

- defibrillator replacements: when should you resume driving after an implantable cardioverter defibrillator replacement? *Circ J.* 2010 ;74:2301-7
28. Takigawa M, Noda T, Kurita T, Aihara N, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Kamakura S. Predictors of electrical storm in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy--how to stratify the risk of electrical storm. *Circ J.* 2010;74:1822-9.
 29. Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Ohno S, Makiyama T, Akao M, Ai T, Noda T, Miyazaki A, Miyamoto Y, Yamagishi M, Kamakura S, Horie M. Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype: a Japanese multicenter study. *Heart Rhythm.* 2010 ;7:1411-8.
 30. Nagai T, Satomi K, Noda T, Okamura H, Yamada Y, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Kurita T. Relationship between oral amiodarone and inappropriate therapy from an implantable cardioverter defibrillator. *Circ J.* 2010;74:1302-7.
 31. Matsuyama TA, Ishibashi-Ueda H, Ikeda Y, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Aihara N, Kamakura S, Inoue S. The positional relationship between the coronary sinus musculature and the atrioventricular septal junction. *Europace.* 2010 ;12:719-25.
 32. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2010 ;7:647-52.
 33. 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;7:199-205.
 34. 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.* 2010 ;21:186-92.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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.
 43. 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.
 44. 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* 9: 77-83, 2012
 45. 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* 9: 242-248, 2012

46. 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. Clinical characteristics and risk of arrhythmia recurrences in patients with idiopathic ventricular fibrillation associated with early repolarization. *Int J Cardiol*. 2012;159:238-40.
47. 鎌倉史郎：心室細動。山口徹・北原光夫・福井次夫(編),今日の治療指針2012年版,医学書院,東京,2012;351-352
48. 鎌倉史郎：早期再分極症候群。井上博・村川祐二(編),不整脈学,南江堂,東京,2012:517-520
49. 鎌倉史郎：J波症候群。永井良三・許俊鋭・鄭忠和・澤芳樹(編),循環器疾患の最新医療,先端医療技術研究所,東京,2012:126-128
8. Kamakura T, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Aiba T, Satomi K, Aihara N, Kamakura S: Patients with Non-type 1 Brugada-pattern ECGs show clinical profiles similar to Brugada Syndrome in the inferolateral early repolarization syndrome. *AHA 2010*
9. Kawata H, Noda T, Makimoto H, Doi A, Yokoyama T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W: Clinical characteristics of idiopathic ventricular fibrillation with early repolarization and response of early repolarization to Sodium Channel Blocker: Comparison to Brugada Syndrome with ventricular fibrillation. *AHA 2010*
10. 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 and minimal coupling interval in programmed electrical stimulation in patients with Brugada Syndrome. *AHA 2010*
11. **Kamakura S**: Debate: Could Brugada syndrome be treated without ICD; Con. 5th APHRS 2012, Taipei, 2012.10.4
12. 鎌倉史郎：Jwave(波)症候群。第76回日本循環器学会学術集会モーニングレクチャー,福岡,2012
13. Kobayashi T, **Kamakura S**, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Yasuda S, Shimizu W. Distribution of J waves on 87-lead body surface map in patients with inferolateral early repolarization syndrome. ESC Congress 2012, Munich, 2012
14. Iwakami N, **Kamakura S**, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Takaki H, Sugimachi M. Is J-wave a manifestation of ventricular repolarization abnormality? AHA2012, Los Angeles, 2012, Circulation 2012;126:A10813
15. Aiba T, Yokoyama T, **Kamakura S**, Takaki H, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Sugimachi M. Noninvasive evaluation of arrhythmic substrate in the Brugada syndrome using high resolution magnetocardiography. AHA2012, Los Angeles, 2012, Circulation 2012;126:A15888.
16. Sakane K, Takaki H, Hashimoto S, Nakajima I, Miyamoto K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Aiba T, Kamakura S, Shimizu W, Sugimachi M. Abnormal ventricular conduction sequence on magnetocardiography is useful for predicting lethal arrhythmic events in patients with hypertrophic cardiomyopathy and preserved systolic function. AHA2012, Los Angeles, 2012;126:A14162.

G-2.学会発表

1. 鎌倉史郎. Clinical Diagnosis and Management of Brugada Syndrome 第73回日本循環器学会総会・学術集会(2009年3月20-22日、大阪)
2. 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(2010年3月5-7日、京都)
3. Kamakura S, Shimizu W, Noda T, Aiba T, Aihara N, Suyama K, Okamura H, Yamada Y, Yamagata K, Kawata H. 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)
4. Sato H, Takaki H, Oishi S, Shimizu W, Kamakura S, Sugimachi M: Magneto cardiography(MCG) can detect electrophysiological abnormalities associated with idiopathic ventricular fibrillation(IVF). *ESC 2010*
5. Oishi S, Satomi K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Suyama K, Shimizu W, Takaki H, Aihara N, Kamakura S: Atrial tachyarrhythmias exacerbate heart failure in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : a report from long-term observational study of 74 Asian cases. *ESC 2010*
6. Makimoto H, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W: Role of vagal reactivation early after strenuous exercise on ST-segment elevation and prognosis in patients with Brugada syndrome. *ESC 2010*
7. Kawakami S, Takaki H, Sato H, Shimizu W, Kamakura S, Sugimachi M: A novel magnetocardiographic approach for estimating the whole ventricular activation with use of 3-directional recordings. *AHA 2010*

G-3.新聞報道

なし

H.知的所有権の取得状況

なし

総合分担研究報告書

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
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：

植え込み型除細動装置(ICD)の電極形状、配置、通電方法を合理的に決定するため、計算機上に致死性不整脈をシミュレートすることのできる仮想心臓モデルの利用が有効である。イヌのMR画像を基に左右両心室と心房、各組織、器官からなるトルソを接続した有限要素モデルを構成し、マルチグリッド法、選択型時間積分等を適用する事によりICD設計の実用に耐え得る高精度かつ高速な除細動シミュレータを開発した。また本プロジェクトにおいては、除細動シミュレーション以外にも、神経刺激電極設計シミュレーション、ICD電極がAEDによる除細動に及ぼす影響に関するシミュレーション等、多角的な*in silico*実験を通じてプロジェクトに貢献した。

A.研究目的

植え込み型除細動装置開発において、計算機シミュレーションによって通電方法、電極配置の大枠を合理的に決定することが出来れば、動物実験のみによって開発を行う場合に比べ、時間とコストを大幅に削減する事が可能となる。また動物実験には、生体の不均一性、不規則性、個体差に伴う結果のばらつきを伴うため、様々な条件下での明確な検証が必要な除細動法の開発には計算機を用いたシミュレーションが有効となる。本研究では、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設計の実用に耐え得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。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^{[2], [3]}、選択型時間積分などの諸手法が組み込まれている。また除細動シミュレーション以外にも、神経刺激電極設計シミュレーション、ICD電極がAED(体外式除細動装置)による除細動に及ぼす影響等の検討も行った。

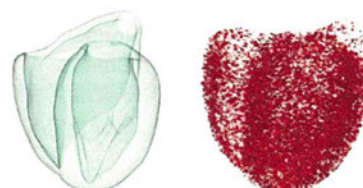
シミュレーションは電極を設計・製作するオリンパス(株)が直接行った。我々は、オリンパス(株)が東大の計算機にネットワーク経由でアクセスし使用できる環境を整備・提供した。このシミュレータはCADデータと簡単なテキストファイルを入力として任意の電極形状・通電波形をテストする事が可能であり、3年間での利用実績として後述する

ように膨大な計算回数・計算時間を記録した。

B.研究方法

B-1 有限要素モデル化

本研究では体重 23kg のイヌの心臓の MR 画像 (0.53×0.53×2.65 (mm)) をもとに 0.4mm のボクセル有限要素メッシュを作成した(図 B-1-1 左)。

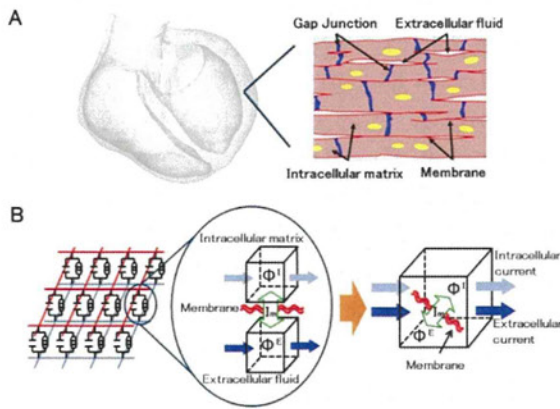


図B-1-1 イヌ心臓形状モデル

また DTMRI のデータを用いて、作成した形状モデル線維方向とシート方向を定義した。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(図 B-1-1 右)。cleavage plane の位置は、ヒトモデル同様乱数を用いで心筋内にランダムに配置した。

