

II. 電極リードの開発

A. 研究目的

植込み型突然死防止装置には、ペースングリード、除細動リード、神経リードの3種類のリードが用いられる。本研究ではそれらリードの構造、材料、特許、現状における課題などを調査し、動物への植込みが可能な試作電極リードを製作することである。研究期間内における電極リードに関する計画は表4の通りで、平成17年以降までに試作器仕様設定を行う予定である。平成15年度は神経リード及び除細動リードの既存技術検討、特許調査を行った。

H15	H16	H17	H18	H19
既存技術検討、特許調査	基礎技術確立	試作評価	機能向上	試作機完、評価
神経リードの開発		システムの組立		
	ペースングリード開発 除細動リードの開発			

表4. 電極リードに関する開発計画

B. 研究方法

B-1. 電極リードの機能と要素技術

神経電極リード、ペースング電極リード、除細動電極リードそれぞれに必要な機能とそれに対応する要素技術について既存製品の仕様等を調査しまとめる。

B-2. 神経電極リードの関連特許

米国特許及び日本特許について、それぞれ特許庁データベースを利用して調査を行う。

B-3. 除細動電極リードの関連特許

1) 基本構成に関する技術・特許についてまとめる。

2) 米国及び日本の関連特許について、それぞれ特許庁データベースを利用して調査を

行う。

C. 研究成果

C-1. 3種類のリードの機能と要素技術

システムにおいて必要とされる3種類の電極リードの機能と要素技術を表5にまとめる。

機能	神経電極リード	ペースング電極リード	除細動電極リード
導線と耐久性	導線材料、リード被覆材料 耐久性構造		
電極の固定位置と固定方法及び構造	ヘリカルカフ	タインスクルー	コイル、弾性コイル パッチ電極、CS電極 心外膜電極、皮下電極
リード固定	固定用ヘリカル		静脈固定部材
生体適合性、抗炎症	表面修飾技術、ステロイド等薬剤徐放機構		

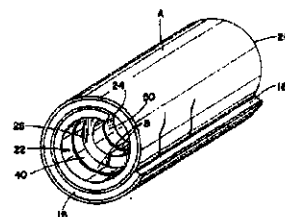
表5. 電極リードの機能と要素技術

C-2. 神経電極リード

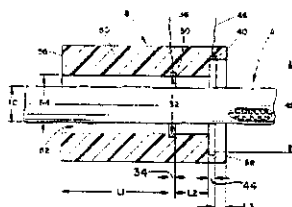
神経電極リードに関する主な特許の出願年と出願者及び概要は次の通りである。

(米国) 以下の検索式を使い米国特許庁データベースを利用し関連特許を抽出、2191件抽出されたうちの神経電極リードの構造に関する代表的な特許について出願順にまとめる。
ccl/607/\$ AND(electrod\$ OR cuff OR lead\$)AND(nerve OR vagus OR vagal OR "fat pad")

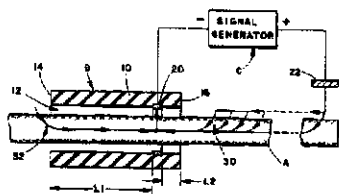
- 1984年 Case Western Reserve University (図): 自己湾曲性カフ型電極 (US4602624)



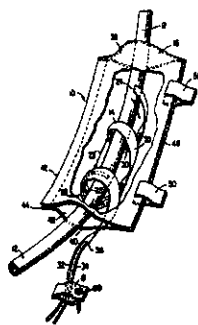
2. 1984 年 Case Western Reserve University (図): 絶縁シースに対して非対称に対置した双極電極リード (US4628942)



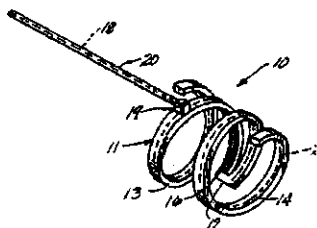
3. 1984 年 Case Western Reserve University (図): 絶縁シースに対して非対称に配置した単極電極リード (US4649936)



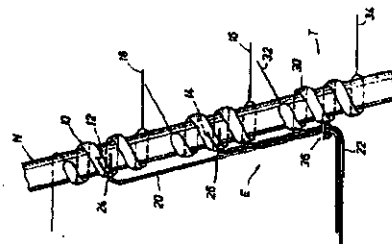
4. 1984 年 Biomed Concepts (図): ヘリカル電極の周囲を絶縁体で覆うシステム (US4590946)



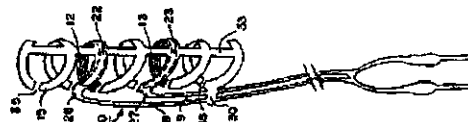
5. 1988 年 Huntington Medical Research Institute (図): 円周方向に 360°以上 720°以下の範囲にわたって互いに反対方向の螺旋を形成し、内面に神経刺激電極を保有する構造体 (US4920979)



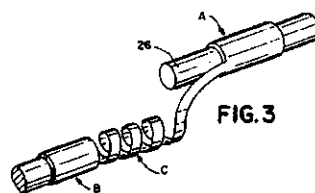
6. 1989 年 Cyberonics (図): リードにかかる応力を低減する固定部材 (図中右端のヘリカル構造の部材) (US4979511)



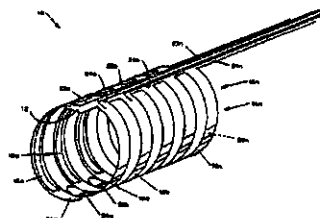
7. 1991 年 Cyberonics (図) 切り込みを有するヘリカルとそれを接続する形状を有する電極 (US5251634)



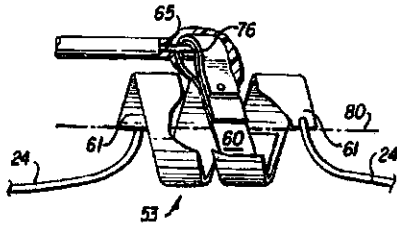
8. 1992 年 Case Western Reserve University (図): 薄膜カフス電極とその製造技術 (US5324322)



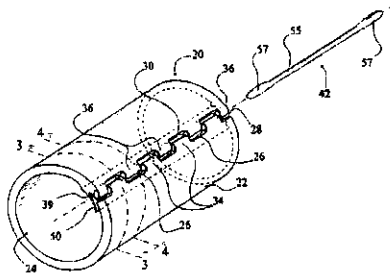
9. 1992 年 Medtronic (図): 神経に対し率て小さい曲の指とその指を接続する形状を有する電極 (US5282468)



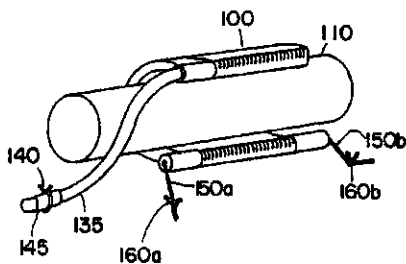
10. 1994年 Cyberonics (図) : U字型に曲げたりボン電極と導体の接合を有するヘリカル型電極リード (US5531778)



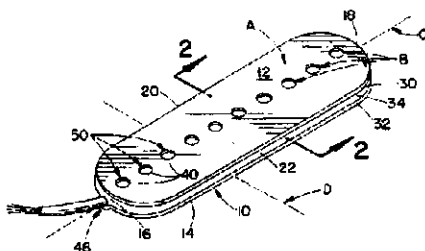
11. 1994年 Simon Fraser University (図) : 棒状のロック用部材を有するカフ型電極 (US5487756)



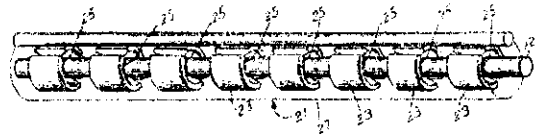
12. 1994年 Medtronic (図) : U字型カフ電極 (US5344438)



13. 1996年 Case Western Reserve University (図) : 自己湾曲性のヘリカルを平面に広げる層を持つ電極 (US5505201) とその使用方法 (US5964702)



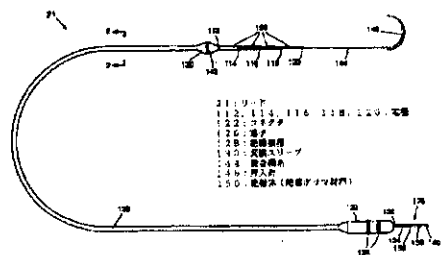
14. 2000年 Medtronic (図) : 弾性体と複数の受容体からなる電極 (US6430442)



