

表4 EN45502-2-2 要求仕様

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

表4に示す試験項目に沿って、試験を実施したので、その試験結果を表5にまとめる。

表5 試験項目及び試験結果

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

H20年度試作したICD装置の構成をさらに見直し、小型化と低消費電力化を実現したが、H20年度はインピーダンス測定の精度等に問題があった。このため、H21年度はその精度向上に注力した。その結果、H20年度の測定精度に比較し、数段精度向上を図ることができ、装置実現に一歩近づくことができた。

表4のICD国際規格(EN45502-2-2)に基づく試験を行った結果、表5に示されているように、ペーシングパルスの正確性に関する部分で規格から外れた部分が生じてしまった。これはパルス振幅の考え方が実効値ではなくピーク電圧で設定していたためである。今後は規格に合わせ、実効値にて設定するように変更した。

また、除細動最大エネルギーの部分について

も負荷抵抗の規格が75Ωから50Ωへ変更になったため、エネルギー設定との乖離が生じてしまった。これについても規格に合わせた値に変更することで、規格通り実現できていることを確認した。

実現した2相性除細動波形を図4に示す。

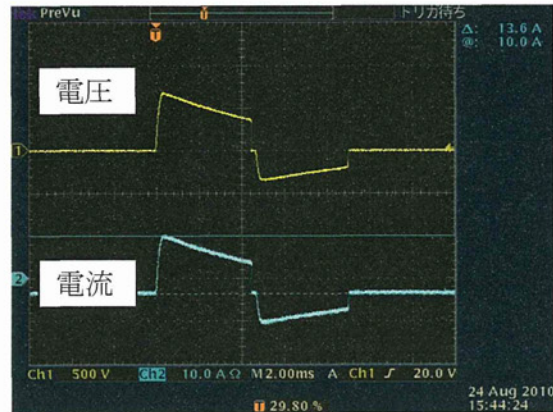


図4 除細動波形

②心拍検出

ICD国際規格(EN45502-2-2)における要求仕様に従い試験を実施した。

図5に心拍検出用評価回路を示す。

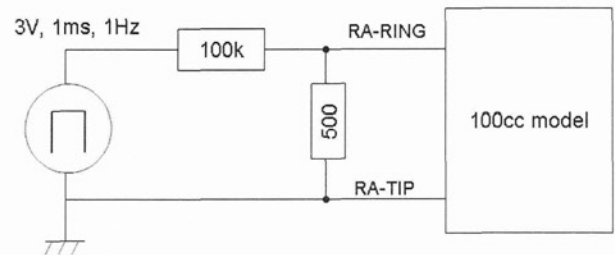


図5 心拍検出評価回路

試験の結果、図6に示すように心拍信号に従い、検出できていることを確認した。

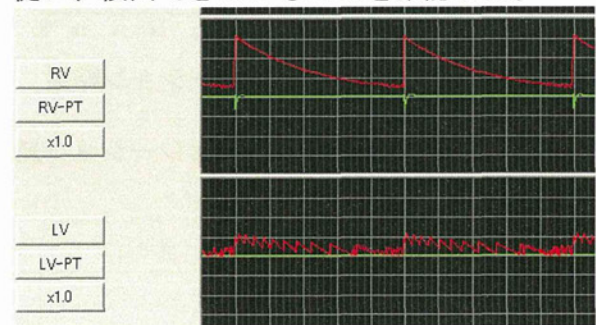


図6 RV心拍検出波形

③ペーシング出力

負荷抵抗500Ωにて出力電圧、パルス幅、レートについて測定を行った。その結果、パルス幅、レートについては設定通りの出力になっていることを確認した。

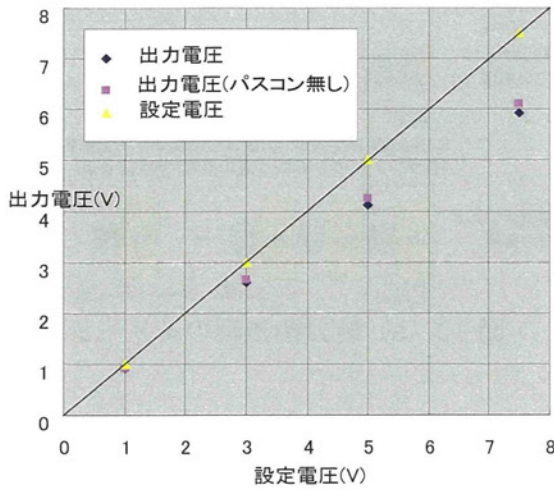


図7 ペーシング出力電圧の測定

しかし、出力電圧については誤差が図7のように生じている。

④ インピーダンス測定

負荷抵抗 500Ω、1KΩ にて測定を行い、±10%以内の測定精度を確認した。

⑤ 体外除細動

心嚢膜部分に除細動電極を置くことによる影響を考えると体外除細動時の除細動エネルギーが上昇し、除細動できないなどの影響があると救命できなくなる可能性がある。

そこで、シミュレーションにより、影響を確認し、実際の動物実験で確認を行った。

体外式除細動シミュレーション

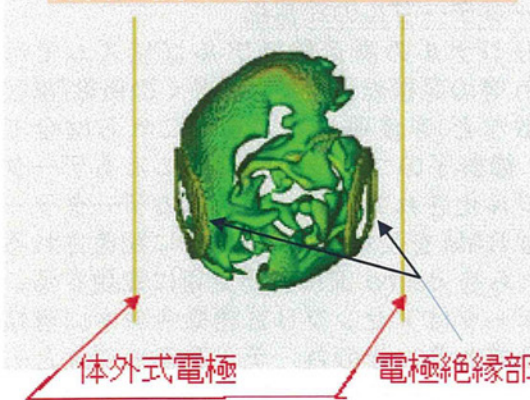


図8 AED シミュレーション電極配置図

上記、除細動シミュレーションにより、電極絶縁部の大きさを検討して、試作を行った。その電極の様子を図9に示す。

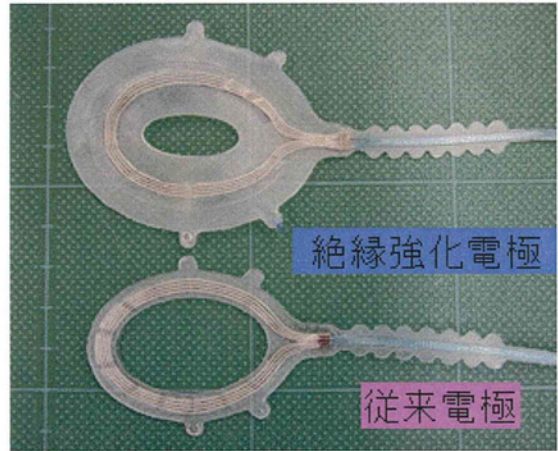


図9 試作した除細動電極

C-3. 早期診断アルゴリズムの開発

C-3. 1 早期診断アルゴリズムの説明

早期診断の処理を行う処理のフローを図10に示す。

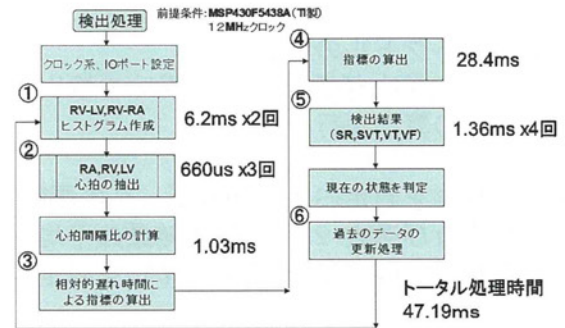


図10 早期診断処理フロー

各ブロックな主な部分の処理を説明する。

① ヒストグラム作成

心電図信号から図11のような2次元ヒストグラムを作成し、2つの信号の独立性を判断する。

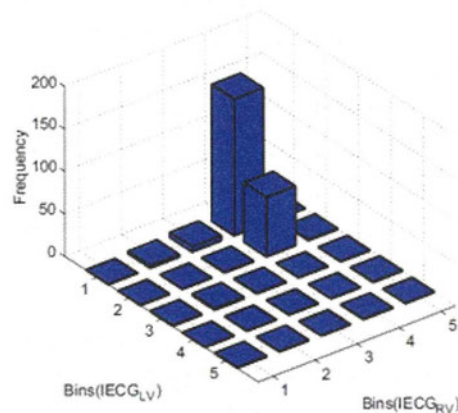


図11 2次元ヒストグラムの例

② 心拍の抽出

各心電図信号から心拍を抽出し、その間隔を得る。そこから心拍間隔比を算出する。

③相対的遅れ時間の検出

上記心拍の抽出で検出した心拍位置を用いて、1拍目、2拍目の心拍の遅れ時間の平均を算出する。(図12参照)

$$\text{Delay} = (|TRV1 - TLV1| + |TRV2 - TLV2|) / 2$$

..... (2)

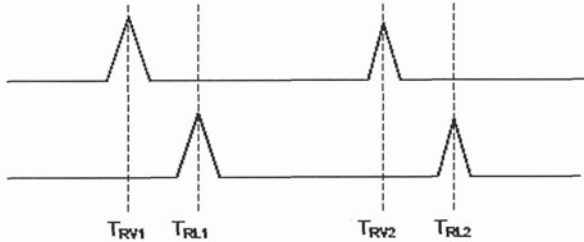


図12 相対的遅れ時間の検出

④心電図による複素平面から得られる指標の算出

心電図信号 RV を実部、LV を虚部とする複素数とみなし、その偏角と絶対値を得る。

⑤検出結果ベクトルの算出

①～④の結果と係数データを用いて検出結果ベクトルの算出を行う。

⑥現在の状態を判定および過去データの更新

⑤の結果及び過去2回の検出結果の平均をとり、現在の状態 (SR, SVT, VT, VF) を判定する。

この判定結果は過去データとして保存する。

東北大アルゴリズムを ICD 装置のファームウェアとして実装するにあたり、省メモリ化、高速処理化のための処理について説明する。

(1)処理の分割

元々の東北大アルゴリズムの判定処理は各指標を求める処理がひとまとめでなっており、処理時間も 50ms 前後かかっている。

このままの状態では ICD ファームウェアに組み込んだ場合、4ms で行っているリアルタイム処理等を阻害してしまう。そのため、まとまっている処理を最長処理時間が 2ms を超えないように分割し、各処理をイベントでつなげることで高速診断アルゴリズムによる判定処理を実現した。(図13(a)を参照) 図13(b)はイベント毎に処理を切り替えるイメージで記載した図である。

