

検討結果を図 3-2-1-C-1 に示した。8 頭を検討し、陳旧性心筋梗塞(作製後 4 週)まで至った個体は 5 頭で、さらに致死性不整脈発症に成功した個体は 3 頭であった。

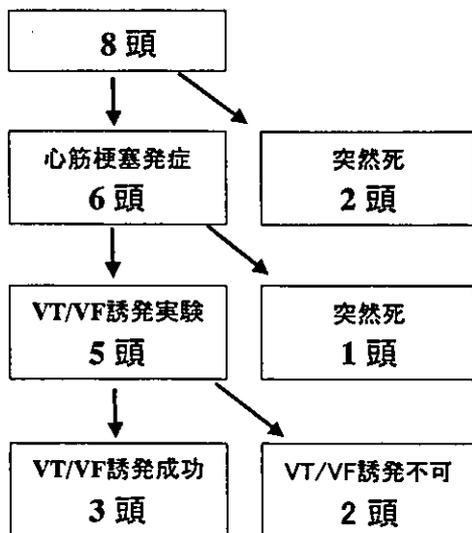


図 3-2-1-C-1. モデル作製結果

### 3-2-2. 慢性虚血モデルの作製検討

#### 3-2-2-B. 研究方法

正常、陳旧性梗塞雄性ビーグル犬(10.0、10.4Kg) 2 頭を用いて、麻酔前処置(塩酸ケタミン注射液; 三共エール薬品製 30mg/kg、ネブタール)麻酔導入後、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)。第 5~6 肋間より開胸し、左心耳を露出させ、起始部を走行する左冠状動脈を丁寧に剥離した。剥離後、Vascular occluder(OC-4; アキス・テクロジ社)を装着し、生理食塩液を 2.5~5 $\mu$ l ずつ注入し、Vascular occluder を拡張することにより、血管狭窄を作製した。さらに冠状動脈血流量については、超音波プローブ(1RB; Transonic Systems, Inc)を装着後、超音波流量計(T206; Transonic Systems, Inc)に接続して計測を行った(図 3-2-2-B-1)。



図 3-2-2-B-1. Vascular occluder ならびに超音波プローブ装着時左冠状動脈

#### 3-2-2-C. 研究結果

検討結果を図 3-2-2-C-1 に示す。何れの個体も計測開始直後と比較して約 50%程度まで血流量が低下することを確認した。

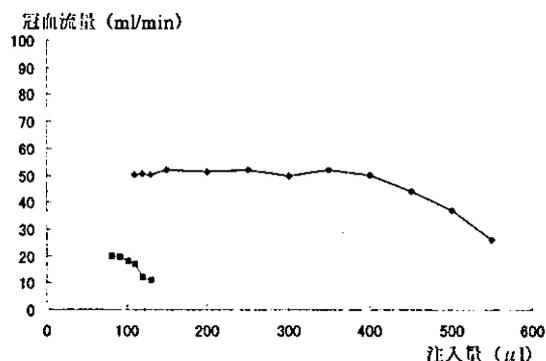


図 3-2-2-C-1. 冠血流制御

### 3-2-3. 埋込型神経刺激装置設計・製作

#### 3-2-3-B. 研究方法

迷走神経刺激による致死性不整脈抑止効果を確認するため、埋込型の神経刺激装置を設計・製作を行う。

現在検討中の神経刺激基本アルゴリズムは、心拍数がある一定範囲内にコントロールする事である。自発心拍数が設定した範囲の上限値を超えた場合は、心内心房波に同期を取り右頸部迷走神経に電気刺激を行い、下限値を超えた場合は右心房内から電気刺激を行い、

設定範囲内であれば神経刺激、心房刺激は行わない動作とする（図 3-2-3-B-1）。動作寿命は 1 ヶ月以上、経皮的に通信を行い、神経刺激装置内動作パラメータ設定変更可能とする。

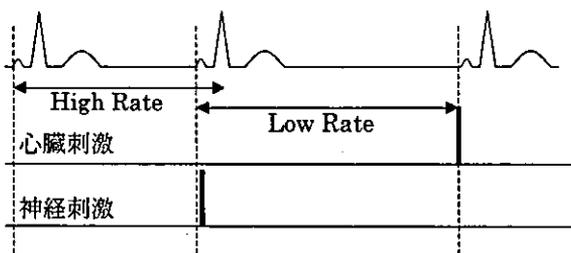


図 3-2-3-B-1. 神経刺激・心臓刺激 動作例

### 3-2-3-C. 研究結果

今回、設計製作した神経刺激装置の外観図を図 3-2-3-C-1 に示す。神経刺激装置本体のみのサイズは、40mm×75mm×12mm であり、イヌ皮下に埋込を行ってもほとんど目立たない状態のものを作製した。神経刺激装置ブロック図を図 3-2-3-C-2 に示す。

神経刺激装置の設定変更動作パラメータは、動作モード、神経刺激パルス幅、神経刺激回数、神経刺激周波数、神経刺激タイミング（心房波同期時ディレイ時間）、心房刺激パルス幅、心房波センシング感度、心房不応期、心拍数制御レート（上限レート、下限レート）である。動作モードについては、心房波非同期神経刺激モード、心房波同期神経刺激モード、OFF モードの 3 モードを搭載した。

動作寿命は、動作時消費電流約 140 $\mu$ A であるため、162mAh のコイン型リチウム電池 (CR2025) を使用し、およそ 1 ヶ月半ぐらいとなる。通信動作時は約 1mA の消費電流となるため、通信動作を行うときは外部よりマグネットを使用し、神経刺激装置内のリードスイッチを働かせ、通信機能を働かせる。通信を行わないときは、通信機能を停止させ消費電力を押さえる設計となっている。

イヌ埋込時の神経刺激装置動作例を図 3-2-3-C-3 に示す。上限値より心拍数が高いた

め、心房波に同期して神経刺激が行われている例である（矢印が神経刺激パルス）。

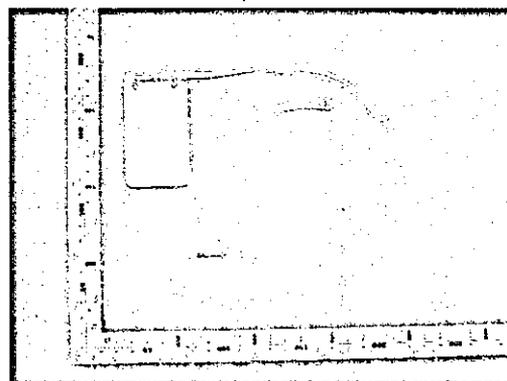


図 3-2-3-C-1. 神経刺激装置外観図

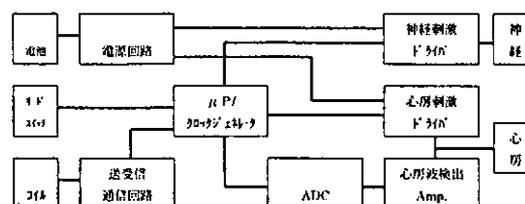


図 3-2-3-C-2. 神経刺激装置ブロック図

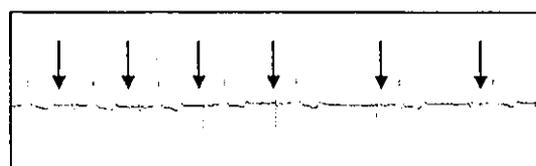


図 3-2-3-C-3. イヌ埋込時神経刺激装置 動作例（心房波同期モード、ディレイ 0ms）

### 3-2-4. 無拘束心電図計測用多チャンネルテレメータ装置設計・製作

#### 3-2-4-B. 研究方法

イヌ心筋梗塞モデルの状態を無拘束で観察するため胸部誘導心電図 6 チャンネル、標準 II 誘導心電図の計 7 チャンネルをリアルタイムで計測する事が出来るテレメータ装置を設計・製作する。

### 3-2-4-B-1. 動作寿命

多チャンネルテレメータ装置送信器は、イヌ心筋梗塞モデルを作製する1週間前に植込まれ、心筋梗塞作製4週後に不整脈器質判断を行い、その後神経刺激効果を確認する試験を行うため、最低3ヶ月の動作寿命が必要である。

### 3-2-4-B-2. 電極材料

イヌの心電図を無拘束で長期間計測するため、心電電極ケーブル、多チャンネルテレメータ装置送信器は、イヌに噛み切られたり、壊されないようにするため全てイヌの皮下に埋込む必要がある。また、皮下に埋込む心電電極ケーブルは、X線透視時に邪魔にならない材料にする必要がある。

### 3-2-4-B-3. 通信距離

心電図データを電波で送信するため、イヌがケージ内どこにいてもデータが受信出来るようにするためには、送受信距離が最低2m以上必要である。

### 3-2-4-C. 研究結果

多チャンネルテレメータ装置送信器、受信器の外観をそれぞれ図3-2-4-C-1, 3-2-4-C-2に示す。送信器のサイズは、52mm×87mm×17mm。

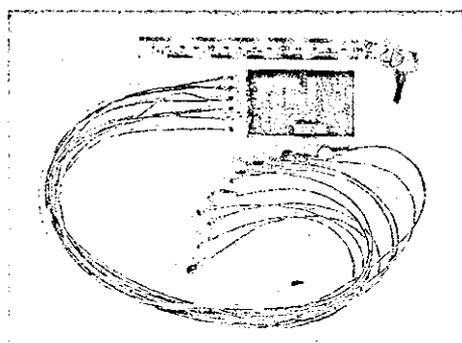


図3-2-4-C-1. 多チャンネルテレメータ装置送信器

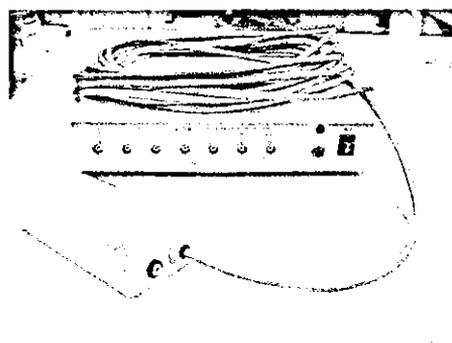


図3-2-4-C-2. 多チャンネルテレメータ装置受信器

### 3-2-4-C-1. 動作寿命

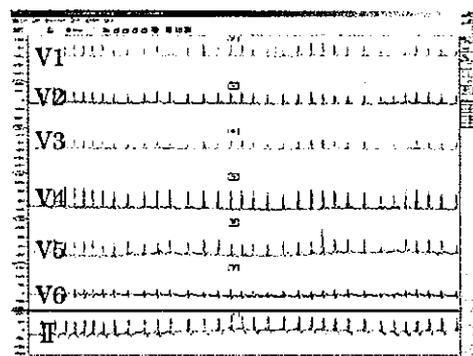
多チャンネルテレメータ装置送信器の動作時消費電流は約420 $\mu$ A、搭載している電池容量は1240mA (620mA×2本)であるため、計算上120日以上動作寿命があり、仕様性能を満たした。