B-2. 生体電気現象の支配方程式

除細動解析では細胞外からの通電を取り扱うため、心臓興奮の伝播を表す数理モデルとして、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を考慮するbi-domainモデルを用いる必要がある。



図B-2-1 bi-domainモデルの模式図

bi-domainモデルでは、細胞内、細胞外領域を表す図B-2-1に示すような電位場を考える。細胞内領域、細胞外領域における電位場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。

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

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

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

細胞モデルとして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、計算負荷の少ないLR91モデル^[1]を採用した。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イヌのAPDやrestitution 曲線に合うよう調整した。

トルソ、血液部は、単純な電気伝導場と仮定し、以下のラプラス方程式を用いる。

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

これらの式は、有限要素法を用いて離散化する。

B-3 開発方針

オリンパス（株）が電極設計に用いているCAD データから東大 ICD 解析プログラムの

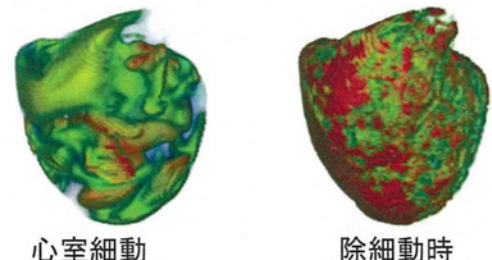
入力データを効率的に作成する枠組みを考案した。このデータを用いてオリンパスがネットワーク経由で東大の計算機を利用する事により、効率的な電極開発を目指した。プログラム更新はオリンパス（株）との相談の上で東大が行い、ごく簡単な入力ファイルのみから電極の各種パラメータの変更が可能となるシミュレーション環境をオリンパス（株）に提供した。

オリンパス（株）はタグチメソッドに基づき電極の形状・通電タイミング・負荷電圧・ICD のキャパシタンス・設置位置・電極面積等の各種設計変数の除細動閾値に対する寄与率を算出する。次に、寄与率の大きい設計変数を詳細に検討することにより最適化を行う。

C. 研究結果

C-1. ICD 除細動シミュレーション

心室細動を発生させた際の様子と除細動時の膜電位の様子を図 C-1-1 に示す。実験と同様の電極配置において除細動閾値を評価し比較したところ、シミュレーションと実験は良好な一致を示した。除細動解析結果の一例を図 C-1-2 に示す。横軸は除細動のエネルギー、縦軸は除細動成功率を示す。この例では電極 A が最も低いエネルギーで高い除細動成功率を示している事が分かる。このように各電極配置・通電波形において除細動エネルギーを解析する事により電極の設計が可能になる。



心室細動 除細動時
図 C-1-1 イヌモデルを用いた除細動解析

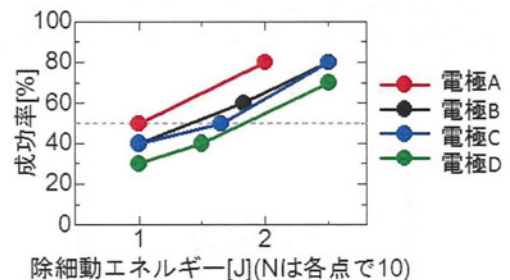


図 C-1-2 除細動解析を用いた電極設定

C-2. 神経刺激電極設計シミュレーション

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るためのシミュレータを開発した。支配方程式は、ラプラス方程式を用いた。

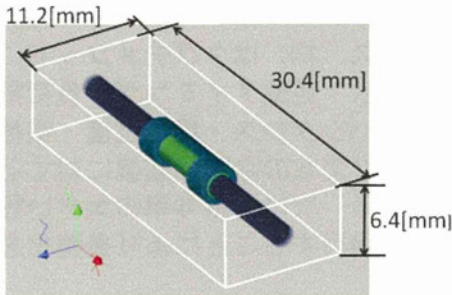


図 C-1-1 神経刺激電極モデル(0.05[mm])

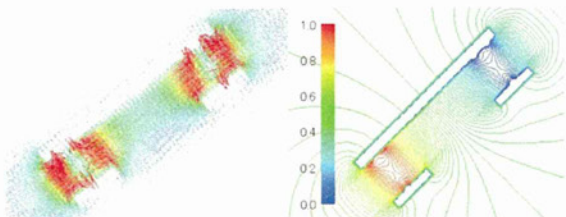
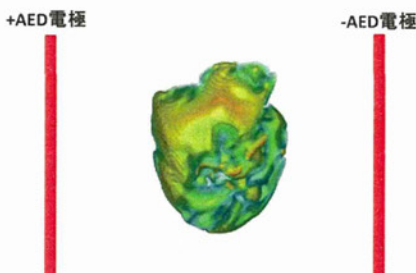


図 C-1-2 電流分布 図 C-1-3 電位分布(等高線)

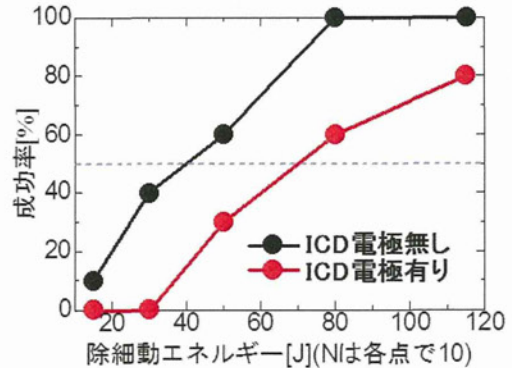
C-3. ICD 電極が AED による除細動に及ぼす影響に関するシミュレーション

ICD 植え込み患者では、ICD が万一動作しない場合、或いは ICD が動作したにも関わらず VF が持続している場合には AED による除細動を行う場合がある。そのため、新たな ICD の開発に当たり、ICD 電極が AED 除細動に与える影響を評価する必要がある。計算負荷を削減し高速で計算を行うため、トルソの伝導率分布は考慮せずに、図 C-3-1 に示すような簡易化した AED 除細動モデルを用いた。イヌ心臓を挟んで平行に AED 電極を配置する。ICD 電極は単純な導電体でモデル化し、ICD 電極の形状や位置に対する AED 除細動成功率の変化を解析する。



図C-3-1 イヌモデルでのAED解析

図 C-3-2 に解析結果の一例を示す。ICD 電極がある場合には、電極が無い場合に比べ多くのエネルギーが AED 除細動の際に必要な事がわかる。このように ICD 除細動の際に必要なエネルギーが小さく、且つ AED 除細動の際にも必要なエネルギーも小さい ICD 電極を開発する事が必要となる。本プロジェクトではこのような観点から電極開発を進めた結果、現在用いられている AED のエネルギーレベルに対しては除細動に問題を生じない形状を考案することが出来た。



図C-3-2 AED除細動の成功確率

D. ICD プロジェクトにおける計算機の利用実績

2009/11/10~2012/12/6 の期間において、オリンパス(株)が東京大学バイオメカニクス研究室の計算機“Gauss”(IBM Power6 [4.0 GHz] Blade Center 336 コア 約 1.5 億円)をリモートで使用した。この 1,121 日間、68 コアの占有割り当てを行ったが、計算回数 9,896 回、総計算時間(コア数×計算時間) 623,682 コア・時間使用した。一日あたり平均計算回数は 8.82 回、総計算時間は 556 コア・時間に及んだ。

E. 結論

ICD設計の実用に耐え得る高精度かつ高速なイヌ心臓除細動シミュレータを有限要素法に基づき開発し、低エネルギーで除細動可能な電極設計を行った。また、神経刺激電極設計シミュレーション、ICD電極がAEDによる除細動に及ぼす影響に関するシミュレーション、記載は省略したが心室容積コンダクタンスによる早期VF診断シミュレーション等を行った。オリンパス(株)が東京大学で行った計算は膨大な回数・時間にのぼり、*in silico* 実験がウェットな実験と研究開発の両輪をなすことが実証された。

[1]Luo CH., Rudy Y. Circ. Res., Vol.68 (1991)

p.1501-26.

