

植込み型突然死防止装置の開発

（分担課題名）呼吸同期迷走神経刺激による循環制御の研究

分担研究者 井上 博（富山大学医学部第二内科 教授）

**研究要旨：**

慢性心不全の進行および突然死の予防を目的に、生理的な呼吸に連動させた迷走神経刺激を行い、覚醒無拘束下で心筋梗塞ラットにおける自律神経活動の日内変動を観察した。本法により呼吸性心拍変動が健常および心筋梗塞ラットにおいて増幅し、迷走神経活動量が睡眠時に多く、活動時に減少するという日内変動が生成できた。本年度の研究では、心不全における交感神経活動の異常亢進の背景にある中枢性二酸化炭素化学感受性の亢進を、呼吸同期迷走神経刺激により改善するかどうか検討した。その結果、呼吸同期迷走神経刺激により心筋梗塞ラットの中枢性二酸化炭素化学感受性の亢進を抑制することが可能であり、血中BNP（B-Type ナトリウム利尿ペプチド）も低下したことから心不全を軽減できる可能性が示唆された。以上のことから呼吸に連動して迷走神経刺激を行い自律神経の制御を行う手法は、生理的な手法であり、臨床的にも呼吸トレーニングとの連携により心臓性突然死抑制の効果が期待される。

**A.研究目的**

本研究はバイオフィードバック技術を使って呼吸・循環制御に関わる自律神経に直接介入することにより、突然死を予防する新たな心不全治療の開発を目的としている。平成15年度および平成16年度の研究では、1) 心不全患者に、実際に呼吸をガイドするメロディを聴かせ、深く遅い呼吸統制を行うことにより、腓骨神経から導出した筋交感神経活動が減少することが証明できた。2) 呼吸位相に連動した生理的迷走神経刺激システムを構築し、覚醒無拘束下で呼吸同期迷走神経刺激を施行することにより、心筋梗塞ラットの血圧や心拍変動の日内変動が回復することを示した。

本システムの特徴として、1) 心不全の病態に応じて刺激様式を定量的に制御できる、2) 呼吸同期性を有し生体情報をフィードバックしているため生理的迷走神経刺激が可能である、3) ペースメーカーに組み込み自律

神経系に特異的に介入する新しい非薬物療法となる可能性をもつ、などの利点があったが、迷走神経刺激法として従来報告されている定常的な迷走神経刺激に対し、呼吸同期刺激の効果に不明な点が多かった。

心不全の病態生理に中枢性二酸化炭素化学反射感受性の亢進が深く関わっており、交感神経系の賦活や心不全患者の息切れの原因ともなっている。さらに心不全患者における突然死の一因として、自律神経機能の日内変動の異常があり、臨床的に自律神経の日内リズムに介入できる治療法が求められている。平成17年度の研究では1) 心不全における中枢性化学反射と自律神経の概日リズムを評価し、中枢性二酸化炭素化学反射感受性の日内変動が早朝の交感神経活動の亢進に関わっているかを明らかにする。2) 呼吸同期迷走神経刺激の中枢性化学反射感受性におよぼす効果を検討し、呼吸同期迷走神経刺激の心不全治療における効果を明らかにする。3) 呼吸

同期迷走神経刺激と定常刺激の血中 BNP に対する影響を比較検討する。

## B. 研究方法

### B-1. 心筋梗塞によるラット心不全モデルにおける心拍変動の日内リズムの評価

12 週令の Wistar 系ラットを用いてイソフルラン麻酔下に、左冠動脈結紮による心筋梗塞を作成し、6 週後に心エコー、心電図により心筋梗塞の程度を評価した。その際同時に腹部大動脈に超小型血圧テレメーターを挿入し、術後 1 週間して覚醒・無拘束状態のラットから送信された動脈圧波形を A/D 変換後、1000Hz サンプルングでコンピューターに 24~48 時間連続的に記録した。血圧テレメーターにより得られた血圧波形より 24 時間の一拍一拍の R-R 間隔から心拍変動をスペクトル解析し、心拍変動の高周波成分を迷走神経活動の評価に用いた。また拡張期血圧のスペクトル解析から得られる低周波成分により交感神経活動を評価し、自律神経機能の日内変動を解析した。心拍・血圧のモニタリング中は赤外線ビームセンサー式自発運動量測定装置を用い、ラットの行動量を同時に測定した。データ収集および解析プログラムは、平成 16 年度の研究において当施設で独自に開発したものをを用いた。

### B-2. 中枢性二酸化炭素化学感受性の評価と日内変動

中枢性二酸化炭素化学反射感受性の評価として、心不全ラットのケージ（約 10L）内に 13%CO<sub>2</sub>・20%O<sub>2</sub> の混合気体を 1 時間毎に 2 分間注入し、13%CO<sub>2</sub> に対する中枢性二酸化炭素化学反射感受性を評価した。本年度は、平成 16 年度の実験を発展させ、覚醒無拘束状態のラットにおいて、1 時間毎に 13%CO<sub>2</sub> を注入し 24~48 時間連続的に血圧・心拍応答を測定した。1 時間ごとの二酸化炭素負荷中の心拍・血圧反応をスペクトル解析により交感神経機能成分および迷走神経機能