### 3-2-4-C-2. 電極材料

心電図をセンシングする電極材料にSUS316Lを使用した。心電電極と送信器とをつなぐケーブルは、X線透視のことを考えカーボンリードにシリコンチューブを被せた構造とした。X線透視下では、心電電極は映ってしまうが、カーボンリードは映ることなく、作業に邪魔にならない事が確認された。

### 3-2-4-C-3. 通信距離

イヌがケージ内のどこにいてもデータが受信できる事が確認された。心電図計測データを図3-2-4-C-3-1に示す。



### 図 3-2-4-C-3-1. 心電図データ

#### 3-2-5. 生体情報モニターシステム構築

##### 3-2-5-B. 研究方法

多チャンネルテレメータ装置によって計測した心電図及び動物の行動を観察・記録する生体情報モニターシステムを構築する。

テレメータ装置受信器出力を、動物実験データ取得・解析システム（NOTOCORD SYSTEMS 社：HEM3.5）に接続し、計測した心電図をサンプリング周波数 250Hz でコンピュータに記録する。動物の状態は、ケージ外に設置したモニタカメラによってコンピュータに記録する。LAN を介し、リアルタイムの心電図と動物の状態のモニタを可能とする。

##### 3-2-5-C. 研究結果

生体情報モニターシステムを構築した。図 3-2-5-C-1 にモニタ画面を示す。

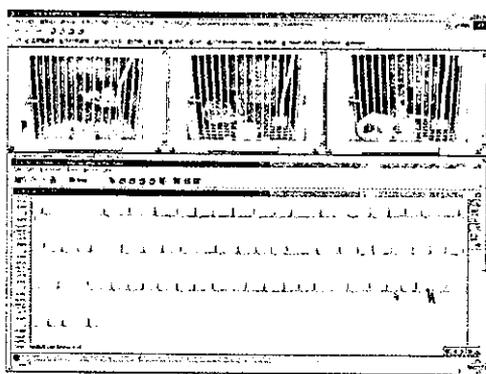


図 3-2-5-C-1. 生体情報モニターシステムのモニタ画面

##### 3-2-D. 考察

虚血による致死性不整脈発症器質を保有する VT/VF モデルが約 50%以上の効率で作製可能となった。また、非梗塞部位を慢性的に虚血にする目的で、左冠状動脈回旋枝に Vascular occluder を装着し検討した結果、冠状動脈血流量の制御が可能である事がわかった。これらの手法によって、慢性本検討に使用する動物モデルの作製手技確立の方向性を確認することができた。

イヌ埋込用神経刺激装置は、動作寿命を含め、ほぼ仕様通りの設計、製作を行い、動物評価においても正常な動作が確認された。慢性本検討を行う最低限の動作仕様機能も搭載されたが、慢性本検討を行う中で追加仕様が発生する可能性もあるので、その都度改良を行う予定である。

無拘束の心電図計測では、多チャンネルテレメータ装置、データ収集環境を含め、安定した心電データを収集するシステムを構築する事が出来た。ただし、埋込サイズとしては小さいとは言えないため、今後小型化、または神経刺激装置との組み合わせを含めた改良も検討課題である。

生体情報モニターシステムにおいては、今後、本システムによって記録した心電図と神経刺激装置の動作の関連性を解析することにより、迷走神経刺激による致死性不整脈抑止効果の検証を行っていく予定である。

##### 3-2-E. 結論

慢性本検討では、無拘束心電図計測用多チャンネルテレメータ装置、イヌ埋込用神経刺激装置、生体情報モニターシステムを用いて、慢性虚血下致死性不整脈抑止効果確認を行う。

##### 3-2-F. 健康危険情報

なし

##### 3-2-G. 研究発表

###### 3-2-G-1. 論文

なし

###### 3-2-G-2. 学会発表

なし

###### 3-2-G-3. 新聞報道

なし

##### 3-2-H. 知的所有権の取得状況

なし

### 3-3. 慢性本検討

#### 3-3-A. 研究目的

心拍数上昇に応答して迷走神経刺激を行う制御手法を設定し、本制御手法に対する応答を心拍数分布の観点から解析した。

Vascular occluder によって冠状動脈血流量を制限した動物モデルに対して本制御手法を適用し、その有効性について検討した。

迷走神経刺激に伴う副作用を評価するために、動物を用いた副作用評価システムと評価プロトコールについて検討した。

#### 3-3-1. 迷走神経刺激制御

##### 3-3-1-B. 研究方法

##### 3-3-1-B-1. 神経刺激制御方法の設定

致死性不整脈の発生を抑制するための、迷走神経刺激制御の1手法として、心拍数に着目し、心拍数上昇に応答して迷走神経を刺激する制御手法を設定した。

図 3-3-1-B-1-1 に設定した迷走神経刺激の制御方法を示す。制御は、次に示す①から④の工程を実行することによって行われる。①右心耳に留置した心房電極リードを介して心房内心電図をモニタする。②モニタした心房内心電図から心房収縮波を検出して、1心拍毎に心房心拍数を計測する。③計測した心房心拍数と予め設定した閾値心拍数を比較する。④計測した心拍数が閾値心拍数よりも大きいときは、心房収縮の検出と同時に神経電極リードを介して迷走神経に対して定電圧の単発パルスを印可し、計測心拍数が閾値心拍数以下のときには迷走神経の刺激を行わない。

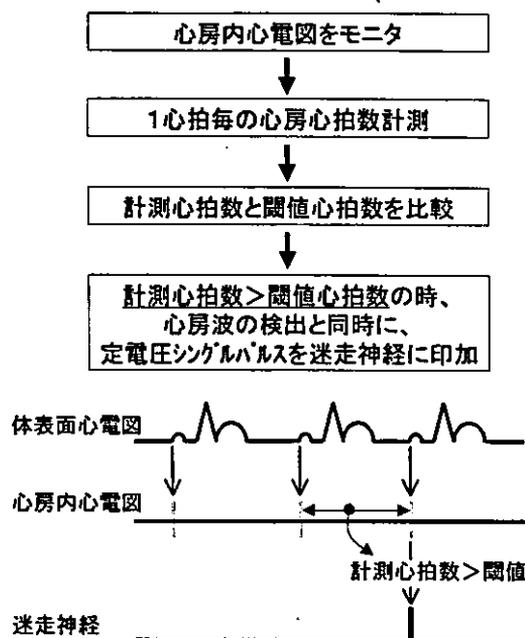


図 3-3-1-B-1-1. 迷走神経刺激制御方法

##### 3-3-1-B-2. 動物モデル

VT/VF 発症モデルとして確認された陳旧性心筋梗塞を有するビーグル犬(雄、体重 10 kg)に対し、本神経刺激制御機構を備えた神経刺激装置を背部皮下に植え込んだ。右頸部を切開して、右迷走神経を露出させた後、試作した神経電極リードの電極部を右迷走神経に装着し、神経電極リード他端は皮下トンネルを介して神経刺激装置に接続した。X線透視下において、右外頸静脈より心房電極リードを挿入し、心房電極リードの電極部を右心耳内壁上に固定した後、心房電極リード他端を皮下トンネルを介して神経刺激装置に接続した。胸部誘導心電図 6 チャンネルと標準 II 誘導心電図を計測するための 10 極の心電電極を胸部皮下に植え込み、心電電極リードを皮下トンネルを介して、背部皮下に植え込んだ多チャンネルテレメータ装置送信器に接続した。動物は、慢性実験専用イヌケージ内に収められ、自由な行動を可能とした。

### 3-3-1-B-3. 心拍数応答解析

神経刺激の有無、閾値心拍数の変化（心拍数制御上限閾値：120bpm、90bpm）、動物の状態（安静時、興奮時）の観点から、心拍数ヒストグラムによる心拍数分布を比較した。なお、迷走神経に対する定電圧印可パルスは、10V、1msecとした。

心拍数ヒストグラムの作成は、生体情報モニターシステムで記録した心電図データの R-R 間隔から瞬時心拍数を求め（NOTOCORD SYSTEMS 社：ECG30d、REVIEW-30、VME-30）、この瞬時心拍数が、分割された 10bpm 幅の心拍数帯域のどの帯域に入るのかをカウントして行った。

動物の安静時データは、深夜において心電図上にノイズが少ない期間から選択した。動物の興奮時データは、犬舎内に清掃者が入室した期間を含む心電図を選択した。

### 3-3-1-C. 研究結果

神経刺激前の安静時 1 時間の心電図データ解析によって求めた心拍数分布を図 3-3-1-C-1 に示す。閾値心拍数を 120bpm とし、神経刺激制御を行ったときの安静時 1 時間の心電図データ解析によって求めた心拍数分布を図 3-3-1-C-2 に示す。閾値心拍数を 90bpm とし、神経刺激制御を行ったときの安静時 1 時間の心電図データ解析によって求めた心拍数分布を図 3-3-1-C-3 に示す。横軸はいずれも、1 時間の総心拍数に対する各心拍数帯域に属するイベント数の割合を示したものである。安静時では、迷走神経刺激の有無によって顕著な心拍数分布の変化は認められなかったが、迷走神経の刺激を制御する閾値心拍数の変化に対しては、心拍数分布範囲自体にほとんど変化が見られなかったが、閾値心拍数が 120bpm の場合に比較して閾値心拍数が 90bpm にすることによりヒストグラムが最大

