

### C-2-3. 長時間の呼吸同期迷走神経刺激効果

独自に完成させた覚醒無拘束ラットの呼吸数、心拍数、血圧、および自律神経活動の長時間データ収集・解析システムを用いて、呼吸同期バイオニックシステムの長時間の効果を検討した。

【健常ラット】図12に正常ラットにおける対照時の循環動態および自律神経活動の日内変動を示す。血圧と心拍数は夜間覚醒時に増加し、昼の睡眠時に低下した。一方、拡張期血圧の低周波成分は活動時に大きく睡眠時に低値を示した。一方心拍変動の高周波成分のパワーは活動時に低く睡眠時増大していた。

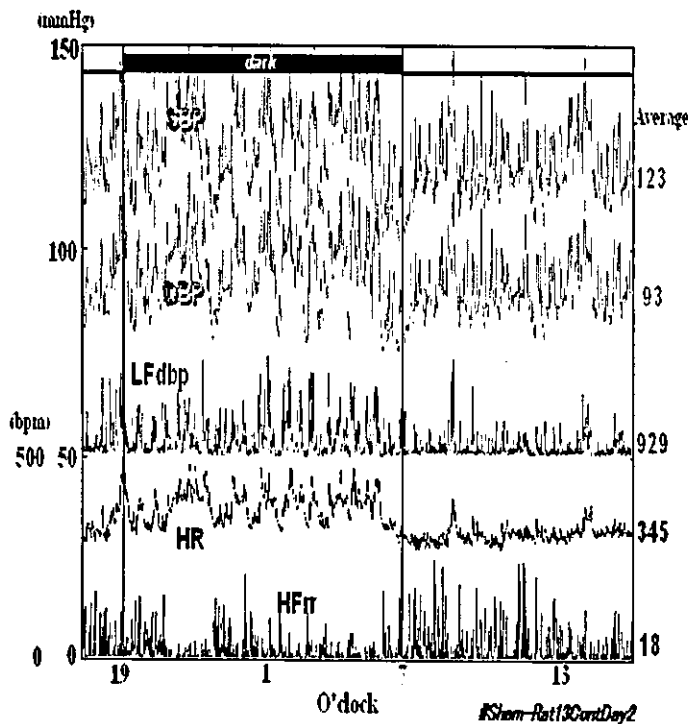


図12：対照時の心拍・血圧および自律神経機能（健常ラット）

同一のラットに対して呼吸同期の迷走神経刺激を作動させ、循環動態と自律神経活動を追跡した成績を図13に示す。緑の面積は迷走神経刺激量の経時的推移を示す。この図から明らかなように、迷走神経刺激は昼の睡眠時に多く夜間の活動時に少ないことがわかる。これは呼吸同期の迷走神経刺激が、方法で述べたように1.0 - 1.5 Hz (60 - 90/分)の呼吸

数の範囲で作動するように設定したからである。呼吸数が90/分を超えるような活動では、迷走神経刺激が減ったためと考えられる。呼吸同期迷走神経刺激は対照時に比べて平均血圧、心拍数、拡張期血圧の低周波成分を減少させ、心拍変動の高周波成分を明らかに増大させた。

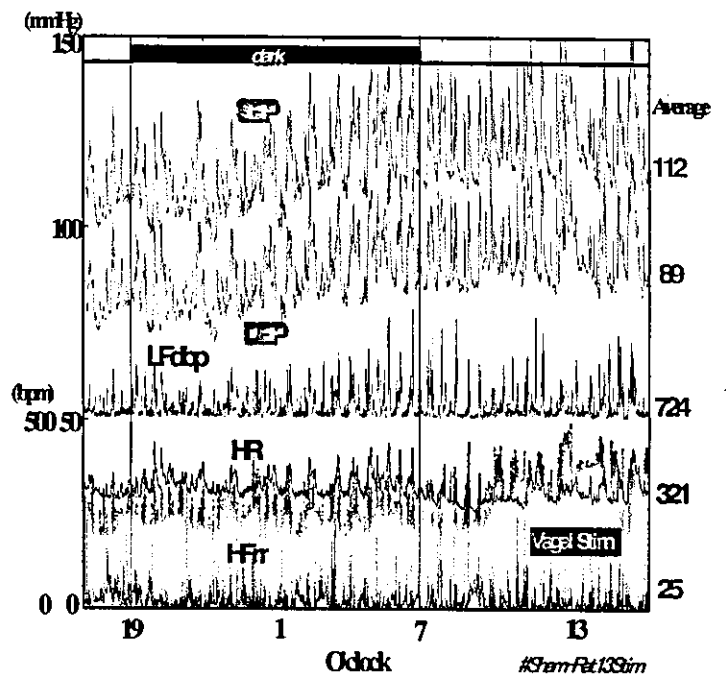


図13：呼吸同期迷走神経刺激中の心拍・血圧および自律神経機能（健常ラット）

【心筋梗塞ラット】心筋梗塞ラットにおける対照時の循環動態および自律神経活動の日内変動を図14に示す。梗塞ラットでは健常ラットに比べ血圧や心拍数の日内変動が小さく、拡張期血圧の低周波成分や、心拍変動の高周波成分の日内変動はほとんど認められなかった。このラットに日を変えて呼吸同期の迷走神経刺激を行った成績を図15に示す。健常ラットと同様に、緑で示す迷走神経刺激の大きさは、夜間の活動時に小さく昼の睡眠時に増大しており、生理的刺激状態に類似していた。迷走神経刺激により血圧は低下し、心拍変動の高周波成分は活動時に減少し、睡眠時に増大する日内変動を示していた。

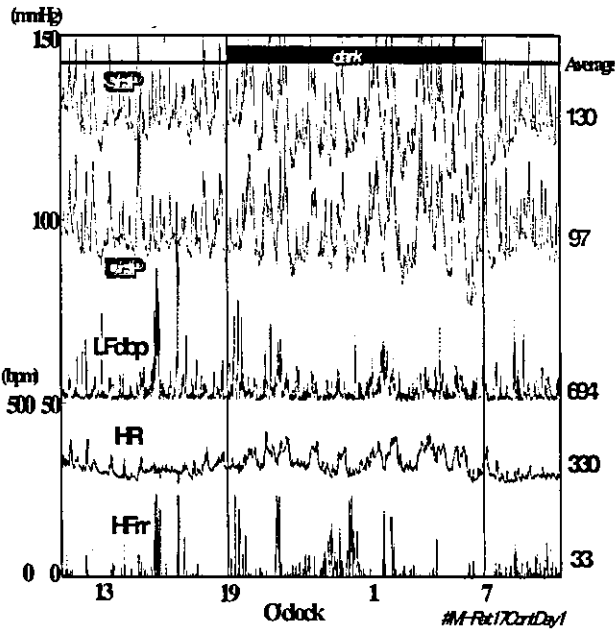


図14：対照時の心拍・血圧および自律神経機能（心筋梗塞ラット）

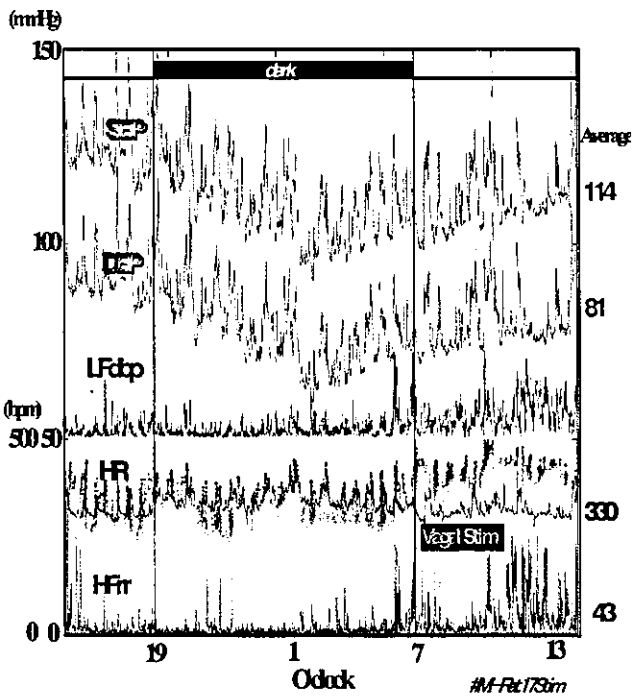


図15：呼吸同期迷走神経刺激中の心拍・血圧および自律神経活動（心筋梗塞ラット）

迷走神経刺激を行った6匹のラットにおいて昼と夜の迷走神経刺激量を比較した。いずれも活動時の刺激量に比べ睡眠時の刺激量が

優位に大きかった（図16）。

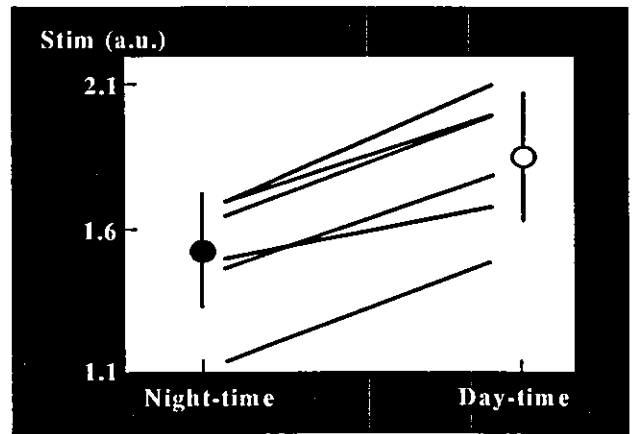


図16：呼吸同期の迷走神経刺激量

同一例について迷走神経刺激強度を0.25mAと0.5mAで二回検討した成績を図17に示す。この図は同程度の身体活動量に対する心拍数のおよび心拍変動の高周波成分の大きさを、活動時（●）と睡眠時（○）で比較したものである。0.35mAの刺激強度では非刺激時とほとんど変わらなかったが、0.45mAでは明らかに迷走神経活動が増大していることがわかる。