[2]Wesseling P., An Introduction to Multigrid Methods, John Wiley & Sons, (1992)

[3]Washio T., Okada J. and Hisada T., SIAM Rev., Vol.52 (2010), p.717-743

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

G-1.論文

1. 陳献, 杉浦清了, 砂川賢二, 久田俊明, 混合体理論に基づく冠循環数理モデルの定式化, 日本機械学会論文集 A, 74(747), pp. 1389-1397, 2008
2. 岡田純一, 鷺尾巧, 久田俊明, 非線形問題に対する低計算負荷均質化法の提案, 日本機械学会論文集 A, 74(738), pp. 191-200, 2008
3. Washio T, Okada J, Hisada T, A parallel multilevel technique for solving the bidomain equation on a human heart with Purkinje fibers and a torso model, SIAM J Sci Comput, 30(6), pp. 2855-2881, 2008
4. Hirabayashi S, Inagaki M, Hisada T, Effects of wall stress on the dynamics of ventricular fibrillation: Asimulation study using a dynamic mechanoelectric model of ventricular tissue, J Cardiovasc Electrophysiol, 19(7), pp. 730-739, 2008
5. Chen X, Sunagawa K, Hisada T, Development of a finite element contact analysis algorithm for charged-hydrated soft tissues with large sliding, Int J Numer Meth Engng, 78 (4) , pp. 483-504, 2009
6. Katayama S, Umetani N, Sugiura S, Hisada T, The sinus of Valsalva relieves abnormal stress on aortic valve leaflets by facilitating smooth closure, J Thorac Cardiovasc Surg, 136(6), pp. 1528-1535, 2008
7. Okada J, Hisada T, Study on Compressibility Control of Hyperelastic Material for Homogenization Method Using Mixed Finite Element Analysis, JCST, 3(1) , pp. 89-100, 2009
8. Okada J, Washio T, Hisada T, Nonlinear Homogenization Algorithms with Low Computational Cost, JCST, 3(1) , pp. 101-114, 2009
9. 瀬尾欣也, 稲垣正司, 平林智子, 日高一郎, 杉町勝, 杉浦清了, 久田俊明, 機械的伸展に対する心筋組織の膜電位応答とその数理モデルによる不整脈シミュレーション, 生体医工学, 47 (1) , pp. 77-87, 2009
10. 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, pp. 176-184, 2010
11. 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, 46 (2) , pp. 247-258, 2010
12. Washio T, Okada J, Hisada T, A Parallel Multilevel Technique for Solving the Bidomain Equation on a Human Heart with Purkinje Fibers and a Torso Model, SIAM Review, 52(4), pp.717-743, 2010
13. 平林智子, 岡田純一, 鷺尾巧, 杉浦清了, 久田俊明, 力学・電気化学効果を考慮した心筋細胞モデル化に関する検討, 日本機械学会論文集 A, 76(772), pp. 1806-1815, 2010
14. 布引英治, 鷺尾巧, 久田俊明, 現配置情報に基づく任意形状曲面上の膜応力推定法と胸部大動脈壁リスク評価への応用, 日本計算工学会論文集, 20100004, 2010
15. Washio T, Hisada T, Convergence Analysis of Inexact LU-type Preconditioners for Indefinite Problems in Incompressible Continuum Analysis, JJIAM, 28(1), pp. 89-117, 2011
16. 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
17. 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
18. 波田野明日可, 岡田純一, 鷺尾巧, 久田俊明, 杉浦清了, 心筋細胞のエネルギー代謝におけるミトコンドリアと筋小胞体 Ca²⁺放出チャネルの相対位置の重要性, 生体医工学, 49(6) , pp. 829-835, 2011
19. 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
20. 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
21. 波田野明日可, 岡田純一, 鷺尾巧, 久田俊明, 杉浦清了, 三相理論に基づく心筋細胞の電気生理・力学統合解析, 生体医工学, 50(6) , pp. 591-598, 2012
22. Sugiura S, Washio T, Hatano A, Okada J, Watanabe H, Hisada T, Multi-scale simulations of cardiac electrophysiology and mechanics using the University of Tokyo heart simulator, Prog Biophys Mol Biol , 110, pp. 380-389, 2012
23. Asayama M, Kurokawa J, Shirakawa K, Okuyama H, Kagawa T, Okada J, Sugiura S, Hisada T,

Furukawa T, Effects of a hERG activator, ICA-105574, on electrophysiological properties of canine hearts, *Journal of Pharmacological Sciences*, 121, pp.1-8, 2013

24. Okada J, Sasaki T, Washio T, Yamashita H, Kariya T, Imai Y, Nakagawa M, Kadooka Y, Nagai R, Hisada T, Sugiura S, Patient specific simulation of body surface ECG using the finite element method, *Pace*, 36(3), pp. 309-321, 2013
25. Hatano A, Okada J, Washio T, Hisada T, Sugiura S, Mitochondrial colocalization with Ca²⁺ release sites is crucial to cardiac metabolism, *Biophys J*, 104, pp. 496-504, 2013
26. Asanuma T, Higashikuni Y, Yamashita H, Nagai R, Hisada T, Sugiura S, Discordance of the areas of peak wall shear stress and tissue stress in coronary artery plaques as revealed by fluid-structure interaction finite element analysis-A case study-, *International Heart Journal*, 54 (1), pp. 54-58, 2013
27. Katayama S, Umetani N, Hisada T, Sugiura S, Bicuspid aortic valves undergo excessive strain during opening: A simulation study, *J Thorac Cardiovasc Surg*, in press

G-2.学会発表

1. 瀬尾欣也, 黒川洋, 西村智, 細谷弓子, 久田俊明, 杉浦清了, 原子間力顕微鏡・共焦点顕微鏡の重ね合わせによる心筋細胞のT管構造の可視化, 日本顕微鏡学会 第64回学術講演会, 京都, May 2008
2. 鷺尾 巧, 久田俊明, ILU 分解の安定性評価を有限要素解析の安定化にフィードバックする方法について, 第13回日本計算工学講演会, 仙台, May 2008
3. 布引英治, 渡邊浩志, 杉浦清了, 久田俊明, 大動脈有限要素モデルによる異方性超弾性構成式の検討, 第13回日本計算工学講演会, 仙台, May 2008
4. Sugiura S, Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada T, Multi-scale heart simulation by supercomputer, ULTRA-HIGH FIELD WHOLE-BODY MRI: Concepts and Applications NeuroSpin/CEA-University of Tokyo Workshop, France, May, 2008
5. 杉浦清了, 岡田純一, 鷺尾 巧, 渡邊浩志, 久田俊明, 冠循環と心筋収縮の関係へのモデルによるアプローチ, 第47回日本生体医工学会, 神戸, May 2008
6. 瀬尾欣也, 稲垣正司, 平林智子, 日高一郎, 杉町勝, 杉浦清了, 久田俊明, 心臓の機械的伸展により誘発される不整脈の機序解明のための医工学的アプローチ, 生体医工学シンポジウム, 大阪, Sep. 2008
7. Washio T, Hisada T, A measure of extendability of Krylov subspaces and its relation to residual reduction rate, *International Kyoto-Forum on Krylov Subspace method*, Kyoto, Sep. 2008
8. Seo K, Inagagi M, Nishimura S, Sugimachi M,

Hisada T, Sugiura S, Contribution of structural heterogeneity to stretch-induced arrhythmias examined in ventricular tissues and isolated myocytes, *Yokohama*, Dec. 2008

9. Sugiura S, Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada T, Multi-scale, multi-physics heart simulator as a tool to link bench and bedside, *Mendel Symposium II Genes and the Heart, from bench to bedside*, Czech Republic, Sep. 2008
10. 鷺尾巧, 久田俊明, 超弾性体解析で現れる剛性行列の性質とその解法に関して, 日本応用数学会, 行列・固有値問題の解法とその応用研究部会 第6回研究会, 東京, Nov. 2008
11. Fukano H, Seo K, Nishimura S, Yamashita H, Sugiura S, Is the contractile dysfunction of detubulated cardiomyocytes caused only by the asynchrony of Ca²⁺ regulation?, *The 25th Annual Meeting of International Heart Research Japanese Section*, Yokohama, Dec. 2008
12. Watanabe H, Sugiura S, Hisada T, The looped heart does not save energy by maintaining the momentum of blood flowing in the ventricle, *FEF09*, Tokyo, April 2009
13. Chen X, Kishi T, Hayami T, Sunagawa K, Sugiura S, Hisada T, Finite element simulation of coronary circulation based on mixture theory, *FEF09*, Tokyo, April 2009
14. Iwamura T, Okada J, Washio T, Kadooka Y, Hisada T, An analysis of cardiac mechanoelectric feedback with multi-physics heart simulator, *FEF09*, Tokyo, April 2009
15. Washio T, Okada J, Hosoi A, Hisada T, Efficient parallel solution techniques of homogenization method for nonlinear problems and its application to multi-scale heart simulations, *FEF09*, Tokyo, April 2009
16. Sugiura S, Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada T, Multi-scale, multi-physics heart simulator of the University of Tokyo, 2009 Systems Biology speaker Series at the NIH, Washington, May 2009
17. 鷺尾巧, 岡田純一, 久田俊明, 心臓冠循環シミュレーションにおける並列前処理法について, 第14回計算工学学会講演会, 東京, May 2009
18. 松屋優介, 布引英治, 渡邊浩志, 杉浦清了, 久田俊明, 大動脈解離成因の流体構造連成有限要素法による検討, 第14回計算工学学会講演会, 東京, May 2009
19. 細井聡, 鷺尾巧, 門岡良昌, 久田俊明, 非線形問題における前処理付き反復法の収束性改善法について, 第14回計算工学学会講演会, 東京, May 2009
20. Sugiura S, Hatano A, Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada T, Multi-scale approach for the understanding of cardiac function, *The 36th Congress of the International Union of Physiological*, Kyoto, July 2009
21. Okada J, Washio T, Sugiura S, Hisada T, UT-Heart - a Multiscale Multiphysics Heart