となる心拍数帯域が低下した。

神経刺激前の興奮時 1 時間の心電図データ解析によって求めた心拍数分布を図 3-3-1-C-4 に示す。閾値心拍数を 120bpm とし、神経刺激制御を行ったときの興奮時 1 時間の心電図データ解析によって求めた心拍数分布を図 3-3-1-C-5 に示す。閾値心拍数を 90bpm とし、神経刺激制御を行ったときの興奮時 1 時間の心電図データ解析によって求めた心拍数分布を図 3-3-1-C-6 に示す。興奮時では、迷走神経の刺激を行わなかった場合に比較して、迷走神経を刺激した場合には、高心拍数側の分布の割合が減少した。閾値心拍数の変化に対しては、閾値心拍数を 120bpm とした場合は、低心拍数側の分布が神経刺激を行わない場合とほぼ同様であったが、閾値心拍数を 90bpm とした場合には、低心拍数側の分布の割合が減少した。

本実験中において、神経刺激の有無によって動物の摂餌量の変化は見られず、外観上も嘔吐、せきといった副作用の発現は観察されなかった。

### 3-3-2. 無麻酔下慢性迷走神経刺激効果確認 検討

#### 3-3-2-B. 研究方法

3-3-1-B-2 で使用した動物モデルに対して、3-2-2-B の手技に準拠して Vascular occluder によって約 50% までに冠状動脈血流量を制限した。神経刺激装置は、冠状動脈血流量を制限すると同時に 3 日間作動させ、その後の 3 日間は神経刺激装置を停止させた。この間、動物は慢性実験専用イヌケージ内に収められ、無麻酔下、無拘束の状態、多チャンネルテレメータ装置によって心電図が記録された。神経刺激制御における閾値心拍数は 90bpm、迷走神経に対する定電圧印可パルスは、10V、1msec とした。

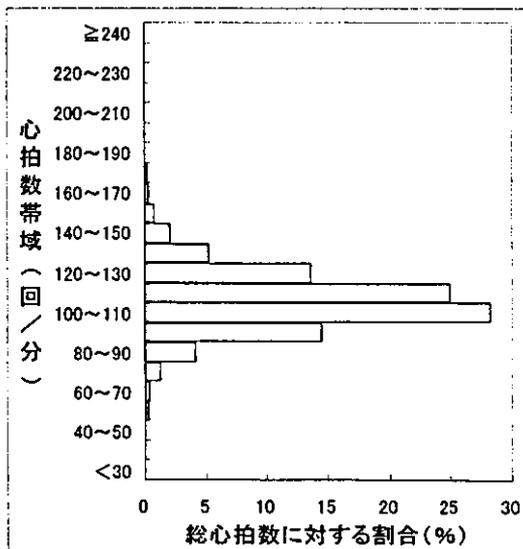


図 3-3-1-C-1. 心拍数分布(刺激なし, 安静)

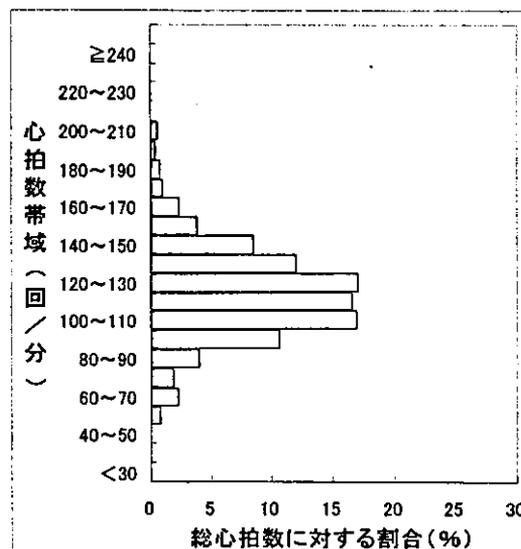


図 3-3-1-C-4. 心拍数分布(刺激なし, 興奮)

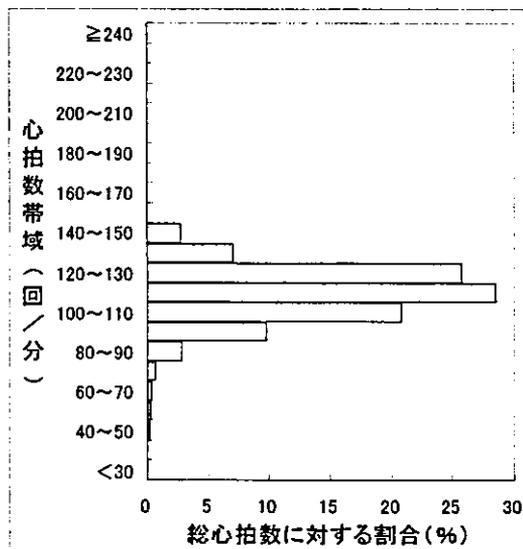


図 3-3-1-C-2. 心拍数分布(120bpm, 安静)

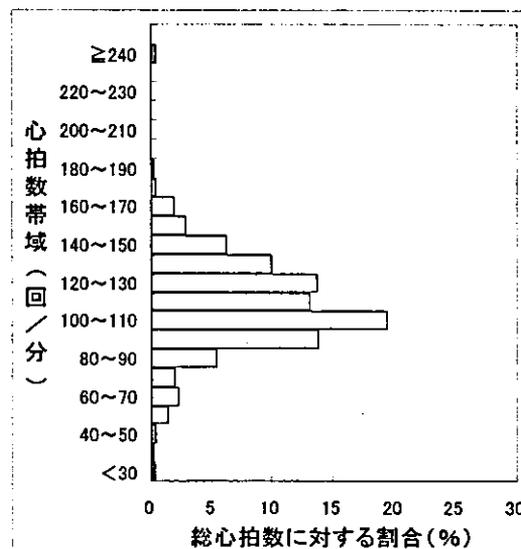


図 3-3-1-C-5. 心拍数分布(120bpm, 興奮)

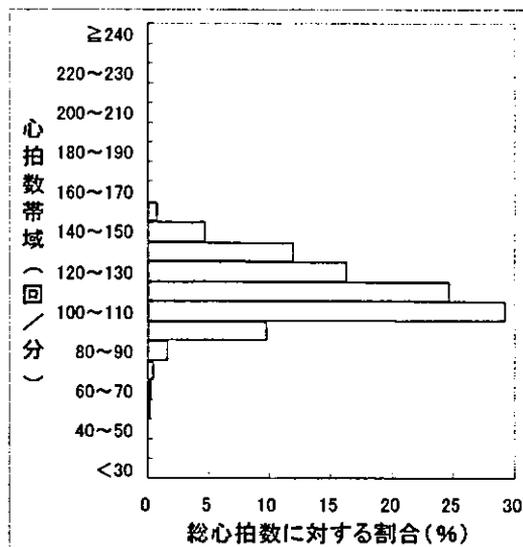


図 3-3-1-C-3. 心拍数分布(90bpm, 安静)

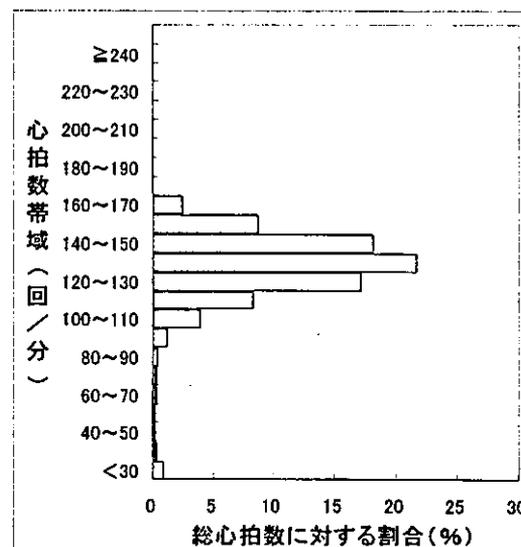


図 3-3-1-C-6. 心拍数分布(90bpm, 興奮)

### 3-3-2-C. 研究結果

神経刺激制御の有無に関わらず重篤な不整脈の発症は認められなかった。

### 3-3-3. 副作用検討

#### 3-3-3-B. 研究方法

##### 3-3-3-B-1. 動物モデルの作製方法

正常心を有したイヌを使用する。右頸部を切開し、右迷走神経を露出させた後、神経電極リードの電極部を右迷走神経に装着する。神経電極リード他端は、皮下トンネルを介して、背部皮下に植え込んだ神経刺激装置に接続する。X線透視下において、右外頸静脈より心房電極リードを挿入し、心房電極リードの電極部を右心耳内壁に固定した後、心房電極リード他端を皮下トンネルを介して神経刺激装置に接続する。生体情報を計測するための、慢性実験テレメトリー計測・解析システムの大動物用送信器（DSI社：TL11M3-D70-PCTP）を腹部皮下に植え込む。送信器に接続されている心電図計測用電極は、皮下トンネルを介し、標準Ⅱ誘導心電図が計測できるように、正電極を左胸部皮下に、負電極を右胸部皮下に配置・固定する。送信器に接続されている動脈血圧計測用センサカテーテルは、大腿動脈を切開して挿入し、その先端部が胸部大動脈内に留置されるように挿入した後、大腿動脈からの挿入部分を結紮固定する。送信器に接続されている心内圧計測用センサカテーテルは、皮下トンネルを介して肋間部分に導いた後に、肋間を切開して心尖部を露出させる。露出した心尖部を切開した後、その切開部分から心内圧計測用センサカテーテル先端部を挿入し、その刺入部を結紮固定する。