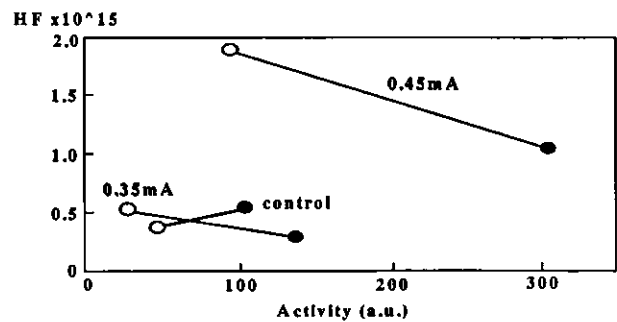
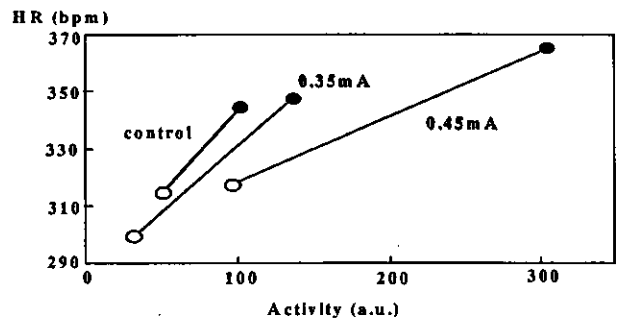


図17：昼夜の活動量と心拍数および心拍変動

#### D. 考察

【呼吸統制による交感神経制御】本研究特色は、心不全の結果生じている呼吸様式の異常を是正することにより、逆に心不全を回復に導く可能性を示したことである。事実モデル解析から予測されたとおり、深く遅い呼吸が効果的に交感神経活動を抑制することが確認された。慢性心不全が急性心不全と最も異なる点は代償機転の大きさにある。急性心不全では原因と結果が明確であるため、治療標的は原因である血行動態の是正に集中する。一方、慢性心不全では血行動態の異常により生体が種々の代償機転を動員し、循環動態を修飾する閉ループが形成されている。かかる状態では心不全増悪の原因と結果が明確でなく、治療の標的は閉ループの種々の部位に設定することができる。呼吸様式の異常という症候を直接是正することが心不全の改善につながる所以である。

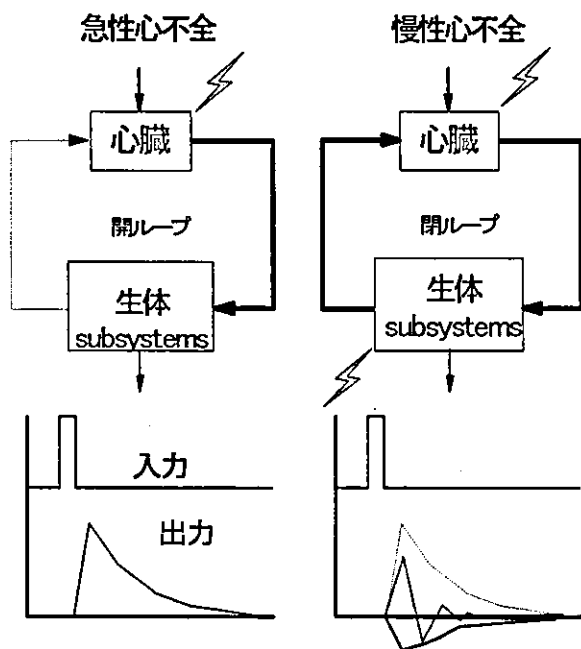


図18：急性と慢性心不全の病態

#### 【呼吸同期による生理的迷走神経刺激】

本システムを覚醒無拘束ラットに装着し、正確な呼気相の同定と、これに連動した迷走神経刺激を長時間実施することができた。本

システム特徴は、1) 呼気相のみに迷走神経刺激が入ること、2) 同期させる呼吸周期の範囲をあらかじめ設定することにより、活動量が増え一定の呼吸数に達したとき迷走神経刺激を遮断できること、この結果、3) 睡眠時の刺激を多く活動時の刺激を小さくする日内変動を生成できること、である。従って本システムは、心不全で失われている迷走神経活動を代行できる、極めて生理的な迷走神経刺激法であるといえる。

一般に、心不全が重症化するほど、呼吸筋d econditioning や肺のコンプライアンスの低下が顕著となり、交感神経活動が亢進し迷走神経活動が失われる。かかる状況に対し、本バイオフィードバックシステムを呼吸トレーニングと併用することにより、生理的な迷走神経活動の再現と交感神経活動の抑制を実現できる可能性がある。

#### E. 結論

慢性心不全の進展抑制だけでなく心不全を寛解に導く鍵は、個別病態の解明とこれに立脚した治療であると考えられる。呼吸統制による交感神経制御と呼吸同期による迷走神経刺激法は、自由意志によりコントロールすることのできない循環系を、呼吸をガイドとして直接的あるいは自律神経系を介して制御する全く新しい心不全治療法といえる。本法は個々の患者の呼吸様式、副交感神経機能、交感神経活動に応じて呼吸や迷走神経刺激様式を定量的に制御できる特徴を持つ。この点が心不全に対する個別治療法として、従来の心不全治療とは際だった特徴を持つ。今後、さらに呼吸と循環の機能的連携の枠組みが明らかになれば、呼吸統制による循環制御という、心不全治療における新しいパラダイムが実現する可能性がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 論文

1. Ueno H, Asanoi H, Yamada K, Oda Y, Takagawa J, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, Takashima S, Inoue H. Attenuated respiratory modulation of chemoreflex-mediated sympathoexcitation in patients with chronic heart failure. *J Cardiac Fail* 2004;10:236-243
2. Oda Y, Asanoi H, Ueno H, Yamada K, Joho S, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, Takashima S, Inoue H. Pulse-synchronous sympathetic burst power as a new index of sympathoexcitation in patients with heart failure. *Am J Physiol* 2004; 287: H1821-H1827.
3. Yamada K, Asanoi H, Ueno H, Joho S, Takagawa J, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, Inoue H. Role of sympathoexcitation in enhanced hypercapnic chemosensitivity in patients with heart failure. *Am Heart J* 2004;148:964-970.
4. Yamazaki T, Asanoi H, Ueno H, Yamada K, Takagawa J, Kameyama T, Hirai T, Nozawa T, Inoue H. Circadian dynamics of heart rate and physical activity in patients with heart failure. *Clin Exp Hypertens* 2005;2:245-253

5. 麻野井英次：慢性心不全治療における心臓交感神経の意義。 *Mebio* 2004;21:116-118

### G-2. 学会発表

1. Circadian Variations of Hypercapnic Chemosensitivity in Conscious Infarcted Rats are Characterized by a Transient Augmentation of the Chemoreflex Gain During Early Awakening Periods. Hirai T, Asanoi H, Ishizaka S, Ueno H, Oda Y, Yamazaki T, Chatani K, Kameyama T, Inoue H. 77<sup>th</sup> Annual Scientific Session of American Heart Association, New Orleans, 2004

### G-3. 新聞報道

なし

## H. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働省科学研究補助金（身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業）  
平成16年度分担研究報告書

植込み型突然死防止装置の開発

（分担課題名）

1. 体内植込み機器のシステム化の開発
2. 電極リードの開発
3. 自律神経刺激による新しい治療法の開発分担

分担研究者 片山 國正（テルモ株式会社 研究開発センター 部長）

研究要旨：

3つの分担研究課題について、平成16年度は以下のような研究開発を行った。  
体内植込み機器のシステム化の開発では、ケースとヘッダの構造、材料の解析、パッケージ全体に関する試験基準及び試験方法についての調査を行った。電極リードの開発では、ICDリードの構造及び材料の詳細な解析、神経電極リードの試作と動物植込みによる諸評価を行った。自律神経刺激による新しい治療法開発では、迷走神経刺激による致死性不整脈発生抑制効果を麻酔下急性実験により確認し、更に無麻酔下での慢性実験による確認を行うための基礎実験と実験システム構築を行った。