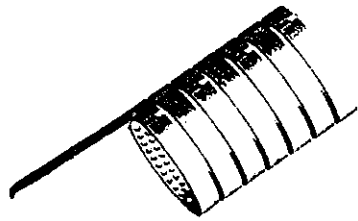
(日本) 神経*電極*リードの検索式を基に、特許検索サイトで特許調査を実施。980件抽出されたうち、神経刺激を用いた治療の電気回路、制御アルゴリズム等を削除した中から代表的な特許について記載した。主な神経電極構造については、ヘリカル型とカフ型の神経電極特許があり、さらにコラーゲン含有構造や神経への直接的応力負荷を回避する構造等の特許があった。

神経電極リードに関する出願年と出願者および概要 (日本、出願順)

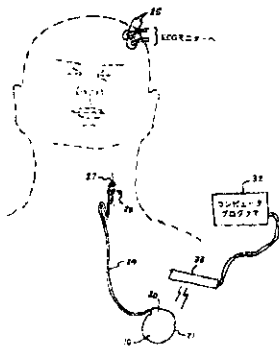
1. 1993年 テレクトロニクス・ナシツゼフェンノートシャップ (図) : 心臓同期にて複数の電極により神経骨格筋を電気刺激する埋込み型リード (特開平 06-165827)



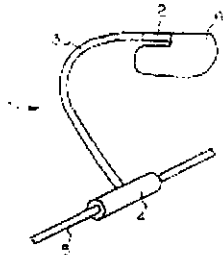
2. 1995年 フラウンホファーゲゼルシャフト・ツール (図) : 多数突起電極を保有する構造により生体適合性を上げるカフ型電極。(特表平 10-505762)



3. 1995年サイバロニクス (図) :
 EEG 活性と非同期化で左迷走神経刺激し昏睡患者を治療 (特開表 9-10322)



4. 1996年メドトロニック (図) :
 コラーゲン多層架橋結合構造を保有する神経用双極電極 (特開平 8-229139)



5. 1996年サイバロニクス (図) :
 患者の迷走神経に所定の電気信号を選択的に加え片頭痛を緩和することを特徴とする片頭痛患者の治療方法 (特表平 08-500996)

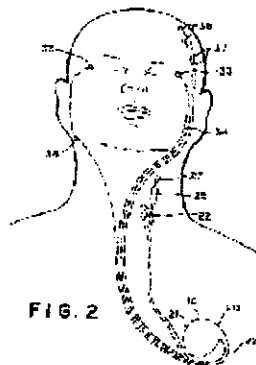
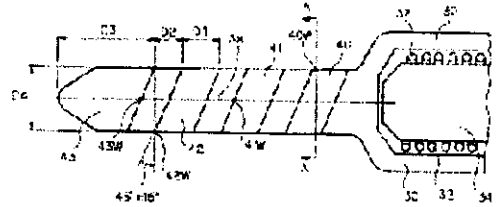
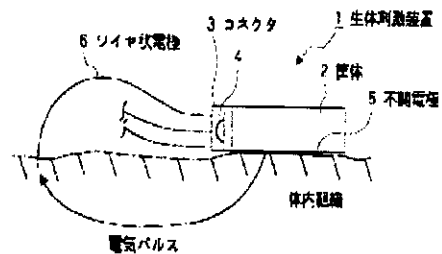


FIG. 2

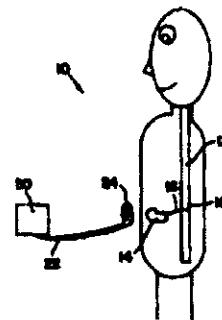
6. 1997年メドトロニック (図) :
 斜め導線リング、先端電極より構成される双極中枢刺激電極 (特開表 10-137346)



7.
 8. 1998年日本電気 (図) : 不閃電極を保有する筐体とワイヤ電極間とで生体に通電する刺激装置 (特開表 11-333001)

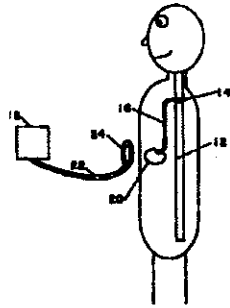


9.
 10. 1998年メドトロニック (図) 3電極より構成され、両端の電極が硬膜外、胞膜内に留置され、脊柱の神経線維もしくは、脊髄他神経を刺激 (特許 02810794)



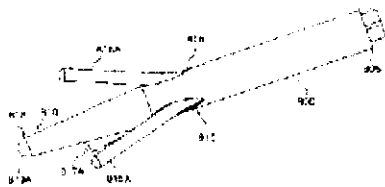
11. 1999年メドトロニック (図)

狭心症治療方法と装置。心臓情報を基に硬膜上パースト刺激で治療 (特許 02929316)



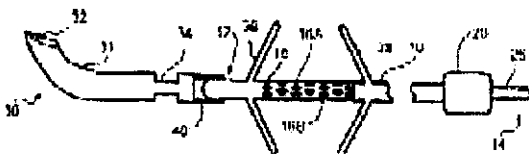
12. 2000年メドトロニック (図) :

先端電極と多方向性に制御可能な電極を保有し、所定容積のニューロン、脊髓、末梢神経で治療可能な神経リード (特開表 10-137346)



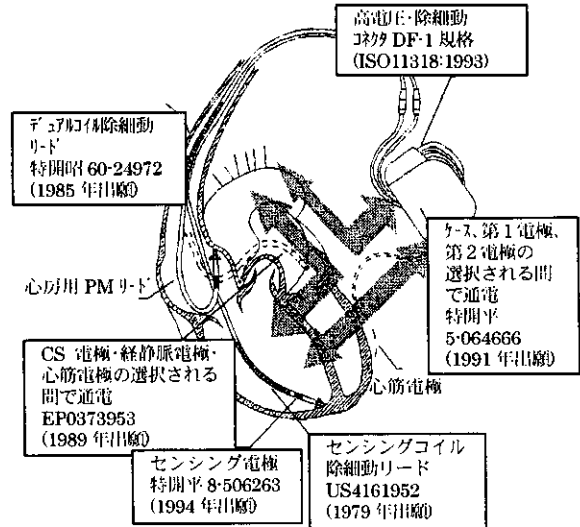
13. 2001年トランスニューロニクス

複数電極を先端に保有し、対電極間で治療する埋込み型神経膠または神経筋組織電極 (特表 2003-522004)



C-3. 除細動電極リード

1) 基本構成に関する技術・特許

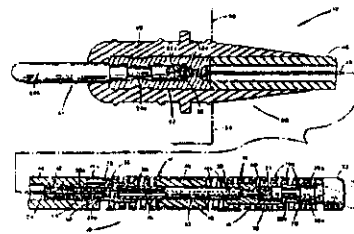


2) 関連特許

経静脈除細動電極リードに関する出願年と出願者および概要

1. 1977年 Mirowski (図) :

除細動電極にコイル電極を用いた経静脈リード

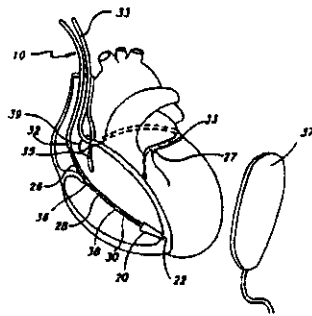


2. 1980年 Medtronic :

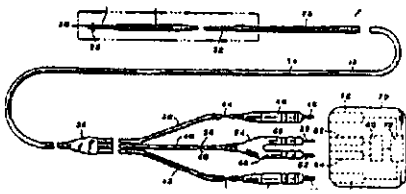
心臓の機械的収縮によるインピーダンス変化をセンシングする先端ペア電極を有する除細動電極リード

3. 1986年 Medtronic : CS に位置させる電極

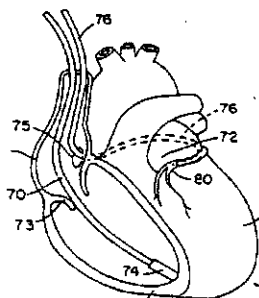
4. 1988年 Medtronic (図) :
CSに挿入するリード



5. 1989年 Cardiac Pacemakers (図) :
先端にセンシング用双極電極、その手前に除細動用RVとSVC各1つのコイル電極を持つ経静脈リード



