制限から至適な静脈枝にリードを留置できる症例は 70% 前後と報告されている (J Am Coll Cardiol 2011)。マルチスライス CT がリード留置可能な冠静脈枝の評価に有用であるという報告がある (J Am

Coll Cardiol 2005)。

## 4. 左室リード留置部位の心筋の vaiability (瘢痕組織)

最遅延収縮部位にリードを留置しても、留置部位周辺の心筋に vaiability がなく瘢痕組織となっていた場合には CRT の効果が少ない可能性がある。コントラスト・エコー法 (Heart Rhythm 2005) や MRI (JACC Cardiovasc Imaging 2008) がより心筋性状の評価により CRT の効果を予測できることが報告されている。

## C-2. non-responder を低減する方法

CRT に対する non-responder を減少させるために、左室最遅延収縮部位であり周辺心筋の vaiability が保たれている部位にリードを留置する試みがなされている。

マルチスライス CT を用いて事前に至適静脈枝の有無を評価し至適静脈枝が認められなかった場合、経静脈的アプローチによるリード留置よりも外科的リード留置を行った方が CRT の効果が良好であったと報告されている (J Am Coll Cardiol 2011)。また、無作為化コントロール試験である Target study (J Am Coll Cardiol 2012) では、心エコーによる左室最遅延収縮部位と瘢痕組織の評価をもとに冠静脈造影を用いて左室最遅延収縮部位にリードを留置することによって CRT による治療効果が改善し、予後が改善することが示された。

## D. 考察

2000 年以降、MIRACLE、CARE-HF など多くの臨床試験において、CRT が重症心不全患者の自覚症状、運動耐容能、QOL、心不全入院頻度、生命予後を改善することが示されてきた。本邦においても、2004 年に CRT が、2006 年に CRT-D がそれぞれ保険適応となり、重症心不全患者に対する治療戦略において重要な選択肢の一つとなっている。当初の臨床試験の多くは、NYHA クラス III/IV の重度の心不全症状を呈する低心機能患者 (左室駆出率 35% 以下) で QRS 幅が 120~150msec 以上の症例を対象に行われてきた。本邦における CRT のガイドラインでも、NYHA クラス III/IV の心不全患者のみを Class I 適応としている。しかし、近年では軽症心不全に対する CRT の適応を検討した臨床試験の結果が次々に発表され、軽症心不全患者 (NYHA クラス I/II) においても CRT が心不全発症を予防し予後を改善することが示されてきている。そのため、2010 年には、ヨーロッパ心臓学会のガイドラインで NYHA クラス II に対する適応が記載され、FDA も保険償還を認めている。本邦においても、2011 年の改訂で NYHA

クラスIIの患者でICDやペースメーカーの適応のある患者をClassII適応としている。このようにNYHAクラスに関する適応が拡大を続ける状況下においては、non-responderの存在はより問題が大きくなっていく。CRTは大変高価な医療機器である。医療財源を有効に使うためには、non-responderを事前に予測し、non-responderを低減する方法の開発が不可欠である。

これまでに、non-responderを事前に予測する方法について多くの研究がなされてきたが、non-responderを予測する単一の指標は確立されていない。複数の要因がnon-responderの発生に関与していると考えられていることから、今後、複数の指標を組み合わせることでnon-responderの予測精度を向上させられると期待される。また、non-responderの発生に関与する要因の一つにリードの留置位置があり、これは現在の経静脈的アプローチによるリード挿入では完全には解決できない。今後、心臓の任意の位置に自由にリードを留置することを可能にする低侵襲なリード留置方法の開発が望まれる。