成分を抽出することにより、二酸化炭素化学反射の日内変動を評価した。

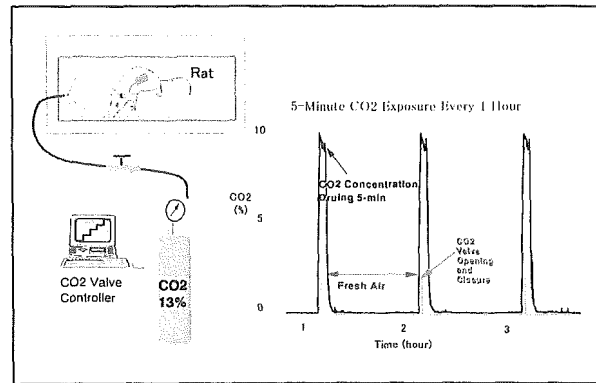


図 1. 間歇的二酸化炭素負荷システム

### B-3. 呼吸同期迷走神経刺激

テレメトリ血圧センサーにより得られる大動脈圧（胸部大動脈圧）を DSP ボードを介して動脈圧に含有される呼吸成分を実時間で抽出した。呼吸曲線の抽出には、血圧波形を 50Hz で再サンプルングし、これに 1~1.5Hz のバンドパスフィルターを適用した。フィルターによる時間遅れを軽減するため、抽出された呼吸曲線を微分することにより位相を進め、呼吸時相を判別し全呼気相に一致させて迷走神経刺激を行った。本年度の研究では、心筋梗塞ラットにおいて右迷走神経刺激を呼気時相に一致させ呼吸同期刺激を 1 週間連続刺激し、二酸化炭素負荷に対する自律神経機能の日内変動を検討した。

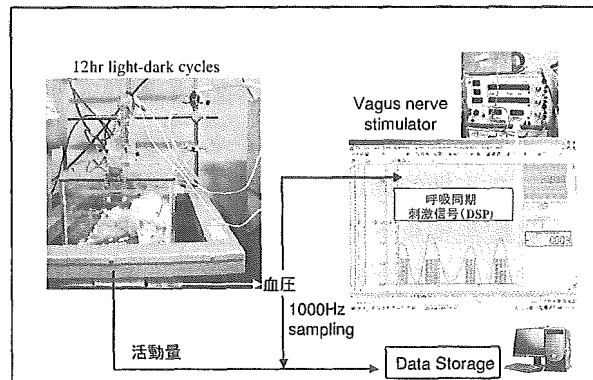


図 2. ラット血圧モニタリングと呼吸同期迷走神経刺激装置

（動物実験における倫理面への配慮）

動物実験は、「動物の保護および管理に関する法律、法律第 105 号、平成 11 年改定」

および「実験動物の飼育および保管等に関する基準」(昭和55年総理府告示第6号)に基づき、富山大学動物実験委員会の承認を得て行った。

### C. 研究結果

#### C-1. 心筋梗塞によるラット心不全モデルにおける心拍変動の日内リズム

独自に完成させた覚醒無拘束ラットの血圧、心拍変動の長時間データ収集・解析システムを用いて、血圧、心拍数および自律神経活動の日内リズムを検討した。

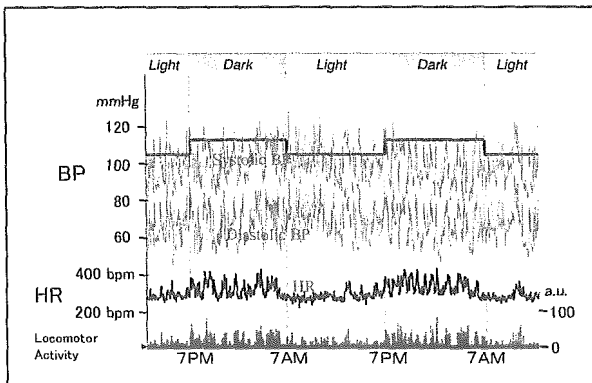


図3. 心筋梗塞ラットの血圧・心拍・活動量の日内変動

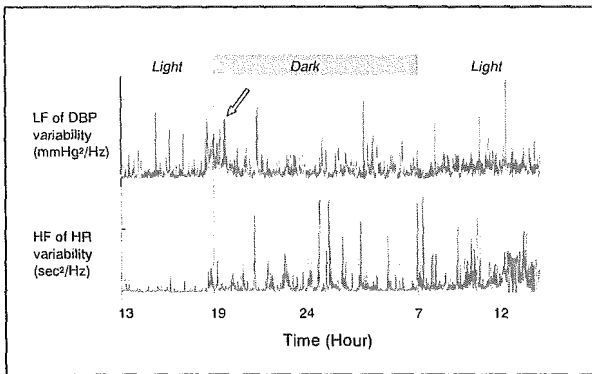


図4. 心筋梗塞ラットにおける低周波(LF)および高周波(HF)成分の日内変動

血圧、心拍数、活動量(図3)は、12時間毎の夜間の活動期に上昇しており、夜行性のラットの日内リズムが観察できた。心拍および血圧から得られたスペクトル解析(図4)の結果、交感神経活動を反映する拡張期血圧の低周波成分は、ラット覚醒早期(図4: 図中矢印)に増強しており、交感神経活動の早期モーニングサージを認めた。