6. 1990年 Medtronic (図) :
1本のリードに複数の独立した除細動コイル電極がシリーズに存在し、適切な電極を個々に利用又は複数組み合わせる経静脈リード

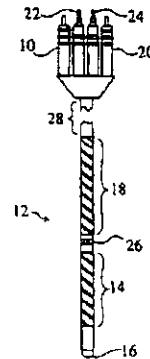


7. 1993年 Siemens :
ブリシェイプ除細動電極。心腔内で籠のように外側へ膨らむ。

8. 1993年 Pacesetter :
電気的または物理的に心房の動きを検出するセンサーを内蔵した除細動電極リード

9. 1993年 Ventritex :
電極リード先端と三尖弁部との中間あたりに心室中隔に固定するためのフックを有する除細動電極リード

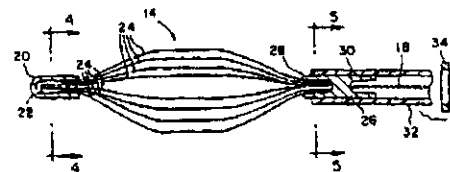
10. 1994年 Ventritex (図) : 除細動用RV電極とSVC電極を持ち、同じリード上に心房センシング用の1つ以上の電極を持つ経静脈リード



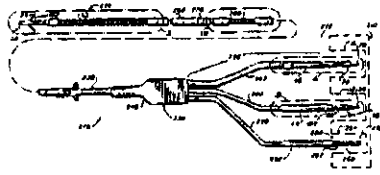
11. 1994年 Medtronic (図) :
CS内の固定性向上、先端部を弾力性のあるループ状にしたリード



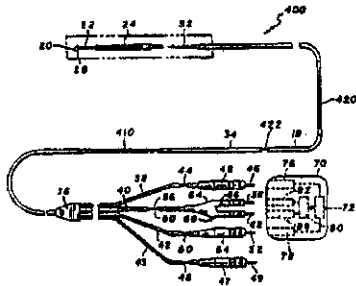
12. 1995年 Cardiac Pacemaker (図) :
CS内の固定性向上、自己拡張型ステント構造



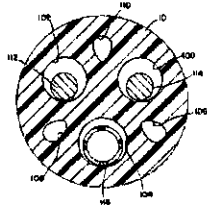
13. 1995年 Pacesetter (図): RV電極と SVC電極の間に心房センシング用のリング電極を持つ経静脈リード



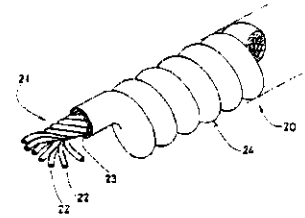
14. 1995年 Cardiac Pacemakers (図): 先端にセンシング用双極電極、その手前に除細動用RVとSVC各1つのコイル電極、更に鎖骨下電極を持つ経静脈リード



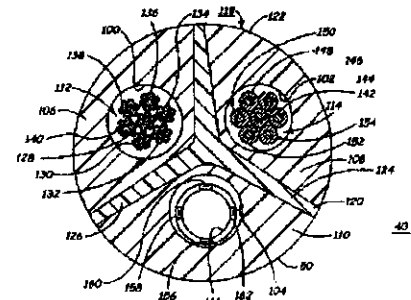
15. 1995年 Medtronic (図): 導体を通すための複数のルーメンを有し、屈曲による力を吸収するための空きルーメンを複数有するリードボディ



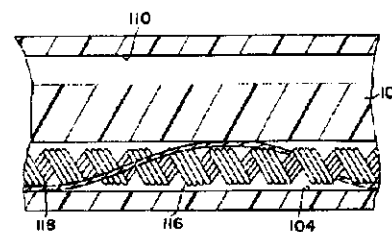
16. 1988年日本精線: (図) $\phi 25\mu\text{m}$ 未満で $180\text{kg}/\text{mm}^2$ 以上の抗張力を持つ単線からなるステンレスのより線に生体適合性樹脂皮膜を持つコイル (US4964414)



17. 1999年 Medtronic (図): 同時に押し出し成型された、ルーメンによって異なる材料を使用した複数ルーメンのリード。 (US6400992)

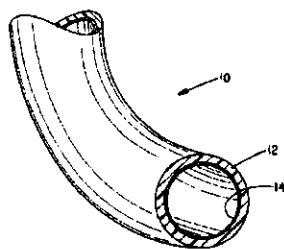


18. 1999年 Medtronic (図): ピッチの異なる2重のコイルを有するリード (US6061598)



19. 1999年 Medtronic 破損した場合に放射線不透過性となる導体を有するリード (US6295476)

20. 2000年 Cardiac Pacemakers (図):
壁を導体でコーティングしたコイルレス
リード
(US6564107)



D. 考察

D-1. 神経電極リード

- ・特許期限は基本的に申出日から 20 年で、2009 年（平成 21 年）以降使用が可能になる特許は 1989 年以前に申出の特許である。ヘリカル電極、カフ電極の基本構造は 1989 年以前に申出されている。
- ・1990 年以降の申出には、製造方法、電極と導体の接合方法、生体適合性、電極の装着を簡単にする目的の構造、神経のダメージを少なくする目的の構造がある。

D-2. 除細動電極リード

- ・リード先端に双極センシング電極を有し、手前に RV と SVC 各 1 つの除細動電極を有するリードの申出は 1989 年で、2009 年（平成 21 年）以降に使用が可能となる。
- ・RV と SVC の除細動電極間に心房センシング用リング電極を設ける特許は、申出が 1995 年で、使用が可能になるのは 2015 年以降。
- ・1995 年以降に、リードの耐久性を改善する目的の構造に関する特許が目立つ。

E. 結論

E-1. 神経電極リード

- ・カフ型電極やヘリカル型電極の基本構造は 1989 年以前に申出されており、これらの使用に関しては、プロジェクト終了後に製品

化を考えた場合に問題ない。

- ・以上の結果から、次年度以降の研究用神経用電極リードに関して、まず特許の問題の無い基本的なヘリカル電極、カフ電極について製作を行う。そして既に本年度よりこれらについて、製作準備及び製作、テストを行っているが、その評価結果については次年度以降に報告を行う。

E-2. 除細動電極リード

- ・上記の双極センシング RV 及び SVC 除細動のリードに関する申出は 1989 年であり、これらの使用に関して、プロジェクト終了後に製品化を考えた場合に問題ない。
- ・上記の理由から次年度以降の研究用除細動電極としては、双極センシング RV 及び SVC 除細動のリードが適当である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

Ⅲ. 自律神経刺激による新しい治療法の開発

A. 研究目的

本研究は自律神経刺激による致死性不整脈発生抑制効果の有効性確認と最適な刺激アルゴリズムを確立することである。

平成 15 年度は、既存技術調査、特許調査、迷走神経刺激による致死性不整脈発生抑制技術の開発について着手した。特に心不全の病態の進展を抑制し、致死性不整脈の発生を防止するための、神経刺激および心室ペーシングを用いた新しい治療法についての開発を進めた。そこでヒト臨床、虚血時でのリエントリーによる致死性不整脈が発生することが報告されていることより、イヌ陳旧性梗塞病態モデルの作製検討を行い、そのモデルを用いて幾つかの刺激パターンによる迷走神経刺激により、虚血誘発時での致死性不整脈を抑制することの検証を進めた。

B. 研究方法

B-1. 迷走神経刺激による有効性に関する技術調査

インターネット、商用データベースを用いて、関連文献、特許、規格の調査を行った。特許検索は、インターネット上に公開されている、米国特許庁の特許データベース (<http://www.uspto.gov/patft/index.html>) 及び欧州特許庁の特許データベース (<http://gb.espacenet.com/>) 上で行った。検索は、迷走神経刺激による致死性不整脈抑制に関連する特許を抽出するため、米国特許検索及び欧州特許検索にそれぞれ以下の検索式を用いた。