## E. 結論

無痛性ICDに搭載されるCRT機能に関する問題点であるnon-responderの予測方法の現状およびその解決法について調査し、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. Makimoto H, **Kamakura S**, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W. Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. *Heart Rhythm*. 2012 ;9:242-8.
2. Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Takaki H, Aihara N, Isobe M, **Kamakura S**, Shimizu W. Effect of sodium-channel blockade on early repolarization in inferior/lateral leads in patients with idiopathic ventricular fibrillation and Brugada syndrome. *Heart Rhythm* 2012;9:77-83.
3. Kawata H, Noda T, Yamada Y, Okamura H, Nakajima H, Kobayashi J, **Kamakura S**. Abrupt Heart Rate Fallings in a Patient with Biventricular Pacing: Latent Risk for Exacerbation of Heart Failure. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2012;35:e55-8.
4. Watanabe H, Nogami A, Ohkubo K, Kawata H, Hayashi Y, Ishikawa T, Makiyama T, Nagao S, Yagihara N, Takehara N, Kawamura Y, Sato A, Okamura K, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, **Kamakura S**, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W, Makita N. Electrocardiographic Characteristics and SCN5A Mutations in Idiopathic Ventricular Fibrillation Associated with Early Repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4:874-81.
5. Kurita T, Noda T, Aiba T, Nakajima I, Shimizu W, Motoki K, Yasuoka R, Miyazaki S, **Kamakura S**. Cardiac resynchronization therapy to prevent life-threatening arrhythmias in patients with congestive heart failure. *J Electrocardiol*. 2011;44:736-41.
6. Makimoto H, Noda T, Kurita T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, **Kamakura S**. Incessant monomorphic ventricular tachycardia induced by the proarrhythmic effect of amiodarone. *Intern Med*. 2011;50:2591-5.
7. Ogawa S, Koretsune Y, Yasaka M, Aizawa Y, Atarashi H, Inoue H, **Kamakura S**, Kumagai K, Mitamura H, Okumura K, Sugi K, Yamashita T. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation : evaluation and positioning of new oral anticoagulant agents. *Circ J*. 2011;75:1539-47.
8. Sekiguchi Y, Tada H, Yoshida K, Seo Y, Li S, Tejima T, Shoda M, **Kamakura S**, Aonuma K. Significant increase in the incidence of ventricular arrhythmic events after an intrathoracic impedance change measured with a cardiac resynchronization therapy defibrillator. *Circ J*. 2011 75: 2614-20.
9. Yamashita T, Inoue H, Okumura K, Kodama I, Aizawa Y, Atarashi H, Ohe T, Ohtsu H, Kato T, **Kamakura S**, Kumagai K, Kurachi Y, Koretsune Y, Saikawa T, Sakurai M, Sato T, Sugi K, Nakaya H, Hirai M, Hirayama A, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Watanabe E, Ogawa S; J-RHYTHM II Investigators. Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II

study). Europace. 2011;13:473-9.

**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 (分担課題名)

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:**

迷走神経への電気刺激には心拍数を低下させる効果があることが知られており、開発を進めている ICD では、不整脈の発生リスクを抑制する目的で、付加機能として検討が進められている。迷走神経刺激を効率的に行う事の出来る電極形状を求めめるため、電極形状を様々に変えて解析する事が出来る電極設計シミュレーションシステムを構築した。

**A. 研究目的**

迷走神経への電気刺激には、心拍数を低下させる効果があることが知られており、開発を進めている ICD では、不整脈の発生リスクを抑制する目的で付加機能として検討が進められている。

そこでエネルギーの漏れを最小にし、迷走神経への電気刺激を効率的に行うことの出来る電極形状を求めめるためのシミュレータを開発した。電極・絶縁体の形状を様々に変えて設計を行うには、CAD の STL データを入力として短時間で FE メッシュを作成し、解析を行う事が要求される。また、解析は外部のユーザが行うことから、ネットワーク経由で計算が実行できるシステムを構築する必要がある。

**B. 研究方法**

神経と周辺組織を単純な電気伝導場と仮定すれば、オームの法則とキルヒホッフの法則で支配方程式を記述することができる。

$$\frac{\partial I_x}{\partial x_i} = 0$$

ここで  $I_x$  : 電流密度,  $G_{ij}$  : 電気伝導率である。キルヒホッフの法則にオームの法則を代入すると

$$\frac{\partial}{\partial x_i} \left( G_{ij} \frac{\partial V}{\partial x_j} \right) = 0$$

となる。このように、連続的な電気伝導場はポアソン方程式で記述できる。この式を有限要素法で離散化して解く。各組織の伝導率は Table.1 に示す。

Table.1 各組織の伝導率(mS/cm)

Tissue	3.D0
Nerve	5.D0, 10.D0, 5.D0
Epinerium	2.5, 5.0, 2.5
silicon	絶縁

FE メッシュは、プレ処理(STL データからの変換)を簡単にするため、十分に細かいボクセルメッシュを用いる。電極近傍と、外部領域では必要な分解能が異なるので重合メッシュを用いる。電極近傍は Fig.1 に示すような 0.05[mm]のメッシュ(608×128×224)でモデル化し、その外部を 0.2[mm]のメッシュ(256×225×225)でモデル化し、境界において電流と電位の連続性を保ちつつ統合した。連立 1 次方程式は並列化マルチグリッド解法により解いた。計算時間は、IBM Power6 (4.0 GHz)を 296 コア使用して 1 回 2 分程度であった。

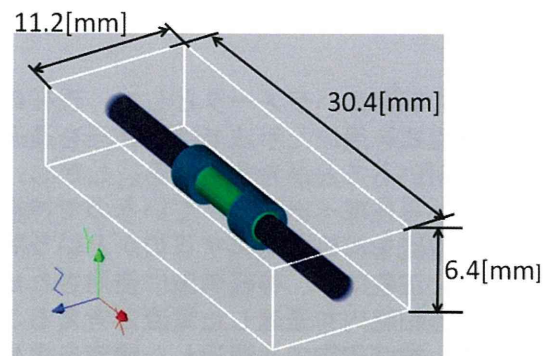


Fig.1 FE メッシュ(0.05[mm])