1. 体内植込み機器のシステム化の開発

1-A. 研究目的

植込み型除細動器あるいは心臓ペースメーカーのパッケージに関する構造、要素技術を調査し、パッケージの開発を行う。

1-B. 研究方法

昨年度調査した規格等を基にパッケージ構造仕様を設定する上で必要な情報抽出を行い、現状の構造設計仕様に不十分な項目として、生物学的安全性、機械的ストレス、気密性について検討を行った。

1-C. 研究結果

1-C-1. 生物学的安全性

パッケージは生体組織に長期間接触するため生物学的安全性を試験する「医療用具及び

医用材料の基礎的な生物学的試験のガイドライン 平成7年6月27日薬機第99号 薬務局医療機器開発課長通知」内の項目に、第一次評価として細胞毒性試験、感作性、遺伝毒性、埋植試験、補足的評価として慢性毒性、発がん性がある。また、ISO10993「医療機器の生物学的評価」も併せて試験を行う必要がある。

しかし本開発ではパッケージ材料（図1-C-1-1）として、チタン、シリコン、ポリウレタンなど長期埋込材料としてFDAで承認されている材料を用いる予定であり、上記の試験については検討を行わない予定である。

上記の試験以外にprEN45502-2-2第14項の溶出物試験がある。この試験は、材料個別の試験ではなく製品形態で行う試験であるため、必ず行う必要がある。溶出物は、5.0μm

以上のものが 100/ml を超えず、 $25\mu\text{m}$  以上のものが 5/ml を超えないことが条件となる。この試験において、問題となりそうな部分を挙げるとするならば、ヘッドとケースを接続する部分の接着剤などの樹脂が考えられる。金属と樹脂を接続するところでもあるので、接続方法については今後十分検討する必要がある。

また、無菌性を保証するために医療用具規格基準解説 ISO11135 があり、滅菌条件を含め今後更に検討を行う必要がある。

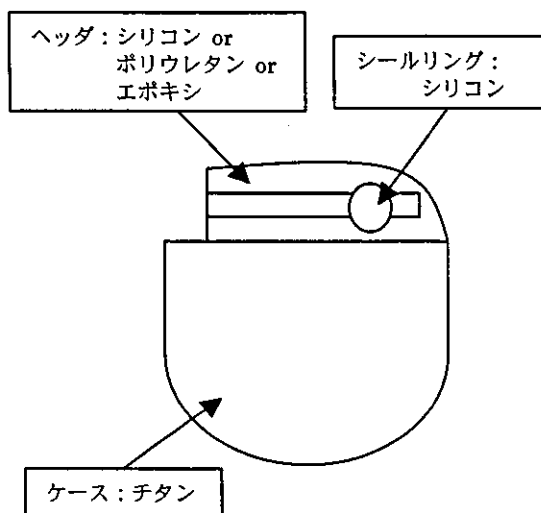


図 1-C-1-1. パッケージ材料

### 1-C-2. 機械的ストレス

機械的ストレス試験として、振動試験、衝撃試験がある。規格 prEN45502-2-2 「Particular requirements for active implantable medical devices intended to treat tachyarrhythmia」にある機械的ストレス試験は、製品形態での試験となるが、パッケージ単体でも最低限満たさなければならない条件でもある。

振動試験は、EN60068-2-64 「環境試験 Part2: 試験方法 試験 Fh: 広帯域不規則振動及びガイダンス」に従った不規則振動試験となる。試験周波数: 5Hz から 500Hz、加速度スペクトル密度:  $0.7(\text{m/S}^2)^2/\text{Hz}$ 、加速度ス

ペクトル密度曲線形状: 5Hz から 500Hz で水平、試験時間直交 3 軸それぞれ 30 分を行う。

衝撃試験は、EN60068-2-27 「基本的環境試験方法 Part2: 試験-試験 Ea 及びガイダンス: 衝撃」に従った軽微な衝撃試験となる。衝撃形状: 正弦半波または台形波、最高加速度:  $5000\text{m/s}^2$  (500g)、衝撃時間: 1ms、衝撃の方向と数: 直交 3 軸のそれぞれ両方向に 1 回の衝撃 (合計 6 回の衝撃) を行う。

機械的ストレスが加わる事により、パッケージに一番ダメージを与えそうな部分は、ケースとヘッドの接続部となる。この部分に関する試験は規格には無いため、独自に曲げ試験などの機械的ストレス試験を検討する必要がある。

### 1-C-3. 気密性

気密性に関する試験方法は、現在のところ見つかっていない。但し、気密性が保たれていなければ、パッケージ内に体液が浸入し内部回路の動作に異常をきたすため、必ず保たなければならない。最終的な試験方法は確定していないが、1手法として He ガスをパッケージ内部に充填し、真空中で He ガスの透過を確認する方法が一般的に行われている。

また、気密性評価については、上記の振動試験、衝撃試験後の評価の 1 つとして考える必要がある。

シーリングはレーザー溶接で行われているが、ケース接合部の構造を工夫する事によっても気密性を上げる事が出来る。ケース材料を突き当てて溶接するより、ケース材料の片方に勘合部を設けて溶接を行う事により気密性が上がる。また、勘合部を設ける事によりレーザー溶接時のケース内へのレーザー漏れが無くなる。

### 1-D. 考察

パッケージそのものを評価する規格は、ほとんど存在しない事が判った。

ケースとヘッダの接合部は、接合方法等に多くの検討要素がある事が判った。

#### 1-E. 結論

来年度以降は、ケースの溶接、ヘッダとケースの接続などのアセンブリ技術などの要素技術の確立を行う。

また、植込み型装置と外部プログラミング装置間で無線通信を数メートル離れたところから行う事も仕様の中に含まれているため、植込み型装置側の通信用アンテナの配置、形状などを含めたパッケージ構造検討も来年度以降行う予定である。

#### 1-F. 健康危険情報

なし

#### 1-G. 研究発表

##### 1-G-1. 論文

なし

##### 1-G-2. 学会発表

なし

##### 1-G-3. 新聞報道

なし

#### 1-H. 知的所有権の取得状況

なし

## 2. 電極リード開発(ICD 基礎技術の確立)

### 2-A. 研究目的(電極リード開発)

本研究の植込み型突然死防止装置には、ペーシングリード、ICDリード、神経電極リードの3種類のリードが用いられる。本研究の目的はこれらリードの構造、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では、平成17年までに1次試作器仕様設定を行う予定で、平成16年度はICDリードの構造解析と物理評価による基礎技術調査、及び慢性本検討用神経刺激電極リードの製作と評価を行った。

#### 2-1. ICDリードの基礎技術調査

##### 2-1-B-1. 研究方法(ICDリード構造解析)

ICDリードの代表的な仕様をまとめると表2-1-B-1-1のようになる。

項目	仕様 I	仕様 II
極性	3極 (チップ、リング、RV コイル)	4極 (チップ、リング、RV/SVC コイル)
コネクタ	DF-1 単極 高電圧 IS-1 双極 ペーシング / センシング	DF-1 単極 高電圧×2 IS-1 双極 ペーシング / センシング
リードボディ	シリコン又はシリコン+ウレタン表面層	
アンカー型	タイン型又はスクリーイン型	
チップ電極ステロイド徐放	リン酸デキサメタゾンナトリウム又は酢酸デキサメタゾン	
リードボディ外径	7.8Fr (2.6mm)	8.2 Fr (2.7 mm)
コイル電極外径	9.15Fr (3.05 mm)	8.2Fr (2.7mm)

2つの仕様の主な違いはチップ電極の形状と面積、SVC コイル電極の有無と、コイル電極とリードボディ直径である。ここでは、2つの仕様に関して述べ、より新しい仕様 II について更に詳細な仕様、材料、表面処理、構造に関する調査を行う。

### 2-1-C-1. 研究成果 (ICD リード構造解析)

仕様 I と仕様 II の写真を以下に示す。仕様 I と仕様 II のチップ電極部、コイル電極接合部を写真 2-1-C-1-1~5、SEM 写真 2-1-C-1-1、2-1-C-1-2 に示す。

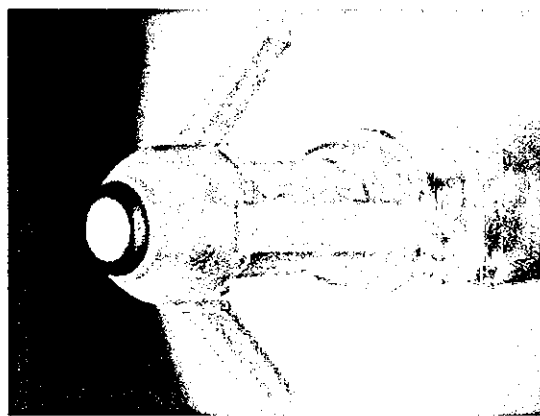


写真 2-1-C-1-3. 仕様 II 電極リード先端部  
(先端の白い部分はステロイドバイнда)