米国特許検索式：

(nerve and stimulation and fibrillation) or ((nerve or nervous or vagal) and (stimulation or neurostimulation or electrostimulation) and (fibrillation or defibrillat\$)) or ((CCL/607/\$ and ((nerv\$ or

neuro\$ or vagus or vagi or vagal\$ or autonomic or sympath\$ or parasympath\$ or gangli\$) and (pace\$ or pacing or stimul\$ or electrostimul\$) and (fibrillat\$ or defibrillat\$))))

欧州特許検索式：

(Title or Abstract:nerve OR nervous OR vagus OR vagal OR autonomic OR sympathetic OR parasympathetic) and (Publication Number:EP or WO) and (IPC Classification:A61N1)

検索された特許の中からアブストラクトとクレームによってその関連性の有無を判断し、関連があると判断した特許については、商用データベース INPADOC を用いて、対応特許と法的状況を調査した。

B-2. イヌ陳旧梗塞モデル作製

雄性ビーグル犬(10-12.4kg)を用いて、麻酔前処置(塩酸ケタミン注射液;三共エール薬品製 30mg/kg、塩酸メドミジン(ファルモス社 50µg/kg)後、セボフラン(丸石製薬(株))で吸入麻酔を行った。麻酔後、人工呼吸装置(Vigor21 II DX;アコマ医科工業(株))にて呼吸管理を行った(流量 20ml/kg、換気回数 15 回)。左頸部より、左頸動脈を露出させ、左頸動脈より、6、8Fr ガイディングカテーテル(テルモ社)を使用し、左室前壁モデルについては、塞栓物質(シリコーンコートガイドワイヤ片;外径 1.27mm)を LAD(左冠状動脈前下行枝)開口近位部まで挿入した。一方、左室心尖部梗塞モデルについては、LAD 遠位端、LCX(左冠状動脈前回旋枝)遠位端の両方の脈管に塞栓物質(シリコーンコートガイドワイヤ片)を挿入して作製した。各梗塞部位の発症については、作製後 1、4 週後に胸部誘導を計測し、確認した(図 3、図 4)。図 3 に電極配置を、図 4 に電極と心臓の位置関係を示した。詳細な梗塞モデル作製方法については、図 5 に示した。さらに上記の動物実験

については、テルモ株式会社動物実験に関する指針（ISO10993-2 Animal Welfare Requirements、動物の愛護及び管理に関する法律、実験動物の飼養及び保管に関する基準、医学生物学領域の動物実験に関する国際原則）に準拠して行った。

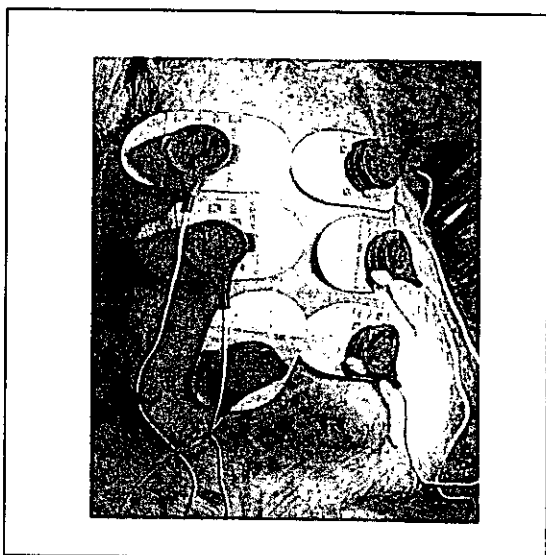


図3 ビーグル犬胸部電極貼付写真

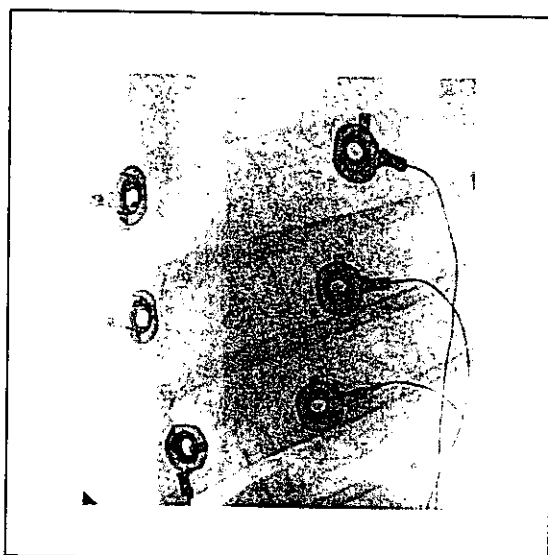


図4 ビーグル犬胸部 X 線透視

（ファルモス社 50 μ g/kg）、セボフラン（丸石製薬株）

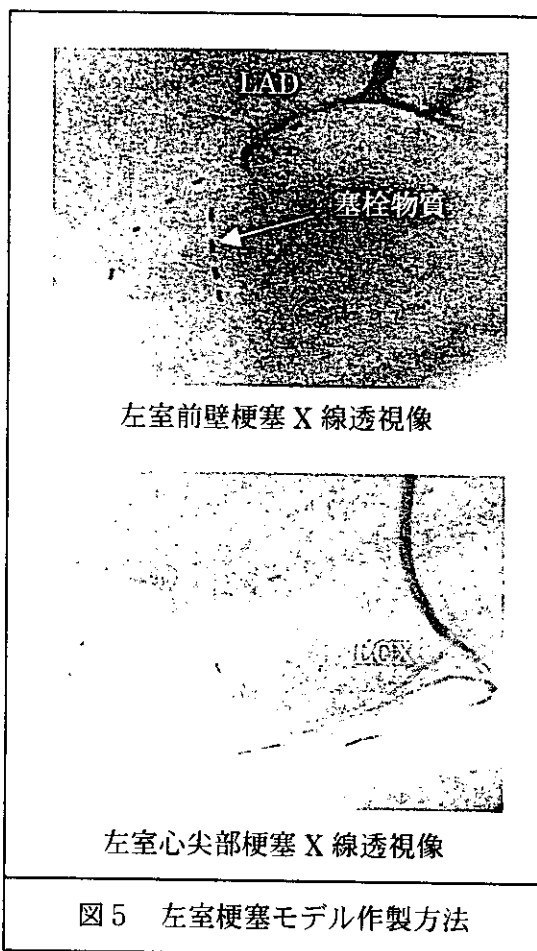
心筋梗塞部位：

左室前壁梗塞；

左冠状動脈前下行枝開口部近位部塞栓

左室心尖部梗塞；

左冠状動脈心尖部支配域+左冠状動脈回旋枝心尖部支配域塞栓



左室前壁梗塞 X 線透視像

左室心尖部梗塞 X 線透視像

図5 左室梗塞モデル作製方法

使用動物：

雄性ビーグル犬（体重 10-12.4 kg）

麻酔薬：

塩酸ケタミン(30mg/kg)、塩酸メドミジン

C. 研究結果

C-1. 迷走神経刺激による有効性に関する技術調査

1) 文献調査結果

迷走神経刺激による致死性不整脈抑止有効性に対する代表的な2件の文献についてその概要を以下に示す。

文献①：

Zuanetti G, et al. Protective effect of Vagal stimulation on reperfusion arrhythmias in cats. *Cir Res.* 1987;61:429-35

(麻酔下ネコ左冠状動脈前下行枝を20分間梗塞後、再灌流させ、致死性不整脈を誘発。両側迷走神経刺激下では、心室細動の発症が7%と抑止有効性あり。)

文献②：

Vanoli E, et al. Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dog with a healed myocardial infarction. *Circ Res.* 1991;68:1471-81

(覚醒下陳旧性心筋梗塞犬に対して、運動負荷を実施後、左冠状動脈回旋枝を2分間閉塞。右迷走神経刺激下では、心室細動の発症が10%と抑止有効性あり。)

LAD 結紮閉塞1ヶ月経過イヌ心筋梗塞モデルを使用した文献②では、30頭中27頭で迷走神経刺激の有効性が確認されている。ネコを用いた文献①は、心筋梗塞を作製したモデルではないが、再灌流性不整脈の発症を迷走神経刺激により抑止している。

ただし、今回調査した文献はどれも急性期における実験であり、長期間迷走神経刺激を行うことによる致死性不整脈抑止効果を確認した報告は見つからなかった。迷走神経の長期刺激の効果を検討した研究は、国立循環器病センターのLiらの研究以外にないと考えられる。

2) 特許調査結果

米国特許における検案件数は1019件、欧州特許における検案件数は263件であった。迷走神経刺激による致死性不整脈抑止に関連すると判断される特許を以下に示す。

1. EP0688579B1

「Device for heart therapy」

出願人：PACESETTER AB

出願日：1994.06.24.