### C. 研究結果

得られた電位・電流分布を Fig.2~4 に示す。

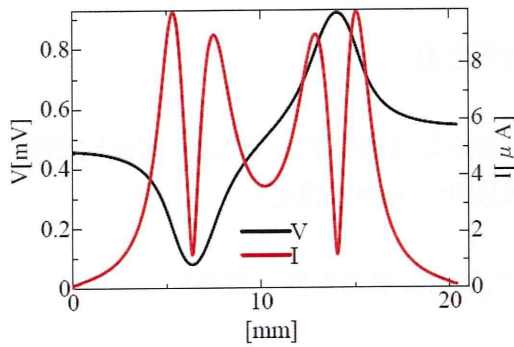


Fig.2 中心軸の電位・電流分布

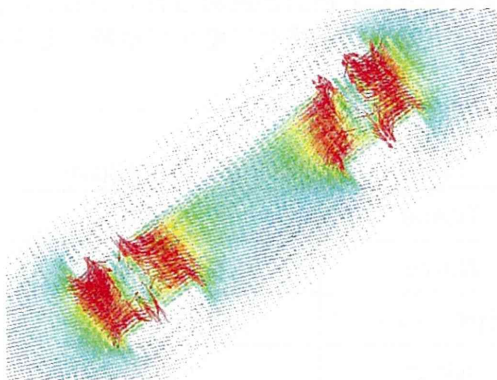


Fig.3 電流分布

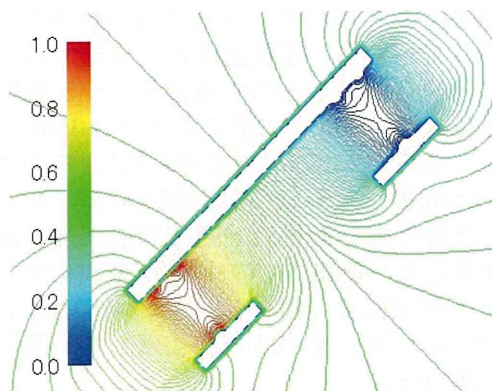


Fig.4 電位分布(等高線)

### D. 考察

電極設計の最適化パラメータとして、現在のポアソン方程式を用いた手法では、神経を通過する電流を用いることが考えられる。しかし、電流は神経から外部へ出入りしているので神経を通過する電流を何処で定義するのかという問題が生じる。正確には、神経刺激に使用された電流は、神経細胞内を通過した電流と考えることができる。神経細胞内を通過した電流を求めるには下記のようなバイドメインモデルを用いて解析を行えば良い。

$$\beta \left( C_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{R} \right) = I_{stim} - \frac{\partial}{\partial x} \left( G^E \frac{\partial \phi^E}{\partial x} \right),$$

$$\beta \left( C_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{R} \right) = -I_{stim} + \frac{\partial}{\partial x} \left( G^I \frac{\partial \phi^I}{\partial x} \right),$$

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

ここで  $V$  : 膜電位,  $\phi^I$  : 細胞内電位,  $\phi^E$  : 細胞外電位,  $C_m$ : 膜容量,  $\beta$ : 単位体積当たりの膜面積,  $R$ : 細胞膜の抵抗とする。今後実装を行う予定であるが、神経細胞の不均一性を正確には取り込めないのが定量的に正確な神経細胞内を通過した電流を求めるのは困難であり、適当な近似を行う必要がある。

### E. 結論

STL データを入力ファイルとして、電極形状を様々に変えて解析する事が出来る迷走神経刺激電極設計シミュレーションシステムを構築した。

### G. 研究発表

#### G-1. 論文

1. Okada J, Washio T, Maehara A, Momomura S, Sugiura S, Hisada T, Transmural and apicobasal gradients in repolarization contribute to T-wave genesis in human surface ECG, *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 301(1), pp. 200-208, 2011
2. Hatano A, Okada J, Washio T, Hisada T, Sugiura S, A three-dimensional simulation model of cardiomyocyte integrating excitation-contraction coupling and metabolism, *Biophys J*, 101(11), pp. 2601-2610, 2011
3. Washio T, Okada J, Sugiura S, Hisada T, Approximation for Cooperative Interactions of a Spatially-detailed Cardiac Sarcomere Model, *Cellular and Molecular Bioengineering*, 5 (1), pp. 113-126, 2012
4. Hatano A, Okada J, Hisada T, Sugiura S, Critical role of cardiac t-tubule system for the maintenance of contractile function revealed by a 3D integrated model of cardiomyocytes, *J Biomech*, 45(5), pp. 815-823, 2012