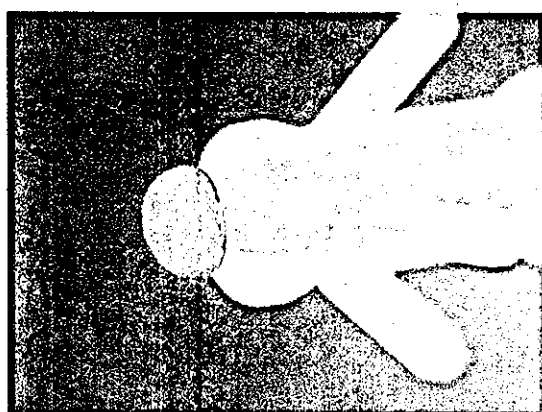
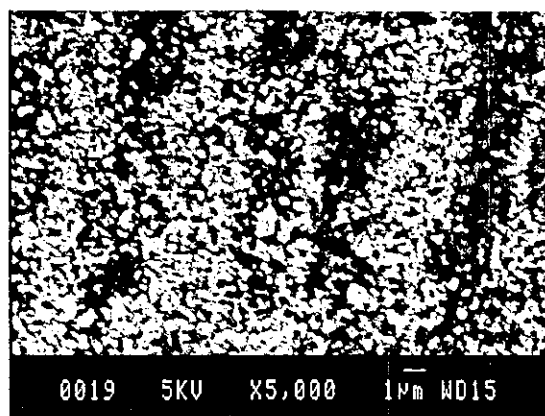


写真 2-1-C-1-1. 仕様 I 電極リード先端部



SEM 2-1-C-1-1. 仕様 II チップ電極部  
(Pt Black 処理表面粒径  $1\mu\text{m}$  以下)

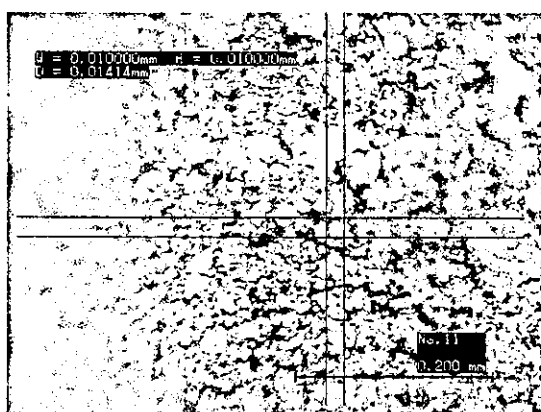
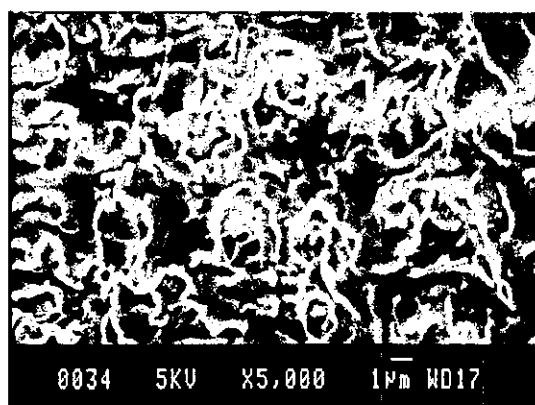


写真 2-1-C-1-2. 仕様 I チップ電極部拡大  
(ポラス粒径は  $10\sim 20\mu\text{m}$ )



SEM 2-1-C-1-2. 仕様 II ステロイドバイнда  
(バイндаの孔径は  $1\sim 4\mu\text{m}$ )



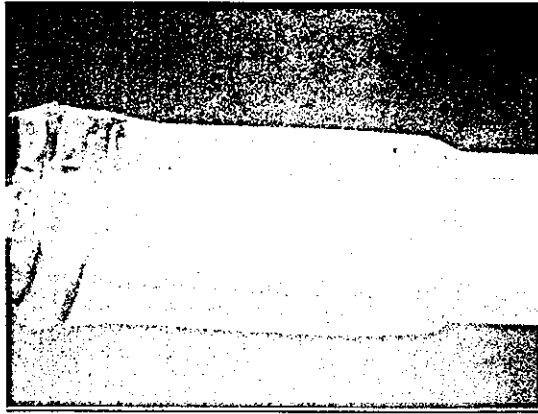


写真 2-1-C-1-4. 仕様 I コイル電極接合部  
(コイル電極接合部が太く段差がある)

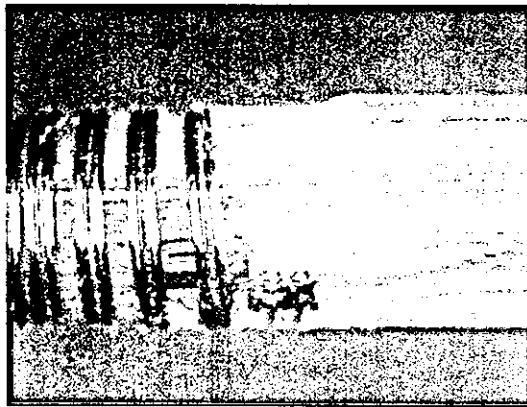


写真 2-1-C-1-5. 仕様 II コイル電極接合部  
(コイル電極とリードボディが同径)

仕様 II の詳細仕様、各部品材料及び構造の調査結果を表 2-1-C-1-1~2、図 2-1-C-1-1~6、外観写真 2-1-C-1-6 に示す。表の丸数字は図 2-1-C-1-1~6 の丸数字に対応する。

項目	規格値
チップ電極表面積	1.6mm <sup>2</sup>
リング電極表面積	17.0mm <sup>2</sup>
チップーリング間距離	8mm
チップーRV間距離	12mm
チップーSVC間距離	180mm
チップ電極導体抵抗規格	4.45Ω
リング電極導体抵抗規格	39.6Ω
RV電極導体抵抗上限	1.2Ω
SVC電極導体抵抗上限	0.8Ω

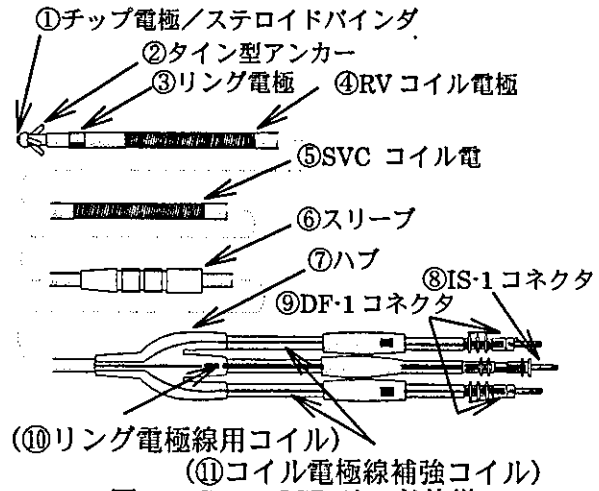


図 2-1-C-1-1. ICD リード仕様 II

部品名	材料、処理名	番号
チップ電極表面処理	Pt Black	①
チップ電極母材	Pt-Ir10%	
ステロイドバインダ	シリコーン	
ステロイド剤	酢酸デキサメタゾン	
チップ電極カシメ部材	SUS317系	②
タイン型アンカー	ポリウレタン	
リング電極表面処理	Pt Black	③
リング電極母材	Pt-Ir10%	
RV/SVCコイル電極	Pt-Ir10% (2条巻)	④ ⑤
コイル電極接合部材	Ti	⑩
リードボディ基材	シリコーン	⑬
リードボディ表面層	ポリウレタン	⑭
スリーブ(母材)	シリコーン	⑥
スリーブ(造影剤)	BaSO <sub>4</sub>	
ハブ	シリコーン	⑦
リング電極用コイル線	MP35N(6条巻)	⑩
リング電極線用コイルカシメ部材外筒	SUS304系	
リング電極線用コイルカシメ部材内筒	Ti-Al-V	
IS-1コネクタ絶縁部材	シリコーン	⑧
IS-1コネクタリング	SUS316系	
IS-1コネクタピン	SUS316系	
IS-1コネクタピン内筒	SUS316系	
DF-1コネクタピン	SUS316系	⑨
DF-1コネクタピン外筒	SUS316系	