法的状況：

NL (LAPSED OR ANNULED DUE TO FAILURE TO FULFILL THE REQUIREMENTS OF ART)

要旨：

不整脈の検出時に副交感神経を刺激するとともに、交感神経をブロックするために交感神経を刺激する。

対応特許：

US5578061 (PATENT)、

特開平08-38625 (未請求)

2. EP0688577

「Device for treating atrial tachyarrhythmia」

出願人：PACESETTER AB

出願日：1994.06.24

法的状況：WITHDRAWN

要旨：

上室性不整脈の検出に応答して副交感神経に刺激する装置において、刺激手段が頸部領域で神経に直接接触あるいは血管を介して刺激を行う。

対応特許：特開平08-38626 (未請求)

3. EP0547734B1

「Pacemaker using antiarrhythmia pacing and autonomic nerve stimulation therapy.」

出願人：TELECTRONICS NV

出願日：1992.07.23

法的状況：

DE 69225119 P 990408:

OPPOSITION AGAINST THE
PATENT
EP 547734 P 990303: OPPOSITION
FILED

GB:LAPSED AS TO RULE 92 1 P

要旨:

心臓の異常状態の発生を検出する手段を備え、心臓の刺激手段を備え、患者の神経系の予め選択された神経繊維と電気的接触をとった少なくとも一つの神経刺激電極を備え、心臓刺激と神経刺激を組み合わせた療法の実施を制御する手段を備える。

対応特許: US5203326 (PATENT)

4. EP0854742

「HEART RHYTHM STABILIZATION USING A
NEUROCYBERNETIC PROSTHESIS.」

出願人: ZABARA JACOB

出願日: 1996.10.09

要旨:

不整脈の検出に反応し、心拍リズムを安定化させるために、少なくとも一つの電気信号で迷走神経と心臓交感神経を同時に刺激する。

対応特許:

US5700282 (PATENT)、特表平11-514268
(未請求)、W09713550

5. US6292695

「Method and apparatus for
transvascular treatment of tachycardia
and fibrillation.」

出願人: SCHAUERTE PATRICK

出願日: 1999.06.17

要旨:

血管内留置した電極によって交感あるいは副交感神経を刺激することによって心拍数の制御を行う。

対応特許: W09965561

6. US6006134

「Method and device for electronically
controlling the beating of a heart
using venous electrical stimulation of
nerve fibers.」

出願人: MEDTRONIC INC

出願日: 1998.08.30

要旨:

刺激すべき神経繊維に近接した静脈内に電極アレイを備えたカテーテルを挿入し目的とした神経繊維を刺激するために電極アレイを選択する。

対応特許:

US6266564 (PATENT)、US20020026221

7. W00162334

「SYSTEM AND METHOD FOR PREVENTING
SUDDEN CARDIAC DEATH BY NERVE SPROUTING
FROM RIGHT STELLATE GANGLION.」

出願人: CEDARS SINAI MEDICAL CENTER

出願日: 2001.02.23

要旨:

不整脈の発生を抑えるために右星状神経節を刺激する。

8. W00126729

「METHOD TO ENHANCE CARDIAC CAPILLARY
GROWTH IN HEART FAILURE PATIENTS.」

出願人: CYBERONICS INC

出願日: 2000.10.12

要旨:

心拍出量を増加させて心不全患者を治療する装置において、患者の心拍数を低下させることを目的として患者の迷走神経を予め設定した第一周波数で刺激する神経刺激装置と、患者の安静時の正常心拍数範囲以下のターゲットレートに患者の心拍数を低下させるに足る周波数で迷走神経を刺激するように周波数調整装置を備える。

抽出した特許は、大別して、治療手段とし

て交感神経刺激を含むもの、血管内からの迷走神経刺激を含むもの、迷走神経刺激の制御に関するものであった。この中で、迷走神経刺激アルゴリズムを構築する上で、特に迷走神経刺激制御に関する特許については今後も注意を払う必要がある。

3) 規格調査

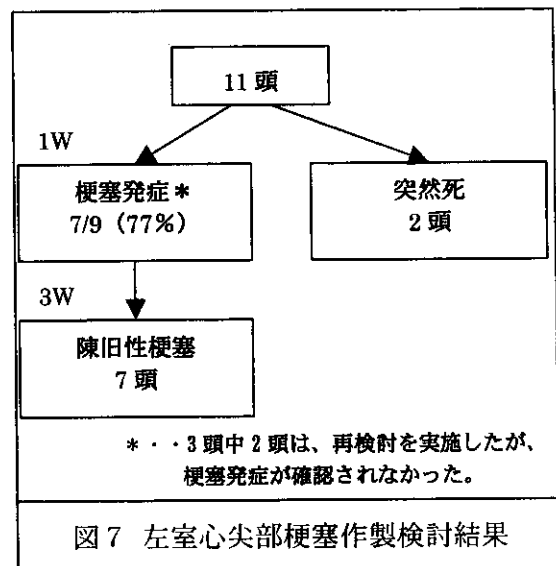
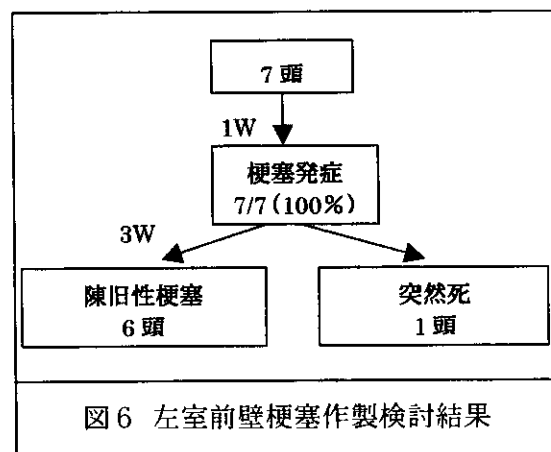
植込み型神経刺激装置に関する規格調査を行ったところ ANSI/AAMI NS15 -Implantable peripheral nerve stimulators- の米国規格が検索された。この規格内で定義されている電気的な条件を以下に示す。

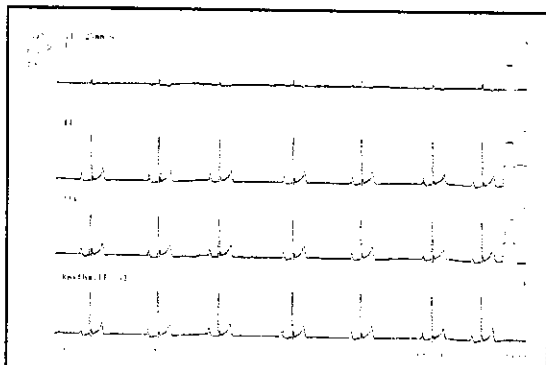
- ・パルス周波数：1 - 1,500pps
- ・パルス幅：1 - 2,000usec
- ・出力電圧／電流：
 - 0 - 15 volts (500Ω 負荷) / 0 - 30mA
- ・波形：
 - 正極と負極のバランスの取れた波形
- ・リーク電流：
 - 10uA 以下 (DC - 1KHz)

この電気的な条件は、過去の文献などを参考に作成された規格であり、この値を超えた条件で電気刺激を行うと神経へのダメージが大きくなる。したがって、各種試験を行う場合はこの条件を超えない範囲で電気的パラメータを設定する必要がある。

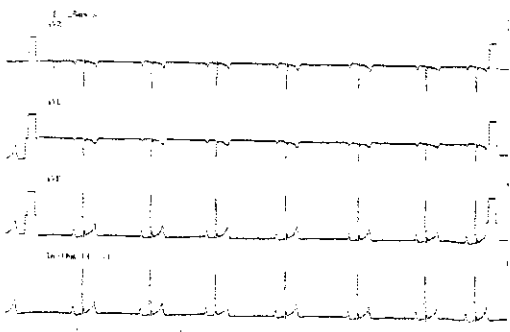
C-2. イヌ陳旧梗塞モデル作製

ビーグル犬を使用し、低侵襲下で左室前壁(100%)、下壁陳旧梗塞モデル(77%)をそれぞれ高率に梗塞部位を制御して作製が可能となった(図6、図7)。さらに、各梗塞部位の胸部誘導における梗塞時発現特異的 Q 波は、左室前壁梗塞モデルでは V1~3、左室心尖部梗塞モデルでは V2~4 の電極で計測される傾向を示した(図8~11)。