#### G-2. 学会発表

1. 波田野明日可, 岡田純一, 鷺尾巧, 久田俊明, 杉浦清了, 心筋細胞内3次元構造を再現した電気生理・エネルギー代謝・力学マルチフィジックスシミュレーション, 第50回日本生体医工学会大会, 東京, April 2011

2. 渡邊浩志, 杉浦清了, 久田俊明, 左心室ポンプ機能と心室壁繊維方向に関する検討, 第16回計算工学講演会, 東京, May 2011
3. 山崎崇史, 鷺尾巧, 門岡良昌, 久田俊明, 境界面捕捉型の流体構造連成手法における粘性境界を捕捉する拘束条件, 第16回計算工学講演会, 東京, May 2011
4. 岡田純一, 片桐哲宏, 杉浦清了, 久田俊明, 三相理論に基づく心筋細胞の三次元マルチフィジックス有限要素解析, 第16回計算工学講演会, 東京, May 2011
5. 鷺尾巧, 久田俊明, マルチスケール冠循環解析のデータ局在化を意識した NUMA 構造共有メモリマシン上での実装とその並列性能について, 第16回計算工学講演会, 東京, May 2011
6. Kadooka Y, Sugiura S, Hisada T, New Heart Care System in the Cloud, ITS Asia-Pacific Regional Conference 2011, Taiwan, June 2011
7. (招待講演プレナリースピーカー), 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 渡邊浩志, 岡田純一, マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ UT-Heart, 機械学会 第3回マイクロ・ナノ工学シンポジウム, 東京, Sept. 2011
8. Washio T, Hisada T, A Shared Memory Parallel Iterative Solver for Heart Simulations, Int. Workshop on application of iterative methods to engineering and its mathematical element, Kyoto, Oct. 2011
9. (招待講演), 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 渡邊浩志, 久田俊明, 分子機能に基づいたマルチスケール心臓シミュレータ, CBI/JSBi2011 合同大会, 神戸, Nov. 2011
10. (招待講演), Sugiura S, Washio T, Okada J, Watanabe H, Yamashita H, Kariya T, Imai Y, Nagai R, Kadooka Y, Hosoi A, Watanabe M, Hirahara T, Yamazaki T, Iwamura T, Nakagawa M, Hatanaka K, Yoneda K, Hisada T, UT-Heart, Multi-scale, Multi-physics Heart Simulator for Tailor-made Medicine, The 4th Global COE International Symposium on Physiome and Systems Biology for Integrated Life Sciences and Predictive Medicine, Osaka, Nov. 2011
11. (Poster), 開発責任者: 久田俊明, UT-Heart マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ, ISLIM 成果報告会 2011, 東京, Dec. 2011
12. Washio T, Okada J, Sugiura S, Hisada T, HPC Techniques for a Heart Simulator, Singapore -Japan High Performance Computing Workshop, Singapore, Feb. 2012
13. (poster), Hatano A, Okada J, Washio T, Hisada T, Sugiura S, A 3d integrated model of cardiomyocytes revealed the Important role of cardiac t-tubule structure for the maintenance of Contractile function, Biophysical Society 56th Annual Meeting, San Diego, Feb. 2012
14. (基調講演), 鷺尾巧, 岡田純一, 杉浦清了, 久田俊明, タンパク質レベルの現象と心臓の拍動を結び付けるマルチスケール解析について, 第61回理論応用力学講演会, 東京, Mar. 2012

### 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  
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、複数の心内心電図信号から得られる指標を用いて算出した重回帰モデルによる致死性不整脈検出アルゴリズムに関して、判定出力の時系列情報を考慮するために多数決および移動平均による判定を加えることで、高精度な検出アルゴリズムの実現を行った。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、多数決関数および移動平均を用いたアルゴリズムを適用することで、いずれの場合も、先行研究と比較して、感度ならびに特異度の上昇が認められた。ただし、本研究で分類の対象とした不整脈は、種類が限定的であり、データ数も十分とは言えない。そのため、今後は誤検出を誘発する可能性のある不整脈やより多くの不整脈データを取得し、アルゴリズムの有効性を検証する必要がある。

**A. 研究目的**

既存の植込み型除細動器 (ICD: implantable cardioverter-defibrillator) における不整脈検出アルゴリズムは、主として心電図 (ECG: electrocardiogram) の時間間隔情報に基づいて VT や VF の発生検出を行っているものがほとんどであり、VT と VF を確実に区別することが困難である[1-4]。また、一方で ICD が致死性ではない不整脈を誤判定することで、不適切な治療が行われることがあり、致死性不整脈を的確に検出する ICD の開発が急務とされている[5][6]。