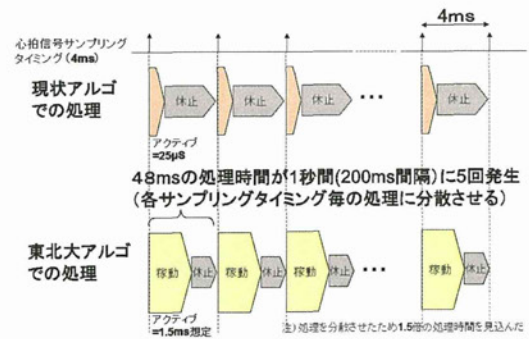


図13 (a) 時分割処理のイメージ

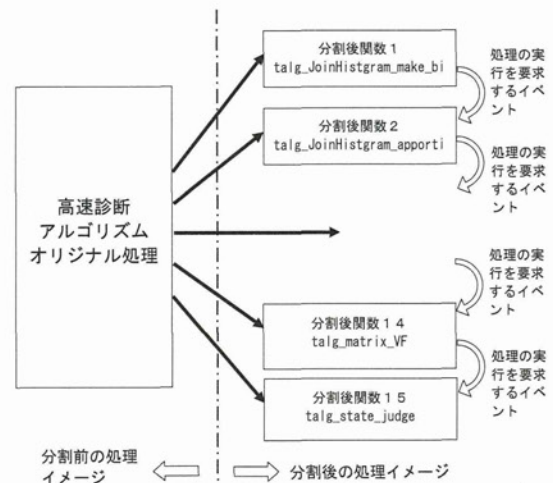


図13 (b) 時分割処理前後のイメージ

図13(a)のように従来アルゴリズム処理の処理時間は約 6.4ms 程度ある。これに対して、高速診断処理は処理自体が複雑な処理であるため、処理時間は約 366.4ms となった。

(3)データテーブルの即値化

オリジナルの高速診断アルゴリズムでは Matlab 等の高機能言語では、多くの係数(重回帰係数など)を使用している。これらは全て const 修飾子のついた配列変数によるデータテーブル化されている。これらのデータテーブルは RAM を使わず全て ROM に配置される。

これらを define 文による定義に変更することでデータはアセンブリ言語命令の中に直接埋め込まれる。その為、データテーブルとして独立した存在がなくなり ROM の使用量が削減できた。また、これによる実行速度への影響はない。

ROM 上に配置されたデータテーブルを使用する場合のニーモニック(プログラム)は

```
MOV.W x(Rn),Rm
```

となっている。この命令の実行には 1 サイクルである。ただし、命令コード部分(MOV.W の部分)が MOV, BIT, CMP 以外の命令の場合は

6 サイクルかかる。

define 文により直接プログラム内に埋め込んだ場合のニーモニックは

```
MOV.W #lmmx,Rm
```

となり、この命令の実行には 1 サイクルである。しかし、命令コード部分(MOV.W の部分)が MOV, BIT, CMP 以外の命令の場合は 5 サイクルかかる。

以上の 2 点から、実行速度は同等もしくは若干速くなっている。

(4) 250ms 移動ウィンドウ判定から R 波同期ウィンドウ判定への変更

オリジナルのアルゴリズムは判定アルゴリズムタスクが動作を開始すると 250ms 毎に「判定開始イベント」が発生し、判定動作を開始していた。(図 14) この場合、ウィンドウ内の心拍の位置関係が安定せず、またウィンドウ端に心拍が入ってしまう可能性もあり、その心拍の取り扱いに新たな処理が必要になってしまう。

この「ウィンドウ端の心拍」に対して対応する事を主目的とし、R 波を検出したところから過去 1 秒間の心拍データを使って判定を行うよう修正をした。

これにより、ウィンドウ内に必ず 1 心拍以上の心拍が保証される。また、ウィンドウ内に心拍が 1 つしか見つからなければ、徐脈状態であると判断することも可能となる。

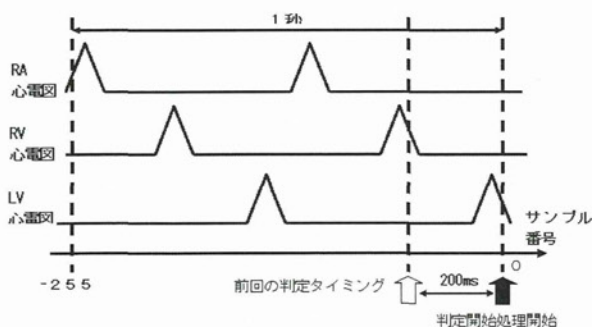


図 14 オリジナル処理

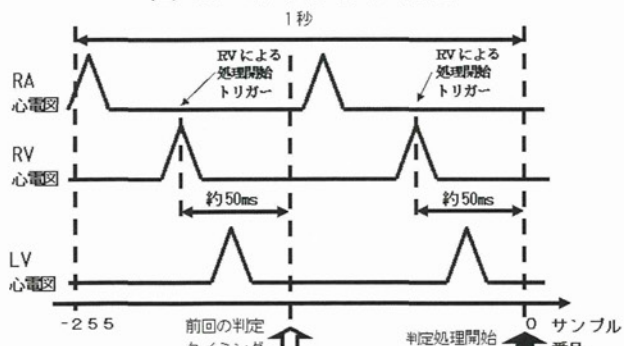


図 15 時分割処理のウィンドウ処理

R 波同期においても、1 秒のウィンドウを設けて行う場合、境界に心拍信号がかかる場合が起こる。これについては図 15 に示すように心拍信号の特性を考慮することで、回避することができる。

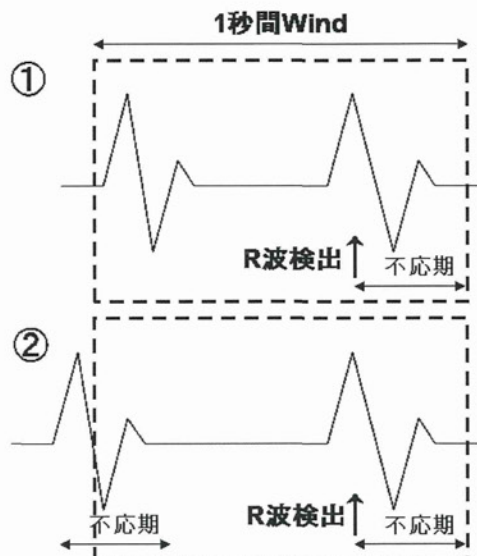


図 16 1 秒間のウィンドウ処理時の境界問題

図 16 の①のケースでは心拍信号はウィンドウ内であるため、問題ない。②のケースのような場合ウィンドウ境界が心拍信号を分断していることになるが、心拍信号検出後、不応期の時間があるため、このケースでは心拍信号がウィンドウ境界にあるが、心拍信号を無視することができる。

(5) 量子化ノイズの除去

ICD システムに入力した心電図信号はアナログフロントエンド (AFE) を通ると基線が A/D コンバータのリファレンスの半値 (12bit/A/D で 2048) にくるようになっている。この様な場合、A/D 変換を行うと量子化誤差によるノイズが±の両側に発生してしまう。

心電図データを取得する際、CPU に内蔵されている 12bit/A/D コンバータで取得しており、取得できるデータは 12bit である。それに対して、本アルゴリズムで使用するデータは 8bit となっている。取得した心電図データは下位 4bit を切り捨て 8bit に丸め込み、本アルゴリズム用の心電図バッファに格納している。

上記のような丸め込みにより+側のノイズは除去する事ができるが、-側のノイズは完全には除去する事ができず、必ず-1した値として残ってしまう。その為、心電図データを使用する時、「0x7F をノイズの混じったデータ」とし、0x80 に変換して使用する。

心電図データが 0x80 ⇒ 基線にあるデータ

心電図データが 0x7F ⇒ ノイズの混じったデータなので基線上のデータ(0x80)として扱う

(6)ウィンドウ中の 2 波以上の心拍の保証

本アルゴリズムで行っている指標算出の一部はウィンドウ中に心拍が 2 波以上ある事が前提になっている。しかし、オリジナルのアルゴリズムでは「2 波入っている」事への確認や入っていなかった場合の対応が盛り込まれていなかった。その為、組み込みの際に 2 波以上の心拍が見つけれなかった

⇒ 徐脈と判断

2 波以上の心拍が見つけれられた

⇒ 判定処理を続行

と処理することで判定の精度を向上させた。

(6)実数演算の整数演算化

一般的に組み込み CPU 内部の演算器として加算器と減算器を搭載しているが、乗算器、除算器は実装されていない。今回使用した CPU はコア外にペリフェラルとして 16 ビット×16 ビット乗算器を搭載している。しかし、これらは全て整数計算を目的としたものであり、実数の演算には対応していない。そのため、実数演算は単純な足し算でさえ「実数演算ライブラリ関数」が実行され、処理に非常に長時間の演算時間がかかってしまう。

そこで、計算を実数から整数に書き換えることで処理時間の短縮を図ることができる。

(7)汎用レジスタを利用した処理への修正

処理を行う上で、計算途中の値を代入する変数や各種フラグを RAM 上に展開することは一般的である。しかし、その変数やフラグに何度もアクセスする場合、メモリ→汎用レジスタ、汎用レジスタ→メモリ、メモリ→メモリのデータの命令の実行は汎用レジスタ→汎用レジスタ時の処理に比べ遅くなる。そこで、なるべく汎用レジスタのみを使ったものになる様にコーディングすることで、処理を高速化した。

(8) 心拍検出処理

心拍信号の変化（微分値）の最大値になったところを心拍として判断し、一度検出するとその後、不応期期間を経て、この最大値もしくはそれ以上の値を心拍信号としている。

しかし、図 17 に示すように心拍信号の変化

はある程度、幅を持って、心拍検出を行わないと常に信号変化が前心拍の傾きより大きくなるとは限らない。このため、最大値±αの幅をもって検出しないと検出できないケースが生じてしまう。