- Simulator, The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences, Kyoto, July 2009
22. 久田俊明, 実用化を目指すマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ, SS 研 HPC フォーラム 2009, 東京, Sept. 2009
 23. Washio T, Okada J, Sugiura S, Hisada T, Large-Scale Integrated Model Is Useful for Understanding Heart Mechanisms and Developments in Medical Therapy, The 31st Annual International IEEE EMBS Conference, Minnesota, Sept. 2009
 24. Fukano H, Masumoto S, Iwanami S, Yamashita H, Hisada T, Sugiura S, Induction rate of Ca²⁺ spark by mechanical stress is dependent on the direction of applied stress in the rat ventricular myocytes, This 26th Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section, Sapporo, Dec. 2009
 25. Masumoto S, Fukano H, Iwanami S, Yamashita H, Hisada T, Sugiura S, Micromechanical measurement by laser optical tweezer revealed anisotropy in the stiffness of rat ventricular myocytes, This 26th Annual Meeting of the International Society for Heart Research Japanese Section, Sapporo, Dec. 2009
 26. 久田俊明, 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, VINAS Users Conference, 東京, Oct. 2009
 27. 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 久田俊明, 永井良三, 心臓シミュレーションによる再生医療の最適化厚生省難治性疾患克服研究事業特発性心筋症に関する調査研究, 北風班 2009年第1回研究報告会, 東京, Oct. 2009
 28. 杉浦清了, 岡田純一, 鷺尾巧, 渡邊浩志, 久田俊明, テーラーメイド医療への応用を目指した心臓シミュレータの開発, 産総研シンポジウム デジタルヒューマン・シンポジウム 2010, 東京, Mar. 2010
 29. Sugiura S, Hisada T, Watanabe H, Okada J, Washio T, UT-Heart, Multi-scale, Multi-physics Heart Simulator for the Tailor-made Medicine, the 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society (JCS 2010), kyoto, Mar. 2010
 30. Washio T, Hisada T, Mathematical consideration on iterative methods and inverse problems for constraint problems, 2nd International Kyoto-Forum on Krylov Subspace method, kyoto, Mar. 2010
 31. Watanabe H, Sugiura S, Hisada T, Fluid-structure interaction analysis of the left ventricle, IWACOM-II, Yokohama, Mar. 2010
 32. 鷺尾巧, 久田俊明, 不定値問題での前処理行列とクリロフ部分空間法の組み合わせについての考察, 第15回計算工学講演会論文集, 15(1), pp. 175-178, 九州, May 2010
 33. 細井 聡, 鷺尾 巧, 門岡良昌, 久田俊明, 非圧縮拘束条件付き有限要素ソルバーのILU前処理におけるスレッドレベル並列化に関する検討, 第15回計算工学講演会論文集, 15(1), pp. 183-186, 九州, May 2010
 34. 岡田純一, 松井優樹, 杉浦清了, 久田俊明, 有限要素法による心臓超音波エコーシミュレータの開発, 第15回計算工学講演会論文集, 15(1), pp. 383-386, 九州, May 2010
 35. 杉浦清了, 岡田純一, 鷺尾巧, 渡邊浩志, 久田俊明, テーラーメイド医療への応用可能な心臓シミュレータの開発, 第58回 循環力学研究会, 東京, May 2010
 36. Masumoto S, Fukano H, Iwanami S, Yamashita H, Hisada T, Sugiura S, Micromechanical measurement by laser optical tweezer revealed anisotropy in the stiffness of rat ventricular myocytes, The 20th World Congress ISHR, Kyoto, May 2010
 37. Washio T, Okada J, Sugiura S, Hisada T, HPC techniques for a heart simulator, VECPAR'10 High Performance Computing for Computational Science, pp. 28-29, Berkeley, June 2010
 38. Okada J, Washio T, Hisada T, Study of efficient homogenization algorithms for nonlinear problems-A multi-scale approach to biomechanical problems, WCCM/APCOM2010, p. 29, Sydney, July 2010
 39. Sugiura S, Okada J, Washio T, Watanabe H, Hisada T, UTHeart, a Multi-scale, Multi-physics Heart Simulator for clinical application, 6th World Congress on Biomechanics, p. 267, Singapore, Aug. 2010
 40. 杉浦清了, 岡田純一, 鷺尾巧, 渡邊浩志, 久田俊明, 心臓シミュレータを活用した新しい循環器医学の展望, 第58回日本心臓病学会学術集会 教育講演14, 東京, Sept. 2010
 41. Hatano A, Okada J, Washio T, Hisada T, Sugiura S, Juxtaposition of mitochondria to the Ca²⁺ release site is crucial for the cardiac energy balance- A3-D simulation study of cardiomyocyte-, CSDS2010, p. 48, Fukuoka, Sept. 2010
 42. Sugiura S, Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada T, UTHeart, a Multi-scale, Multi-physics Heart Simulator, CSDS2010, p. 90, Fukuoka, Sept. 2010
 43. Seo K, Inagaki M, Hidaka I, Sugimachi M, Nishimura S, Okada J, Washio T, Watanabe H, Hisada T, Sugiura S, Effect of stretch on ventricular arrhythmia, Cardiac MEC and Arrhythmias 2010, (poster), Oxford, Sept. 2010
 44. Hosoi A, Washio T, Okada J, Kadooka Y, Nakajima K, Hisada T, A Multi-Scale Heart Simulation on Massively Parallel Computers, SC10, pp. 1-11, NewOrleans, Nov. 2010
 45. 鷺尾 巧, 心臓の血流シミュレーションについて, 第8回現象数理若手シンポジウム, 東京, Jan. 2011
 46. 杉浦清了, 臨床応用を目指した心臓シミュレータの開発, 第8回心筋会 特別講演, 東京, Feb.

2011

47. Watanabe H, Sugiura S, Hisada T, The looped heart does not save energy by maintaining the momentum of blood flowing in the ventricle, 16th FEF11, p. 223, Munich, Mar. 2011
48. Watanabe H, Sugiura S, Hisada T, Fluid-structure Interaction finite element analysis on the relationship between left ventricular pump function and fiber structure within the wall, CMBE11, pp. 188-191, Washington, Mar. 2011
49. 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
50. 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
51. 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
52. 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
53. 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
54. Kadooka Y, Sugiura S, Hisada T, New Heart Care System in the Cloud, ITS Asia-Pacific Regional Conference 2011, Taiwan, June 2011
55. 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
56. 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
57. 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
58. 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
59. 鷺尾巧, 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, 久田俊明 (開発責任者)
60. Washio T, Okada J, Sugiura S, Hisada T, HPC Techniques for a Heart Simulator, Singapore-Japan High Performance Computing Workshop, Singapore, Feb. 2012
61. (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
62. 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
63. Ito T, Chen X, Ohgi J, Sugiura S, Hisada T, Development of finite element chest model under respiration, 日本生体医工学会, 福岡, May 2012
64. Sugiura S, Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada T, Multi-scale, multi-physic heart simulator, UT-Heart, 日本生体医工学会, 福岡, May 2012
65. 渡邊浩志, 杉浦清了, 久田俊明, 三軸異方性を考慮した心筋構成則に関する検討, 第17回計算工学講演会, 京都, May 2012
66. 岡田純一, 杉浦清了, 久田俊明, 心臓電気現象のマルチスケールモデル化, 第17回計算工学講演会, 京都, May 2012
67. 岡田純一, 佐々木英剛, 鷺尾巧, 山下尋史, 假屋太郎, 今井靖, 中川真智子, 門岡良昌, 永井良三, 久田俊明, 杉浦清了, 有限要素法による心臓の患者個別シミュレーション, 第17回計算工学講演会, 京都, May 2012
68. Sugiura S, Cui X, Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada T, 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, Multi-physics, multi-scale heart simulator, "UT-Heart" for heart research, 第35回心筋代謝研究会, 東京, July 2012
69. Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada T, 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, Multi-physics, multi-scale heart simulator, Scientific Seminar, Gettlingen, Aug. 2012
70. 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 渡邊浩志, 高橋彰仁, 永井良三, 山下尋史, 今井靖, 藤生克仁, 假屋太郎, 保田壮一郎, 門岡良昌, 細井聡, 渡邊正宏, 平原隆生, 山崎崇史, 岩村尚, 中川真智子, 畠中耕平, 米田一徳, 中西誠, 松永浩之, 心疾患の治療法・薬効評価のためのマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレーション, H24 年度戦略プログラム分野1全体ワークショップ, 神戸, Nov. 2012