##### 3-3-3-B-2. システム構成

作製した動物モデルは、慢性実験専用イヌ

ケージ内に収められる。慢性実験専用イヌケージ内の上部には大動物用受診ボード（DSI社：RMC-1）が設置され、送信器によって計測された生体情報が無線で受信ボードに受信される。したがって動物は、ケージ内を自由に行動することができる。受信ボードによって受信された生体情報は、インターフェースケーブルによって、データ変換マトリックス（DSI社：DEM）、構成ソフト&取得カード（DSI社：OpenART2.3 w/CQ2240）、デジタルリンクインターフェース（NOTOCORD SYSTEMS社：DSILink-60/4）を経て、動物実験データ取得・解析システム（NOTOCORD SYSTEMS社：HEM3.5）に記録される。また、データ変換マトリックスには大気圧校正装置（DSI社：APR-1）が接続され、動脈血圧及び心内圧計測用のセンサが校正される。ケージ内の動物モデルの挙動はモニタカメラによって記録される。

##### 3-3-3-B-3. 計測する生体情報

計測情報として、送信器からは、活動量（サンプリング周波数：1Hz）、体温（サンプリング周波数：50Hz）、動脈血圧／心内圧（サンプリング周波数：250Hz）、心電図（サンプリング周波数：250Hz）が、モニタカメラの映像からは異常行動や、せき、嘔吐等の一般症状が記録される。同時に摂餌量や採血による血液性状を記録する。計測した心電図や血圧からは、解析（NOTOCORD SYSTEMS社：ECG30d、REVIEW-30、HOLT-60、VME-30、LVP-30）によって、心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧、心内圧dp/dt等のパラメータを得る。活動量は、動物がケージ内を移動した際に、動物に植え込まれた送信器からケージ上部に設置された受信器に感知される電波の強度変化に基づいて検出される。

##### 3-3-3-B-4. 評価プロトコール

予定している、副作用評価プロトコルを図 3-3-3-B-4-1 に示す。最初に、神経刺激装置及び送信器を植え込んで動物モデルを作製した後、傷が治癒するのを待って（1 週間以上）、神経刺激装置がオフのまま、生体情報の計測を 2 週間行う。そして、次の 2 週間は神経刺激装置をオンとして生体情報の計測を行い、次の 2 週間は神経刺激装置をオフとして生体情報の計測を行い、評価プロトコルを終了する。この評価プロトコルのもとで、神経刺激様式（パルス振幅、パルス幅、単発刺激 or バースト刺激等）や神経刺激制御方法（刺激頻度等）を変化させ、神経刺激前、神経刺激中、神経刺激停止後の生体情報の変化を比較することによって副作用の有無及び副作用の深度を評価する。

### 3-3-3-C. 研究結果

副作用を評価するシステムの構築と評価プロトコルの設定を行った。

### 3-3-3-D. 考察

設定した迷走神経刺激制御では、閾値心拍数よりも心拍数が上昇した場合に迷走神経に対して刺激が行われ、迷走神経電気刺激の主たる効果である徐脈効果により心拍数上昇が抑えられることを期待する。更に、この心拍数上昇の抑制によって、心筋酸素消費量の低下による心筋虚血や新たな心筋梗塞の発生を防止し、これに伴う致死性不整脈の発生を抑制するとともに、求心的に交感神経活動を抑制して、致死性不整脈の発生を抑制することを期待する。

心拍数応答解析において、安静時では、神経刺激の有無、あるいは閾値心拍数の変化に対して顕著な心拍数分布の変化は観察されなかった。本解析に使用した安静時心電図は、深夜で犬舎が消灯されており、また、心電図

上にも筋電の重畳がほとんどなく、イヌが活動していない、あるいは寝ている状態、すなわち、交感神経活動が低下していると考えられる時間帯のデータを使用した。このような交感神経活動が低下している状態での迷走神経の刺激は、心拍数制御の観点からはその効果は小さいことがわかる。一方、興奮時では、迷走神経刺激を行うことによって高心拍数側の分布が減少し、更に、閾値心拍数を低下させる、すなわち迷走神経刺激の頻度が高くなる程、低心拍数側の分布が減少した。特にこのときの心拍数分布は、交感神経活動が低下していると推察される安静時の心拍数分布のパターンと似ており、興奮によって亢進した交感神経活動が迷走神経刺激によって抑制されたものと考えられる。

Vascular occluder によって冠状動脈血流量を制限した動物モデルにおいて、神経刺激の有無に関わらず致死性不整脈の発症を確認することができなかった。Vascular occluder の装着は麻酔下で行っているが、麻酔に伴う心拍数や血圧の低下、更には血流計測のための超音波プローブが負荷となって、覚醒下で所望の血管狭窄を得るために必要な Vascular occluder の拡張が充分に行われていない可能性が考えられる。したがって、今後は、覚醒下において心電図の ST 電位を確認しながら Vascular occluder の拡張を行っていく必要があると考える。

本治療法と同様に、迷走神経（但し、左迷走神経）を刺激することによりてんかんを治療する植え込み型デバイスが既に臨床応用されているが、せきや悪心といった副作用の発現が報告されており、本治療法を臨床応用する上で、副作用がない、あるいは副作用の発現をより小さく抑えることのできる神経刺激様式や神経刺激制御アルゴリズムの開発が望まれる。本実験の最中、特に、興奮時で、閾

値心拍数 90bpm とした場合には、ほとんど常時、心拍に同期して迷走神経刺激が印可されていたと考えられるが、外観上からの副作用は観察されなかった。今後は、今回構築した評価システムを用い、外観以外の生体情報の解析からも副作用の評価を進めていきたいと考える。

なし

### 3-3-H. 知的所有権の取得状況

なし

### 3-3-E. 結論

無拘束下のイヌに対して心拍数上昇に应答して迷走神経刺激を行う制御を実施し、安静時と興奮時における迷走神経刺激に対する心拍数应答を心拍数分布の観点から検討を行った。

Vascular occluder を装着した動物モデルを用いて迷走神経刺激の制御を試みたが、神経刺激の有無に関わらず致死性不整脈の発症には至らず、無麻酔、無拘束の状態での迷走神経刺激による致死性不整脈抑止の有効性は確認することができなかった。

また、迷走神経刺激に伴う副作用を評価するために、動物に対して神経刺激装置とテレメトリー装置を植え込み、神経刺激に伴う生体情報の変化を記録・解析するとともに、異常行動や嘔吐等の一般症状の監視や、摂餌量や血液性状を観察することによって副作用を評価するシステムの構築と評価プロトコールの設定を行った。

### 3-3-F. 健康危険情報

なし

### 3-3-G. 研究発表

#### 3-3-G-1. 論文

なし

#### 3-3-G-2. 学会発表

なし

#### 3-3-G-3. 新聞報道

植え込み型突然死防止装置の開発  
植え込み機器制御の為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：

ICD 本体の試作機開発、及び ICD 本体を制御する為のプログラマの開発を行った。これにより、基本的な ICD システムの機能確認を行った。

今年度は既存製品の機能を研究し、仕様を作成。これに基づき、試作実験機の開発を行った。ICD 本体は、後の機能追加/省電力化が容易な FPGA 内臓の CPU を用いたブレッドボード（機能確認用基板）を製作。また、シングルチェンバーリードを使用し、心室のみ診断/治療を行った。徐脈治療、頻拍治療では数ボルトのペーシング治療を行い、細動治療では Max30 ジュールの除細動ショック放電治療を行った。また、プログラマは PC 上に専用アプリケーションを動作させることで実現した。Bluetooth 無線通信にてプログラマから、ICD 本体の診断、治療パラメータを書き換えたり、心内心電図表示を行った。

今年度試作した ICD 本体の体積は約4リットル。人体ファントム、動物実験を通して、徐脈、頻拍、細動の診断及び治療機能の確認を行い、次年度以降、小型で長寿命な植え込み型除細動器を開発する目処をつけることが出来た。

A. 研究目的

植え込み型除細動器の高性能化を図りつつ、使用する患者の負担を軽減するには、小型化と長寿命化が重要である。

既存 ICD の実現に必要な技術を確立した上で、新規付加機能を組み込み、超小型低消費電力化電子回路の実現を目指す。

今年度は、ICD 本体の試作機開発、及び ICD 本体を制御する為のプログラマの開発を行い、基本機能の確認を行う。

B. 研究方法

B-1. 今年度の開発手順

今年度の開発手順を図 1 に示す。今年度は、既存製品の機能を調査し、それに基づいて仕様を作成し、この仕様のレビューを行い、試作実験機の開発を行った。試作実験機の試験は、初めに擬似心電試験を行い、次に人体ファントムを用いて実験を行った。この実験で有効性が確認された後、動物実験を行い性能評価

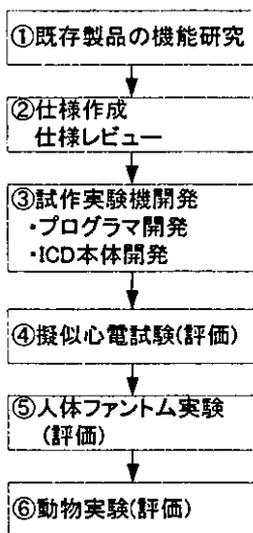


図 1 開発手順

を行った。

C. 研究結果

C-1. 既存製品の機能研究

既存製品について調査研究を行い、ICD 本体及びプログラマの仕様の調査を行った。

C-2. 仕様作成&仕様レビュー

既存製品の機能を基に今年度の試作機仕様を策定した。この結果を基に、参加企業の研究者と試作機の仕様について検討及び仕様レビューを行った。

C-3. 試作実験機開発

平成 16 年度開発した試作実験機のシステム構成を図 2 に示す。

今年度使用するリードは、RV-Def（除細動用電極）と V-Ring（診断/ペーシング用電極）が共通。V-Tip（診断/ペーシング用電極）及び SVC-Def（大静脈除細動リード）がある心室用 ICD リードを使用する。

ICD 本体では、V-Tip 及び V-Ring を用いて診断を行う。V-Tip 及び V-Ring は、徐脈治療及び頻拍治療にも使用。RV-Def、Case Lead を用いて、細動治療の除細動（ショック治療）を行う。