#### C-2. 二酸化炭素化学感受性の評価と日内変動

心筋梗塞ラットケージ内に13%CO<sub>2</sub>・20%O<sub>2</sub>の混合気体を1時間毎に2分間注入し、二酸化炭素に対する血圧、心拍数、呼吸数の反応を調べた。二酸化炭素注入後、5分後にエアポンプで二酸化炭素を強制的に排出させることにより、長時間自動的に間歇的二酸化炭素負荷が行えるシステムを構築した(図1)。呼気ガス分析装置による経時的なモニタリング(図1: 右図および図5下段: ケージ内CO<sub>2</sub>濃度)では、10~9%の二酸化炭素濃度が終日安定して負荷されることを確認した。

二酸化炭素負荷に対する血圧、心拍反応は、図5に示されるように24時間認められるが、その反応の大きさには、日内変動があった。

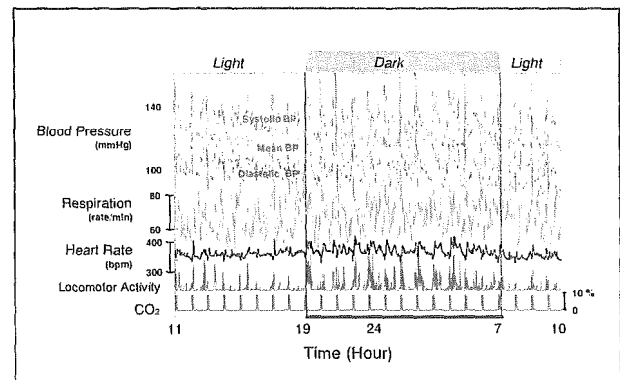


図5. 1時間毎の二酸化炭素負荷に対する血圧、呼吸数、心拍数の日内変動

1時間ごとの二酸化炭素負荷中の心拍・血圧反応をスペクトル解析により交感神経機能成分および迷走神経機能成分を抽出して評価してみると、交感神経機能成分(図6: 拡張期血圧のLF成分)が、覚醒早期に亢進しており、心筋梗塞ラット(n=13)においてCO<sub>2</sub>に対するゲインが入眠期  $0.74 \pm 0.54$ (SD) に対し、覚醒早期  $1.72 \pm 0.94$ (SD) と有意に増大していた。

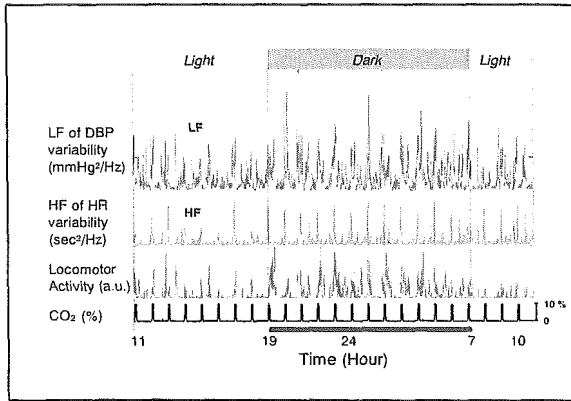


図6. 二酸化炭素化学反射応答性の日内変動  
C-3. 呼吸同期迷走神経刺激

呼吸同期の迷走神経刺激中の心拍・血圧および自律神経活動の記録を図7に示す。迷走神経刺激(図7下段)は、1~1.5Hz(呼吸数60~90/min)のラットの呼吸数の範囲で設定されており、夜間の活動時に比べ昼間の睡眠時に多く、呼吸にあわせ迷走神経刺激をすることにより、生理的な迷走神経刺激が可能であった。血圧、心拍は睡眠時に低下し活動期に上昇しており、生理的な日内リズムを保つことができた。

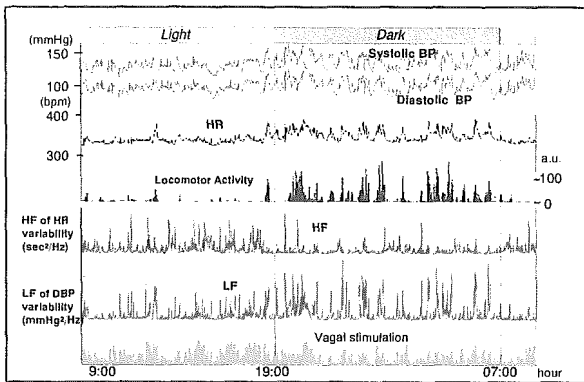


図7. 長時間呼吸同期迷走神経刺激

8匹のラットにおける呼吸同期迷走神経刺激7日間の心拍、平均血圧の推移を示す(図8)。迷走神経刺激前では、心拍数は夜間平均で $341 \pm 23 \text{ bpm}$ と昼間 $314 \pm 25 \text{ bpm}$ であったが、迷走神経刺激の継続により、とくに睡眠期である昼間の心拍数が $262 \pm 20 \text{ bpm}$ と夜間活動期の心拍数 $325 \pm 18 \text{ bpm}$ に比べ著明に低下した。迷走神経刺激前後における血中BNP濃度は刺激前 $1.06 \pm 0.26 \text{ ng/ml}$ から刺激後