71. 杉浦清了, 保田知恵子, 岡田純一, 鷺尾巧, 渡辺浩志, 久田俊明, 心臓シミュレータの創薬への応用, 東京大学 先端医療シーズ 開発フォーラム, 東京, Jan. 2013
72. 小野稔, 保田知恵子, 鷺尾巧, 岡田純一, 渡辺浩志, 久田俊明, 杉浦清了, シミュレーションと実験の融合による薬剤の催不整脈性評価法の開発, 東京大学 先端医療シーズ 開発フォーラム, 東京, Jan. 2013
73. 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 高橋彰仁, 渡辺浩志, 久田俊明, 山下尋史, 保田壮一郎, 假屋太郎, 今井靖, 永井良三, 門岡良昌, 細井聡, 渡邊正宏, 平原隆生, 山崎崇史, 岩村尚, 中川真智子, 畠中耕平, 米田一徳, 安宅正, シミュレーションによる心機能研究, 第90回日本生理学会大会 佐川喜一記念シンポジウム, 東京, Mar. 2013
74. Yasuda C, Yasuda S, Okada J, Yamashita H, Hisada T, Sugiura S, Action Potential Clamp Technique for the Evaluation of HERG Current in Human Ventricular Myocyte, The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, Mar. 2013
75. Okada J, Washio T, Yamashita H, Kariya T, Imai Y, Nagai R, Hisada T, Sugiura S, Patient-specific Heart Simulator to Cardiac Resynchronization Therapy, The 77th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Yokohama, Mar. 2013
- 2010.3.26, (欧州) 11159752.2, 2011.03.25 公開番号: EP2369553 公開日: 2011/09/2, 米国出願中
3. 平原隆生, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾 巧, 岡田純一, 門岡良昌, 断層画像処理方法及び装置, (日本) 特願 2010-72259, 2010.3.26
4. 渡邊正宏, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾 巧, 岡田純一, 門岡良昌, 隠蔽処理プログラム、可視化処理方法及び装置, (日本) 特願 2010-121829, 2010.5.27 (欧州出願)11163832.6, 2011.4.27 登録番号: 2390843 登録日: 2013/01/09, (米) 出願中
5. 山崎崇史, 門岡良昌, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, メッシュの整合性に依存しない流体一構造連成シミュレーション装置または手法、アルゴリズム、プログラム, (米国) 13/104495, 2011.5.10, 欧州特許出願中
6. 山崎崇史, 門岡良昌, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 流体構造連成シミュレーション方法、装置及びプログラム, (日本) 特願 2011-107604, 2011.5.12, 米英独仏出願中
7. 渡邊正宏, 平原隆生, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 画像処理プログラム、方法及び装置, (日本) 特願 2011-117740, 2011.5.26, (欧州) 12166134.2, 2012.4.30, (米 国) 13/463176, 2012.5.3
8. 畠中耕平, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾 巧, 岡田純一, 門岡良昌, 岩村尚, 形状データ生成方法、プログラム及び装置, (日本) 特願 2011-147078, 2011.7.1, (米国)13/483495, 2012.5.30
9. 岩村尚, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, シミュレーション方法、シミュレーション装置、およびシミュレーションプログラム, (日本) 特願 2012-109067, 2012.5.11
10. 渡邊正宏, 門岡良昌, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 描画プログラム、描画方法、および描画装置, (日本) 特願 2012-131243, 2012.6.8
11. 渡邊正宏, 淵上聡, 門岡良昌, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 表示プログラム、表示方法、および表示装置, (日本) 特願 2012-131244, 2012.6.8
12. 渡邊正宏, 淵上聡, 大和田昭彦, 門岡良昌, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 可視化プログラム、可視化方法、および可視化装置, (日本) 特願 2012-146127, 2012.6.28
13. 渡邊正宏, 淵上聡, 門岡良昌, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 描画プログラム、描画装置、および描画方法, (日本) 特願 2012-131245, 2012.6.8
14. 渡邊正宏, 淵上聡, 門岡良昌, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 表示処理プログラム、表示処理方法及び表示処理装置, (日本) 特願 2012-234051, 2012.10.23
15. 渡邊正宏, 淵上聡, 門岡良昌, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 描画処理プログラム、描画処理

G-3.新聞報道

1. 仕分けに意義—スパコン「研究に不可欠」, 2009年12月3日号 毎日新聞 朝刊2面
2. 高度計算資源とバイオ、スパコンでバイオ研究、発想次第で研究進展も, 2010年7月19日号「特集」日経バイオテク
3. 富士通の世界最速スパコン「京」が出荷, 2010年10月5日号 Wall Street Journal 日本語版
4. 暮らし教育 12 版, スパコン「京」研究領域開拓, 2011年11月20日発行 読売新聞
5. 心臓病治療など7件優先—スパコン「京」、本格運用へ—文科省, 2012年9月3日(月) 時事通信社
6. スーパーコンピューター 京が拓く未来③, 2012年9月28日発行 神戸新聞
7. 「興味新深」生き物の複雑さ 宇宙に匹敵, 2013年3月4日(月) 朝刊 読売新聞

H.知的所有権の取得状況

1. 渡邊正宏, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾 巧, 岡田純一, 門岡良昌, 分散処理システム、情報処理装置、及び分散処理方法, (日本) 特願 2009-162329, 2009.7.9, (米) 出願番号 12/832349, 2010.7.8, 公開番号 US2011/0007083, (英独仏) 出願中
2. 中川真智子, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾 巧, 岡田純一, 門岡良昌, 3次元テンプレート変形方法、装置及びプログラム, (日本) 特願 2010-72258,

- 方法及び描画処理装置, (日本) 特願 2012-158747, 2012.7.17
16. 渡邊正宏, 瀧上聡, 門岡良昌, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 表示処理プログラム、表示処理方法及び表示処理装置, (日本) 特願 2012-158754, 2012.7.17
 17. 渡邊正宏, 瀧上聡, 門岡良昌, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 表示処理プログラム、表示処理方法及び表示処理装置, (日本) 特願 2012-158749, 2012.7.17
 18. 中川真智子, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, モデル作成プログラム、モデル作成方法、およびモデル作成装置, (日本) 特願 2012-159660, 2012.7.18
 19. 中川真智子, 畠中耕平, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 形状データ生成方法及び装置, PCT/JP2012/068634, 2012.7.23
 20. 畠中耕平, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 形状データ生成プログラム、形状データ生成方法及び形状データ生成装置, PCT/JP2012/068636, 2012.7.23
 21. 畠中耕平, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 形状データ生成プログラム、形状データ生成方法及び形状データ生成装置, PCT/JP2012/71502, 2012.8.24
 22. 米田一徳, 松永浩之, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 高橋彰仁, 生体シミュレーションプログラム、生体シミュレーション方法及び生体シミュレーション装置, (日本) 特願 2013-017681, 2013.1.31
 23. 米田一徳, 松永浩之, 久田俊明, 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 高橋彰仁, 生体シミュレーションプログラム、生体シミュレーション方法及び生体シミュレーション装置, (日本) 特願 2013-017680, 2013.1.31

総合分担研究報告書

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
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：