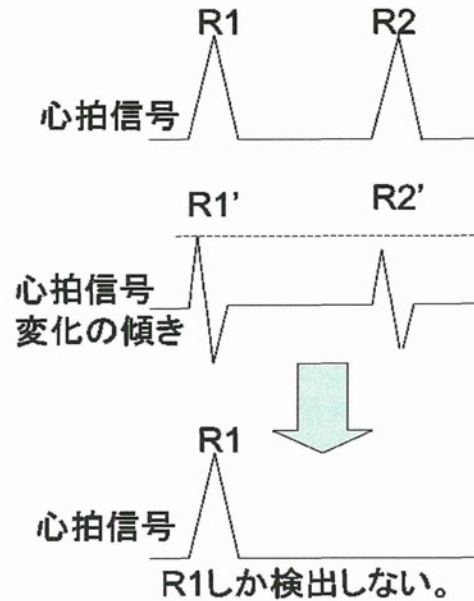


図 17 心拍の検出を間違える例

そこで、R1 波を検出後、不応期時間経過後、この傾きの最大値を少しずつ下げながら、R2 波を検出するようにした。下限値は傾きの最大値の半分の値とする。

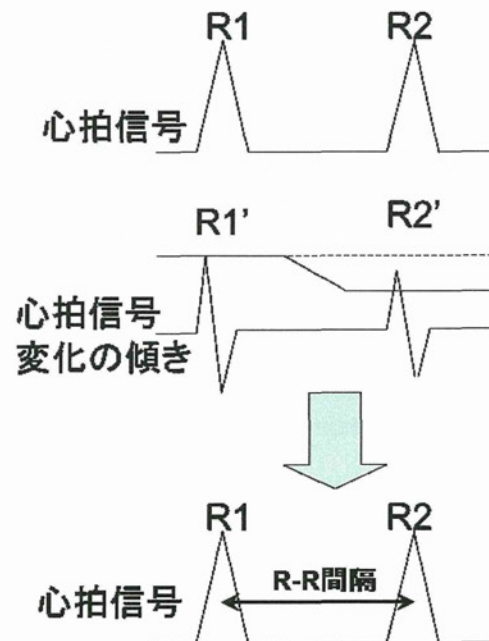


図 18 心拍の検出閾値を可変にした場合

傾き 1/2 を下限として選定したのはファーフィールド信号のレベルも小さくなるし、生体の特性から傾きも小さくなる傾向があるため、ファーフィールド信号は検出しないようにするため、設定した。

図 19 に実際に処理を行った場合の診断マーカの様子を示す。

開発中の ICD 装置による診断マーカを従来判定として記載している。高速診断マーカは東北大アルゴリズムとして、記載している。

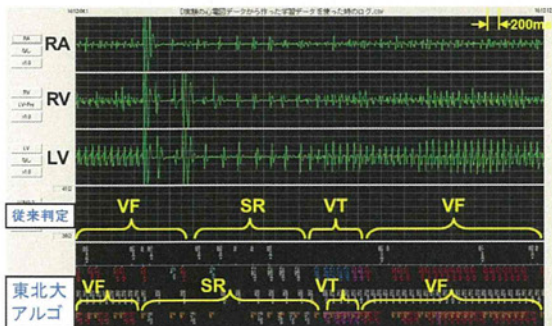


図 19 ICD 処理と高速診断処理の比較

C-4. ICD 本体研究開発結果

C-4. 1. システム構成

ICD 本体はアナログ部、デジタルシーケンサ部、ペーシング電圧発生部、除細動用高電圧発生部そして、デジタルシーケンサからの信号を元に不整脈の治療診断を行う CPU 部の 5 種類のブロックにて構成される。

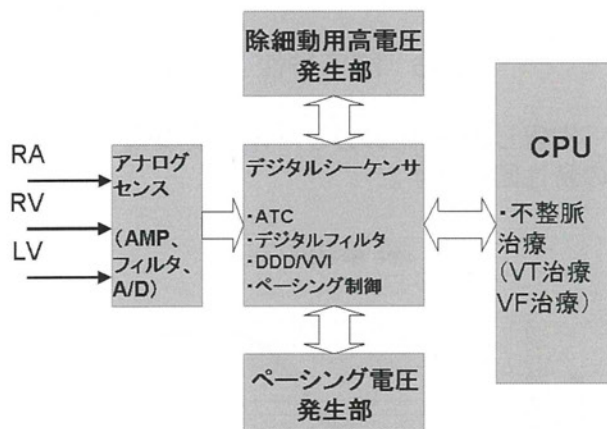


図 20 ICD 本体のシステム構成

H19 年度は図 21 に示すような構成であった。

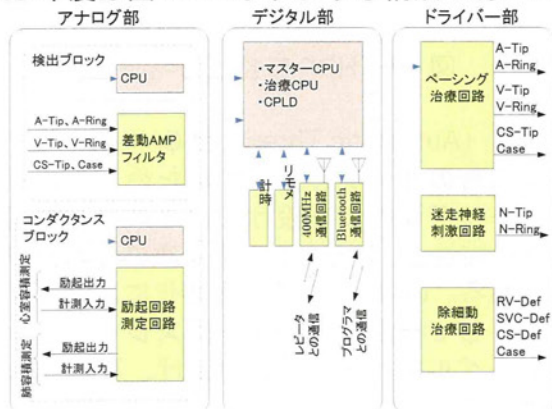


図 21 H19 年度 ICD 本体のシステム構成

しかし、H19 年度までは様々な仕様変更や機能検証への対応のため、アナログ部に CPU を内蔵して対応したが、低消費電力化を推進めるため、常時起動しているアナログ部の構成をできる限り簡略化し、デジタルシーケンサ部での時分割処理により、低消費電力化が可能となる。

以下、ブロック毎に機能を説明する。

C-4. 2. アナログセンス部

アナログセンス部は、心臓の自発の右心房波 (As 波)、右心室波 (Vs 波)、左心室波 (Cs 波) を正確に検出する為に、差動信号増幅を行う。

主な仕様は表 6 の通りである。

表 6 アナログ部の仕様

ブロック	仕様
DC カットフィルタ	0.1Hz/1Hz 切替可 タ
感度調整	R 波ピーク値 20~1 mV
LPF (ローパスフィルタ)	カットオフ: 100Hz 固定

ADC の変換特性は図 22 に示す。

R 波のピーク値は 20mV~1 mV を想定して、差動増幅器のゲインを調整しているが、心拍信号がプラス側もしくはマイナス側になってもよいように ADC の最大値の 1/2 が仮想的 "0" 値になるようにして、AD 変換を実施する。(このオフセットはデジタルシーケンサ部で除去する。)

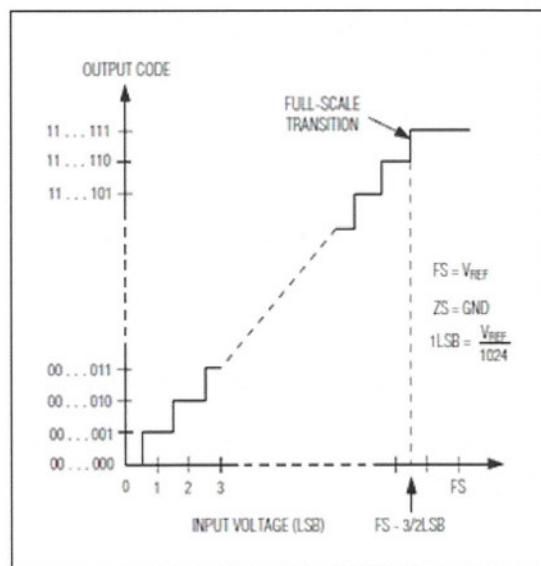


図 22 ADC 変換特性

C-4.3 デジタルシーケンサ

デジタルシーケンサ部はアナログセンス部でデジタル信号に変換された各心拍信号を処理する部分である。構成を図 23 に示す。

アナログセンス部の A/D コンバータを制御する機能 (ADC I/F 部) を有し、ADC からのシリアルデータをデジタル処理しやすいバイト単位の信号に変換して、処理を行っていく。

まず、アナログセンス部のアナログ回路上的オフセットを調整する。次にデジタルフィルタにより、HPF (ハイパスフィルタ) をかける。

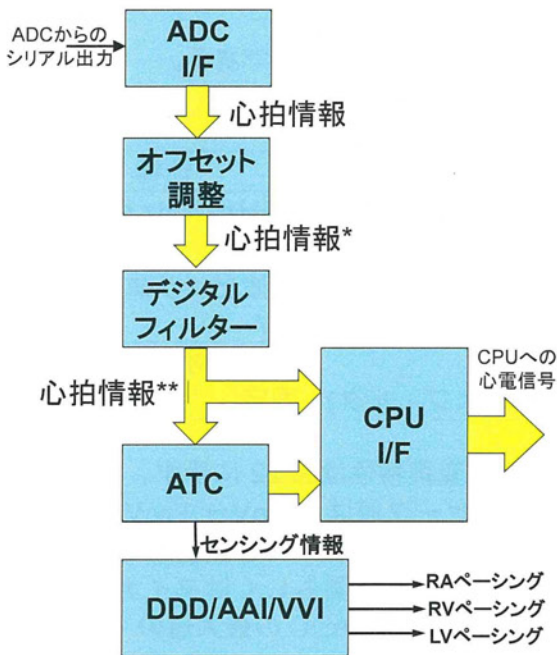


図 23 デジタルシーケンサ部の構成

オフセット調整

オフセット調整部の構成を示す。

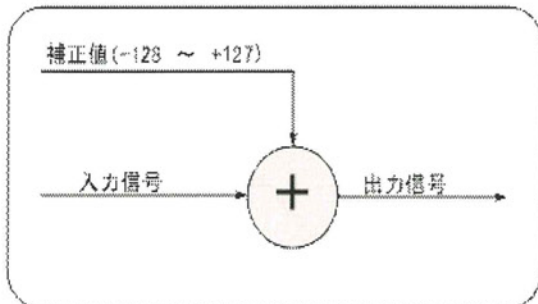


図 24 オフセット調整の構成

補正値は-128~127の間で変更して、調整することができる。

デジタルフィルタ

HPF(High Pass Filter)を IIR 2 次にて実現したデジタルフィルタ。フィルタブロック図を図 25 に示す。

HPF 周波数 : スルー、2 Hz、5 Hz、10 Hz、20Hz

サンプリング周波数 : 256Hz

3 ch 処理方法 : 演算器を時分割でシェアし 3ch 分の処理を 1 つの回路で処理している。

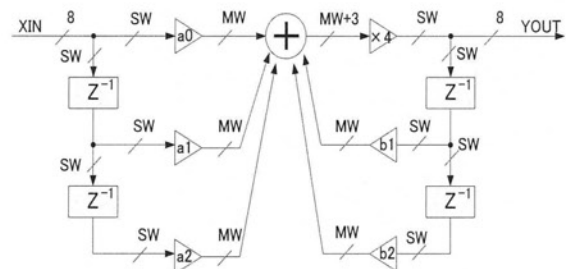


図 25 IIR デジタルフィルタ構成

実現した HPF のカットオフ周波数 $f_c=2\text{Hz}$ の特性図を示す。

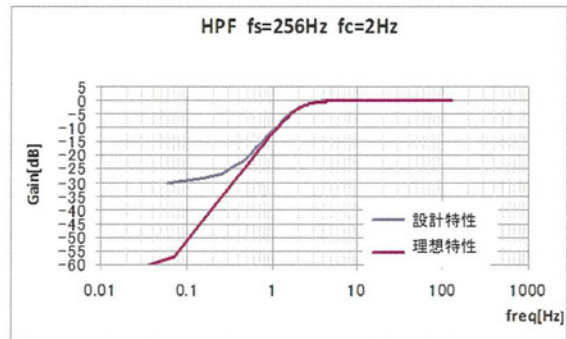


図 26 HPF 特性 $f_c=2\text{Hz}$

実現した HPF のカットオフ周波数 $f_c=10\text{Hz}$ の特性図を示す。

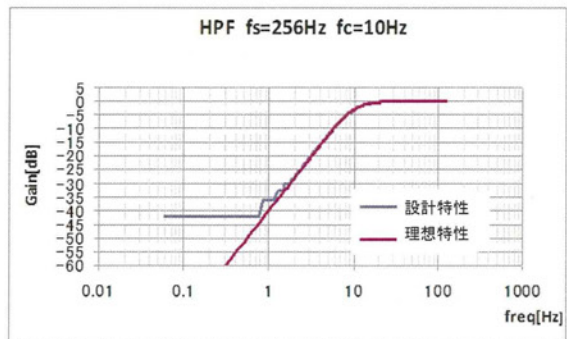


図 27 HPF 特性 $f_c=10\text{Hz}$

ATC (Automatic Threshold Control)