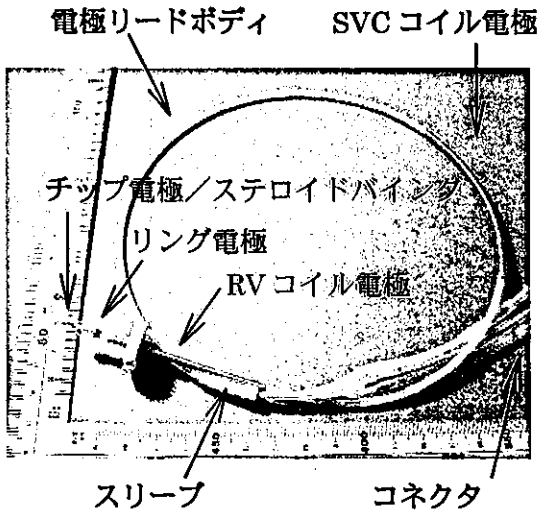


写真 2-1-C-1-6. 除細動電極リード仕様 II

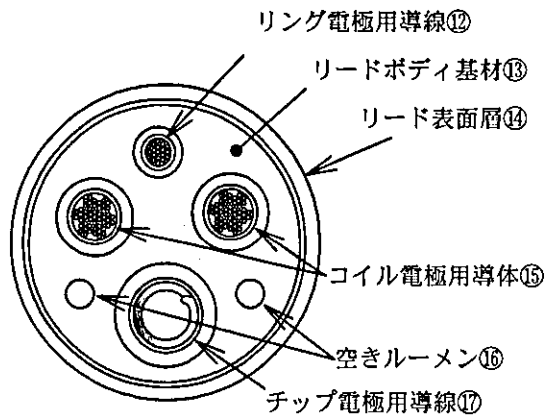


図 2-1-C-1-2. 除細動電極リード仕様 II 断面図

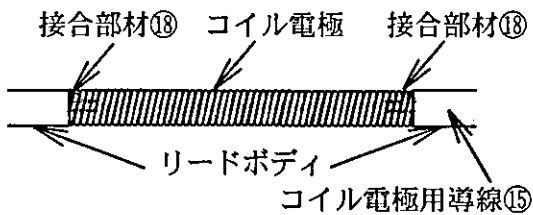


図 2-1-C-1-3. コイル電極接合部材

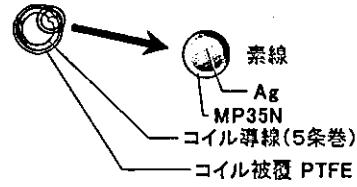


図 2-1-C-1-4. チップ電極用導線⑰

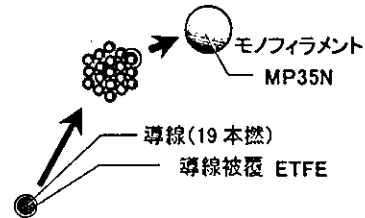


図 2-1-C-1-5. リング電極用導線⑫

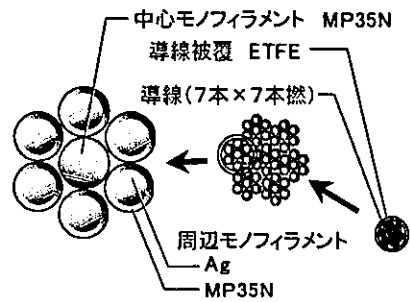


図 2-1-C-1-6. コイル電極用導線⑮



写真 2-1-C-1-7. コイル電極接合部材

それぞれの導線と各電極は Ti、Ti 合金、SUS316、SUS317 等からなるカシメ部材とコネクタ端子に接続されており、コイル電極と導線の接続には、溶接を用いている。写真 2-1-C-1-7、図 2-1-C-1-3 に示すように、コイル電極はその両端が、コイル電極接合部材

によって導線に接続されている。

図 2-1-C-1-4、6 に示すようにチップ電極用とコイル電極用の導線には、MP35N と Ag のクラッド線を使用しており、それぞれの材料は以下の特徴がある。  
**Nickel-Cobalt-Chromium-Molybdenum:**  
 MP35N 合金は引張り応力約 1.8 GPa でその強度に特長があり、高温酸化、水素脆性に強く、耐蝕性に優れた材料であるが、その抵抗率は  $1033 \mu \Omega \cdot \text{mm}$  ( $21^\circ\text{C}$ ) である。これに対して銀の抵抗率は  $0.170 \mu \Omega \cdot \text{mm}$  ( $21^\circ\text{C}$ ) である。

### 2-1-B-2. 研究方法 (ICD リード物理評価)

ICD リードの耐久性に関する評価を行う。関連規格としては「PrEN45502-2-2 /Active implantable medical devices :1998 Part2-2」があり、リードボディが最低 47,000 回、コネクタ部は最低 82,000 回の曲げに耐えることとしている。また、ICD リードは生体内において、鎖骨と第 1 肋骨間における繰返し圧縮・剪断の負荷を受けることが想定されるが、繰返し圧縮・剪断試験の規格がない。このため、参考試験となる独自試験を行った。試験条件は表 2-1-B-2-1 の通りである。試験治具先端部を写真 2-1-B-2-1 に示す。

圧縮隙間	0.3mm
試験装置先端半径	5mm
動作周波数	2サイクル/秒
環境	空气中
環境温度	室温



### 2-1-C-2. 研究成果 (ICD リード物理評価)

圧縮・剪断を行う独自設定試験を行った結果として、0.3mm の隙間で圧縮・剪断を繰り返すと、1 万回までにリードボディ基材であるシリコンが破断し、その後約 70 万回までにチップ電極につながるコイル線が破断した。破断したシリコンと断線したコイル導体の写真 2-1-2-C-1~2 に示す。

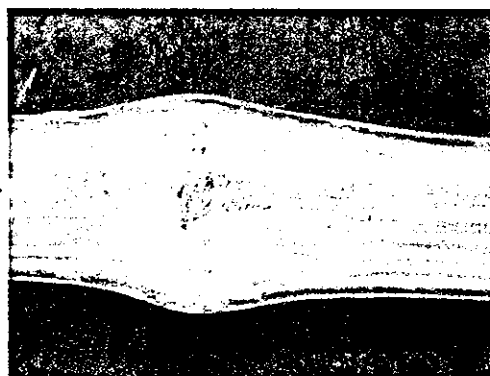


写真 2-1-2-C-1. 試験後の ICD リード



写真 2-1-2-C-2. 試験後のチップ電極用導体

## 2-1-D. 考察 (ICD リードの基礎技術調査)

これらのICDリードについて得られた構造、材料に関する調査結果から、耐久性について考察する。リードボディ、コネクタ部とも曲げに対して応力を分散させ、応力集中を避けることを意図した構造となっている。リードボディ断面は6ルーメン構造で、4つのルーメンそれぞれに4極の導線が独立して通っており、残りの2ルーメンは、リード断面を圧迫された時の応力を分散するための空きルーメンとしている。そして4極それぞれの導線は絶縁被覆となるETFE又はPTFEのチューブで覆われているので、繰返し曲げ等による局所的な伸び縮みを軸方向に分散するとともに、この伸び縮みによる摩擦に対しても、直接金属部とマルチルーメンの基材が触れている場合に比べて磨耗が少ない。また、コネクタ部についても、応力がかかる部分に設けられたコイルバネの反発力により、曲率半径が小さくなることに抵抗するなど、高耐久構造としている。

物理評価試験は独自試験であるために絶対的な評価は出来ないが、今後の参考にすると同時に引張り、捻り等の他の耐久性に関する試験項目について、総合的な評価を行う予定である。

試作ICDリードの実用化に当たっては、問題となる特許について回避しなければならない。昨年度の特許調査結果から関連特許として、「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 1995年出願」(図2-1-D-1)、「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 1999年出願」(図2-1-D-2)がある。

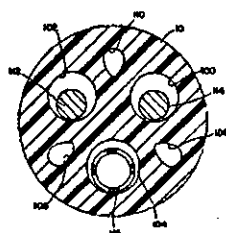


図 2-1-D-1.

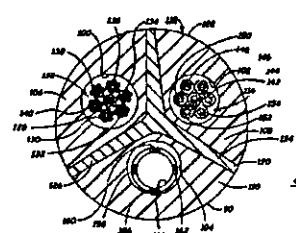


図 2-1-D-2.