著者らの研究グループでは、複数の心内心電図信号 (IECG: Intracardiac electrocardiogram) から2次元統計量などの14個の指標を求め、それらを説明変数とし、不整脈の種類を目的変数とする重回帰モデルを用いる方法を提案し、高精度かつ早期の不整脈検出が可能であることを示してきた[7][8]。

一方、電池の寿命を長くすることが重要である ICD への実装を考慮すると、抗頻拍ペーシングやカーディオバージョンといった電氣的治療の誤作動を少なくすることが、実装上重要な課題である。

そこで平成23年度では、先行研究で提案した方法を改良し、ICD の誤作動がより少ない高精度の検出が可能なアルゴリズムへの変更を行った。

**B. 研究方法**

**B-1. 実験データ**

本研究では、先行研究[8]と同様に、5頭の成犬を対象とした急性実験のデータを用いた。データは、左心室内、右心室内、および右心房内において取得した心内心電図であり、250Hzにて再サンプリングを行ったものを用いた。なお、不整脈の自然発生を計測するのは困難であるため、電気刺激によって SVT、VT および VF を模擬した。

最初に、取得した心内心電図データに対して、0.8Hz~40Hzの帯域通過型フィルタを用いてノイズ成分を除去した。フィルタ処理後、Fig.1に示すように、1sの長さの窓を用いて0.2sずつシフトさせながらデータを抽出した。それぞれの心調律における窓の個数をTable 1に示す。本研究では、窓ごとに心内心電図の特徴量に基づく指標を算出した。

Table 1 各心調律の窓の個数とデータの時間長

	Number of windows	Total duration [s]
SR	3509	728.2
SVT	284	61.6
VT	474	102
VF	954	199.6



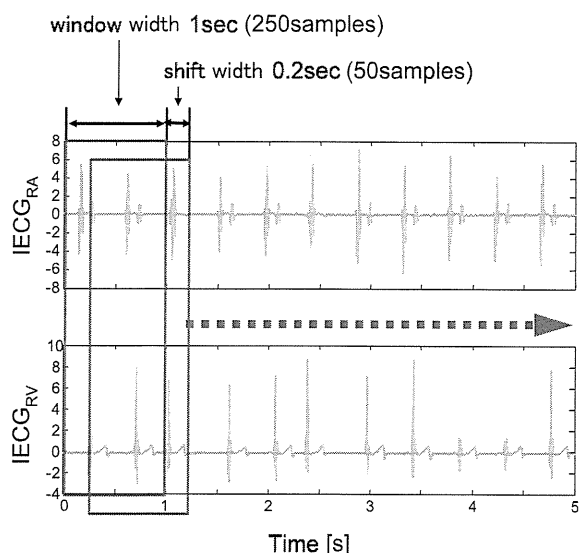


Fig. 1 1s の長さの窓を用いて 0.2s ずつシフトさせるデータの抽出方法

### (倫理面への配慮)

実験に用いたイヌは、国立循環器病研究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。

### B-2. 重回帰モデルを用いた不整脈の分類法

本研究では、4種類の心調律の状態 SR、SVT、VT および VF の判別を行うために、次のような心内心電図の特徴量より得られる複数の指標を入力とした重回帰モデルに基づく方法を用いた [8]。

いま、上述のデータ窓における 0.2s の各シフトによって増加する離散時間を  $k$  とする。各データに対して、後述する  $m$  個の指標を求め、これらを要素とする  $m \times 1$  ベクトルを  $\mathbf{x}(k)$  とおく。また、4種類の心調律の種類 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、心調律の分類を

$$y_i(k) = \begin{cases} 1 & (i\text{番目の心調律に該当}) \\ 0 & (i\text{番目の心調律に該当せず}) \end{cases} \quad (1)$$

で表す。  $y_i(k)$  を要素とする  $4 \times 1$  ベクトル  $\mathbf{y}(k) = [y_1(k), \dots, y_4(k)]^T$  を検出ベクトルと呼ぶこととする。

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

$$\mathbf{y}(k) = \mathbf{A}\mathbf{x}(k) + \mathbf{e}(k) \quad (2)$$

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

本研究では、指標の数を  $m=14$ 、データ窓の個数を  $K=400$  として、最小二乗法により (2) 式の重

回帰モデルの係数行列  $\mathbf{A}$  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  $\mathbf{x}(k)$  を、(2) 式で  $\mathbf{e}(k)=0$  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  $y_i(k)$  の推定値として検出結果ベクトル  $\hat{\mathbf{y}}_i(k)$  を計算する。それらの中の最大値に対応する心調律の番号  $i$  を、その時の心調律の種類として判定する。