心電信号のピークを検出するため、スレッシユホールドレベルを設けているが、心拍信号はその特性上、1 拍検出すると次の心拍まで時間がある。QRS の心拍信号変化により再度、心拍として検出しないようにスレッシユホールドレベルをピーク値まで上げ、再検出しないようにしている。

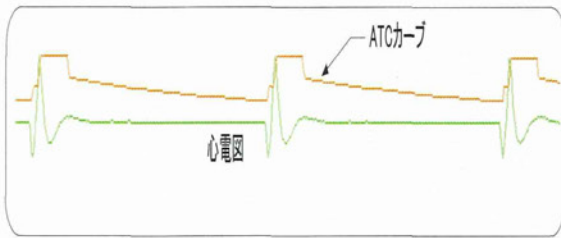


図 28 スレッシュホールドレベル変化

しかし、頻拍時の心拍レート以上になると細動状態として、検出しなければいけないので、ある時定数を持って、レベル変更し細動状態を検出しなければいけない。

ATC のスレッシュホールドレベルはメモリーに保存されるようにしているため、患者の状態等により変更することが可能である。

C-4. 4. ペーシング回路

ペーシング回路は、右心房、右心室、左心室へのペーシング治療、及び迷走神経刺激を行なう回路である。回路構成を図 29 に示す。

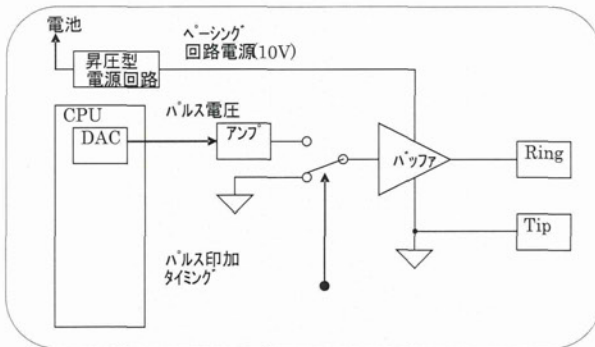


図 29 ペーシング回路構成

C-4. 5. 高電圧発生回路構成

バッテリーの電圧 (3.3V) をトランスで昇圧し、800V の電圧を発生させる。高電圧発生回路を図 30 に示す。

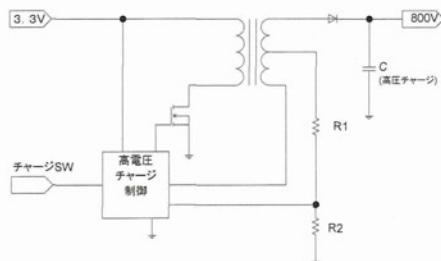


図 30 高電圧発生回路

RV-Def-Case 間 75Ω にて放電した時の電流波形を図 31 に示す。

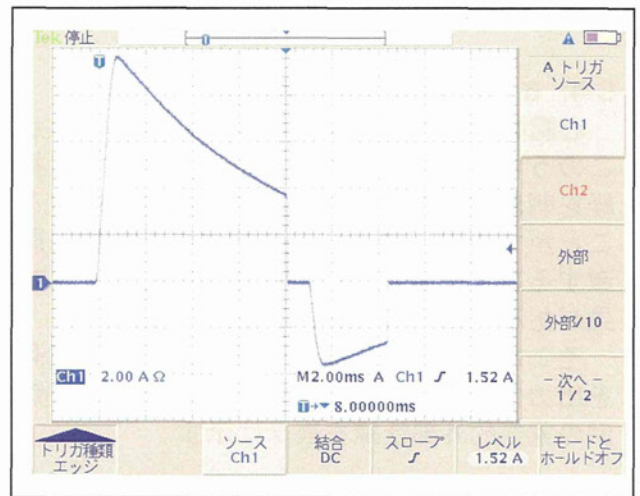


図 31 生体への放電電流波形

C-4. 6. 動作説明

ICD に搭載した各種機能の内、主な動作を説明する。

C-4. 6. 1. DDD ペースメーカ機能

検出部にて取得した心電図情報を基に、心房と心室の拍動が 1 対 1 になるように診断を行い、ペーシングが必要な場合には、ペーシング回路よりペーシングパルスを出力し、治療を実施する。

① 心拍 (心房波) レートが遅い場合

設定値よりレートが低いと心房ペーシングを行う。自発心房波が設定値より早く検出されれば、心房ペーシングを抑制する。

② 心室への伝導遅延がある場合

心房から心室への伝導遅延が設定値より遅い場合、心室ペーシングを行う。設定値より早く自発の心室波があれば、心室ペーシングを抑制する。

C-4. 6. 2. CRT-D (心室再同期療法)

左右の心室の収縮がずれている場合に両心室が同期するように両心室ペーシングを行う。右室→左室ペーシングの設定では、右室センシングを行う。左室→右室ペーシングでは、左室センシングにて動作する。

C-4. 6. 3. 頻拍/細動治療

頻拍・細動状態では、あらかじめプログラマより設定されたシナリオ (プログラム) に沿って治療 (ATP 出力、ショック放電等) を行う。

頻拍細動のゾーンは、VT1、VT、VF の 3 種類ある。VT1、VT、VF のゾーンに入った場合は、そのゾーン判定結果に応じて、予めシナリオ (プログラム) されていた頻拍/細動治療

を実施する。

C-4. 6. 4. 迷走神経刺激機能

心臓の活動は自立神経系の支配を受けるが、このうち、心臓の副交感神経系である迷走神経を刺激することにより、心拍数を抑制することができる。また、迷走神経を電氣的に刺激することにより、心拍数を安定化させる効果があることも知られている。

そこで、心拍数に応じて電氣的パルス信号を出力できるようになっている。迷走神経刺激の電氣的外部仕様を表7に示す。

表7 迷走神経刺激の電氣的外部仕様

項目	仕様
パルス電圧	1~10[V]
パルス幅	0.25[ms],0.5[ms],0.75[ms], 1.0[ms]
刺激時間	5~15[秒/分] or 連続
刺激頻度	1~10[Hz]