## 2-1-E. 結論 (ICD リードの基礎技術調査)

現在最新で高機能のICDリード構造、材料について調査を行い要点をまとめた。これらの情報は来年度以降の試作の要素技術として有効な情報であり、本年度の目的である基礎技術調査を達成した。

ICD電極リードには、リードボディやコネクタ部に加わる曲げに対する評価試験があるが、繰返し圧縮・剪断特性、繰返し引張り・捻り特性を評価するための規格がない。よってこれらの試験を行うためには独自の規格が必要であり、来年度以降の試作を行うと共に、耐久特性の試験方法と基準の設定が必要である。またこの設定のためにも、臨床で使用されているデバイスの実力を試験することが必要であり、これについても来年度以降継続して調査を行う。

特許に関しては、2009年(平成21年)以降製品化を考えると、1989年以降に出願に出願された特許に関して回避せざるを得ない。複数ルーメン構造の空きルーメンについては、代替となるリードボディの材料検討や、別の構造検討が必要であろう。

## 2-2. 慢性本検討用神経電極リード

### 2-2-B-1. 研究方法（神経電極リード仕様）

表 2-2-B-1-1 の仕様にて試作及び評価を行った。電極部は2つのヘリカル型電極保持部それぞれに電極を配置した双極電極である。ヘリカル電極は、カフ電極と比較すると、神経に巻きつけた後に円周方向を糸などで結紮する必要がなく、結紮が解けて電極が脱落すること、そして、結紮の状態により電極径が変化することで、刺激効率に影響を及ぼすことを回避できる。

電極材料	SUS316L
電極厚さ	0.05mm
電極幅	0.5mm
電極長	7.7mm
電極間距離	10mm
ヘッド部絶縁材料	シリコーン
ヘッド部内径	2.5mm
ヘッド部外径	4.0mm
電極内径	2.4mm
リード長	480mm
リード導体	MP35N/Ag25-ETFE絶縁4条巻きコイル内径0.7mm×外径1.1mm
リードボディシース	内径1.24mm×外径1.9mmシリコーンチューブ

### 2-2-B-2. 研究方法（神経電極リード試作品）

以下図 2-2-B-2-1、写真 B-2-2-2-1 に試作を行った神経刺激電極リードを示す。

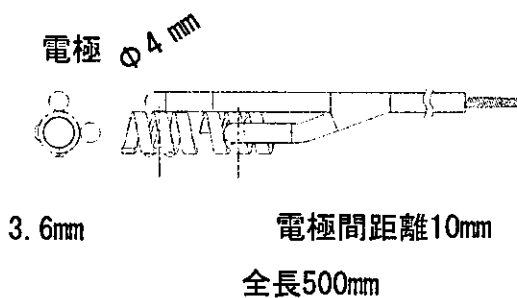


図 2-2-B-2-1. 神経電極リード

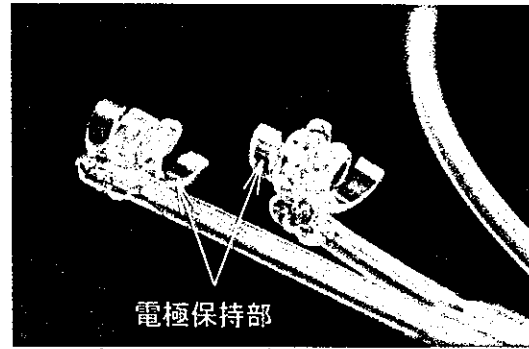


写真 2-2-B-2-1. 神経電極ヘッド部

### 2-2-B-3. 研究方法（物理評価方法）

表 2-2-B-3-1 の通り電極部の繰返し曲げと繰返し捻りに対する耐久性評価を行った。

曲げ角度	左右45° 合計90°
捻り角度	左右90° 合計90°
動作周波数	2サイクル/秒
環境	空气中
環境温度	室温

抵抗値	固定治具とリード端間の抵抗値
電極外観	電極の破断、変形などの異常の有無
ヘッド外観	電極保持部絶縁ホルダ及びその周辺の破断変形など、異常の有無

写真2-2-B-3-1～2. に繰返し曲げ試験、繰返し捻り試験装置の電極固定部分を示す。

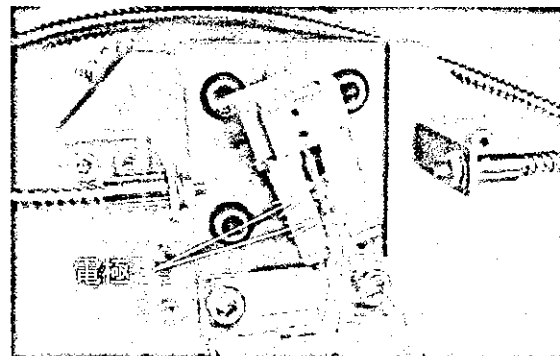


写真2-2-B-3-1. 繰返し曲げ試験

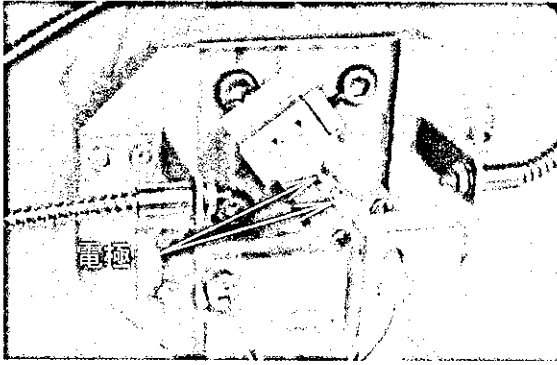


写真2-2-B-3-2. 繰返し捻り試験

### 2-2-C-3. 研究成果 (物理評価試験結果)

繰返し曲げ試験で 1000 回～10000 回の間  
に近位側の電極が破断した。

繰返し捻り試験では 10 万回の捻りに対し  
て破断、変形などの異常は見られなかった。  
結果を表 2-2-C-3-1～2 に示す。

	遠位側		近位側	
	抵抗値 ( $\Omega$ )	電極 ヘッド	抵抗値 ( $\Omega$ )	電極 ヘッド
初期値	13.7	○	7.6	○
10回	8.9	○	7.2	○
100回	8.3	○	6.7	○
1000回	6.9	○	6.7	○
10000回	10.4	○	導通 なし	破断 変形
25000回	13.7	○	導通 なし	破断 変形
100000回	15.5	○	導通 なし	破断 変形

	遠位側		近位側	
	抵抗値 ( $\Omega$ )	電極 ヘッド	抵抗値 ( $\Omega$ )	電極 ヘッド
初期値	15.4	○	8.2	○
10回	11.2	○	7.1	○
100回	11.5	○	10.7	○
1000回	17.2	○	16.5	○
10000回	9.4	○	6.8	○
25000回	30.0	○	8.2	○
100000回	29.9	○	11.9	○

### 2-2-B-4. 研究方法 (電気的試験方法)

電極の刺激エネルギー伝達効率を評価する  
ため、分極率を測定した。神経電極リードを  
生理食塩水内に入れ、10mA、1ms の二相性定電  
流パルス電極間に印加し、パルスのピーク  
電圧と分極電圧を測定することにより、分極  
率を計算する。図 2-2-B-4-1.、2-2-B-4-2. に  
分極率測定系とパルス波形、パラメータを示  
す。本来分極電圧は図中の A を測定するが、  
今回測定系の応答速度が遅いため、測定不  
能であった。代わりに分極電圧はパルスエン  
ド 0.1ms 後の電圧値 B を測定した。計測機器  
はファンクションジェネレータ FG-02 (東方  
技研)、ポテンショスタット/ガルバノスタッ  
ト 2000 (東方技研)、オシロスコープ DL1200E  
(YOKOGAWA) を使用した。

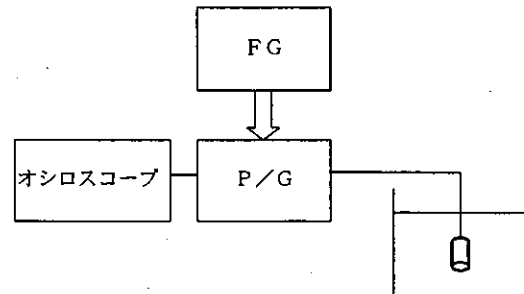


図2-2-B-4-1. 分極率測定系

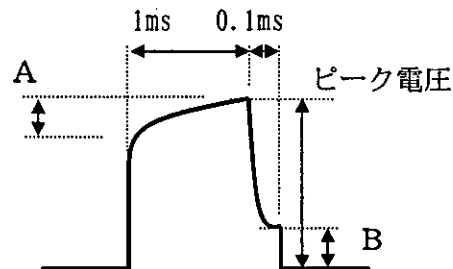


図2-2-B-4-2. 計測パルス波形とパラメータ

#### 2-2-C-4. 研究成果（電氣的試験結果）

評価した資料と分極率測定結果は表2-2-C-4-1~2のとおりであった。結果はバラツキが大きく、分極率として60%を越えるものもあり、半分以上のエネルギーロスが発生している。

試料	電極内径(mm)	電極間距離(mm)
①	2.0	11
②	2.5	10
③	2.5	8

試料	ピーク電圧(V)	分極電圧(V)	分極率(%)
①	6.08	1.80	29.6
②	1.80	1.12	62.2
③	3.22	1.26	39.1

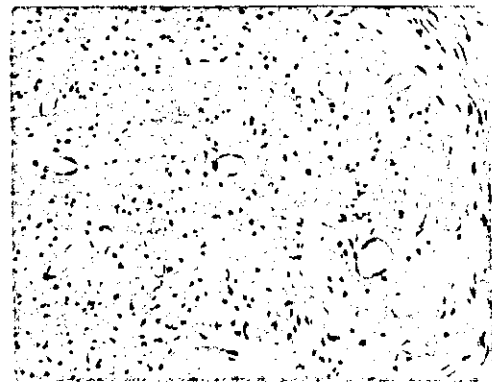
#### 2-2-B-5. 研究方法（生体適合性試験方法）

イヌ迷走神経に1ヶ月間電極を留置し、神経組織の病理組織学的及び電子顕微鏡的検査を行った。電極を留置した右頸部迷走神経に対して、対照とする左頸部迷走神経との比較を行った。

病理組織学的検査は、光学顕微鏡下で観察し、電子顕微鏡的検査は、日立H-7100型透過電子顕微鏡を用いて観察した。

#### 2-2-C-5. 研究成果（生体適合性試験結果）

病理組織学的観察において、神経組織試料に電極留置による変化は認められなかった。また、電子顕微鏡観察において、神経組織である軸索、髄鞘（シュワン細胞）及び間質組織に変化は認められなかった。写真2-2-C-5-1.に光学顕微鏡写真と、SEM 2-2-C-5-1にSEM写真を示す。



The vagal nerve from a dog implanted with a helical electrode for 1 month. No remarkable changes of nerve tissue. Upper: stained with HE, x 175.