著者らは、既存の植込み型除細動器における不整脈検出アルゴリズムが、致死性ではない不整脈を誤判定することにより、不適切な治療が行われるという問題点を解決するために、より高精度かつ高速な不整脈検出アルゴリズムを提案し、その妥当性と有効性を検証することを目的とした。本研究では、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を提案し、成犬の心内心電図データを用いることで、正常洞調律 (SR)、上室性不整脈 (SVT)、心室頻拍 (VT)、および心室細動 (VF) の判別を行った。その結果、1.6 s 分のデータがあれば SR、SVT の誤検出である偽陽性率を 0 に、また、0.8 s 分のデータがあれば VT、VF の誤検出である偽陰性率を 0 にすることが可能であることが示された。今後は心房細動のような誤検出を誘発する可能性のある他の不整脈に対しても、アルゴリズムの有効性を検証する必要がある。

A. 研究目的と研究経緯

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きた[5][6]。

これらの課題を解決するため、平成 20 年度から平成 24 年度まで致死性不整脈検出アルゴリズムの改良を継続的に行ってきた[7-10]。具体的には、複数の心内心電図信号に着目し、そこから 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てきた。この方法により、従来の心電図の時間間隔情報だけでは特徴づけることが難しい不整脈に対しても、有効な検出方法となる可能性が認められた。さらに、判定出力の時系列情報を考慮した判別方法による改良を加えることで、判定に時間がかかるものの、

より高性能な検出が可能となることが示された。なる可能性が認められた。さらに、判定出力の時系列情報を考慮した判別方法による改良を加えることで、判定に時間がかかるものの、より高性能な検出が可能となることが示された。

本報告では、上述の重回帰モデルと時系列解析を組み合わせた不整脈診断方法について、開発したアルゴリズムの中で最も検出性能の高いものに関して述べる。さらに、提案方法を成犬による動物実験から得た SR、SVT、VT、VF の 4 種類の心調律を含むデータに適用した場合の結果について述べる。

B. 研究方法

B-1. 実験データとその前処理

本研究では、成犬を対象とした急性実験 5 頭、慢性実験 1 頭、計 6 頭のデータを用いた。取得したデータは、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、250 Hz 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、0.8 Hz~40 Hz 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、1 s の長さの窓を用いて 0.2 s 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。Table 1 からわかるように、SR が約 97% 以上を占め、その他の心調律の割合が低い。それゆえ、重回帰モデルによる推定方法の場合、トレーニングデータの選択方法によっては SR の検出に特化したモデルになってしまう可能性があり、選択方法に工夫が必要である。

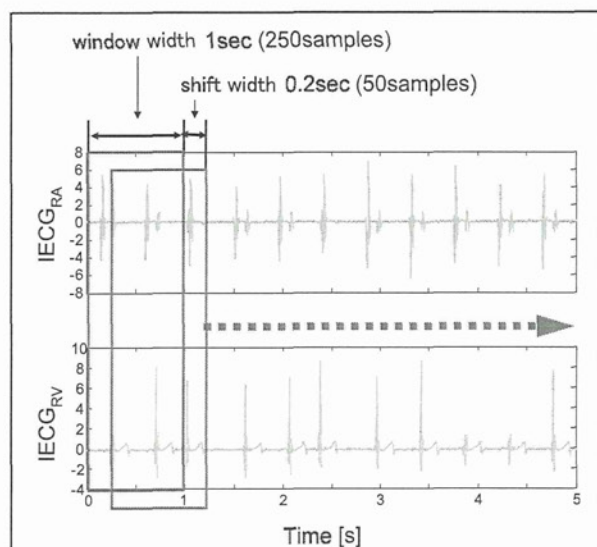


Fig.1 1 s の長さの窓を用いて 0.2 s ずつシフトさせるデータの抽出方法

Table 1 各心調律の窓の個数とデータの時間長

	Number of windows	Rate [%]
SR	68033	97.56
SVT	284	0.41
VT	474	0.68
VF	954	1.36

(倫理面への配慮)

実験に用いた成犬は、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。

いま、前述のデータ窓における 0.2 s 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 $x(k)$ 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。ここで、 $y_i(k)$ を要素とする 4×1 ベクトル $y(k) = [y_1(k), \dots, y_4(k)]^T$ を検出ベクトルと呼ぶこととする。

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

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

で表す。ここで、 A は $4 \times m$ 行列であり、 4×1 ベクトル $e(k)$ 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 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 $e(k) = 0$ 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 $y(k)$ の推定値として検出結果ベクトル $\hat{y}(k)$ 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。

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、以下に示す 14 個の特徴量を用いた。

- 1) Histogram: 心房と心室における心電図信号間 2 次元のヒストグラムから求められる Pearson の χ^2 統計量および標準偏差 σ
- 2) Period: $IECG_{LV}$, $IECG_{RV}$ および $IECG_{RA}$ から得られる心周期とそれぞれの心周期間の比

- 3) Delay: 2つの心電図間のR波検出における相対的な遅れ時間
- 4) 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たときの偏角と絶対値から求められる指標

B-4. 過去の時系列を考慮した不整脈検出

本研究では、ある判定対象である k 番目の窓に対して、 $\hat{y}(k)$ の最大値 y_{max} が、あるしきい値 \hat{y}_{th} より小さい場合、(3)式のように、その窓から過去 n 個の窓における検出結果ベクトルの値 $\hat{y}(k)$ の平均を算出して判定を行う自己回帰フィルタを用いた。

$$\hat{y}(k) \leftarrow \frac{\hat{y}(k) + \hat{y}(k-1) + \dots + \hat{y}(k-n+1)}{n} \quad (3)$$

この方法により、 y_{max} が小さく信頼性が低い分類結果に対して、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。

本研究では、各パターンにおいて、致死性不整脈の不検出が最小、すなわち後述の偽陰性率が最小となるような n を選択した。また、しきい値 \hat{y}_{th} は、VF の不検出が起こる範囲に基づき、 $\hat{y}_{th} = 0.7$ と設定した。

加えて、VF の不検出を減らすために、複数窓の判定結果から 1 つの判定結果を確定する方法を導入する。提案方法では、複数個の窓における判定結果に対し、多数決関数を用いることで、1 つの判定結果を $t_{det} = 0.2, 0.4, \dots, 3.0$ s ごとに出力することとした。この方法により、例えば VF の判定の中に突発的に出現した SR などの誤判定を取り除くことができると考えられる。

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、 $W = 69745$ 個のデータ窓から、Table 2 の 4 種類のパターンに基づいて、 $K = 400$ 個の窓で区切られたトレーニングデータを選択し、重回帰モデルを推定した。これは、対象データには SR のデータが多く含まれているためであり、無作為にトレーニングデータを選択

すると、SR の検出に特化したモデルが作成されるという問題点を回避するためである。

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 回繰り返し行い、偏回帰係数の平均値を算出することで平均モデルを求めた。そして、平均モデルを用いて全データを対象とした心調律の分類を行った後、自己回帰フィルタを用いた分類および複数個の窓に対し多数決関数を用いた分類を段階的に適用した。

アルゴリズムの分類性能の評価を行うため、分類結果におけるそれぞれの心調律の感度と特異度を算出した。また、ICD が作動する場合 (VT, VF) とそうでない場合 (SR, SVT) に分けることで、偽陽性率および偽陰性率を算出し評価を行った。ここで、偽陽性率は誤分類によって ICD が誤作動を起こす確率であり、SR と SVT のうち VT もしくは VF と誤って判定した窓数を SR と SVT の総窓数で割ることで算出される。一方、偽陰性率は誤分類によって致死性不整脈を見落とす確率であり、VT と VF のうち SR もしくは SVT と誤って判定した窓数を VT と VF の総窓数で割ることで算出される。

Table 2 トレーニングデータの各パターンにおける心調律の割合

	Pattern 1	Pattern 2	Pattern 3	Pattern 4
SR	25%	40%	55%	70%
SVT	25%	20%	15%	10%
VT	25%	20%	15%	10%
VF	25%	20%	15%	10%

C. 結果

提案アルゴリズムを用いて分類を行なった場合について、 t_{det} を変化させたときの偽陽性率の変化を Fig. 2, 偽陰性率の変化を Fig. 3 に示す。