$0.72 \pm 0.30 \text{ ng/ml}$ と低下し、その程度は呼吸に同期しない定常迷走神経刺激(20Hz, 毎分10秒)より大きい傾向があった。

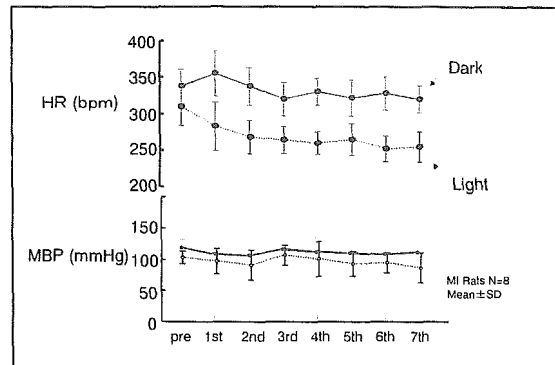


図8. 呼吸同期迷走神経刺激7日間の心拍、血圧変化

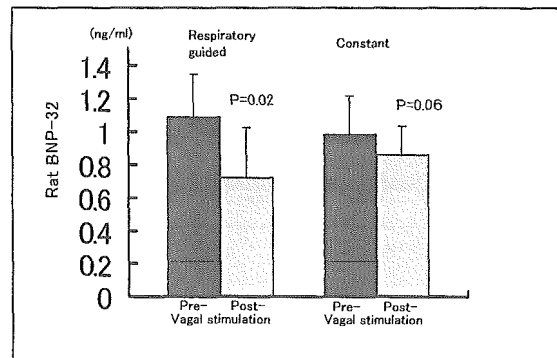


図9. 迷走神経刺激のBNPにおよぼす影響

また5匹のラットにおける呼吸同期迷走神経刺激前後の覚醒早期LF成分の変化を検討したところ、迷走神経刺激によりLF成分が低下し、心筋梗塞ラットにおいて覚醒早期の二酸化炭素化学感受性が低下することがわかった。

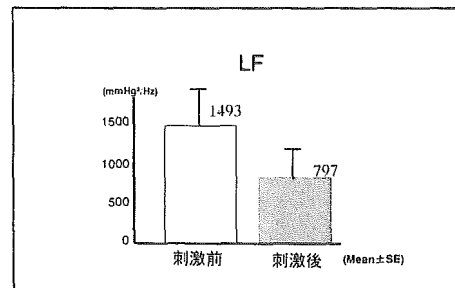


図10. 迷走神経刺激前後の二酸化炭素負荷

時覚醒早期L F成分の変化

#### D. 考察

本研究の呼吸同期による迷走神経刺激の特色は、呼吸という生体信号に同期させることにより刺激量に日内変動を作り出し、活動期にくらべ安静時（睡眠期）心拍数の抑制を可能とする点にある。さらに心不全における中枢性二酸化炭素化学反射感受性の異常亢進を抑制し、慢性心不全患者の突然死抑制が期待できる点にある。

心不全における突然死には日内変動があり、約40%の例で早朝に発生し（Am J Cardiol 2003;92:1354）、その要因の1つとして自律神経機能異常の関与が示唆されている。以前より心不全の発症・増悪には、交感神経活動の亢進が関与しており、心不全の重症例ほど交感神経活動が亢進していることが知られている。最近われわれは心不全患者の交感神経活動亢進機序の一つに呼吸様式の異常があり（Circulation 2001;104:418）、重症心不全患者では肺の伸展反射を介する筋交感神経活動の抑制が低下していることを報告した。さらにその背景には、中枢の二酸化炭酸感受性の亢進が関連していることを報告した（J Card Fail 2004;10:236）。すなわち心不全における自律神経機能の日内リズムの異常には、中枢の化学反射の異常が深く関与している可能性があり、本研究の手法により、心不全における中枢性化学反射の異常亢進と自律神経の概日リズムの異常に直接介入できる可能性がある。

呼吸に同期する7日間の迷走神経刺激により、睡眠時の心拍数が低下し、早朝覚醒時の交感神経活動の異常亢進を抑制することができた。7日間の迷走神経刺激により血中BNP濃度が低下したことから、迷走神経刺激が心筋梗塞による心不全患者の治療に有効である可能性が示唆されたが、心筋梗塞発症後の心不全進展過程のいずれの時期が有効であるか、不明な点が多く検討が必要である。また迷走