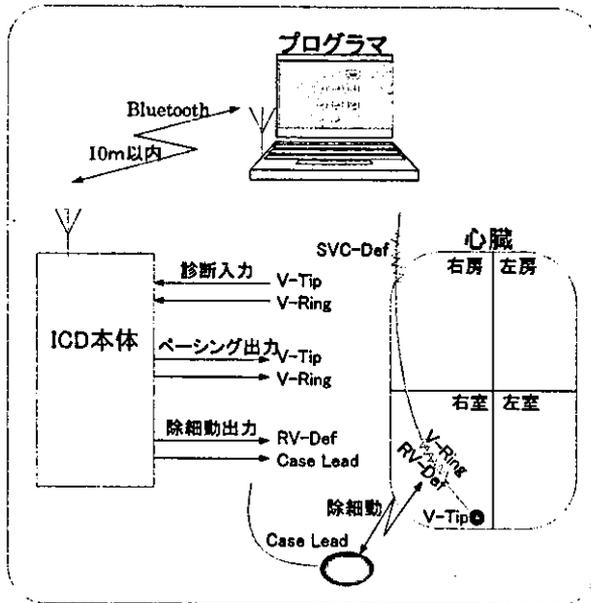


図 2 ICD システム構成

この Case Lead は、ICD 本体を植え込みした場合の Case に相当する。平成 16 年度開発品は、チタン製の Case Lead というリード端子で代用する。

ICD 本体の制御用パラメータの設定、心内心電図取得、誘発等をプログラマを用いてコントロールを行う。ICD 本体、プログラマ間は、Bluetooth (無線) を用いて接続。

平成 16 年度開発した試作実験機の対象とする治療機能を表 1 に示す。

表 1 平成 16 年度 ICD 治療機能一覧

治療機能名	治療説明
徐脈治療	ペースング治療 (VVI モードのみ)
頻拍治療	ATP バースト治療 (パルス数増分モードあり)
	カルディオバージョン (R 波同期ショック治療)
細動治療	除細動 (ショック治療) (2 相性波形)

C-3-1 章に今年度開発したプログラマの研究結果を示す。また、C-3-2 章に今年度開発した ICD 本体の研究結果を示す。

### C-3-1. プログラマ開発

#### C-3-1-1. システム構成

平成 16 年度開発したプログラマのシステム構成を図 3 に示す。今年度は、2 種類

の ICD 用プログラマを開発した。ポインティングデバイスとしてマウスを使用する方式。病院のベッドサイド等で、マウスが使い難い場合を想定し、タブレットのペンにて使用する方式。

プログラマは、ICD 本体の診断、治療のパラメータ設定の変更、心内心電図表示、個人情報管理機能等を持つ。

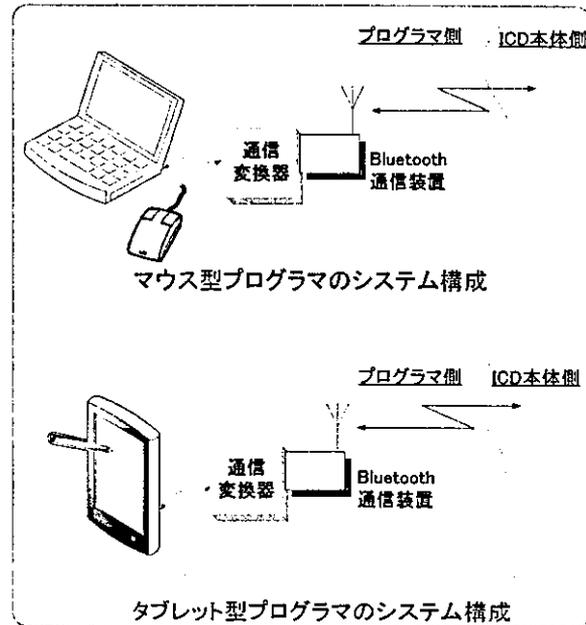


図 3 プログラマ・システム構成

今年度開発したマウス型プログラマを図 4 に、タブレット型プログラマを図 5 に示す。

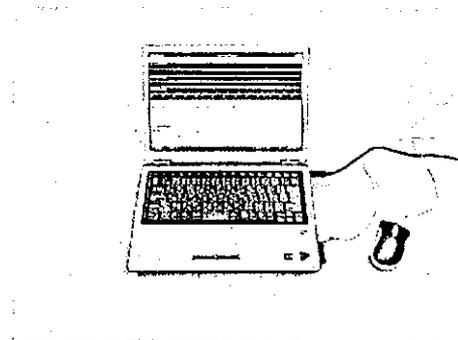


図 4 マウス型プログラマ

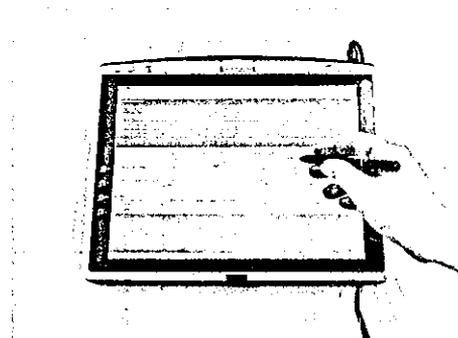


図 5 タブレット型プログラマ

### C-3-1-2. 特徴

#### (1) OS

本プログラムは、Windows パソコン上で動作。

#### (2) 通信機能

ICD本体とプログラマー間の通信はBluetooth（無線通信方式）を用いて通信を行う。但しBluetoothは平成16年度版として暫定的に使用した。

#### (3) パラメータの選択操作

操作は、基本的にポインティング・デバイス（マウスまたは、タブレットペン）にて実行。各パラメータの設定値は、ポインティング・デバイスで設定値を選択。

患者名、診断名、植え込み病院名等のみ、キーボードからの入力。

#### (4) 操作の種類

各パラメータの選択操作は、スクロールバー、プルダウンメニュー、チェックボックス、オプション・ボタンなどを操作してパラメータを選択。これにより、操作性の大幅な向上が図れた。

#### (5) 受信、送信データの差分チェック

各パラメータは、受信データと送信データで値が異なるとき、各パラメータを操作するところで受信データの背景色が変更され、送受信データの違いがあることを視覚的に表現。また、送信確認画面では、送受信データの異なるパラメータの項目名、受信データ、送信データを一覧表示。図6に差分チェック画面イメージを示す。

この機能は、ICDのパラメータを変更した場合、操作する人に、再確認を行って頂き、誤操作の防止を図る支援機能である。

No.	分類	項目名	現在のICDデータ	受信データ
1	診断	心拍の平均値(細動)	500	561
2	診断	心拍の平均値(細動)	250	269
3	診断	不応期:ショック感電後の時間	0.4	0.6
4	診断	カウント閾値(細動)	55	57
5	診断	カウント閾値(細動)	110	114
6	診断	エピソード終了タイム(治療なし)	1	3
7	診断	エピソード終了タイム(ATP)	1	5
8	診断	エピソード終了タイム(ショック)	30	32
9	除脈治療	振幅(心室)	1.0	1.3
10	除脈治療	パルス幅(心室)	0.48	0.57
11	除脈治療	下限レート	50	51
12	除脈治療	不応期	200	204
13	細動治療	初回ショックエネルギー	9.0	10
14	細動治療	繰り返し放電の増分	増加なし	1.5倍
15	細動治療	放電の最大回數	3	10
16	細動治療	放電反転(終了)方法	時間	電圧

図6 差分チェック画面イメージ

### (6) ヘルプ機能

各パラメータの名前をクリックすることで該当パラメータの説明をポップアップメニューで表示。

### C-3-1-3. ソフトウェア・モジュール構成

プログラマ装置のソフトウェアの主要モジュール構成を図7に示す。本プログラマ装置のソフトウェア部は、各機能毎に入力画面を独立させ、シンプルな構成とした。

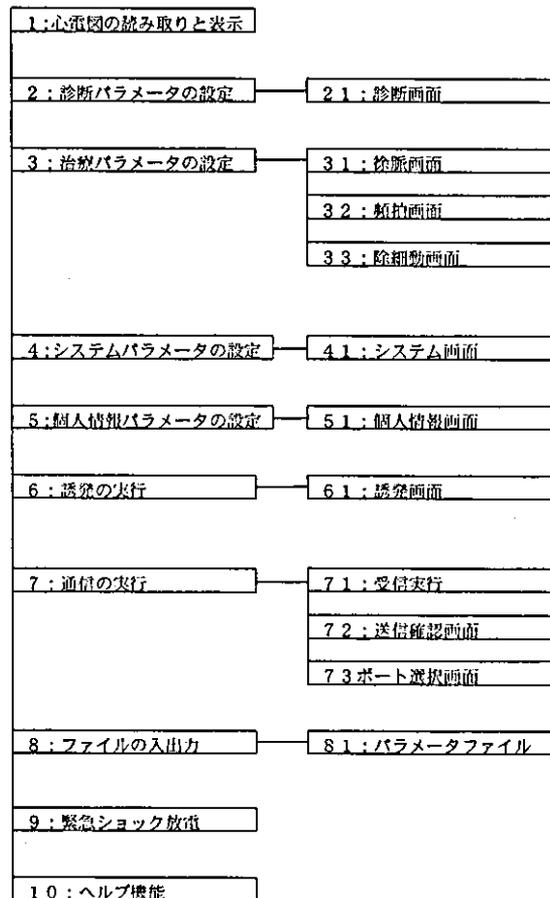


図7 主要モジュール構成

### C-3-1-4. 機能説明

図8にプログラマ画面構成例を示す。プログラムは、上半分の画面に心電図表示を行い、下半分に診断治療パラメータの設定を行うウインドウ構成を取る。

これは、各種パラメータ設定時においても、常に心電図表示が出来る様にしている為である。

各ウインドウ毎に機能説明を行う。

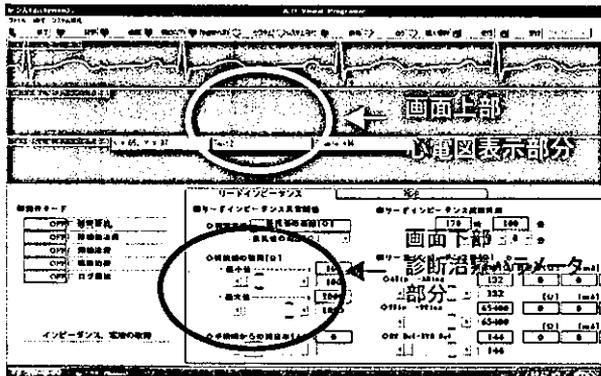


図 8 プログラム画面構成

(1)心内心電図表示

ICD本体からリアルタイムに心内心電データを読み取り、画面上に心内心電データと心電マーカを画面に表示。画面上では体表表面心電図も含め、3チャンネル表示。今年度は心室心内心電図の1チャンネル分のみ表示。図 9参照。