写真

（イヌ迷走神経/HE染色/光学顕微鏡）



An electron microphotograph of the vagal nerve from a dog after implantation of a helical electrode (spec-4). No remarkable changes of axon, myelin sheath and interstitium, x 3,750.

#### SEM 2-2-C-5-1. イヌ迷走神経

#### 2-2-B-6. 研究方法（刺激効果確認方法）

生体への植込みを行い、表2-2-B-6-1の条件で神経刺激効果確認を行った。図2-2-B-6-1の刺激パターンで刺激電圧を変化させ、刺激直前の心拍数に対して刺激時の心拍数が減少する割合を計測し、これを基に、図2-2-B-6-2に示す心拍数が10%減少する刺激電圧を求めた。植込んだ電極の写真2-2-B-6-1を示す。

刺激周波数	5 Hz
刺激時間	10秒
刺激パルス幅	1 ms
極性	心臓側-
植込み部位	右頸部迷走神経
実験動物	ビーグル犬 ♂ 10kg
評価期間	12週間

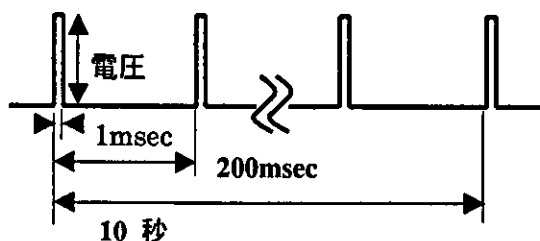


図 2-2-B-6-1. 神経刺激パターン

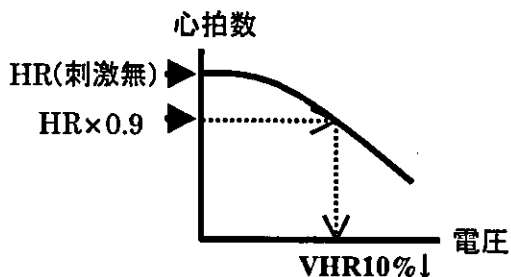


図 2-2-B-6-2 神経刺激電圧の測定



写真 B-2-2-6-1. 神経刺激電極の植込み

#### 2-2-C-6. 研究成果 (刺激効果確認結果)

神経刺激効果確認の結果は以下の図 2-2-C-6-1 のとおりである。

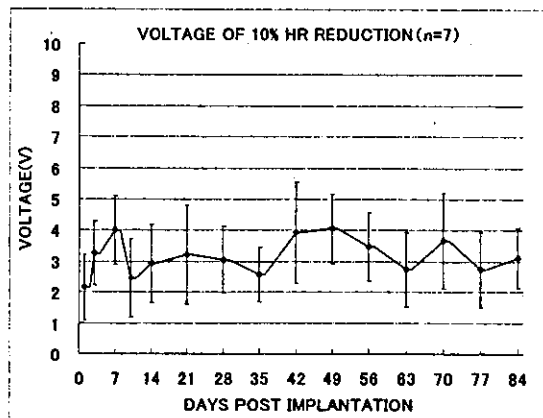


図 2-2-C-6-1. 神経刺激効果

値は平均値と標準偏差を示し、12 週間の経過観察において、10%の心拍数減少のために必要な刺激電圧は、6Vを超えることがなかった。慢性実験に使用する神経刺激装置は、刺激電圧が 10V であり、十分な心拍数抑制効果が期待できる。

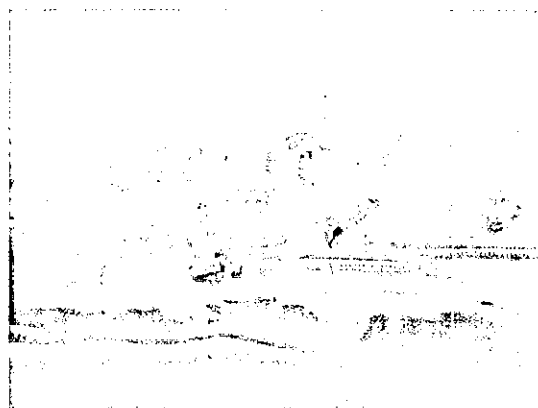


写真 2-2-C-6-1. 迷走神経と電極

写真 2-2-C-6-1 に示すように、28 週後の迷走神経、植込みんだ神経電極リードともに外観の異常を認めない。

#### 2-2-D. 考察 (慢性本検討用神経電極リード)

製品の繰返し曲げ耐久の規格としては、植え込み型ペースメーカー基準では、「植え込みリードは植え込み後に生ずる曲げ応力に対し、接合部 (コネクタ) が最低 82,000 サイクル、導線部が 47,000 で導線の断線、絶縁の破壊がないこと。」としている。ただしこれはリードの導線部分とコネクタ部分に関する規格であり、リード先端の電極部分の強度については、規格がない。しかしながら、神経電極の耐久性について考えると、電極部の耐久性が重要で、埋込手技においては電極固定部から約 20~30mm の位置でリードを組織に固定、更になくとも 1 箇所ですリード線に余裕を持たせて固定を行うが、リードを固定した位置によつ



では、電極に負荷を与えることになり、固定した神経に対しても機械的なダメージを与えることになる。このため電極先端部の強度については評価基準や方法についても更に検討する必要があると考える。

機能性の評価である刺激効果確認では、平均 6V の刺激電圧に置いて十分な効果があるという結果であった。これにより実験用としての仕様は、満足しているが、実用化に当たっては、電池寿命を伸ばす為に更に刺激効率を上げることが必要である。

今回試作した電極の表面は単純な平滑面であるために、分極率が高く、刺激エネルギーのロスが大きい。電極材料と表面修飾による改善の必要があると思われる。

#### 2-2-E. 結論（慢性本検討用神経電極リード）

神経電極リードについて、先端の電極部分の耐久性に関する規格がないため、植込み型心臓ペースメーカー基準 / 1999 法令通知（医薬発第1439号）を参考にした独自規格を設定し評価を行った。

平成 16 年度の慢性実験に使用している神経電極リードについては、電極先端部の繰返し曲げ試験を行い 1000 回の曲げに耐えた。同じく繰返し捻り試験を行い 10 万回の捻りに耐えた。また、3ヶ月の実験への使用においては、電極部の耐久性に問題はなかった。

ただし、実用化のために、更に継続して耐久性を高める検討を行う必要がある。

電極材料については、一般的には Pt-10Ir を使用するが、材料が脆いために、今回試作の製造過程における曲げの工程で破損することがあるため、SUS316L を選択して本年度慢性実験に使用した。今後継続して構造、使用する材料の検討を行う。

12 週間の慢性実験用神経電極リードの生体植込みを行い、一週毎に刺激を行って心拍数

の観察を行った。12週間の経過観察において、10%の心拍数減少のために必要な刺激電圧は、平均 6V であった。

今後は更に神経刺激効率を高め、低エネルギーで刺激を行うために、電極表面の改質や、表面処理を行うことが課題である。

生体適合性では、1ヶ月植え込み評価で神経組織への影響を認めず良好な結果を得た。今後植込み期間を延ばし評価を行うこととともに、電極と神経組織界面の皮膜形成の少ない、より生体に対する影響の小さい電極の開発を目指す。

#### 2-F. 健康危険情報

なし

#### 2-G. 研究発表

##### 2-G-1. 論文

なし

##### 2-G-2. 学会発表

なし

##### 2-G-3. 新聞報道

なし

#### 2-H. 知的所有権の取得状況

なし

### 3. 自律神経刺激による新しい治療法の開発

#### 3-1. 麻酔下急性迷走神経刺激効果確認検討

##### 3-1-A. 研究目的

迷走神経刺激下での致死性不整脈の発生抑止を目的に、麻酔下急性検討を行う。

##### 3-1-B. 研究方法

平成15年度に継続して、前壁梗塞モデルを中心に、雄性ビーグル犬(10.0Kg - 17.7Kg)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。さらに人工呼吸装置(Vigor21ⅡDX; 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)。麻酔後右頸部より、右頸動脈を露出させ、6、8Fr ガイディングカテーテル(テルモ社)を使用し、塞栓物質(シリコーンコートガイドワイヤ片; 外径1.27mm)をX線透視下でLAD(左冠状動脈前下行枝)開口近位部まで挿入し、前壁梗塞モデルを作製した。さらに、4週経過後の陈旧梗塞時に、塩酸ケタミン注射液; 三共エール薬品 30mg/kg で麻酔前処置後、ネブタル(大日本製薬株; 30mg/kg)で麻酔を行った。さらに気管挿管後、自発呼吸下にて右頸部迷走神経を露出させ、カーボン電極(日本光電株)を2カ所に装着した。さらに、X線透視下にて、右頸静脈より、心房用リード(テルモ株自社製)を右心房に留置した。また、右頸動脈よりPTCA用カテーテル(バルーン径3.5mm; テルモ株)を用いて、左冠状動脈回旋枝を120秒間拡張し、虚血による致死性不整脈発症を行った。