神経の刺激様式について、呼吸に連動しない7日間の定常刺激においても血中BNPが低下傾向を示したことから、呼吸同期刺激の利点を明確に示すことができなかった。しかしヒトにおいて交感神経系は肺の伸展による反射性抑制が優位であり、呼吸によるフィードバックを介する迷走神経刺激が、より生理的な刺激法であると思われる。ひきつづき最適な刺激様式の検討ならびに刺激時期や期間を検討していく必要がある。

#### E. 結論

慢性心不全治療において、生命予後の改善とQOLの改善は、最も大切な治療目標である。心不全の生命予後の改善については、さまざまな治療薬を用いた大規模臨床試験で有用性が検討されているが、その治療効果は十分であるとはいえない。最近心筋梗塞後の低心機能例の突然死予防に、植え込み型除細動器（ICD）が使用されており、また薬物治療でQOLの改善しない重症心不全例では、心臓再同期療法などのペーシング療法が適応となった。

今後ICDやペースメーカーといった非薬物療法が拡大すると予想されるが、迷走神経刺激治療は、突然死予防の新たな治療法となりうる手段である。さらに呼吸をガイドとする迷走神経刺激は、ヒトにおいて呼吸を自由意思によりコントロールすることで、直接自律神経系を制御し、交感神経系の賦活を是正できる可能性を有する。今後最適な呼吸同期刺激様式の検討ならびに臨床例において呼吸トレーニングとの連携により、心不全の自律神経活動の異常に介入し生命予後改善に結びつくか、さらに検討する必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### G-1. 論文

1. Yamazaki T, Asanoi H, Ueno H, Yamada K, Takagawa J, Kameyama T, Hirai T, Ishizaka S, Nozawa T, Inoue H. Central

sympathetic inhibition augments sleep-related ultradian rhythm of parasympathetic tone in patients with chronic heart failure. *Circ J* 69:1052-1056, 2005.

2. Sugao M, Fujiki A, Nishida K, Sakabe M, Tsuneda T, Iwamoto J, Mizumaki K, Inoue H. Repolarization dynamics in patients with idiopathic ventricular fibrillation: pharmacological therapy with bepridil and disopyramide. *J Cardiovasc Pharmacol* 45:545-549, 2005.
3. Nonomura M, Nozawa T, Matsuki A, Nakadate T, Igarashi N, Kato B, Fujii N, Igawa A, Asanoi, Kondo T, Inoue H. Ischemia-induced norepinephrine release, but not norepinephrine-derived free radicals, contributes to myocardial ischemia-reperfusion injury. *Circ J* 69:590-595, 2005.

#### G-2.学会発表

1. Ueno H, Asanoi H, Chatani K, Yamazaki T, Oda Y, Takagawa J, Hirai T, Kameyama T, Ishizaka S, Nozawa T, Inoue H. Paradoxical sympatho-excitatory response to cardiac volume loading in patients with diastolic dysfunction. 第69回日本循環器学会, 横浜, 2005.
2. Yamazaki T, Asanoi H, Chatani K, Ueno H, Oda Y, Takagawa J, Hirai T, Kameyama T, Ishizaka S, Nozawa T, Inoue H. Morning surge of an ultradian autonomic tide in patients with moderately severe heart failure. 第69回日本循環器学会, 横浜, 2005.
3. Hirai T, Ueno H, Oda Y, Yamada K,

Chatani K, Takagawa J, Kameyama T, Ishizaka S, Nozawa T, Inoue H. Circadian variation of cardiac autonomic drive in conscious infarcted rats: relation to morning surge during awaking period. 第69回日本循環器学会, 横浜, 2005.

#### G-3.新聞報道

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

（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

分担研究者 三澤 裕（テルモ株式会社研究開発センター 次席研究員）

研究要旨：

2つの分担研究課題について、平成17年度は以下の研究開発を行った。  
体内植込み機器のシステム化の開発では、動物実験評価用植込みケースの開発と診断治療アルゴリズムの検討および動物実験による検証を実施した。電極リードの開発では、ICD リード、神経電極リードおよび心房電極リードの試作と性能評価そして動物植込み評価を行った。

1. 体内植込み機器のシステム化の開発

1-A. 研究目的

植込み型突然死防止装置の実用化に向け、生体内への長期間安定した植込みが可能な信頼性の高いパッケージ開発が重要課題である。

昨年度は、既存ICD、ペースメーカーのパッケージについて解析研究を行った。

今年度は、本体装置開発と連携し、動物実験評価用植込みケースを開発し、動物への植込み評価を行う。

合わせてシステム化に関し、動物実験により、診断治療アルゴリズム検討のための心内心電図データ取得を行う。

1-B. 研究方法

平成17年度は動物実験用システム本体ケースの仕様を満足するために必要な機能について検討し、コネクタホルダー部、ケース部、対極板リード部をそれぞれ設定し、試作、組み立て評価を行った。