心拍検出情報を基には迷走神経刺激のOn/Offを判断し、迷走神経刺激を実施する。尚、迷走神経刺激実施時もペースメーカ機能は動作させている。

C-4. 7. 回路実装のまとめ

C-4. 7. 1 平成19年度以前の結果

H19年度以前の検討結果としての概観と基板構成を図32、図33に示す。

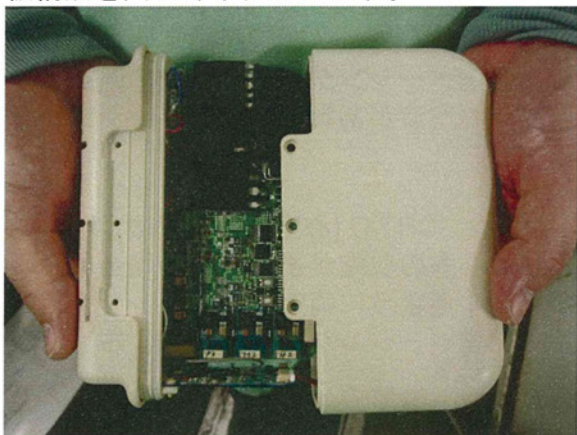


図32 H19年度以前の概観

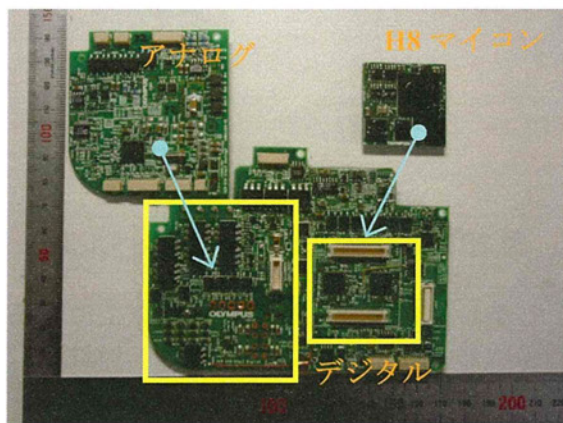


図33 H19年度以前の基板構成

C-4. 7. 2 平成20年度の概観

H20年度に開発した270ccサイズのICD装置の概観を示す。

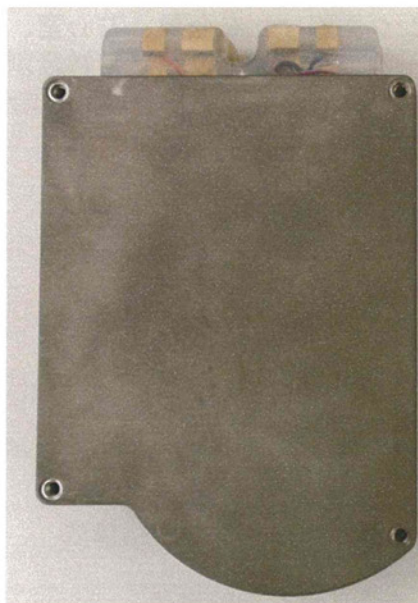


図34 H20年度270ccサイズ概観

H20年度は小型化を進めるため、高電圧回路に使用しているIGBTを基板上にベアチップ実装して小型化を図った。

C-4. 7. 3 平成22年度の本体

H22年度は100ccサイズでの実現を目指し、デジタル回路のIC化を図り、小型化を実現した。

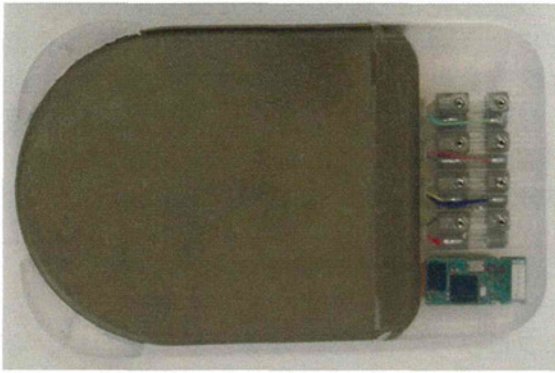


図 35 H22 年度 ICD 装置

H20 年度の 270cc モデルと H22 年度の 100cc モデルの基板外形写真を図 36 に示す。

270cc モデルにおける高電圧ハイブリット IC 化の様子、100cc モデルにおける心拍検出部の IC 化の様子が判る。

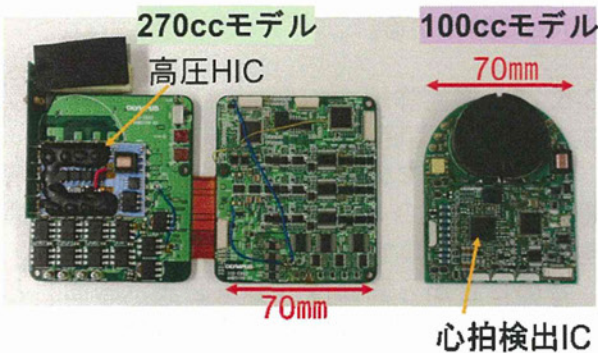


図 36 各モデルの基板概観

C-4. 7. 4. 平成 24 年度の本体

H24 年度は 最終目標である 50cc サイズを目指すため、心拍信号検出回路の IC 化、デジタルフィルタ、ATC 等のデジタルシーケンサ部の IC 化を実現し、図 37 のような概観で実現した。

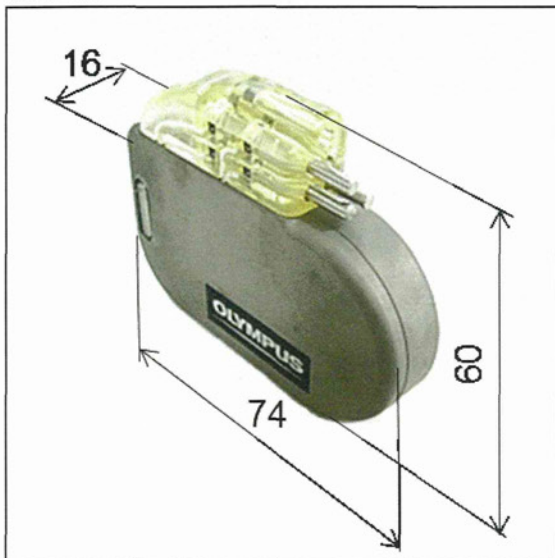


図 37 H24 年度 ICD 本体概観

本体基板の写真を図 38 に示す。

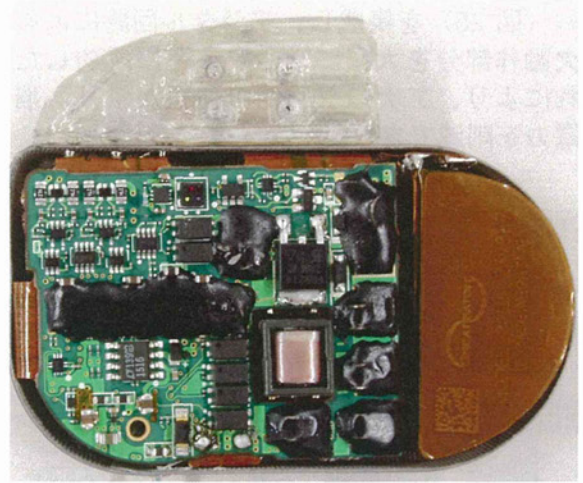


図 38 本体基板写真

H24 年度は MICS 通信を実現するため、本体リード装着部に図 39 のようなアンテナを装着した。

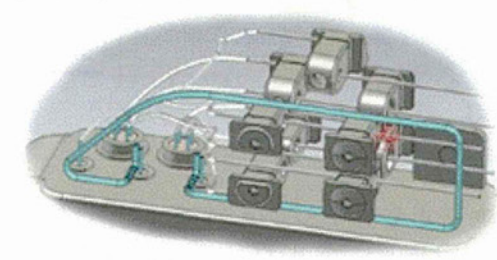


図 39 MICS 通信用アンテナ概観

※ MICS: Medical Implant Communications System :

体内に植え込まれた医療用無線装置と、その装置の制御を行う外部の医療用無線装置との間で電波を利用して生体信号及び装置の機能の始動、変更又は終始させることを目的とする信号等のデータ伝送を行うシステムに適される技術基準(周波数帯: 402MHz~405MHz、通信距離: 2m 程度)

C-4. 7. 5. 低消費電力化の経緯

270cc モデル、100cc モデル、50cc モデルと順次小型化、低消費電力化を行ってきた。各モデルでのアナログ部とデジタル部の振り分けの違いを図 40 に示す。

アナログ部は常時動作しているため、その消費電流がそのまま本体の消費電流となる。従って、この部分の低消費電力化が本体の電量消費に大きく左右される。一方、デジタル処理部はアナログ信号のサンプリング毎(4msec)に間欠的に動作し、処理終了後、休止することにより、低消費電力化を実現できる。また、このことを実現するためには内蔵されるマイコンの起動はサンプリング毎に数マイクロ秒で起動することが要求される。

50cc モデルでは FPGA 内でデジタルフィルター（図 25）を構成し、デジタル回路による間欠動作部分を大幅に増やすことに成功した。これにより、アナログ回路の負担が減り、消費電力を削減できた。

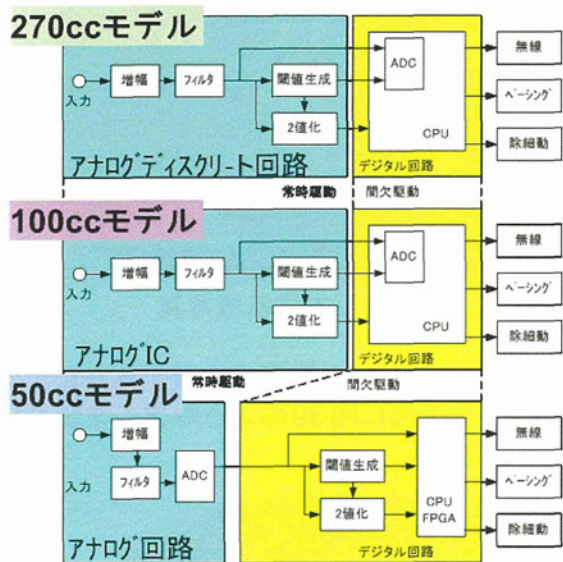


図 40 各モデルの振り分けの違い

270cc モデルではデジタル処理は CPU によるソフトで実現し、アルゴリズム検証を行った。

デジタル化のための AD コンバータは CPU 内蔵のものである。

100cc モデルではアナログディスクリート回路を IC 化し、低消費電力化を図った。IC 化により、小型化も実現した。

50cc モデルではアナログ回路の領域を削減し、ほぼ増幅用 AMP のみとし、LPF と AD コンバータですぐにデジタル化している。その後の処理はデジタル化し、デジタル処理で実現した。

これにより、アナログ回路の低消費電力化がさらに進んだ。

表 8 消費電流の経緯

	アナログ	デジタル	本体
H20 年度	500uA	100uA	600uA
H22 年度	55uA	65uA	120uA
H24 年度	15uA	40uA	55uA

表 8 に示すようにアナログ回路の IC 化により消費電流は 1/10 になった。また、構成を変更することにより、さらに 1/4 を実現した。

デジタル化についてはアルゴリズムの見直しを行い、処理時間の短縮を行い、低消費電力を実現した。さらにデジタル回路の間欠動作、ソフトウェアの簡素化により処理時間短縮が図られ、デジタル処理の消費電力は初期の半分以下（40uA）まで削減できた。

C-5. プログラム研究開発結果

C-5. 1. 機能概要

本プログラムは ICD 本体と通信を行い、心電図のリアルタイム表示、ICD 本体の診断および治療に関するパラメータの設定を行う。また、体表面の心電波形をリアルタイムに表示することができる。

C-5. 2. 動作環境

本プログラムは、Microsoft(R) Windows XP Professional がインストールされたノート PC 上で動作する。

C-5. 3. 機能詳細

C-5. 3. 1. 画面構成

本プログラムの機能は心電図・マーカ情報表示と ICD 本体のパラメータ情報設定機能の 2 つに分類することができる。

このことから画面は「心電図表示画面」と「パラメータ設定画面」の 2 つの構成となっている。

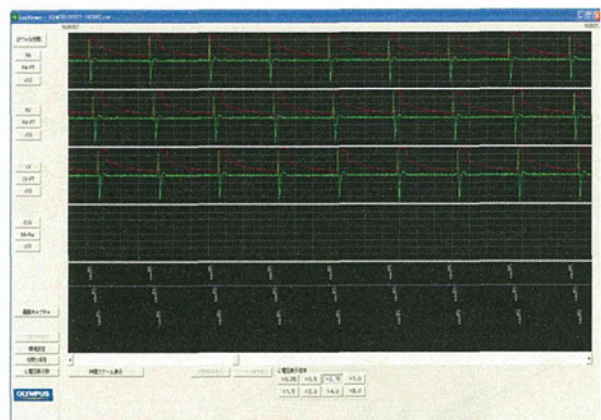


図 41 心電図表示 画面構成

外部モニターを用意することで、常時 2 画面表示が可能となる。パラメータ設定画面例を図 42 に示す。

また、プログラム装置全体の概観を図 43 に示す。

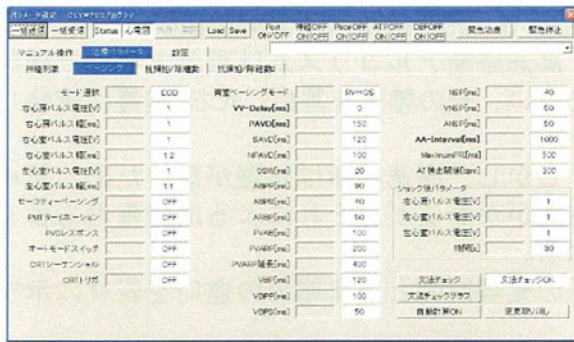


図 42 パラメータ設定画面

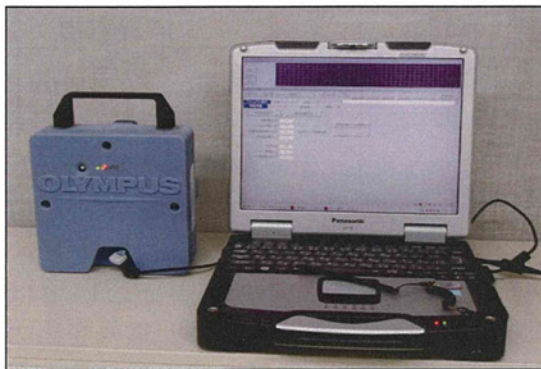


図 43 今回開発したプログラマ装置
(左の箱は MICS 用アンテナ)