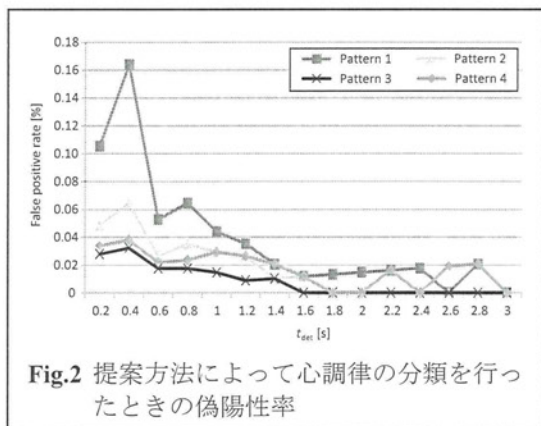
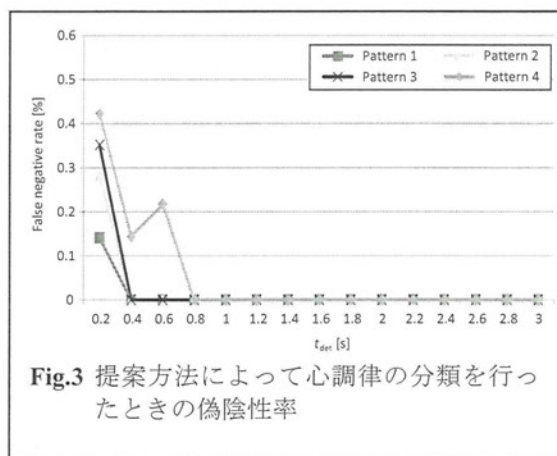


Fig.2より、Pattern 3において、 $t_{det} = 1.6$ s以上で、偽陽性率が0となった。また、他のパターンにおいても、 t_{det} を大きな値にすれば偽陽性率が0となる場合があることが示された。

一方、Fig.3より、 $t_{det} = 0.8$ s以上において、すべてのパターンで偽陰性率が0となることが示された。



以上から、提案方法を用いることで、VTおよびVFの誤検出をなくすことができ、さらに、既存のICDの問題点であった誤作動を起こすような誤検出を減らすことが可能であることが示された。

D. 考察

Fig.2より、Pattern 3すなわちトレーニングデータにおけるSRのデータの割合が55%のとき、偽陽性率が0となる最も小さい t_{det} を得

られることが示された。これは、SRの割合が最も高いPattern 4よりもよい結果であり、SRのデータ数が多い場合でも、単純にトレーニングデータにおけるSRの割合を高くすれば偽陽性率が改善されるというわけではないことを示している。この結果は、提案モデルにおいて、偽陽性率に対する影響はSRの割合だけでなくSVTの割合についても考慮することが重要であることを示唆している。

一方、偽陰性率については、すべてのパターンにおいて0.8 s以上で0を実現しており、不検出の許されないVTおよびVFの検出において、高速かつ高性能な検出ができていと言える。

以上のように、提案方法では、4種類の心調律に対して1.6 s以内での高性能な判別が可能となり、既存のICDが判別に早くとも2~3 sを要していたことと比べても優位であると言える[11]。また、既存のICDにおける誤作動の原因として挙げられる、SVTをVTまたはVTをSVTと判定してしまう誤診断を減少させることができおり、ICD植込み患者における誤作動に伴う負担を減らすことができると考えられる。

ただし、本研究では、4種類以外の心調律に関しては、考慮に入れておらず、心房細動のような致死性不整脈との判別が難しいと言われている不整脈に関しても、今後検討する必要があると考えられる。

E. 結論

本報告では、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と時系列解析を用いて4つの心調律(SR, SVT, VT, VF)を分類する方法を提案し、動物実験のデータを用いて検出性能の検証を行った。その結果、適当なトレーニングデータを選択し、1.6 s分のデータを用いることで、偽陽性率、偽陰性率ともに0となるモデルを作成することが可能であることが示された。

今後は、不整脈の種類を増やしての検証、

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, Schlepper 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.
9. 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*, 2011; 49(6): 932-938.
10. 阿部 誠, 吉澤 誠, テルマ ケイコ スガイ, 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: 植込み型除細動器への実装を考慮した致死性不整脈検出アルゴリズムの改良, *電気学会論文誌 C*, 2012; 132(12): 1943-1948.

11. Nair M, Saoudi N, Kroiss D, Letac B: Automatic arrhythmia identification using analysis of the atrioventricular association. *Circulation*, 1997; 18(95), 967-973.

F.健康危険情報

該当なし.

G.研究発表

G-1.論文

1. Santos Filhoa E, Saijo Y, Tanaka A, Yambe T, Yoshizawa M: Fractal dimension of 40 MHz intravascular ultrasound radio frequency signals. *Ultrasonics*, 2008; 48 (Issue 1): 35-39.
2. Sugita N, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe M, Chiba S, Yambe T and Nitta S: Quantitative evaluation of effects of visually-induced motion sickness based on causal coherence functions between blood pressure and heart Rate. *Displays*, 2008; 29: 167-175.
3. 吉澤 誠, 杉田典大, 阿部 誠, 田中 明, 山家智之, 仁田新一: 多変数制御装置としての循環中枢—心拍数調節と血管抵抗調節の役割分担—. *臨床脳波*, 2008; 36(7): 347-353.
4. 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*, 2009; 33(9), 767-770.
5. 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*, 2010; 6(2), 100-105.
6. 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.
7. 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*, 2011; 131(9), 1540-1546.
8. 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*, 2011; 49(6), 932-938.
9. 阿部 誠, 吉澤 誠, テルマ ケイコ スガイ, 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: 植込み型除細動器への実装を考慮した致死性不整脈検出アルゴリズムの改良, *電気学会論文誌 C*, 2012; 132(12): 1943-1948.

G-2.学会発表

1. 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. Yamaguchi T ed, Nano-Biomedical Engineering 2009, Proc. of the Tohoku University Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Centre, Imperial College Press, 2009; 399-410.
 2. 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, 2009; 1, 348-351.
 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, Proc of 31st Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2009; 1, 2498-2501.
 4. 阿部 誠, テルマ ケイコ スガイ, 吉澤 誠, 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, 生体医工学シンポジウム2010, 札幌, 2010; CD-ROM.
 5. 阿部 誠, テルマ ケイコ スガイ, 吉澤 誠, 清水一夫, 後藤 萌, 稲垣正司, 杉町 勝, 砂川賢二: 重回帰モデルを用いた致死性不整脈検出アルゴリズムとそのICD への実装化, 第11回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会, 仙台, 2010; 202-205.
 6. Sugai TK, Tanaka A, Yoshizawa M, Shiraishi Y, Baba A, Yambe T, Nitta S: Influence of Rotary Blood Pumps over Preload Recrutable Stroke Work, 32nd Annual International Conference of the IEEE EMBS, Buenos Aires, Argentina, August 31 - September 4, 2010.
 7. 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, 長野, 2011; CD-ROM.
 8. Abe M, Yoshizawa M, Sugita N, Tanaka A, Homma N, Yambe T, Nitta S: Physiological Evaluation of Visually-Induced Motion Sickness Using Independent Component Analysis of Photoplethysmogram. 生体医工学シンポジウム 2012, 大阪, 2012; 201-206.
- 装置(日本)平成21年8月31日、特願2009-199980,
2. 木下広幸, 吉澤誠, 石橋純一, 清水一夫: 不整脈信号検出装置および除細動装置(日本)平成24年7月6日登録、特許第5028579号
 3. 吉澤誠, 阿部誠, 杉田典大, ケンジ・パウ, 山中篤: 生体状況評価装置および生体評価信号算出方法(日本)平成24年12月21日登録、特許第5161671号
 4. 山本佳奈子, 吉澤誠, 清水一夫, 小林正敏: 心臓状態解析装置および除細動装置(日本)平成25年1月25日登録、特許第5181149号

G-3.新聞報道

該当なし

H.知的所有権の取得状況

1. テルマ・ケイコ・スガイ, 吉澤 誠, 阿部 誠, 清水一夫: 不整脈信号検出方法および不整脈信号検出

厚生労働省科学研究補助金
(医療機器開発推進研究事業(活動領域拡張医療機器開発研究事業))
総合分担研究報告書

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
(H20-活動-指定-007)
植込み型突然死防止装置の開発(分担課題名)

分担研究者 清水 一夫(オリンパス株式会社 医療探索部 担当部長)

研究要旨:

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った。機能実現についてはこれまでの開発経緯から、用途はついていたが、同様の機能を小型、低消費電力化を如何に実現するかが課題となった。実現した既存機能としてデュアルチェンバーによる徐脈治療: VVI、DDD、CRT(両室ペーシング)等のペースメーカー機能、頻拍治療: 抗頻拍ペーシング、迷走神経刺激、除細動治療: 心嚢膜電極により、RV-Def と CASE 間で行う従来の除細動エネルギーを 1/10 に低減できることを心臓シミュレータによるシミュレーション手法により、最適な電極形状、留置条件を導き出し、試作を行って動物実験により検証した。差別化技術としては頻拍レートゾーン毎に迷走神経刺激を行い、頻拍レート低減機能、医療用 400MHz 帯通信機能、心拍信号の特性を利用した高速診断機能を実現した。