全部で  $W$  個のデータ窓から無作為に  $K$  個のトレーニングデータを選択し、重回帰モデルの推定に用いた。なお、 $W-K$  個のデータはテストデータとして、推定された重回帰モデルの妥当性を検証するために用いた。

### B-3. 心内心電図から得られる指標

本研究では、重回帰モデルの入力として、先行研究 [8] と同様、以下に示す 14 個の特徴量を用いた。

#### 1) ヒストグラムに基づく指標 (Histogram)

心房と心室での心電図信号の独立性を指標として利用するために、2種類の心電図に対して、5個×5個のビンで表される2次元のヒストグラムである同時度数分布を求め、そこから Pearson の  $\chi^2$  統計量を計算した。また、2つの心電図信号の不規則性を標準偏差  $\sigma$  で評価した。

本研究では、左心室内心電図  $IECG_{LV}$  と右心室内心電図  $IECG_{RV}$ 、および右心房内心電図  $IECG_{RA}$  と右心室内心電図  $IECG_{RV}$  の組み合わせに対して、それぞれ  $\chi^2$  統計量および  $\sigma$  を求めた。

#### 2) 心周期に基づく指標 (Period)

心電図から得られる一般的な指標として心周期の算出を行った。本研究では乗算の計算量を考慮して、心電図信号の一次微分の値を用いて R 波を検出し、心周期を求めた。

$IECG_{LV}$ 、 $IECG_{RV}$  および  $IECG_{RA}$  からそれぞれの心周期  $Period_{LV}$ 、 $Period_{RV}$  および  $Period_{RA}$  を算出した。さらに、 $Period_{RV}$  とそれ以外の心周期との比として  $Period_{LV} / Period_{RV}$  と  $Period_{RA} / Period_{RV}$  を算出した。

#### 3) 相対的遅れ時間による指標 (Delay)

2つの心電図における相対的な遅れ時間を指標として算出した。本研究では Period の算出時に得られる R 波の時間情報を用いることで計算時間を節約した。

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

#### 4) 心電図の同時分布に基づく複素数平面から得られる指標 (Complex)

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。いま複素数  $Z$  を

$$Z = IECG_{RV} + i \cdot IECG_{LV} \quad (3)$$

と定義する。ここで  $i$  は虚数単位である。

$Z$  の偏角のうち、第 1 四分位点と第 3 四分位点をそれぞれ指標として求めた。ただし、四分位点の算出には中央値ではなく平均値を用いることで近似的に求めた。また、脱分極の長さを

$$|Z| > 0.05 \cdot \max_{\text{心周期内}} |Z| \quad (4)$$

となるサンプル点の個数で近似し、指標とした。なお、偏角の算出に必要な逆正接 (arctan) 演算については、計算時間の短縮のために、ライブラリ関数を用いずにルックアップテーブルを用いて行なった。

#### B-4. 時系列解析を用いた不整脈検出

##### 1) 先行研究による方法

先行研究[8]における不整脈の分類方法では、窓ごとの分類であるため、臨床的に不自然な判定がされる場合がある。例えば、SR と判定された窓が連続する中、一つだけ VF と判定される窓があるということが起こりうる。そこで、本研究では、ある判定対象である  $k$  番目の窓に対して、その窓から過去  $n$  個の窓の情報を用いることで、臨床的により妥当な判定を行う方法を以下に提案する。

##### 2) 多数決を用いる方法 (Majority rule)

一つの方法として、判定対象の窓において、過去  $n$  個の判定結果 (SR、SVT、VT、VF のいずれか) のうち、最も多い判定結果を採用するという多数決を用いる方法が考えられる。この方法により、判定結果が急激に変化するような誤判定を減らすことが可能であると推察される。

##### 3) 移動平均を用いる方法 (Moving average)

他の方法として、過去  $n$  個の検出結果ベクトルの値  $\hat{y}(k), \hat{y}(k-1), \dots, \hat{y}(k-n)$  における移動平均を算出し、判定を行う方法が考えられる。これにより、現在の判定結果に対して過去の判定結果の影響を及ぼすことで、誤判定を減らすことができると推察される。

#### B-5. 評価方法

提案アルゴリズムの有効性を評価するために、 $W = 5221$  個のデータ窓から、無作為に  $K = 400$  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 4821 個のデータはテストデータとして心調律の分類を行った。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

繰り返し行った。

トレーニングデータによって得られた重回帰モデルの分類性能の評価を行うため、テストデータの分類結果におけるそれぞれの心調律の感度 (Sensitivity) と特異度 (Specificity) を算出した。Sensitivity と Specificity はそれぞれ

$$\text{Sensitivity} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (5)$$

$$\text{Specificity} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (6)$$

のように定義される。ここで、 $TP$  は true positive (真陽性) のデータの個数、 $FN$  は false negative (偽陰性) のデータの個数、 $TN$  は true negative (真陰性) のデータの個数、 $FP$  は false positive (偽陽性) のデータの個数を表す。