C-6. 除細動実験

C-6.1. RV-Def 電極による除細動

RV-Def 電極と本体ケース間で除細動を行い、除細動治療ができることを確認した。

まず、ペーシングによる 50Hz のバースト刺激を行い、細動誘発をする。その後、本体の診断機能により、VT/VF 診断を実施し、VF 検出後、高圧チャージ、ショック放電が行われた。

植込んだ装置の X 線写真を示す。(図 45)

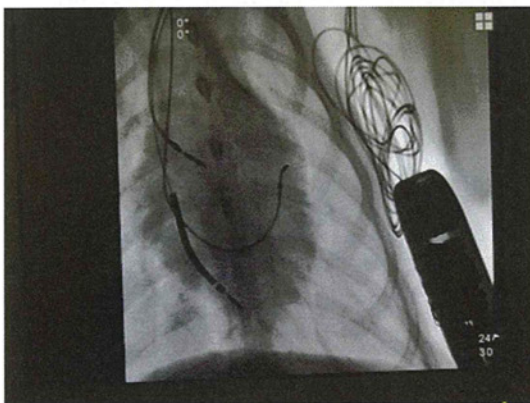


図 45 植込んだ装置の X 線写真

図 46 に誘発後、VT/VF 診断、除細動治療のステップを通しての様子を示す。



図 46 除細動時の心拍波形

除細動エネルギーは 15J~28J で設定した。

C-6.2. 心嚢膜電極による除細動

心嚢膜電極及び本体を植込み、月一回除細動閾値を測定した。その結果を図 47 に示す。

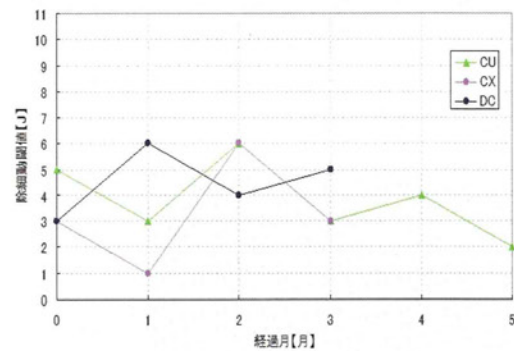


図 47 除細動実験の結果

N=3 で 3 か月間実施した結果、1J~6J の間の除細動エネルギーで治療することができ、閾値の上昇はなかった。

このことから、心嚢膜電極による除細動は有効に機能していると判断した。

C-7. 早期診断アルゴリズム検証

C-7. 1. 検証システムの構成

早期診断アルゴリズムの検証を行うため、本装置での診断と早期診断のための検証アルゴリズムを同時に処理し、それぞれの診断結果を表示させることで、診断結果の違いを定量的かつ視覚的にも判りやすく評価する。検証システムの構成を示す。(図 48)

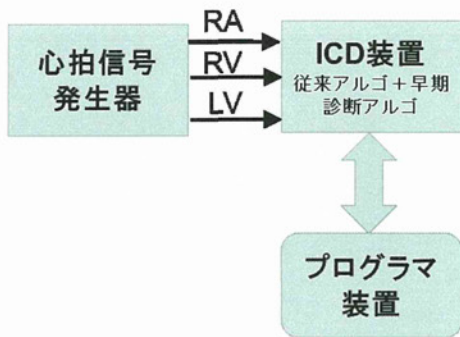


図 48 検証用システムの構成

C-7. 2. 処理結果表示系のシステム

ICD リードを、動物（犬）の心室内に植え込み、Ring, Tip 電極を使用して心内心電図データを収集した。

これらの心内心電図データを再度アナログ信号に変換して、ICD 装置に入力し、診断を行った。その結果を図 49 に示す。青い枠部分に今までのアルゴリズム処理による診断のマーカを表示し、最下段の紫色の枠が早期診断アルゴリズムにより、診断したマーカを表示できるようにした。

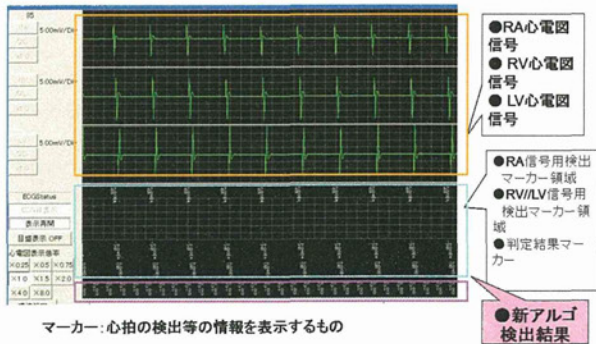


図 49 心電図信号、診断マーカ表示例

ICD による診断と早期診断を同時に行った場合の処理例を図 50 に示す。

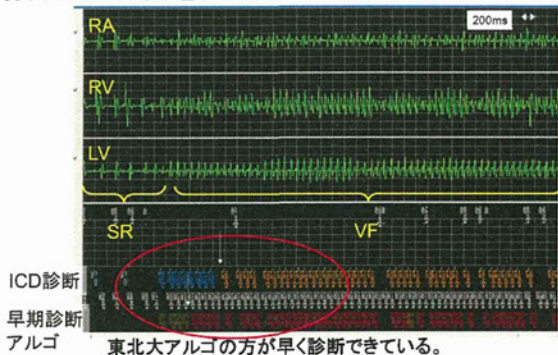


図 50 同時処理による診断比較例

今回実装した早期診断アルゴリズムによる処理では従来の ICD 診断より早く診断できていることが判る。

C-7. 3. 高速診断処理の実装検討

高速診断アルゴリズムは東北大学にて検討を行い、その結果を基に、ICD 装置に実装した。

しかし、高速診断は処理が重いため、処理時間がかかるが、それによる消費電力も多くなる。その処理時間と消費電力の違いを表 9 に示す。

表 9 処理時間、消費電流

	処理時間	CPU 消費電力
従来アルゴリズム	6.4ms	22uA
高速診断アルゴリズム	366.4ms	1120uA

C-7. 4. 処理時間の計測

CPU による処理時間の計測については CPU の I/O ポートに処理期間中、信号を出力して計測を行った。その際、他の割り込み処理等も同時に発生するため、バラツキはあるが、処理時間を計測することができる。(図 51)

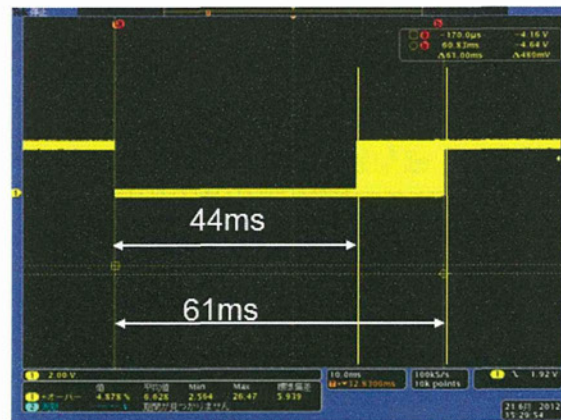


図 51 処理時間中の I/O ポートの信号

D. 考察

D.1. 高速診断アルゴリズムの実装

本高速診断アルゴリズムは 1 秒程度のウィンドウを設けて、その中の信号に対して診断を行う。また、処理も重いため、消費電流も従来より、多く必要となる。

ICD 装置としては小型、低消費電力、徐脈時にも診断が必要など、装置としての特性を配慮する必要がある。

当初、高速診断アルゴリズム単独での診断を検討していたが、処理の特性上、演算等による処理の負担が重いため、リアルタイム処理は可能であるが、処理が重くなることに伴う処理時間の長期化により、消費電力が増え

てしまう。

また、ウィンドウを設定しての処理であるため、心拍が遅くなる徐脈系の診断には不向きであることも判る。

そこで、従来アルゴリズムによる診断と高速診断アルゴリズムの併用により、高速診断アルゴリズムは従来のアルゴリズムが頻拍であることを検出した際、その診断の精度を向上させるため、高速診断アルゴリズムを起動して、ICD 装置による診断の信頼性向上を図ることを考えた。

1) 頻拍における診断

1秒間に2波以上の心拍(132bpm以上、頻拍)がある場合において、高速診断アルゴリズムの診断を開始する。それ以外の心拍(徐脈、SR)では従来の診断のみを行い、消費電力を抑える。

頻拍、細動時は抗頻拍ペーシングや迷走神経刺激による頻拍レート低減、除細動などの治療に入るため、消費電力を上げて、誤診断しないようにする必要がある。

2) ウィンドウ境界の問題

1秒間のウィンドウを設けて、診断を行うため、心拍信号がその境界にある場合がある。その対応として、従来のアルゴリズムと同様R波に同期して、処理を実施し、検出したR波から過去1秒間のウィンドウ内で診断を行うようにした。その際、境界にかかるR波は不応期を配慮することで、R波を2重に検知せずに診断できる。(図15、図16参照)

図52に同じ心拍波形で繰り返し診断を行った場合のマーカの様子を示す。このように同じ心拍波形で同様の診断ができており、安定した検出ができていていることを示している。

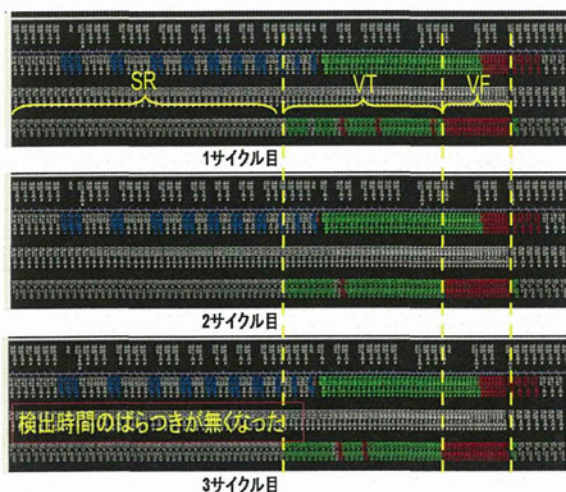


図52 同じ心拍信号で3回繰り返し診断

3) ファーフィールド信号の検出

心内電極の留置位置にもよるが、図54に示すように、RVもしくはLVからの心拍信号の回り込み信号(ファーフィールド信号)がRA電極に検出される。このファーフィールド信号は偽信号であるため、診断から除去していく必要がある。