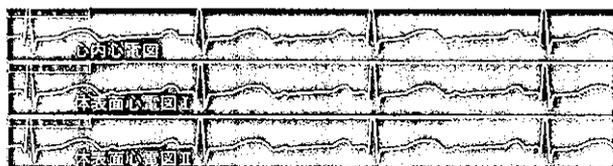


図 9 心内心電図表示例

(2)診断パラメータの設定

診断画面例を図 10に示す。この画面にて、診断機能に必要なパラメータを設定。2つのパラメータに大小関係がある場合には、入力時に大小関係の自動チェック機能を設定した。

また、パラメータ推奨領域が一目で判る工夫や、心拍数の単位をppm表示とms表示の切り替えも出来る工夫も施した。

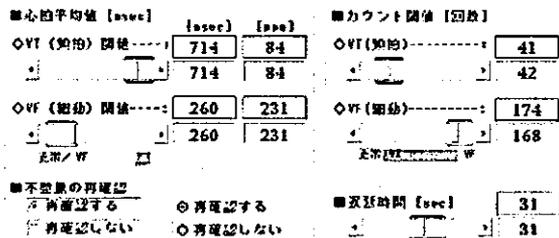
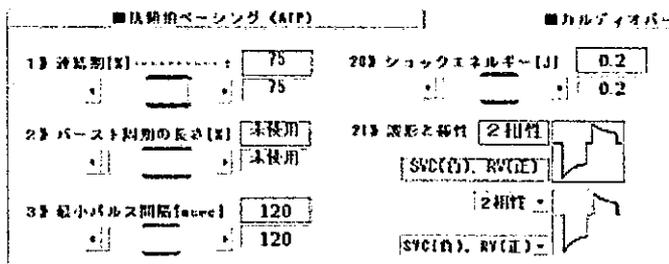


図 10 診断画面例

(3)治療パラメータの設定

頻拍治療の画面例を図 11に示す。治療に必要なパラメータをポインティングデバイスにより設定。

図 11 治療画面例



(4)システムパラメータの設定

システムパラメータの設定画面例を図 12に示す。この画面より、ICD 本体の動作モード、リードインピーダンス異常閾値、電池電圧異常閾値等を設定。

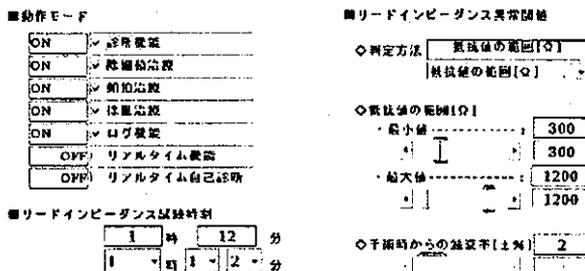


図 12 システムパラメータ画面例

(5)個人情報パラメータの設定

個人情報画面例を図 13に示す。患者情報、診断名、病院情報等の設定およびICDシステムのバージョン情報を表示。

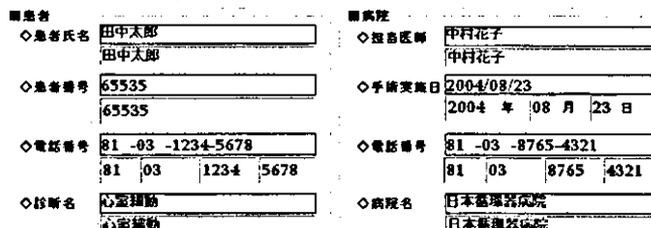


図 13 個人情報パラメータの画面例

(6)ヘルプ機能

入力パラメータを詳しく知りたい場合は、マウスカーソルを知りたいパラメータの上を持って行くことで、ヘルプ画面を表示することが出来る。表示例を図 14、図 15に示す。

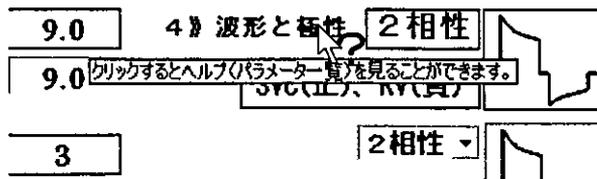


図 14 マウスカーソルの表示例

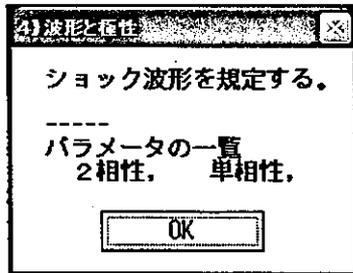


図 15 ヘルプ画面

### C-3-2. ICD 本体

ICD 本体の試作実験機の研究開発分担を表 2 に示す。

表 2 研究開発分担

担当分野	開発担当
リード、ケース	テルモ(株)
アナログ基板	オリンパス(株) 日立超 LSI システムズ
デジタル基板	オリンパス(株)
ドライバー基板	松下電器産業(株)
システム制御	オリンパス(株)

#### C-3-2-1. システム構成

ICD 本体のシステム構成を図 16 に示す。また、3 種類の基板で構成される ICD 本体の写真を図 17 に示す。

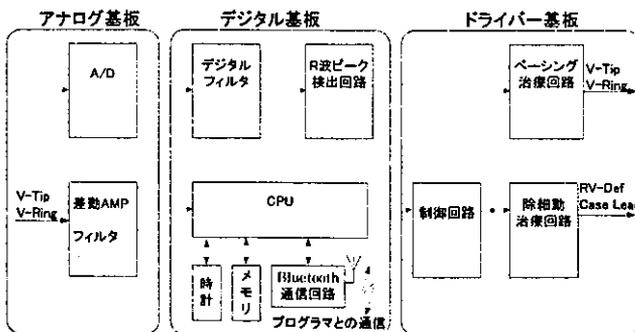


図 16 ICD 本体のシステム構成

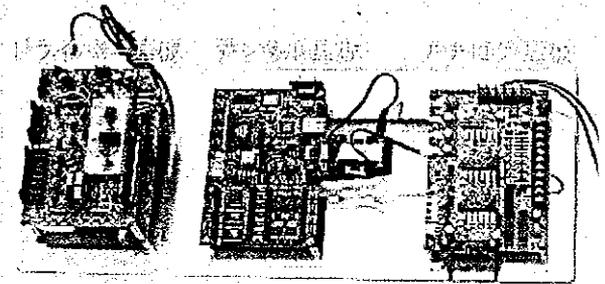


図 17 ICD 本体

今年度は、心室診断/心室治療のみに限定して研究開発を行った。ICD 本体は、アナログ基板、デジタル基板、ドライバー基板の3種類の基板にて構成した。容量としては、4.4リットルである。以下、各基板毎に機能を説明する。

#### (1)アナログ基板

心室リード (V-Tip,V-Ring) を差動 AMP、フィルタを通して A/D 変換を行い、デジタルデータに変換する。また、除細動時の高電圧保護回路機能も有する。

#### (2)ドライバー基板

デジタル基板にて診断した結果、治療が必要な場合は、ドライバー基板よりペースング治療、若しくはショック治療を行う。

#### (3)デジタル基板

デジタルに変換されたデータをデジタルフィルタにて信号処理を行い、R波ピーク検出回路にてR波の検出を行う。これを基にCPUは、R-R波間隔の計測を行い、診断アルゴリズムにより治療が必要と判断した場合は、ドライバー基板を制御して、適切な治療を行う。

また、Bluetooth (無線通信方式) によりプログラマと通信を行い、心内心電図データをプログラマ画面に表示したり、プログラマより、ICD 本体の診断パラメータ等の書き換えを行う。

デジタル基板には、フラッシュメモリ及びSRAM の2種類のメモリを搭載。ログデータ等は、電源を切っても消去されないフラッシュ

メモリ上に格納する。

この基板には、カレンダー付き時計を搭載し、治療を行ったログに時刻を表示したり、毎日指定時刻にリードインピーダンスを行う為に用いる。

(C-3-2-2 以降は、オリンパスで主に分担した、このデジタル基板を中心に報告する。)

### C-3-2-2. デジタル基板内部ブロック

ALTERA 社製 FPGA を搭載したデジタル基板の内部ブロック図を図 18 に示す。

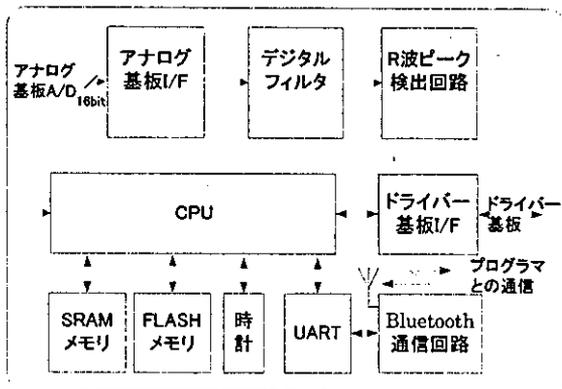


図 18 デジタル基板内部ブロック図

アナログ基板では、ICD リードの V-Tip, V-Ring をアナログ基板上の差動アンプを通し、763Hz サンプリング 16bit A/D 出力をデジタル基板に出力する。デジタル基板では、アナログ基板 I/F を通してデータを取り込み、デジタルフィルタにて信号処理を行う。フィルタリングされたデータより、R 波ピーク検出回路にて R 波を検出。この R 波タイミングを CPU に割り込み入力する。CPU では、R 波-R 波間隔を計測し、診断アルゴリズムにより判断し、不整脈と判断した場合は、ドライバー基板 I/F を通して、ドライバ基板を制御し、ペーシング、若しくは除細動ショックを患者に出力する。この診断～治療までを FLASH メモリ上に時刻と共にログとして格納する。診断パラメータや治療パラメータ等は、プログラマより Bluetooth 無線通信を使用して書き換える。また、ICD 内部の情報やログも Bluetooth 無線通信を使用して読み出すことができる。