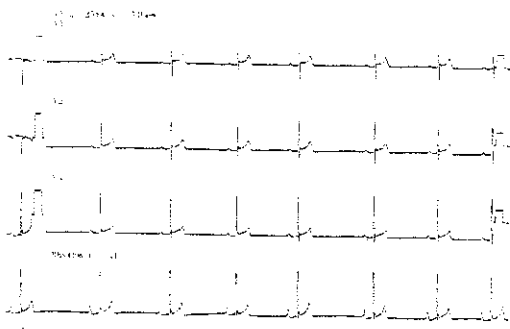




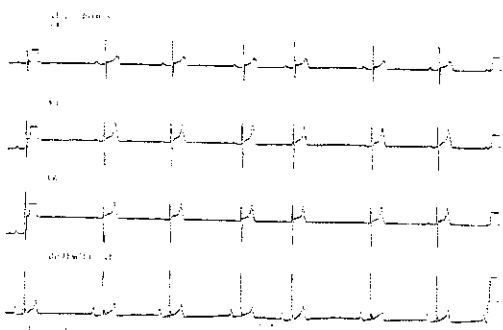
I, II, III誘導心電図波形



aVR,aVL,aVF誘導心電図波形

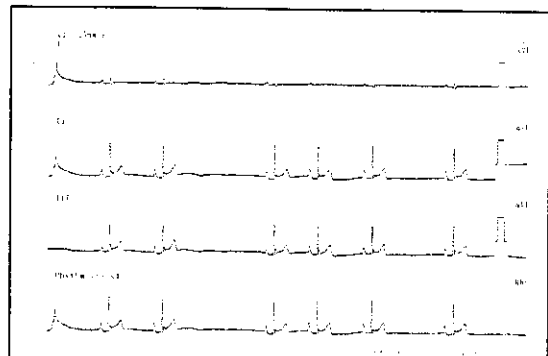


V1,V2,V3誘導心電図波形

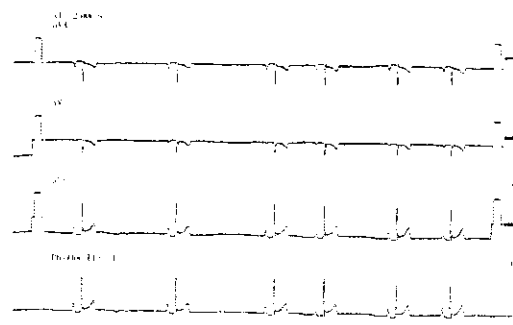


V4,V5,V6誘導心電図波形

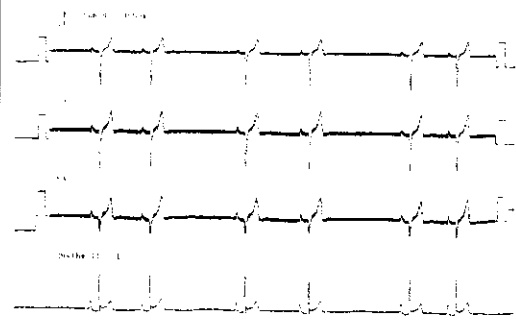
図8 左室心尖部梗塞モデル作製前
12誘導心電図計測結果



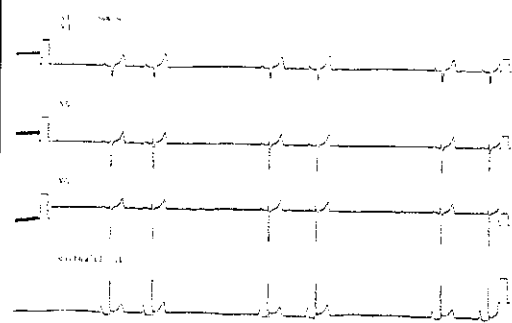
I, II, III誘導心電図波形



aVR,aVL,aVF誘導心電図波形

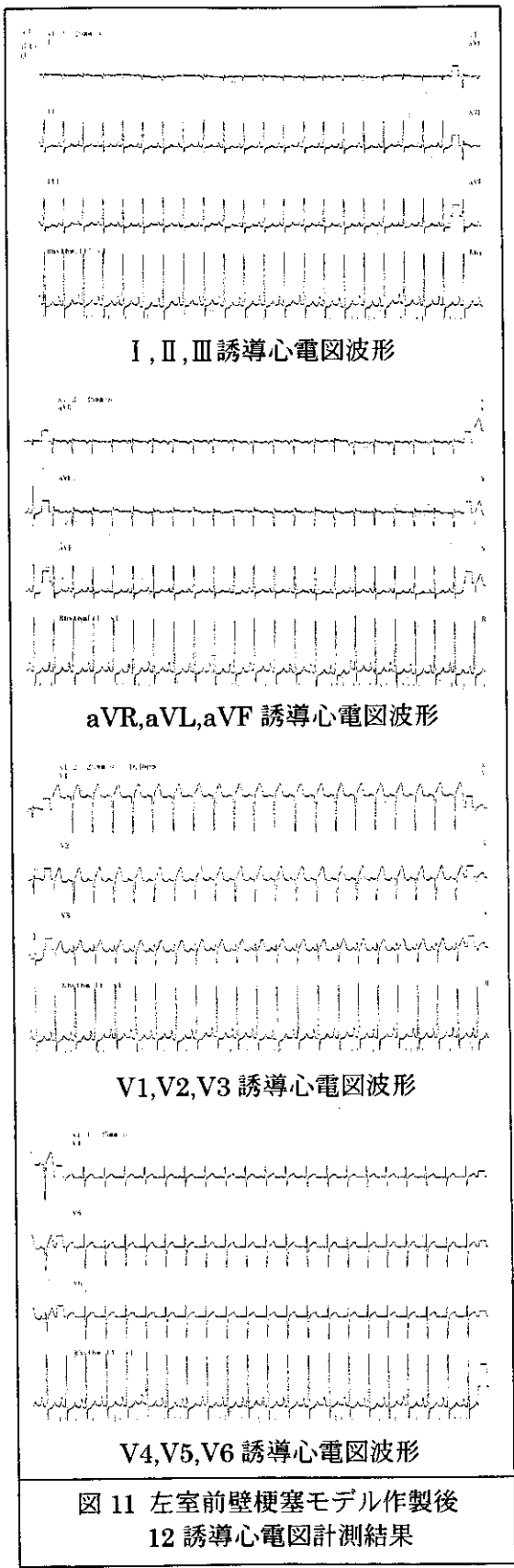
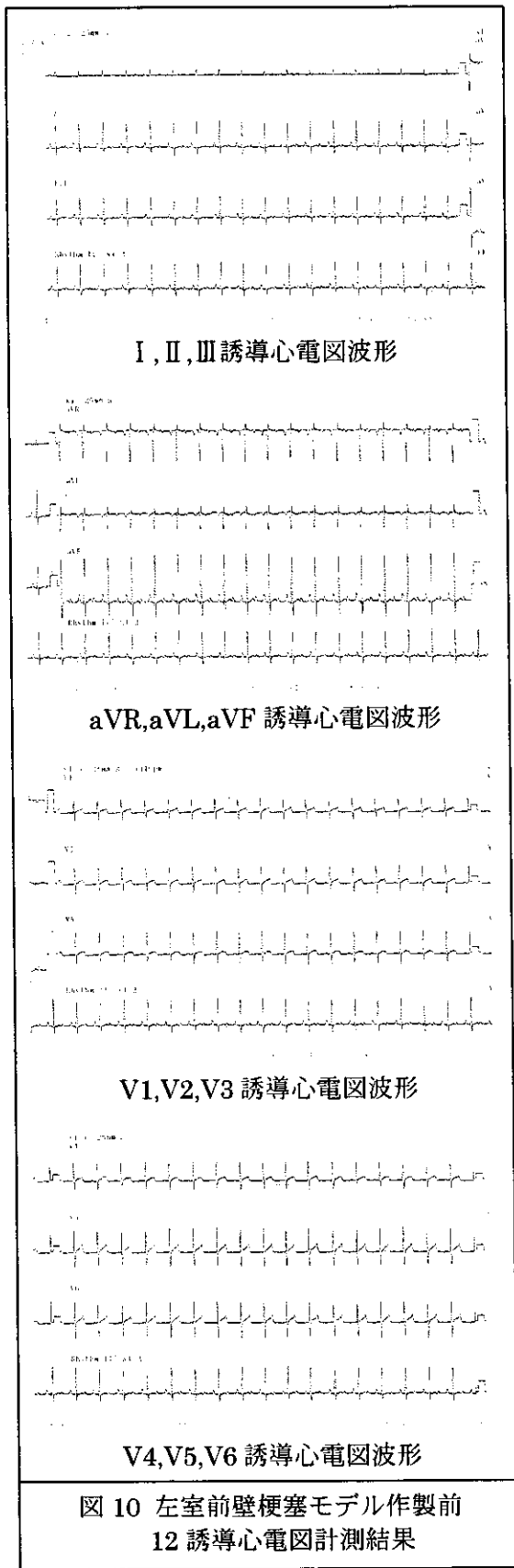