RA信号の内、心房の自発信号かファーフィールド信号かを判断する必要があるが、現状は自発信号から不応期を設定して、この期間の信号を無視することで削除しているが、不応期を超える期間のファーフィールド信号は心房信号として検出し、新たな自発信号としてカウントするため、誤診断を起こしてしまう。

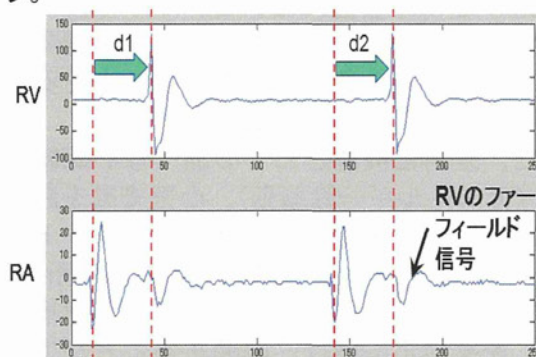


図53 RA電極に検出される信号例

そこで、早期診断アルゴリズムではRA信号とRV信号の相関をとることにより、ファーフィールド信号を検出できると考えられる。

また、図53に示すようにRAとRVマーカ-の時間差d1、d2の差分を取ることにより、RAからRVへ伝導遅延のばらつきを測定することができ、新たな心臓の状態を診断する指標になる可能性があると考えている。

図54にRVからRAへのファーフィールド信号の例を示す。2段脈、3段脈というときにRAにファーフィールド信号が検出され、これをRAの自発信号と検出すると誤診断になってしまう。そこで、上記のようにRAとRVの相関を検討することにより、自発かどうかを識別することは有効である。

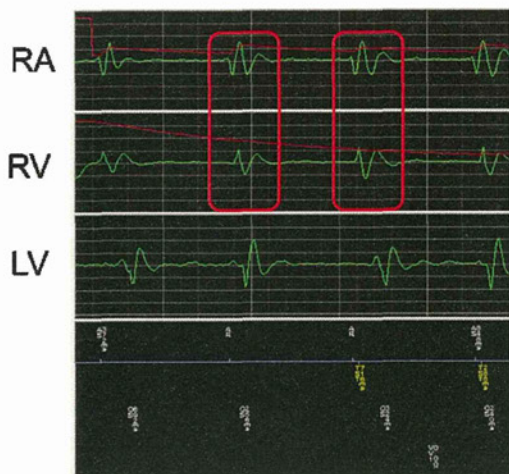


図 54 ファーフィールド信号の例

E. 結論

開発した ICD 装置において、H19 年度に開発した機能と同様の機能を小型、低消費電力化して、植込みの負担の少ない大きさで実現することができた。(表 10)

また、差別化機能としての痛くない除細動機能(低エネルギー除細動)、心室細動を起こさせない機能(迷走神経刺激によるレート低下)、早期診断機能(意識消失する前に診断)、遠隔モニター機能(MICS 通信により、状態を確認)を実用化に向け、開発することができた。

表 10 ICD 機能

項目	機能
検出関係	心房、及び両心室信号検出
徐脈治療関係	DDD 及び CRT 機能
頻拍治療関係	抗頻拍ペーシング治療
除細動関係	低エネルギー除細動機能 除細動シミュレーション
神経刺激関係	頻拍時のレート低下機能 除細動後の心拍安定化機能
レピータ通信	医療用 400MHz (MICS) 通信により、容態の定期通信 治療実施時の緊急通信 治療実施後の経過観察通信
プログラマ関係	体外心電波形の取り込みと心内波形との同時表示 パラメータ設定チェック機能

動物実験により、上記、追加機能の動作確

認と効果の検証を行い、下記、有効性を確認した。

- 1) 心臓シミュレーションにより低エネルギー除細動の可能性が示され、実験により、従来の 1/10 程度のエネルギーで除細動することが可能であることを確認した。
- 2) 医療用 400MHz 帯 MICS 通信機能を実現し、データ通信が可能であることを確認した。
- 3) 500cc サイズでスタートした試作機を、50cc サイズまで小型化し、消費電流としても既存の ICD と同程度まで実現可能であることが判った。
- 4) 早期診断アルゴリズムの開発を行い、その可能性を確認できた。

今後は、下記を目標に研究開発を進めて行く。

- (1)各研究機関で開発された差別化技術を使って、新しい医療機器の実現。
- (2)医療用無線通信機能の低消費電力化の実現
- (3)早期診断アルゴリズムを AF 検出に利用し、診断の精度の向上の実現

心臓シミュレーション、頻拍検出早期診断アルゴリズムの開発並びに動物実験を行うにあたり、九州大学、国立循環器病センター研究所東京大学、東北大学様に多大なるご助言、ご協力をいただきました。関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

なし

G-2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 国立循環器病センター研究所 上村和紀、稲垣正司、杉町勝、オリンパス株式会社 清水一夫、小林正敏：固形組織由来インピーダンス推定方法、心拍出量の算出方法、心拍出量モニター装置および心拍出量モニターシステム(日本)平成 17 年 12 月 11 日、特願 2006-333691
2. 国立循環器病センター研究所 上村和紀、稲垣正司、杉町勝、オリンパス株式会社 清水一夫、小林正敏：固形組織由来インピーダンス推定方法、心拍出量の算出方法、肺動脈楔入圧の算出方法、心拍出量モニター装置、心拍出量モニターシステム、肺動脈楔入圧モニター装置および肺動脈楔入圧モニターシ

テム(日本)平成19年12月11日、特願2007-320202

3. 東北大学 木下広幸、吉澤誠、オリンパス株式会社
石橋純一、清水一夫：不整脈信号検出装置及び除細動装置(日本)平成24年7月6日登録、特許第5028579号
4. 東北大学 山本佳奈子、吉澤誠、オリンパス株式会社
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19年11月30日、特願2007-310399

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

1. 戸高浩司、砂川賢二：圧負荷を治す 重症心不全の予防と治療 中外医学社 東京 322-327, 2009
2. 戸高浩司、砂川賢二：心臓の負荷と仕事 診療に活かす心機能評価 羊土社 東京 53-59, 2010
3. 戸高浩司、砂川賢二：肥大型心筋症、Ca拮抗薬 循環器治療薬ハンドブック 中外医学社 東京 536-541, 2010
4. Makoto Abe, Telma Keiko Sugai, Makoto Yoshizawa, Kazuo Shimizu, Moe Goto, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Kenji Sunagawa. Detection of Life-Threatening Arrhythmias Using Multiple regression Model. In Nano-Biomedical Engineering 2012. Imperial College Press, London. 577-586, 2012.
5. 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 pp351-352, 2012
6. 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 pp517-520, 2012
7. 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 pp 126-128, 2012
8. 杉浦清了, 鷺尾巧, 岡田純一, 高橋彰仁, 久田俊明, 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：第4章生体システム制御の数理科学 3. 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 永井良三, 入来篤史(編) 実験医学 増刊 臓器円環による生体恒常性のダイナミクス 羊土社 東京 pp 180-185, 2013

雑誌

1. Kimura S, Egashira K, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Kawashima Y, Tominaga R, Sunagawa K. Local delivery of imatinib mesylate (STI571)-incorporated nanoparticle ex vivo suppresses vein graft neointima formation. *Circulation*. 118: S65-S67, 2008.
2. Ito K, Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y, Sunagawa K. Activation of Rho-kinase in the brainstem enhances sympathetic drive in mice with heart failure. *Auton Neurosci*. 142: 77-81, 2008.
3. Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Akiyama T, Kamiya A, Mizuno M, Takaki H, Sunagawa K, Sugimachi M. Contrasting effects of presynaptic alpha2-adrenergic autoinhibition and pharmacologic augmentation of presynaptic inhibition on sympathetic heart rate control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 295: H1855-1866, 2008.
4. Hayashi Y, Yoshida M, Yamato M, Ide T, Wu Z, Ochi-Shindou M, Kanki T, Kang D, Sunagawa K, Tsutsui H, Nakanishi H. Reverse of age-dependent memory impairment and mitochondrial DNA damage in microglia by an overexpression of human mitochondrial transcription factor a in mice. *J Neurosci*. 28: 8624-8634, 2008.
5. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 295: H1081-H1089, 2008.
6. Nishi J, Minamino T, Miyauchi H, Nojima A, Tateno K, Okada S, Orimo M, Moriya J, Fong GH, Sunagawa K, Shibuya M, Komuro I. Vascular endothelial growth factor receptor-1 regulates postnatal angiogenesis through inhibition of the excessive activation of Akt. *Circ Res*. 103: 261-268, 2008.
7. Imayama I, Ichiki T, Patton D, Inanaga K, Miyazaki R, Ohtsubo H, Tian Q, Yano K, Sunagawa K. Liver X receptor activator downregulates angiotensin II type 1 receptor expression through dephosphorylation of Sp1. *Hypertension*. 51: 1631-1636, 2008.
8. Hirooka Y, Kimura Y, Sagara Y, Ito K, Sunagawa K. Effects of valsartan or amlodipine on endothelial function and oxidative stress after one year follow-up in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 30: 267-276, 2008.
9. Takemoto M, Nishizaka M, Matsukawa R, Kaji Y, Chishaki A, Sunagawa K. CARTO images after heart transplantation. *Intern Med*. 47: 813-814, 2008.
10. Miyazaki R, Ichiki T, Hashimoto T, Inanaga K, Imayama I, Sadoshima J, Sunagawa K. SIRT1, a longevity gene, downregulates angiotensin II type 1 receptor expression in vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 28: 1263-1269, 2008.
11. Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, Andou M, Shiba T, Utsumi H, Sunagawa K. Effect of anaesthesia-induced