迷走神経刺激アルゴリズムは、心房波同期と心房波非同期の2種類で行う。

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)に準拠した。これ以降の動物実験についても本指針に準拠した。

##### 3-1-C. 研究結果

検討個体内、バルーン虚血時での致死性不整脈誘発が確認された個体は、6頭であった。その6頭について、心房波非同期神経刺激、心房波同期神経刺激下での迷走神経刺激を行わない、全ての個体について、VT/VFの発症を抑止することを確認した。

##### 3-1-C-1. 心房波非同期神経刺激による有効性評価

LCXを閉塞する事により致死性不整脈が発症したN=3において、迷走神経刺激による致死性不整脈発症抑止効果を確認する事が出来た。不整脈発症抑止確認試験時の心電図データを図3-1-C-1-1、3-1-C-1-2、3-1-C-1-3、3-1-C-1-4に示す。神経刺激を行わない場合、LCX閉塞後約90秒で心室細動(Vf)が発症している事が確認される。

神経刺激条件は、神経刺激パルス電圧10V、パルス幅1ms、神経刺激周波数5Hzである。

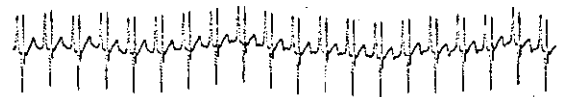


図3-1-C-1-1. 神経刺激なし(0sec)

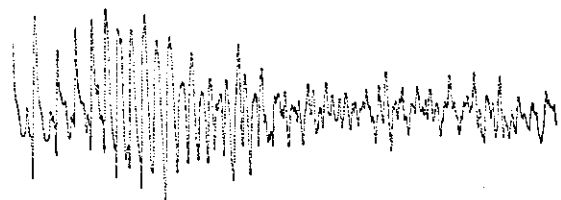


図3-1-C-1-2. 神経刺激なし(90sec)



図 3-1-C-1-3. 非同期神経刺激あり(0sec)



図 3-1-C-2-2. 神経刺激なし(110sec)

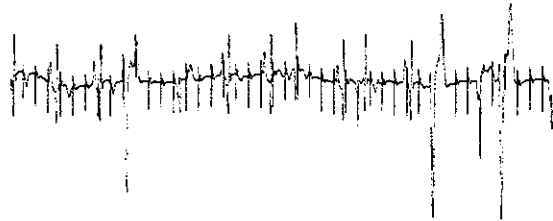


図 3-1-C-1-4. 非同期神経刺激あり(120sec)

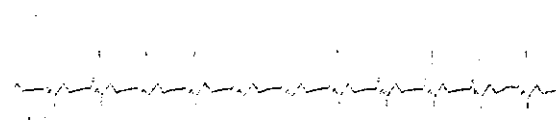


図 3-1-C-2-3. 同期神経刺激あり(0sec)

### 3-1-C-2. 心房波同期神経刺激による有効性評価

LCXを閉塞する事により致死性不整脈が発症した N=3 において、迷走神経刺激による致死性不整脈発症抑止効果を確認する事が出来た。不整脈発症抑止確認試験時の心電図データを図 3-1-C-2-1、3-1-C-2-2、3-1-C-2-3、3-1-C-2-4 に示す。神経刺激を行わない場合、LCX 閉塞後約 110 秒で心室細動 (VF) が発症している事が確認される。また、試験中の心拍数変化を図 3-1-C-2-5 に示す。時間軸の 0 秒は、LCX 閉塞開始時間である。神経刺激のある、なしに関わらず心拍数は徐々に上昇するが、神経刺激を行わない場合はある時間より急激に心拍数が変化し、致死性不整脈が発症している。

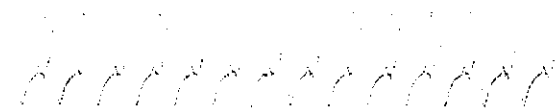


図 3-1-C-2-4. 同期神経刺激あり(120sec)

神経刺激条件は、神経刺激パルス電圧 10V、パルス幅 1ms、心拍数制御上限レートは試験前心拍レートの値より 30%低い値とした。

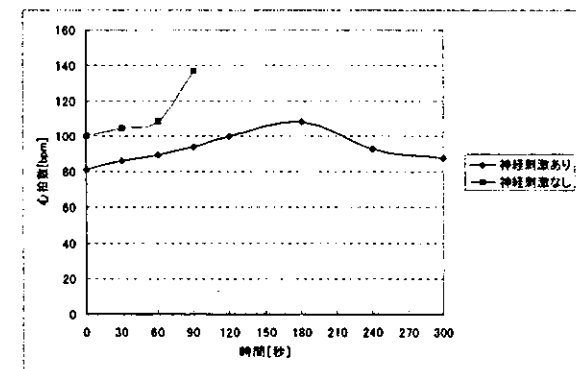


図 3-1-C-2-5. 心拍数変化

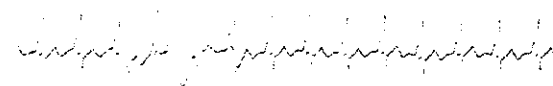


図 3-1-C-2-1. 神経刺激なし(0sec)

### 3-1-D. 考察

心房波非同期神経刺激ならびに心房波同期神経刺激により、VT/VF 発症について抑止することが確認された。過去の文献で確認されている連続神経刺激と同じ効果を心房波同期神経刺激でも確認する事が出来た。

迷走神経刺激を行っても心拍数の上昇を抑

える事は出来ないが、神経刺激により急激な心拍数変化は抑制できている。虚血発症時に、このような急激な心拍数変化を迷走神経刺激により抑制する事が致死性不整脈抑止に有用であると思われる。

### 3-1-E. 結論

長期間迷走神経刺激を行う事による効果、副作用については不明であるため、慢性実験を行う事により、無麻酔無拘束下での長期迷走神経刺激による致死性不整脈発症抑止効果の有効性について検討を行う。

### 3-1-F. 健康危険情報

なし

### 3-1-G. 研究発表

#### 3-1-G-1. 論文

なし

#### 3-1-G-2. 学会発表

なし

#### 3-1-G-3. 新聞報道

なし

### 3-1-H. 知的所有権の取得状況

なし

## 3-2. 慢性本検討要素技術確立

### 3-2-A. 研究目的

迷走神経刺激での致死性不整脈発症抑止効果を確認するためには、不整脈発症器質のある陳旧性心筋梗塞モデル、連続心電図計測装置、迷走神経刺激装置、生体情報モニターシステムが必要となる。そこで、平成16年度は、VT/VF発症モデル、慢性虚血モデル、埋込型神経刺激装置、無拘束心電図計測用多チャンネルテレメータ装置、生体情報モニターシステムの各要素技術の確立について検討を行った。

### 3-2-1. VT/VF発症モデルの作製

#### 3-2-1-B. 研究方法

平成15年度に継続して、前壁梗塞モデルを中心に、雄性ビーグル犬(10.0Kg - 17.7Kg)を用いて、検討した。詳細な検討方法は、3-1-Bに準拠して作製した。慢性検討の陳旧梗塞モデルは、急性検討と異なり、血管閉塞性を上昇させる目的で、外径1.0mmのシリコンコートされた塞栓物質を採用した。麻酔後左頸部より、左頸動脈を露出させ、5、8Frガイドングカテテルを用いて前壁梗塞モデルを作製した(図3-2-1-B-1)。梗塞部位の発症については、作製後胸部誘導計測を行い確認した。梗塞作製4週間経過後、左頸動脈よりPTCAバルーンカテテル(径3.5mm、株式会社)を用いて、約120秒間拡張させ、VT/VF発症について検討を行った。

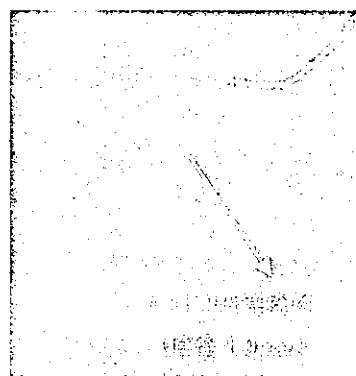


図3-2-1-B-1. 前壁梗塞モデル作製(X線透視像)

#### 3-2-1-C. 研究結果