本研究では、先行研究[8]のアルゴリズムによる分類結果と提案アルゴリズムによる分類結果の比較を行なった。

#### C. 結果

先行研究[8]のアルゴリズムを用いて分類を行なった場合と、検出結果ベクトルの値に対し、多数決関数を用いたときの判定結果と移動平均を用いたときの判定結果における特異度の比較を Fig.3 に、感度の比較を Fig.4 に示す。

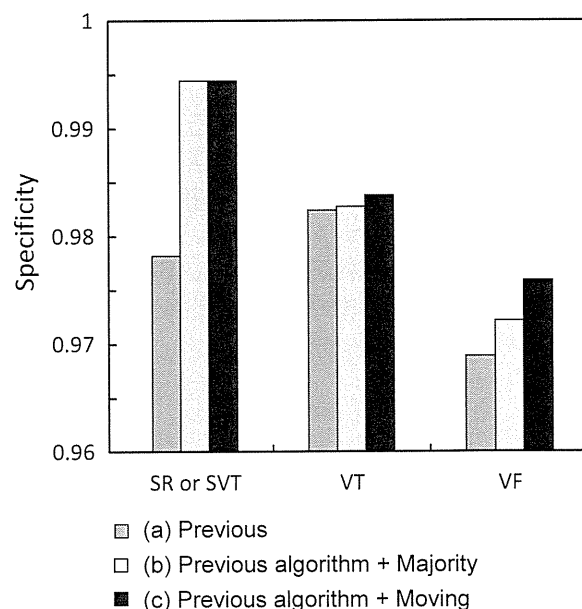
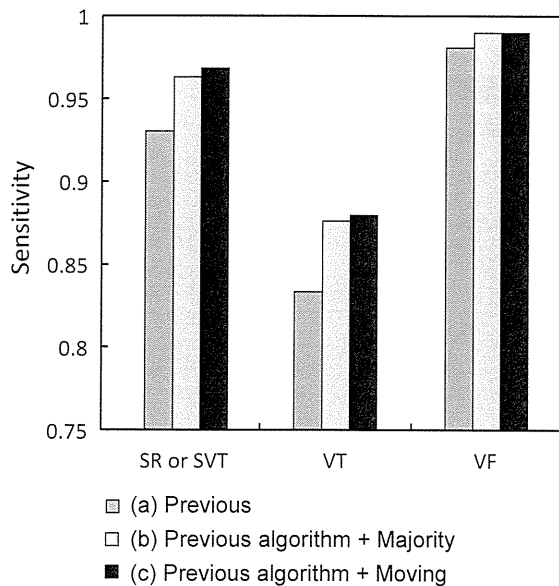


Fig.3 時系列解析を加えて心調律の分類を行ったときの従来法との特異度の比較。

図中では、先行研究のアルゴリズムを“(a)Previous algorithm”、Previous algorithm に多数決を用いた時系列分析を適用した結果を



**Fig.4** 時系列解析を加えて心調律の分類を行ったときの従来法との感度の比較

“(b)Previous algorithm + Majority rule”、Previous algorithm に移動平均を用いた時系列解析を適用した結果を“(c)Previous algorithm + Moving average”として示した。ただし、4つの心調律への分類のうち、SR と SVT についてはいずれの場合でも ICD が作動しないため同じカテゴリーとして分類した。

#### D. 考察

Fig.3、Fig.4 より、時系列解析を用いることで、先行研究による方法と比べて、検出結果における特異度と感度の上昇が確認された。特に、移動平均を用いた方法では、VT、VF の特異度と SR or SVT の感度の上昇が特徴的であった。この結果より、誤判定による ICD の誤作動を減少させる方法として有用であると考えられる。

一方、多数決を用いた方法においても、SR or SVT の特異度や VF の感度などの上昇が見られたが、移動平均を用いた方法ほど大きくはなかった。移動平均を用いた方法では検出結果ベクトル  $\hat{y}_i(k)$  の値を用いた解析方法であるのに対し、多数決を用いた方法では、分類結果そのものを用いた解析方法であるため、このような差異が生じるものと考えられる。すなわち、 $\hat{y}_i(k)$  の最大値の大きさによって分類の信頼性が変わってくることが原因であると考えられる。本手法では(0, 1)の二値分類であるため、推定値  $\hat{y}_i(k)$  の最大値が1に近いときの分類結果の方が信頼性は高く、誤検出の可能性が低くなる。この特徴から、移動平均を用いた方法では、過去の  $\hat{y}_i(k)$  の値を用いて分類対象の  $\hat{y}_i(k)$  の値の置換を行うため、信頼性の低い、すなわち最大値が小さな値があった場合でも、その値を置換することで、 $\hat{y}_i(k)$  の値