- alterations in haemodynamics on in vivo kinetics of nitroxyl probes in electron spin resonance spectroscopy. *Free Radic Res.* 42: 305-311, 2008.
12. Kishi T, Hirooka Y, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Atorvastatin reduces oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 31: 3-11, 2008.
 13. Ohtsubo H, Ichiki T, Imayama I, Ono H, Fukuyama K, Hashiguchi Y, Sadoshima J, Sunagawa K. Involvement of Mst1 in tumor necrosis factor-alpha-induced apoptosis of endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 367: 474-478, 2008.
 14. Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, Kudou W, Andou M, Hirooka Y, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Modulation of the myocardial redox state by vagal nerve stimulation after experimental myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 77: 713-721, 2008.
 15. Nakano K, Egashira K, Ohtani K, Gang Z, Iwata E, Miyagawa M, Sunagawa K. Azelnidipine has anti-atherosclerotic effects independent of its blood pressure-lowering actions in monkeys and mice. *Atherosclerosis.* 196: 172-179, 2008.
 16. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M. Upright tilt resets dynamic transfer function of baroreflex neural arc to minimize the pressure disturbance in total baroreflex control. *J Physiol Sci.* 58: 189-198, 2008.
 17. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Shimizu S, Mizuno M, Li M, Sugimachi M. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial myoglobin release. *Life Sci.* 83: 490-495, 2008.
 18. Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Sugimachi M. Accentuated Antagonism in Vagal Heart Rate Control Mediated through Muscarinic Potassium Channels. *J Physiol Sci.* 58: 381-388, 2008.
 19. Sugimachi M, Kawada T, Yamamoto H, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K. Modification of autonomic balance by electrical acupuncture does not affect baroreflex dynamic characteristics. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 1: 1981-1984, 2008.
 20. Yamamoto H, Kawada T, Kamiya A, Kita T, Sugimachi M. Electroacupuncture changes the relationship between cardiac and renal sympathetic nerve activities in anesthetized cats. *Auton Neurosci.* 144: 43-39, 2008.
 21. 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): 2855-2881, 2008.
 22. Hirabayashi S, Inagaki M, Hisada T. Effects of wall stress on the dynamics of ventricular fibrillation: A simulation study using a dynamic mechanoelectric model of ventricular tissue. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 19(7): 730-739, 2008.
 23. 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 Eng.* 78(4): 483-504, 2008.
 24. 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): 1528-1535, 2008.
 25. Filho ES, Saijo Y, Tanaka A, Yambe T, Yoshizawa M. Fractal dimension of 40 MHz intravascular ultrasound radio frequency signals. *Ultrasonics.* 48: 35-39, 2008.
 26. Sugita N, Yoshizawa M, Tanaka A, Abe K, Chiba S, Yambe T, Nitta S. Quantitative evaluation of effects of visually-induced motion sickness based on causal coherence functions between blood pressure and heart rate. *Displays.* 29: 167-175, 2008.
 27. 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): 1389-1397, 2008.
 28. 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): 191-200, 2008.
 29. 吉澤誠、杉田典大、阿部誠、田中明、山家智之、仁田新一 脳波。筋電図の臨床多変数制御装置としての循環中枢一心拍数調節と血管抵抗調節の役割分担— 50: 347-353, 2008.
 30. Kimura Y, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Sagara Y, Sunagawa K. Role of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla in blood pressure regulation in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 31: 281-286, 2009.
 31. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Cilnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex sensitivity in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 31: 241-249, 2009.

32. Kimura S, Egashira K, Chen L, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Morishita R, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Nanoparticle-mediated delivery of nuclear factor kappaB decoy into lungs ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Hypertension*. 53: 877-883, 2009.
33. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Acquisition of brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathoexcitation and cardiac dysfunction in mice with pressure overload. *Circ Res*. 104: 1004-1011, 2009.
34. Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M. Servo-controlled hind-limb electrical stimulation for short-term arterial pressure control. *Circ J*. 73: 851-859, 2009.
35. Tian Q, Miyazaki R, Ichiki T, Imayama I, Inanaga K, Ohtsubo H, Yano K, Takeda K, Sunagawa K. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-6 expression by telmisartan through cross-talk of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma with nuclear factor kappaB and CCAAT/enhancer-binding protein-beta. *Hypertension*. 53: 798-804, 2009.
36. Hiasa K, Takemoto M, Matsukawa R, Matoba T, Kuga T, Sunagawa K. Chest pain without significant coronary stenosis after implantation of sirolimus-eluting stents. *Intern Med*. 48: 213-217, 2009.
37. Koga J, Matoba T, Egashira K, Kubo M, Miyagawa M, Iwata E, Sueishi K, Shibuya M, Sunagawa K. Soluble Flt-1 gene transfer ameliorates neointima formation after wire injury in flt-1 tyrosine kinase-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29: 458-464, 2009.
38. Higo T, Takemoto M, Ogawa K, Inoue S, Eshima K, Tada H, Sunagawa K. Intracardiac echocardiography-guided cardiac tumor biopsy. *Circ J*. 73: 381-383, 2009.
39. Inoue T, Ide T, Yamato M, Yoshida M, Tsutsumi T, Andou M, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Time-dependent changes of myocardial and systemic oxidative stress are dissociated after myocardial infarction. *Free Radic Res*. 43: 37-46, 2009.
40. Uemura K, Sunagawa K, Sugimachi M. Computationally managed bradycardia improved cardiac energetics while restoring normal hemodynamics in heart failure. *Ann Biomed Eng*. 37: 82-93, 2009.
41. Kashihara K, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Wavelet-based system identification of short-term dynamic characteristics of arterial baroreflex. *Ann Biomed Eng*. 37: 112-128, 2009.
42. Okada J, Hisada T. Study on Compressibility Control of Hyperelastic Material for Homogenization Method Using Mixed Finite Element Analysis *JCST* 3(1): 89-100, 2009.
43. Okada J, Washio T, Hisada T. Nonlinear Homogenization Algorithms with Low Computational Cost. *JCST* 3(1): 101-114, 2009.
44. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Atorvastatin improves the impaired baroreflex sensitivity via anti-oxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of SHRSP. *Clin Exp Hypertens*. 31: 698-704, 2009.
45. Sunagawa K. Bionic autonomic neuromodulation revolutionizes cardiology in the 21st century. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009: 2043-2045, 2009.
46. Takeda K, Ichiki T, Narabayashi E, Inanaga K, Miyazaki R, Hashimoto T, Matsuura H, Ikeda J, Miyata T, Sunagawa K. Inhibition of prolyl hydroxylase domain-containing protein suppressed lipopolysaccharide-induced TNF-alpha expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29: 2132-2137, 2009.
47. Kishi T, Yamada A, Okamatsu S, Sunagawa K. Atorvastatin might improve ventricular electrostability and decelerate the deterioration of renal function in patients with heart failure and diabetes mellitus. *J Cardiol*. 53: 341-348, 2009.
48. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Cilnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex sensitivity in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 31: 241-249, 2009.
49. Kubo M, Egashira K, Inoue T, Koga J, Oda S, Chen L, Nakano K, Matoba T, Kawashima Y, Hara K, Tsujimoto H, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Therapeutic neovascularization by nanotechnology-mediated cell-selective delivery of pitavastatin into the vascular endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29: 796-801, 2009.
50. Kimura S, Egashira K, Chen L, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Morishita R, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Nanoparticle-mediated delivery of nuclear factor kappaB decoy into lungs ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Hypertension*. 53: 877-883, 2009.
51. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Acquisition of brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathoexcitation and cardiac dysfunction in mice with pressure overload. *Circ Res*. 104: 1004-1011, 2009.
52. Tian Q, Miyazaki R, Ichiki T, Imayama I, Inanaga K, Ohtsubo H, Yano K, Takeda K, Sunagawa K. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-6 expression by telmisartan through cross-talk of peroxisome

proliferator-activated receptor-gamma with nuclear factor kappaB and CCAAT/enhancer-binding protein-beta. *Hypertension*. 53: 798-804, 2009.

53. Koga J, Matoba T, Egashira K, Kubo M, Miyagawa M, Iwata E, Sueishi K, Shibuya M, Sunagawa K. Soluble Flt-1 gene transfer ameliorates neointima formation after wire injury in flt-1 tyrosine kinase-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29: 458-464, 2009.
54. Inoue T, Ide T, Yamato M, Yoshida M, Tsutsumi T, Andou M, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Time-dependent changes of myocardial and systemic oxidative stress are dissociated after myocardial infarction. *Free Radic Res*. 43: 37-46, 2009.
55. Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic cardiology: exploration into a wealth of controllable body parts in the cardiovascular system. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2: 172-186, 2009.
56. Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Iwase S, Sugimachi M, Mano T. Slow head-up tilt causes lower activation of muscle sympathetic nerve activity: loading speed dependence of orthostatic sympathetic activation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 297: H53-H58, 2009.
57. Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Uemura K, Kamiya A, Sugimachi M. Angiotensin II disproportionately attenuates dynamic vagal and sympathetic heart rate controls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 296: H1666-H1674, 2009.
58. Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M. Servo-controlled hind-limb electrical stimulation for short-term arterial pressure control. *Circ J*. 73: 851-859, 2009.
59. Kawada T, Kamiya A, Li M, Shimizu S, Uemura K, Yamamoto H, Sugimachi M. High levels of circulating angiotensin II shift the open-loop baroreflex control of splanchnic sympathetic nerve activity, heart rate and arterial pressure in anesthetized rats. *J Physiol Sci*. 59: 447-455, 2009.
60. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Li M, Shirai M, Sugimachi M. Detection of endogenous acetylcholine release during brief ischemia in the rabbit ventricle: a possible trigger for ischemic preconditioning. *Life Sci*. 85(15-16): 597-601, 2009.
61. Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, Takahama H, Wakeno M, Ito S, Ogai A, Asakura M, Kim J, Minamino T, Takashima S, Sanada S, Sugimachi M, Komamura K, Mochizuki N, Kitakaze M. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation*. 119: 2568-2577, 2009.
62. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Yamazaki T, Kamiya A, Mizuno M, Sano S, Sugimachi M. In vivo direct monitoring of vagal acetylcholine release to the sinoatrial node. *Auton Neurosci*. 148: 44-49, 2009.
63. Sugai TK, Yoshizawa M, Abe M, Shimizu K, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K. Preliminary study on the detection of cardiac arrhythmias based on multiple simultaneous electrograms. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009: 2498-2501, 2009.
64. Sugimachi M, Kawada T. Coronary artery volume noninvasively measured with multislice computed tomography. Definition, accuracy and implication. *Circ J*. 73: 1395-1396, 2009.
65. Sugimachi M, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Feedback control of multiple hemodynamic variables with multiple cardiovascular drugs. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009: 2030-2032, 2009.
66. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Macroscopic two-pump two-vasculature cardiovascular model to support treatment of acute heart failure. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009: 2365-2368, 2009.
67. Kurita T, Ueda S, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Aihara N, Miyazaki S, Kamakura S. Destructive device removal - sparks and deletion of therapy history from an implantable cardioverter defibrillator. *Int Heart J*. 50: 823-827, 2009.
68. Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, Towbin JA, Ackerman MJ, January CT, Tester DJ, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Kaufman ES, Hofman N, Noda T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shah S, Amin V, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 54: 2052-2062, 2009.
69. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, Ogawa S, Okumura K, Tsuchihashi K, Sugi K, Makita N, Hagiwara N, Inoue H, Atarashi H, Aihara N, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Noda T, Satomi K, Okamura H, Tomoike H; Brugada Syndrome Investigators in Japan. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2: 495-503, 2009.
70. Yokokawa M, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W. Neurally Mediated Syncope as a Cause of Syncope in Patients with Brugada Electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 28: 186-192, 2009.