本体ケースは、回路試作と連携して植込み後の修正、回路評価検証を実施することを考

慮して、開封が可能な樹脂筐体とした。また、装置を動物腹部に植込むことを考慮して、別途動物胸部に植込む対極板を設けた。

評価については独自方法による防水試験と動物への植込み評価を行った。

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。

診断治療アルゴリズムに関して、覚醒下、無拘束のイヌの心室内心電図を計測し、特徴的な心室内心電図データを抽出して、試作本体回路のフィルタ等の定数設定や機能評価に供した。

1-C. 研究結果

1-C-1. 仕様設定

以下のシステム仕様を設定した。

表 1-C-1-1 システム仕様		
①	IS-1 コネクタ	ISO 5841-3 適合、チップ、リングともネジ固定
②	DF-1 コネクタ	ISO 11318 適合
③	シールリング	シリコン製
④	本体ケース	樹脂 (ABS) 製ケース 動物腹部植込み可能サイズ 142×98×40(mm)
⑤	縫合糸固定孔	縫合糸固定用孔 6ヶ所
⑥	固定用ネジ	樹脂製ネジ 6ヶ所
⑦	対極板	ICD 本体ケース電極用 金属 (チタン) 板
⑧	充電ケーブル	シリコンキャップ付 コネクタプラグ

### 1-C-2.試作品製作

以下のシステム試作品を製作した。

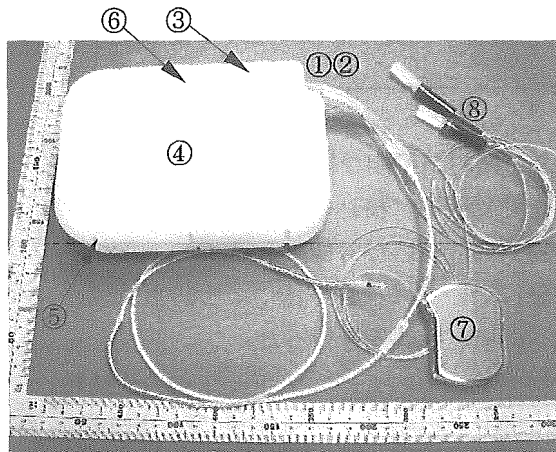


写真 1-C-2-1 システム外観

番号は表 1-C-1-1 参照

### 1-C-3.防水試験

独自方法により防水性を評価した。以下の条件で浸漬後に本体を分解し、目視にて本体内部に試験液の浸潤がないことを確認した。

表 1-C-3-1 防水試験条件	
試験液	赤色 2 号を含むグルコン酸 ヘキシジンの 0.5% 水溶液 3000mL (吉田製薬 5%ヘキサック 液 10 倍希釈)
浸漬時間	60 分
サンプル	本体 2 号機 リードシリアル 060204

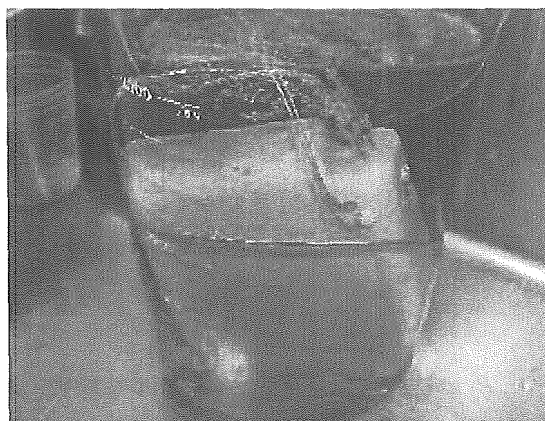


写真 1-C-3-1 防水試験

### 1-C-4.診断治療アルゴリズム検討

イヌの右頸静脈より右心室内に心臓ペースメーカー用心室電極リードを挿入して試作神経刺激電極評価用テレメータ装置に接続し、無麻酔、無拘束でケージ内を自由に行動できる状態での心室内心電図を 7 日間計測した。計測した心室内心電図から、サンプリング周波数 250Hz で、特徴的な安静時、興奮時、期外収縮時等の心電図データを抽出し、試作本体回路のフィルタ等の定数設定や機能評価に供した。

### 1-C-5.動物植込み評価

以下の条件で 6 日間の動物植込み評価を国立循環器病センターにて行い、センシング、ペーシング、除細動に成功、本年度の目標を達成した。また、さらに植込み評価は現在継続して行っている。この植込み手技の過程で以下の①～③に示す課題が明らかになった。

- ① コネクタ金具の接着強度が十分でない。
- ② シールリングのドライバー穴不明瞭
- ③ ドライバーが固定ネジと勘合しにくい。既製品ドライバーを使用したため、勘合する角度が分かりにくい。

表 1-C-4-1 動物植込み評価条件	
実験動物	イヌ 20kg♂
植込み期間	6 日間(評価後継続留置)
評価サンプル	本体 2 号機 ICD リード 060208S