が大きくなり信頼性の改善が望める。ただし、心調律が変化する過渡期においては、過去の  $\hat{y}_i(k)$  の値の影響を受けることで、心調律の変化の検出に遅延が生じる可能性があると考えられる。

一方、多数決を用いた方法では、 $\hat{y}_i(k)$  の値そのものではなく、その値に基づく分類結果を用いているため、信頼性の低い分類結果も用いることとなり、移動平均を用いた方法に比べて不利であると推察される。

以上のように、高精度化を図った提案アルゴリズムは有効性が高いと考えられる。一方で、次のような問題点を抱えている。本研究で分類の対象とした不整脈は、種類が限定的であり、データ数も十分とは言えない。そのため、今後は誤検出を誘発する可能性のある不整脈やより多くの不整脈データを取得し、アルゴリズムの有効性を検証する必要がある。

#### E. 結論

本研究では、心内心電図から得られる複数の指標を用いた重回帰モデルを用いて4つの心調律(SR、SVT、VT、VF)に分類する方法において、従来法のアルゴリズムから高精度化を図ったところ、感度、特異度ともに上昇するという結果が得られた。

今後は、計測環境におけるアルゴリズムの変更の影響を検証する必要がある。さらには、不整脈の種類やデータ数を増やしての検証、ヒトを対象としたICDへの実装化に向けた心内心電図のチャンネル数を変更させたときの提案方法の有効性の検証、さらなる高精度化を目指したアルゴリズムの提案などを行うことが重要であると考えられる。

#### 参考文献

- [1] Eberhardt F, Peters W, Bode F, et al.: Wave Undersensing Caused by an Algorithm Intended to Enhance Sensing Specificity in an Implantable Cardioverter Defibrillator. PACE, 2003; 26(8): 1776-1777.
- [2] Aliot E, Nitzsche R, Ripart A: Arrhythmia detection by dual-chamber implantable cardioverter defibrillators. A review of current algorithms, Europace, 2004; 6(4): 273-286.
- [3] 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, Schleppe M: Programmable VT detection enhancements in implantable cardioverter defibrillator therapy. PACE, 1995; 18,

539-547.

- [5] Aliot E, Nitzsche R, Ripart A: Arrhythmia detection by dual-chamber implantable cardioverter defibrillators. A review of current algorithms. *Europace*, 2004; 6, 273-286.
- [6] Nanthakumar K, Paquette M, Newman D, Deno DC, Malden L, Gunderson B, Gilkerson J, Greene M, Heng D, Dorian P: Inappropriate therapy from atrial fibrillation and sinus tachycardia in automated implantable cardioverter defibrillators. *Am. Heart J.*, 2000; 139, 797-803.
- [7] Yoshizawa M, Kinoshita H, Sugai TK, Shimizu K, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K: Detection algorithm of fatal Arrhythmias for implantable cardioverter defibrillators using joint probability. *Proc. of the Tohoku University Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Center*, 2009; 399-410.
- [8] 阿部 誠, テルマ ケイコ スガイ, 吉澤 誠, 山家智之, 清水一夫, 後藤 萌, 稲垣 正司, 杉町 勝, 砂川賢二: 重回帰分析を用いた致死性不整脈検出アルゴリズムに関する検討, *生体医工学*, 2010; 48(6): 577-583.

#### F.健康危険情報

該当なし.

#### G.研究発表

##### G-1.論文

1. 阿部 誠, 吉澤 誠, 杉田 典大, 田中 明, 本間 経康, 山家 智之, 仁田 新一: 容積脈波の独立成分分析による圧受容器反射機能の評価, *電気学会論文誌 C*, 131(9), 1540-1546, 2011.
2. 阿部 誠, テルマ ケイコ スガイ, 吉澤 誠, 本間 経康, 杉田 典大, 清水 一夫, 後藤 萌, 稲垣 正司, 杉町 勝, 砂川 賢二: 植込み型除細動器用致死性不整脈検出アルゴリズムの高速・高精度化, *生体医工学*, 49(6), 932-938, 2011.

##### G-2.学会発表

1. 阿部 誠, テルマ ケイコ スガイ, 吉澤 誠, 本間 経康, 杉田 典大, 清水 一夫, 後藤 萌, 稲垣 正司, 杉町 勝, 砂川 賢二: 植込み型除細動器用致死性不整脈検出アルゴリズムの高速・高精度化, *生体医工学シンポジウム2011, CD-ROM*, 2011.

#### G-3.新聞報道

該当なし

#### H.知的所有権の取得状況

該当なし