### (1) デジタルフィルタ

デジタルフィルタの仕様を表 3、図 19 に示す。

表 3 デジタルフィルタ仕様

項目	仕様
形式	FIR、帯域通過型フィルタ
遮断周波数1	0.1Hz ~ 50Hz
遮断周波数2	100Hz ~ 250Hz
遮断特性	12dB/OCT (一般的な仕様とした)

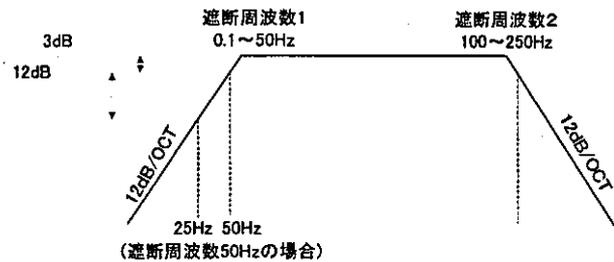


図 19 デジタルフィルタ特性仕様

この仕様を元に、フィルタ次数の検討を行った。帯域通過型 FIR フィルタで、サンプリング (763Hz)、遮断周波数 (50Hz, 150Hz) を固定し、MATLAB を用いてフィルタ次数を検討した。この条件では、図 20 に示すように、フィルタ次数は、最低でも 8 次以上ないと、フィルタ仕様 (12 dB/OCT) を満たすことが出来ることが分かった。また、先の仕様の遮断周波数を (10Hz, 150Hz) に変更すると、フィルタ次数は、90 次以上必要であることが判った。

尚、本年度は、動物実験を通して、数次のフィルタタップでも良い結果を得ることができた。今後は、回路の消費電力とフィルタ特性のバランスを取りながら、フィルタ特性仕様の作成を行う。

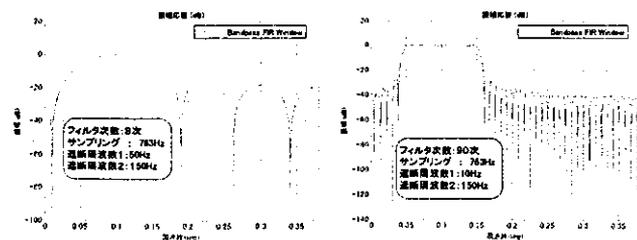


図 20 デジタルフィルタ次数検討

## (2) R 波ピーク検出回路

R 波を検出する方式を図 21に示す。あらかじめ設定した R 波閾値を超えたレベルを R 波のピークとして認識。このピーク間隔を測定。これにより R 波-R 波間隔を求めた。

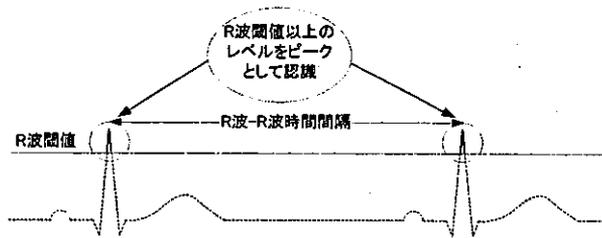


図 21 ピーク検出方式

## (3) CPU

ALTERA 社製 FPGA 内にソフトマクロにて構成した 32bit RISK CPU (NIOSII) を搭載した。

## (4) ソフトウェア

CPU 上で ICD 本体の診断/治療用ソフトウェアを動作させた。このソフトウェアの状態遷移図を図 22に示す。

尚、詳細な動作フローは、C-3-2-4 章に示す。

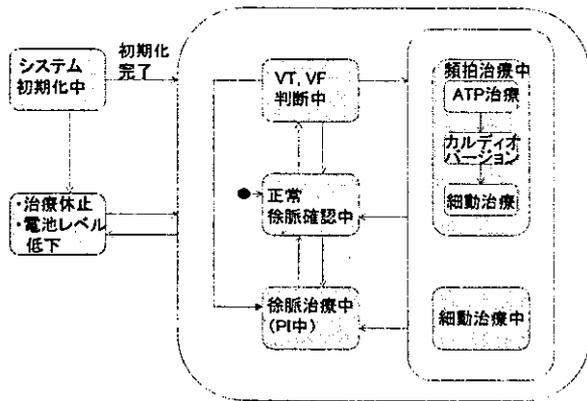


図 22 ソフトウェア状態遷移図

### (4-1) システム初期化中

ICD の起動直後、検出も治療も行わない状態

### (4-2) 治療休止

何かの要因で治療を行えない時の状態である。電池レベルが低下し、速やかに充電が行えない場合にはこの状態に入り、復帰することはない

(=リセット待ち)。

### (4-3) 正常

心拍が正常範囲にあると判断している間は、この状態を取る。

### (4-4) 徐脈治療中

心拍が設定パラメータよりも長くなった場合、徐脈治療中に遷移する。ペーシング出力を行っている状態。

### (4-5) VT, VF 判断中

心拍の間隔 (10 回平均) が設定値を超えたため、頻拍か細動かを判断している状態。一定時間内で心拍が何回あるかをカウントする。一定時間が過ぎた時点で頻拍か細動かを決定し、「頻拍治療中」か「細動治療中」に遷移する。もしも心拍数が頻拍にも満たない場合には心拍を自然に正常状態に戻ったと判断し「正常」に遷移させ、治療を行わない。

### (4-6) 頻拍治療中

頻拍治療を行っている状態。頻拍が治まらない場合には、「抗頻拍ペーシング→カルディオバージョン→細動治療」と治療方法を変えていく。

### (4-7) 細動治療中

細動治療を行っている状態。

## C-3-2-3. 機能

平成 16 年度開発した ICD の機能一覧を表 4 に示す。

表 4 ICD 機能一覧

分類	機能
診断	徐脈診断
	頻拍診断
	細動診断
治療	徐脈治療 (VVI) ・最大電圧 7.5V までのペーシング出力。 ・ショック後ペーシング期間あり。
	頻拍治療 ・ATP (最大電圧 7.5V までのペーシング出力) ・カルディオバージョン (最大 30J までのショック出力)
	細動治療 単相性、2 相性波形で 0.1J~30J までの除細動ショック治療

情報管理	<b>個人情報管理</b> 患者氏名、患者住所、手術日、植え込み病院名、担当医師名等の患者情報を記録。
通信	<b>プログラマとの通信</b> プログラマより各種パラメータを読み書き。
	<b>ログ機能</b> 不整脈発生～治療～正常心拍までのエピソードを64MBフラッシュメモリに記録
	<b>リアルタイム心電図表示</b> プログラマに現在の心電図を表示。
その他	<b>インピーダンス測定</b> V-Tip, V-Ring 間、RV-Def, Case 間のインピーダンスを測定する機能。これにより、断線、ショート判断基準に用いる。
	<b>誘発機能</b> 下記3種類の誘発モードを有する。T波に同期して出力。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ペーシング誘発</li> <li>・50Hz ペーシング誘発</li> <li>・ショック誘発</li> </ul>
	<b>緊急ショック放電</b> 医師の判断により、プログラマより緊急ショック放電を実施。

10回分の心拍数の平均値を算出し、あらかじめ設定した閾値により、頻拍状態、細動状態と判別した。

このR波-R波間隔より心室細動と診断し、除細動治療を行うまでの動作例を図23に示す。

<手順①>

R波-R波間隔の10回分の平均化を行う。

<手順②>

この平均値をあらかじめ設定された閾値と比較し、R波間隔時間が閾値以下（正常心拍よりも心拍数が早くなっている）であれば、次のステップに移行。

<手順③>

上記の状態を30秒間（設定により変更可能）計測し、R波数を求める。このR波数をあらかじめ設定した閾値と比較し、細動状態、頻拍状態と判別する。

<手順④>

上記にて、細動状態と判断された場合は、ショック治療の為の充電を開始。

<手順⑤>

この充電が20秒（設定により変更可能）以内に終了しない場合は、電池の寿命と判断。

<手順⑥>

充電終了後もR波-R波間隔が心室細動と判断した場合は、ショック放電を行う。

<手順⑦>

C-3-2-4. 診断、治療アルゴリズム

今年度は、シングルチェンバーリードにより、心室性不整脈のみ検出を行う。診断に持ちいるリード端子は、V-Tip, V-Ringのみ。このリード端を差動増幅器を通してR波を認識。R波-R波間隔を計測することで、心拍数を算出。