V1,V2,V3誘導心電図波形



V4,V5,V6誘導心電図波形

図9 左室心尖部梗塞モデル作製後
12誘導心電図計測結果



D. 考察

迷走神経刺激による有効性に関する技術調

査を行った結果、特に本治療コンセプトに抵
触する出願は、認められなかったが、迷走神
経刺激制御関連の出願について今後も注意を
払う必要がある。さらに文献調査においても、

陳旧性梗塞動物モデルにおける虚血誘発時の致死性不整脈発生では、迷走神経刺激は抑制効果があることを確認した。

イヌ陳旧梗塞モデルについては、左室前壁梗塞、左室心尖部梗塞と発症部位の異なる2種類のモデルを検討した。特に左室前壁モデルは、低侵襲に高い生存率を示す梗塞作製手技を確立することができた。一方、左室心尖部梗塞モデルは、作製直後死亡率が、前壁モデル比較して若干多かった。これは、2カ所の冠状動脈に塞栓物質を挿入し、作製することより、術後侵襲も強く、また心虚血による致死性不整脈も前壁モデルと比較して発生しやすかったものと考えられた。今後は、両モデルにおける、梗塞部位ならびに容積について、超音波、病理組織学的検討を実施し、差異について検証する必要がある。また長期間神経刺激を行う事による致死性不整脈抑止の有効性評価のデータは過去無いため、有効性評価だけでなく、他臓器への影響評価も含めて、十分検討する必要がある。

E. 結論

迷走神経刺激による有効性に関する技術調査を行った結果、本治療コンセプトは、致死性不整脈抑止のために、非常に有用であることを結論づけられた。

イヌ陳旧梗塞モデルについては、左室前壁梗塞、左室心尖部梗塞の2種類のモデルを検討した。特に左室前壁モデルは、低侵襲に高い生存率を示す梗塞作製手技を確立することができた。今後は、両モデルを使用し、急性期における、虚血誘発時での致死性不整脈発生、抑止について、連続、間欠条件下迷走神経刺激による治療効果について検討を行い、慢性実験を行える体制を整備する。さらに慢性実験実施においては、心筋梗塞発症を確認するためにイヌに麻酔をかけて胸部誘導心電図を計測する事は、イヌに対する負荷が大き

く、麻酔の影響による死亡確率が高くなるため、低侵襲で体表心電図を連続計測できる多チャンネルテレメータ装置の作製を行う予定である。測定心電図は、II誘導、胸部誘導6チャンネルであり、心筋梗塞作製後の胸部誘導心電図データの変化、不整脈の発症などを計測する事が出来る。動作寿命は最低3ヶ月が保証されているため、植え換えなしに連続3ヶ月の心電図データを収集する事が可能である。もし、3ヶ月以上のデータが必要となった場合は、デバイスの植え換えを行う事により対応する。

次年度は、特にイヌ心筋梗塞モデルを使用し長期間迷走神経刺激の有効性評価を行う。迷走神経刺激を行わないコントロール群と迷走神経刺激を行う群とに分け、不整脈の発症率などで迷走神経刺激の有効性評価を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

植込み型突然死防止装置の開発
植込み機器制御のための超小型省電力電子回路の開発

分担研究者 高山 修一（オリンパス株式会社 研究開発統括室 室長）

研究要旨：

既存の植込み型除細動器（以下ICD）の性能を凌駕する機能を組み込み、かつ小型で長寿命な植込み型除細動器を開発する為の、超小型省電力電子回路を開発する。

初年度の研究として、既存製品の仕様・機能・性能の調査、文献調査、日米の特許調査、回路構成の検討、省電力技術の研究、実験機の目標仕様の検討を行った。

その結果、次年度はソフトウェアの変更により機能の確認が柔軟に行えるようにCPUを備えた実験ボードを製作して、目標仕様の実現可能性の検証を行うと共に、新たに開発されるアルゴリズムの実装検証が行える環境を整える。

実験を通して仕様が固まった時点で、最適な回路設計、計算負荷の軽減、きめ細かなシステム制御などを駆使したLSIを起し、超小型省電力電子回路を実現する。

A. 研究目的

植込み型除細動器の高性能化を図りつつなお、使用する患者の負担を軽減する為には、機器の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、超小型省電力電子回路を開発する。

今年度は、既存ICDの機能・構造・知的財産等について調査すると共に、来年度の試作機の目標仕様を検討する。

B. 研究方法

B-1. ICDの仕様、機能、性能に関する研究

初年度なので、文献の調査、規格の調査、特許調査、既存製品の調査、医療関係者よりの情報収集を行った。また、参加企業を含め研究者と、試作機の目標仕様について検討した。

B-1.1. 既存のICDの仕様、機能、性能調査

①文献調査

IEEEの関連文献や単行本“Design of Cardiac Pacemakers”、米国の市場調査報告書“Cardiac Rhythm Management Device World Markets: Defibrillators, Pacemakers and Leads”、日本の単行本“心臓ペースメーカー・植込み型除細動器”、等を調査した。

②欧州規格の調査

Active implantable medical devicesに関する規格 BS EN 45502-1:1998 Part 1. General requirements for safety, marking and information to be provided by the manufacturer、prEN 45502-2-1 Part 2-1: Particular requirements for active implantable medical devices intended to treat bradyarrhythmia (cardiac pacemakers)、prEN 45502-2-2 Part 2-2: Particular requirements for active implantable medical devices intended to

treat tachyarrhythmia (includes implantable defibrillators) を調査した

③特許調査

日本、米国の過去 40 年余の先行技術を調査した。

④既存製品の調査

文献等により調査した。

⑤医療関係者よりの情報収集

班会議、レクチャー等により情報を収集した。

B-1.2. 試作機の仕様検討

目標仕様について、調査結果とも照らし合わせて検討し、参加企業を含め研究者と実現性等について討議した。

B-2. ICD を構成する回路に関する研究

プロジェクトの全体計画に沿って、ICD の試作機を開発するにあたり、電子回路に関する研究を以下の 2 ステップで実施する。

Step-1: 既存 ICD と同等の機能を実現する電子回路の研究。

Step-2: 新規差別化要素技術を盛り込んだ ICD 電子回路の研究、及び小型化・省電力化に関する研究。

上記に沿って回路構成の検討は、以下の手順で実施する。

①今年度は、関連文献や特許調査、及び既存 ICD の機能を調査し、ICD に必要な機能の整理を行った。

②次年度以降、これらの機能をディスクリート部品の組み合わせや、組込み CPU のプログラム及び容易に修正可能な FPGA(Field Programmable Gate Array)等の電子回路として具現化し、シミュレーションを実施して機能検証を行った後、試作機を作成して動物実験を行う。これにより必要な機能を詳細に検討する。

以上により Step-1 は完了とする。

この後、Step-2 の取組みとして差別化要素の組み込みを以下の手順にて実施する。

③差別化を実現する為の研究成果を動物実験

にて検証する。具体的には上述した試作機のディスクリート回路の修正やプログラム及び FPGA 回路を修正する事により、差別化機能を試作機に実装して動物実験環境を構築する。