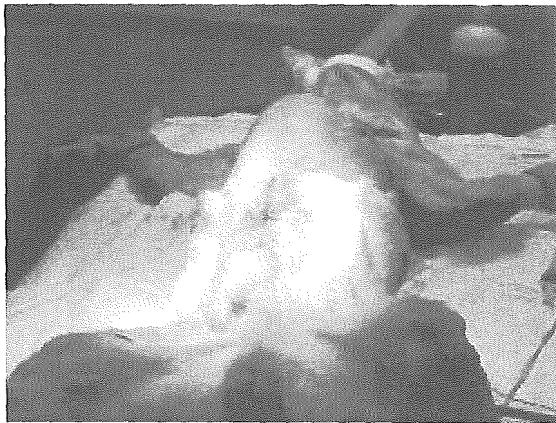


写真 1-C-4-1 動物植込み評価

#### 1-D.考察

本年度の結果から短期間の植込みについては樹脂ケースで問題ないことが明らかになった。また、本年度の植込み手技から明らかになった課題部位とその対策の方針を以下にまとめる。

①	コネクタ金具	金具が回転しない形状として、接合強度を高める。
②	シールリング	成型品として明確なドライバースタンプを設定する。
③	ドライバー	先端及びハンドル形状を新たに設定し、位置合わせを不要とする。

#### 1-E.結論

無麻酔下植込みでの除細動に成功し、本年度の成果をあげることが出来た。

来年度以降は本年度までに明らかになった課題の対策を含め、各部の詳細設計を進めるとともに、金属ケース及び溶接技術によってより高いシール性を持つケースの開発を行う。

#### 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. 電極リードの開発

### 2-A.研究目的

本研究の植込み型突然死防止装置では、ICDリード、心房ペーシングリードおよび神経刺激電極リードの3種の植込みリードが用いられる。

これらリード開発では、耐久性、生体適合性など生体に長期間安全かつ安定した植込みを達成することが、重要課題である。

今年度は、上述の3リードの試作、評価を行い、ICDリードと神経刺激電極リードについては動物実験評価を行う。

### 2-B.研究方法

#### 2-B-1. ICDリードに関する研究

昨年度までに研究した既存ICDリードの解析結果、特許調査の状況を踏まえて本年度動物実験に使用するリードの設定を行い、試作、評価を行った。ICDリードについては動物実験用ショートと、ヒト用レギュラーの2種類を設定し、試作した。

#### 2-B-2. ペーシングリードに関する研究

心房ペーシングリードの製造方法の検討を行った。

#### 2-B-3. 神経刺激電極リードに関する研究

昨年度に試作した神経刺激電極リードについて動物実験評価を行った。

### 2-C.研究結果

#### 2-C-1. ICDリードに関する研究

### 2-C-1-1. ICDリードの仕様設定

以下に平成17年度ICDリード仕様を示す。

極性	4極 Tip, Ring, RV, SVC
IS-1 コネクタ	ISO 5841-3 適合 双極ペーシング/センシング
DF-1 コネクタ	ISO 11318 適合 単極高電圧×2
リードシース材質	ポリウレタン
アンカー型	タイン型
Tip 電極薬物徐放	なし
リードシース外径	7.2Fr(2.4mm)
コイル電極外径	8.1Fr(2.7mm)
Tip 電極導体 直流抵抗	< 9Ω
Ring 電極 導体直流抵抗	< 74Ω
RV コイル電極 導体直流抵抗	< 3Ω
SVC コイル電極 導体直流抵抗	< 2Ω
Tip-Ring 間距離	8mm
Ring 電極長	2mm

以下に除細動電極の位置と距離を示す。除細動電極間の距離と位置はヒト用レギュラーサイズとイヌ用ショートサイズを設定した。

	レギュラー	ショート
Tip-RV 間	12mm	12mm
RV 電極長	57mm	47mm
Tip-SVC 間	180mm	153mm
SVC 電極長	80mm	68mm

### 2-C-1-2. ICDリードの試作

以下に試作ICDリードの外観写真を示す。写真はシリアル: 060208R レギュラーである。

写真のICDリードを試作する前の段階として先ず1次試作を行って評価を行った。その結果、シール性に問題があり対策を行った。写真 2-C-1-2-2 に示すリードは対策後である。