ICD 本体は約 50cc サイズ、消費電流は 55uA を実現し、期初の目標をほぼ達成した。既存の ICD も低消費電力化が進んでいるが、デジアナ混在 IC を試作することで、ほぼ同等の消費電流を実現できることも確認できた。

これらの開発を通して、新しい植え込み型 ICD 装置を開発する目処をつけることが出来た。

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立した上で、新規付加機能を組み込み、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、基本機能の確認を行う。

B. 研究方法

B-1. 開発手順

各年度毎に達成目標仕様を決定し、図 1 のような機器の開発手順を各年度繰り返しながら、最終仕様に近づけていった。また、この仕様のレビューを毎年行い、試作実験機の評価結果を報告し、改善しながら開発を行った。試作実験



図 1 開発手順

機の試験は、初めに新たに開発した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。

進捗状況は定期的実施される TV 会議にて報告し、方向修正等を行った。

B-2. 倫理面への配慮

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

C. 研究結果

C-1. 仕様

C-1. 1. 機能仕様

最終的な ICD 試作機の機能を表 1、2、3 に示す。表 1 は診断機能、表 2 は差別化機能を含めた治療機能、表 3 は ICD 装置として必要な機能である。

表 1 診断機能

診断名	機能
徐脈診断 (AAI、VVI、 DDD、CRT-D)	心房、心室の診断。 CRT-D モードでは、CS 電極での診断機能あり。
頻拍診断 1 (VT1)	頻拍と細動については、 診断/段階的治療により、 任意の治療を行うことが可能 SVT (上室性頻拍) 識別 機能あり。
頻拍診断 2 (VT)	
細動診断 (VF)	

表 2 治療機能

治療名	機能
徐脈治療 AAI VVI DDD	<ul style="list-style-type: none"> ・ ディファレンシャルAVD ・ クロストーク対策 ・ PMTターミネーション※1 ・ PVCレスポンス ※2 ・ オートモードスイッチ ・ 両室ペーシング
頻拍治療	<ul style="list-style-type: none"> ・ ATP 治療 ※3 ・ カルディオバージョン ・ 段階的治療
細動治療	<ul style="list-style-type: none"> ・ 単相性、2相性波形で 0.1J ~30J までの除細動ショック治療 ・ 心嚢膜電極による除細動 (低エネルギー除細動) ・ 段階的治療 ・ カルディオバージョン
神経刺激	<ul style="list-style-type: none"> ・ 迷走神経を間欠刺激 (刺激 期間+休止期間)、VF 時は連 続刺激。

※1 PMT : Pacemaker Mediated Tachycardia
(ペースメーカー起因性頻拍)

※2 PVC : Premature Ventricular Contraction
(心室性期外収縮)

※3 ATP : Antitachycardia Pacing
(抗頻拍ペーシング)

表 3 その他機能

機能名	機能
通信	プログラマより各種パラメータを読み書き。
ログ機能	不整脈発生～治療～正常心拍までのエピソードを 8MB フラッシュメモリに記録
リアルタイム心電図表示	プログラマに現在の心電図を表示。
マーカチャネル	ICD の診断結果をマーカとして、心電図上に表示
ヒストグラム	R-R レート、P-P レートを 10bpm 刻みに発生頻度を記録する機能。
インピーダンス測定	各リード・インピーダンス測定機能。
誘発機能	50Hz ペーシング誘発

C-2.1. 痛くない除細動機能の研究

従来行っている心臓内に留置した電極と本体の間で除細動を行う方式とは違い、心臓の周囲に設置した電極間に除細動電流を流し、従来の 1/10 以下のエネルギーで除細動を実現する検討を行った。これには、東大にて開発を行った心臓シミュレータを使い、電極形状の最適化を行い、電極の試作仕様を決定して、動物実験で検証を行った。このため、動物実験の倫理に十分配慮し、実験回数を最小化して、効率よく研究を行った。

心臓シミュレーションの例を以下に示す。図 2 は心臓上に配置した電極形状の例である。

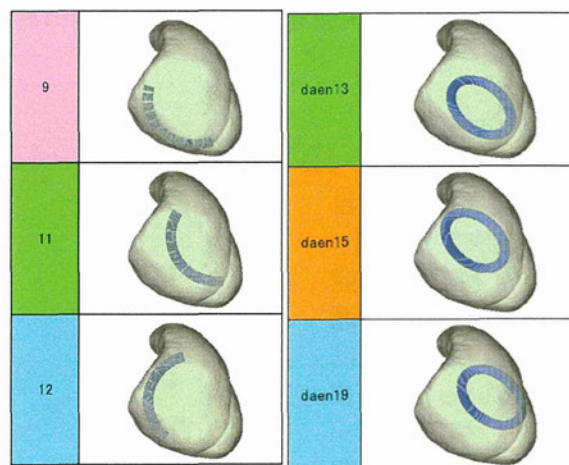


図 2 電極形状及び配置の例

半円形状と楕円形状を例示した。

この形状の電極が右心室側と左心室側に対象的に配置されている。

除細動エネルギーはこの右室側と左室側の電極の間に印加されて、行われる。

このため、従来、皮下に植込まれた本体と心内電極の間に除細動エネルギーが加わえられていたのに比較すると効率がよくなる。

しかし、心臓上に配置する電極は、留置する位置の精度は望めないことは明らかである。除細動が成功するためのエネルギーはその留置位置によっても変わってくるため、電極位置を図2のように少しずつ変更し、位置変化に対して、除細動エネルギーの変化が少ない形状を選択していく必要がある。

これには精度の高い心臓シミュレーション技術が大きな威力を発揮した。同様なことを動物実験で検討すると途方もない動物の犠牲を強いることになる。この意味で心臓シミュレーション技術は今後の医療機器開発においては必須の技術といえる。

除細動電圧を変化させて、シミュレーションを実施した結果を図3に示す。図3aは半円形状でのシミュレーション結果である。予め設定した除細動電圧でのシミュレーションにより、除細動成功率を算出し、各結果をグラフ化するにあたり、シグモイド関数*によるシグモイド近似を行った。

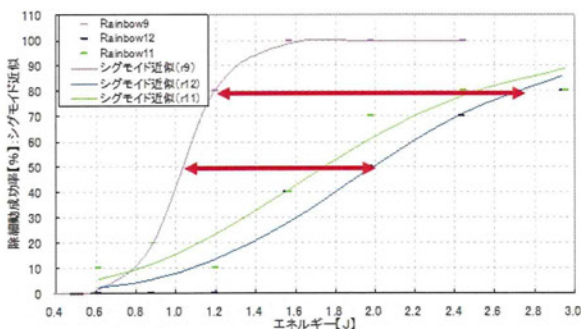


図3a 半円形状シミュレーション結果

次に図3bは楕円形状のシミュレーション結果である。

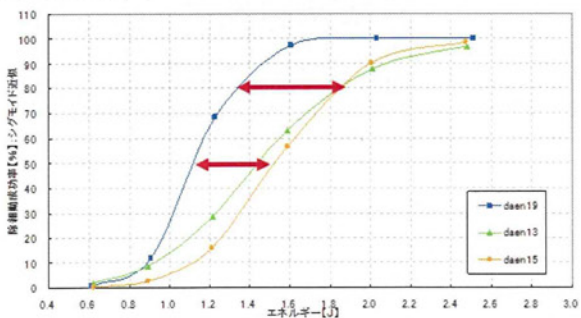


図3b 楕円形状シミュレーション結果

まず、図3aの結果を見ると電極の位置が変

わると同じ除細動効率で比較するとバラツキが大きいことが判る。効率50%ではその位置で1Jの差がある。

図3bでは効率50%で比較すると0.4J程度であることが判る。

したがって、電極位置の変化に対して、除細動エネルギーの変化が少ないのは楕円形状ということになる。これは同じ除細動電圧であれば、電極位置が多少変わっても、除細動成功率は変わらないということを示す。

このように、心臓シミュレータを使い、電極形状の最適化を行うことで、動物実験は圧倒的に回数を減らし、効率よく行うことができることが判る。

*) シグモイド関数は式(1)に示すシグモイド関数の近似式を用いて導出した。

$$f(x) = \frac{100}{1 + e^{-a(x-x_1)}} \quad (1)$$

a および x_1 はパラメータで、最小二乗法により導出した。

C-2.2 植込み型除細動器の開発

九州大学、国立循環器病研究センターの協力のもと、仕様を確定し、試作機の開発を行った。

H21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は負荷抵抗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)で割り振幅を求めた。ICD国際規格(EN45502-2-2)における要求仕様を表4に示す。