④必要な機能が明確化した後に小型化や省電力化を実現する為、ソフトウェアとハードウェアの最適な切分けを実施し、回路構成案を決定する。

⑤以上の研究により明確化した既存 ICD の機能及び差別化機能を盛り込んだ LSI を開発する。

⑥上記 LSI を実装した試作機を製作し、動物実験等を通じて詳細検証を実施して、ICD を構成する回路を完成させる。

B-3. 小型化・省電力化技術に関する研究

電子回路の小型化及び省電力化技術に関して、既に保有している技術を確認し、また新たな技術の動向を文献、特許、インターネット等により調査した。

調査結果を整理して ICD に有望な技術を抽出した。ICD 装置内の電子回路の大きさや消費電力、難易度等を予測し、目標達成が可能か否かを判断して、採用の可否を決定する。決定した技術は、B-2 で記載した Step-2 の LSI 開発を通じて検証する。

B-3.1. 電子回路の小型化技術

ICD を構成する電子回路を小型化する為には、大容量コンデンサ等の体積の大きな部品の大きさを削減する事と、可能な限り LSI に集積して部品点数を減らす事が重要である。従って、「半導体プロセスの微細化技術」と「実装技術」の 2 つの技術動向に関して調査した。

B-3.2. 電子回路の省電力化技術

電子回路を省電力化する為には、動作時の電力と共に待機時の電力も削減しなければならない。これらの技術動向に関して、以下に示す 2 つのカテゴリに分類して文献や特許等を調査した。

①アルゴリズム/アーキテクチャ/回路レベルの省電力化技術。

②デバイス・プロセスレベルの省電力化技術並びにこれらの技術をサポートする設計手法・ツール関連の省電力化技術及び省電力化技術に関する特許出願状況調査。

B-4. 特許状況についての研究

研究初年度の特許調査であるので、仕様・設計が固まっている製品の抵触調査では無く、先行技術としての特許文献を調査する観点で行った。また、権利が確定あるいは未確定の特許だけではなく、初期からの失効分も抵触無く使える技術という観点で対象とした。

抽出した特許は、公報または抄録を取り寄せ請求範囲等を読んで確認した。

日本の調査は、1955年以降の公開／公表／再公表／公告／登録特許公報を対象とし、選定した国際特許分類グループあるいはFタームに属する公報を目視スクリーニングし、また節電、体内、除細動、植込み、心臓等のキーワードでも検索した。

米国の調査は、1955年以降の通常特許公報及び2001年以降の公開特許公報のうち、選定したアメリカ特許分類サブクラスに属する公報及び国際特許分類グループの心臓細動除去器に属する公報を目視スクリーニングした。また、選定したサブクラスと植込み、心臓刺激、ICD等のキーワード及び主要メーカーについての目視スクリーニングを行った。併せて、日本と米国のそれぞれの調査で判明した公報の日米対応公報もチェックした。具体的には以下のような基準を主に取捨選択した。

- ①体外式除細動器に特有な構成要件があり、かつ体外で使用することを限定している場合は対象外とするが、体外使用に関係する記載があってもその為の特有の構成要件を請求範囲において限定していなく、植込み型除細動器に適用可能な一般的な事項は対象とした。
- ②除細動器との組合せを開示していない限りペースメーカー自体は対象外としたが、電極、容器など植込み型除細動器と共通する技術要素については、特に請求範囲に限定されてい

ない限り対象とした。

③心室頻拍、心室細動といった致死性不整脈の検知については、心電計における課題と共通する為、植込み型除細動器への適用が予見される限り対象とした。また、不整脈の危険性の評価につながる心室性期外収縮に関する技術も対象とした。

④低消費電力化は、ペースメーカーも含め植込み型治療機器に対する適用の可能性が開示されていれば対象とした。

⑤電磁遮蔽についても、植込み型治療機器に対する適用の可能性が開示されていれば対象とした。

⑥通信については、体内植込み型の微小機器との通信を行うことが記載されている限り、変調・復調、同期検波、エラー検出のような通信に関する一般的事項が請求されているものであっても対象とした。通信媒体は光または電波とした。

C. 研究結果

C-1. ICDの仕様、機能、性能に関する研究

既存ICDの不整脈検出（レート、インターバル）、不整脈治療（抗頻拍ペーシング、バースト・ランプ、カルディオバージョン、単相・2相ショック）、徐脈ペーシング、テレメトリ、メモリ、パラメータ変更等の機能を含め、目標仕様の実現可能性を参加企業を含め研究者と検討した。

結果として落下衝撃、オートクレーブ滅菌、MRI下での使用、が難しい事が判明した。

また、信号処理部の高域通過デジタルフィルタの遮断周波数0.1Hzから、については不整脈検出の遅れ、波形歪の許容範囲、計算時間、ハードウェア規模等とのトレードオフになる為、他のパラメータとの組合せによっては、可変範囲を制限する必要がある。

その他、電磁波干渉関連の仕様については、世の中での規制等も考慮して詰めてゆく必要がある。

C-2. ICD を構成する回路に関する研究

本年度はICDに関する文献や既存製品の機能を中心に調査を行い、ICDに必要な機能について検討した。

C-2.1. 回路機能の検討

既存のICDの機能面に注目してブロック図に示したものが“図1”である。

以下にこの図における各機能の概略を説明する。

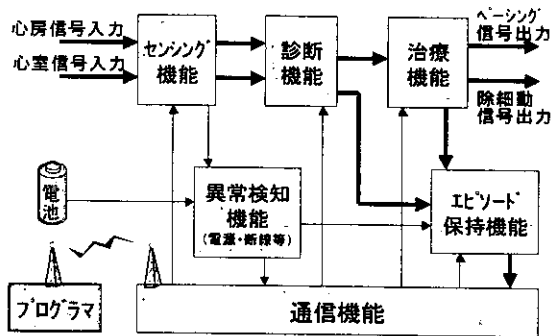


図1 ICDの機能ブロック図

「センシング機能」は、心房及び心室に挿入されているリードの電極から入力される心内電位の変化を検知する機能であり、微弱信号を増幅する「増幅回路」、ノイズ成分を除去する「フィルタ回路」、信号をデジタル化する「A/D変換回路」を備え、P波、QRS波、T波を分離して、後段の診断機能や治療機能へ受け渡す。また、除細動治療時等の高電圧印加時にセンシング回路を保護する為の「入力信号遮断回路」も必要である。尚、増幅回路の増幅率やフィルタ回路の特性、入力遮断回路のON/OFF等は外部から設定変更可能なように構成する必要がある。

「診断機能」は、センシング機能の出力信号を受け、P波やQRS波の周期等を計測し、この周期等が設定されている条件を満たした時に異常と判定し、こうした状態が連続して発生している事が検出された時等に不整脈と診断する。不整脈の検出方法は、患者毎の病状や植込んだリードの状態によって異なる為、

閾値等診断の為の各種パラメータは外部から可変できるように構成する必要がある。また、誤動作を防止する為に、周期以外にもパルス幅や個々のパルスの間隔を測定し、診断の条件に加える事も行われている。

「治療機能」は、診断機能の診断結果に応じて適切な治療を実施する為の電気信号を生成する部分である。治療には小さなエネルギーで心臓に刺激を与えるペースングと大きなエネルギーで心臓に刺激を与えるカルディオバージョンや除細動がある。

「エピソード保持機能」には書換え可能なメモリ回路が内蔵されており、不整脈時の心電図波形とその検出記録、それに対応した治療の実施記録が保持される。また外部からの命令により、異常が検出されなくても心電図波形データをメモリに記録する機能や、メモリに保存されているデータを通信機能部へ出力する機能も持っている必要がある。

「異常検知機能」は装置の異常（断線・短絡・発熱・電源電圧低下・充電タイムアウト等）を検出する回路を備え、異常を検出すると、エピソード保持機能に記録したり、通信機能を通じて異常を報知する等、適切な処理を行う機能である。

「通信機能」は外部のプログラマとの通信を行う機能であり、エピソード保持機能に蓄積されているデータを出力したり、各部のパラメータの設定を変更したりする。

この他に、患者に異常を知らせる警報ブザーや、体の動きを検知してペースングレートを変える為の加速度センサーを備えている場合もある。