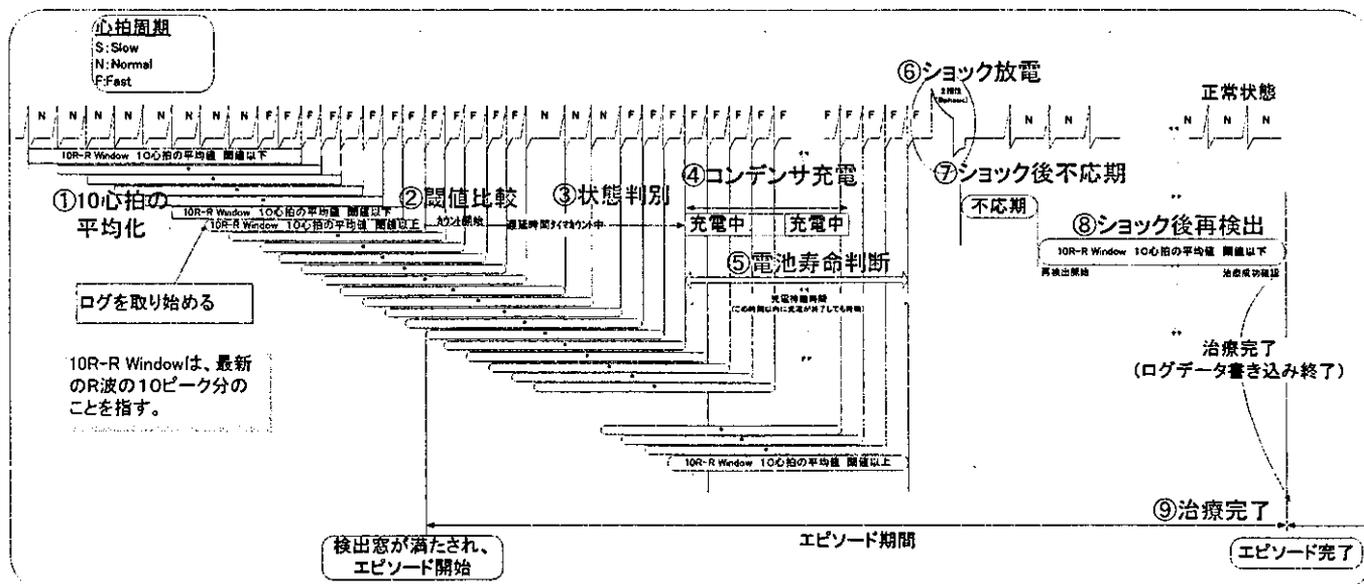


図 23 心室細動の診断～治療までの動作フロー

ショック放電後 500ms (設定により変更可能) をショック放電後の不応期とし、この間は一切の診断を行わない。

<手順⑧>

不応期終了後、R 波-R 波間隔の 10 回分の平均化を行い、治療により不整脈が直ったか判定。

<手順⑨>

上記の判定 (再検出) により、不整脈が直っていた場合は、治療を終了。手順 2 より記録していたログも終了する。

もし不整脈が直っていない場合は、今までと同様の手順にて、再度治療を開始する。

C-3-2-5. 外部仕様

平成 16 年度開発した ICD 本体試作機の外部仕様を表 5 に示す。

表 5 ICD 外部仕様

分類	項目	仕様
診断	信号入力電圧	約 0.1mV~20mV
	A/D サンプルング	768Hz
治療	ペーシング治療	0.1V~7.5V
	ショック放電治療	0.4J~30J
電池	ICD 本体駆動用電池	12V 鉛蓄電池 (約 5 時間駆動)
	除細動ショック昇圧用	6V リチウム電池 (ショック回数: 数回)
通信	Bluetooth 無線通信	速度: 57.6 kbps 距離: 10m 以内

C-4. 擬似心電試験

今年度開発した ICD 試作機の実験室での評価を行う為に、ICD 評価システムを開発した。このシステムを用いた評価系を図 24 に示す。また、開発した装置写真を図 25 に示す。

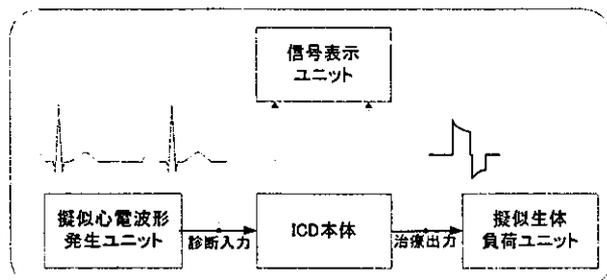


図 24 ICD 評価系

この評価システムは、3 種類の装置より構成される。

- (1) 擬似心電波形発生ユニット
- (2) 信号表示ユニット
- (3) 擬似生体負荷ユニット

擬似心電波形発生ユニットは、擬似的な R 波を発生させ、電圧、周期を任意に可変することができる。この装置のパラメータを可変することで、正常状態、頻拍状態、細動状態を任意に作り出すことができる。

信号表示ユニットは、擬似心電波形発生ユニットの波形を表示したり、ICD 本体の治療波 (ペーシング、ショック波) を任意に表示させる機能を持つ。

擬似生体負荷ユニットは、生体の標準的な負荷である 50Ω~2KΩ までの生体負荷を用意。除細動ショック治療やペーシング治療出力波をこの擬似生体負荷ユニットに出力することで評価を行った。

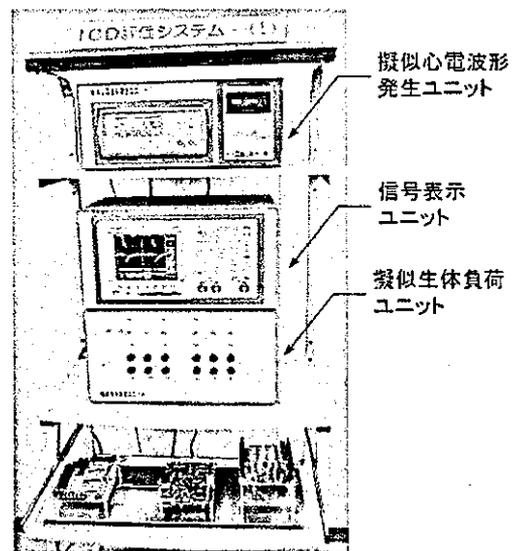


図 25 ICD 評価装置

C-5. 人体ファントム試験

擬似心電試験後に、人間の心臓に見立てた、人体ファントム (総務省「電波の医用機器等への影響に関する調査研究会」に準拠) を用いて試験を行った。

この試験では、開発した ICD 本体に ICD リードを接続し、人体組織による電磁界の減衰、

電磁干渉によって人体内に誘起される電流等を再現できるよう図 26に示すような 0.18 重量%の食塩水を満たした人体ファントム内に設置した。人体ファントム試験結果を表 6に示す。このように人体ファントム試験において、基本動作確認を行った。

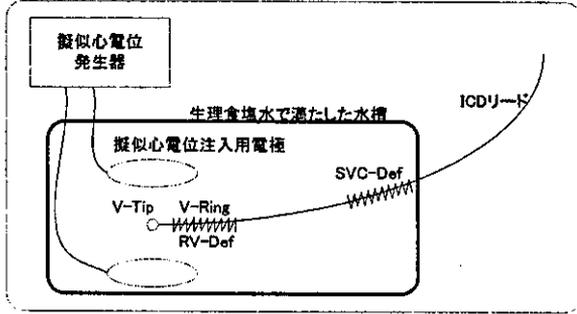


図 26 人体ファントム実験系

表 6 人体ファントム試験結果

試験名	試験結果
擬似心電図を受信できること	○
受信した心電位を基に、ICD 本体が診断を行い、適切な治療を行うこと	○
適切な治療が、リードを通して放電されること	○

### C-6. 動物実験

動物を用いた臨床実験の実験系を図 27に示す。また、試験項目及び試験結果は、表 7に示す。今年度は、動物実験により、心室細動の誘発を行い、開発した ICD 装置の診断機能により、心室細動として認識し、除細動ショックを掛けて治療を行い、心室細動が治療されることを確認した。

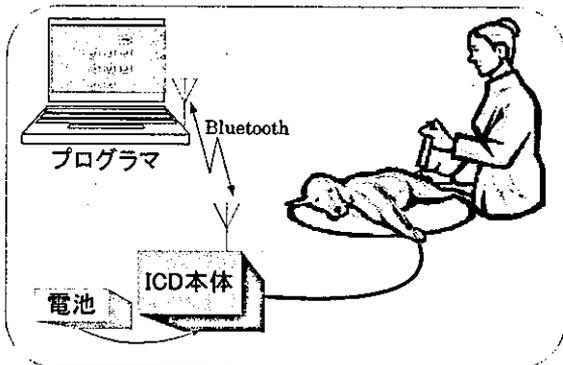


図 27 動物実験システム構成

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。

表 7 試験項目及び試験結果

分類	試験名	試験結果
単機能確認	リードインピーダンス	○
	心室細動の誘発	○ 図 28 参照
	ショック治療 (除細動治療)	○ 図 29 参照
診断治療確認	正常な心電図の場合	○
	徐脈状態の心電図の場合	○ 図 30 参照

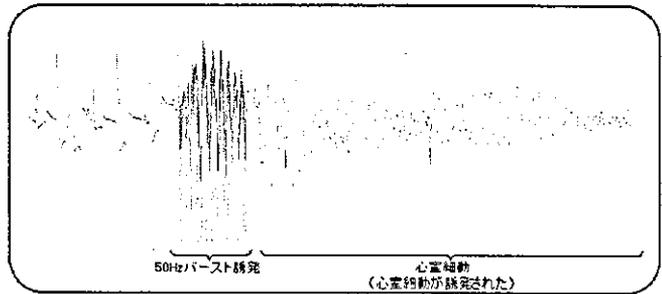


図 28 心室細動の誘発を行った試験結果

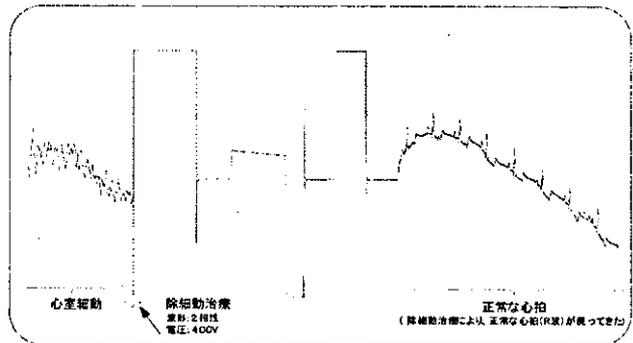


図 29 心室細動を除細動治療した試験結果

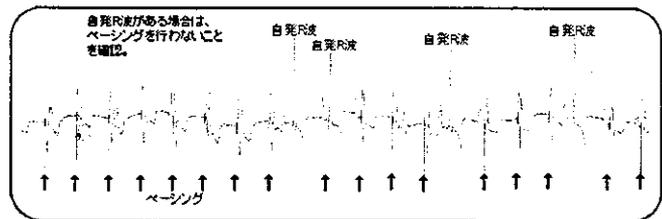


図 30 徐脈ペーシング (VVI) 試験結果