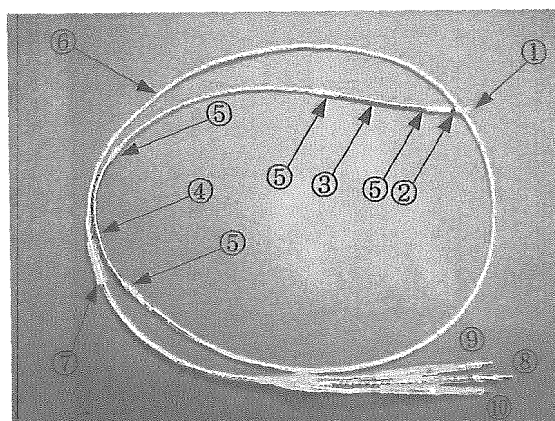


写真 2-C-1-2-1 ICD リード外観

番号は表 2-C-1-2-1 参照

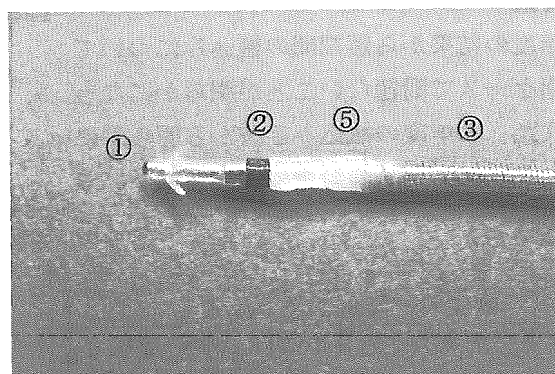


写真 2-C-1-2-2 ICD リード先端部拡大

番号は表 2-C-1-2-1 に対応

番号	名称
①	Tip 電極
②	Ring 電極
③	RV 電極 (コイル電極)
④	SVC 電極 (コイル電極)
⑤	モールド
⑥	リードシース
⑦	縫合スリーブ
⑧	IS-1 コネクタ (Tip/Ring)
⑨	DF-1 コネクタ (RV)
⑩	DF-1 コネクタ (SVC)

### 2-C-1-3. ICDリードの寸法と抵抗値測定

以下に試作した2種類各1本の寸法とそれぞれの直流抵抗値の測定値をまとめる。

	レギュラー	ショート
シリアル	060208R	060203
Tip-RV 間	22mm	22mm
RV 電極長	42mm	40mm
Tip-SVC 間	193mm	173mm
SVC 電極長	62mm	60mm
全長	101.5mm	998mm
最大外径	3.6mm	3.4mm
スタイレット	φ0.4mm 通	φ0.4mm 通

	レギュラー	ショート
シリアル	060208R	060203
Tip	6.7Ω	6.0Ω
Ring	66.0Ω	72.8Ω
RV 先端側	2.9Ω	2.9Ω
RV 中央部	3.3Ω	3.2Ω
RV 基部側	2.9Ω	2.9Ω
SVC 先端側	2.6Ω	2.4Ω
SVC 中央部	3.2Ω	3.1Ω
SVC 基部側	2.5Ω	2.3Ω

仕様と比較してコイル電極の極間距離が長く、電極長は短くなっている。また、最大外径は仕様よりも太くなっている。これはリードのシール性と耐久性を確保するためにコイル電極両端のモールドによって電極の外側を被覆したためである。

#### 2-C-1-4. ICDリードのインピーダンス測定

以下の条件でインピーダンス測定を行った。

測定器	BIOTRONIK 社製 ERA20
環境	0.9%塩化ナトリウム水溶液 3000mL
サンプル	シリアル:060208S ショート

測定の結果は以下のとおりで標準的な値を示した。

Tip-Ring	685-699Ω
Tip-RV	571-581Ω
RV-SVC	46-46Ω

#### 2-C-1-5. ICDリードの防水性評価

1-C-3.防水試験に示す本体の防水試験と同時に ICD リードの防水性の評価を行った。

結果はシリコンとエポキシ樹脂部表面に赤い色素沈着が見られたが、リード内部への液体の進入を認めなかった。

試験後の写真を以下に示す。

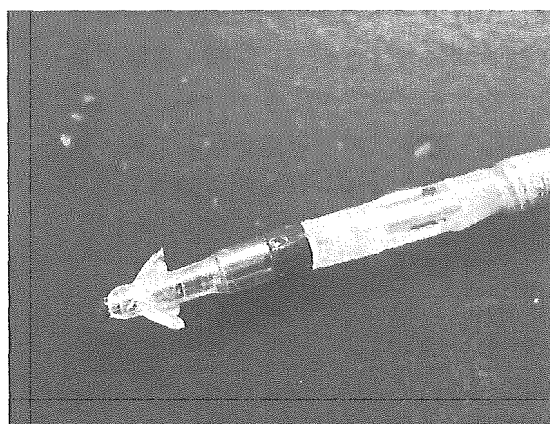


写真 2-C-1-5-1 防水試験後 ICD リード先端部

#### 2-C-1-6. ICDリードの耐久性評価

耐久性に関する規格「PrEN45502-2-2 /Active implantable medical devices :1998 Part2-2」があり、リードボディが最低 47,000 回の曲げに耐えることとしている。これにない、試作 ICD リードシース部の耐久性を以下の条件で評価した。

試験規格	ペースメーカ基準
試験器	繰返し曲げ試験器
屈曲頻度	2 サイクル/秒
屈曲角度	片側 90° 左右/サイクル
試験サンプル	シリアル:060203
試験部位	リードシース部

評価は抵抗値と破断の有無、絶縁破壊の有無を各回数毎に確認し導線部 10 万回の繰返しにて変化がないことを確認した。

以下に試験機のサンプル保持部写真を示す。

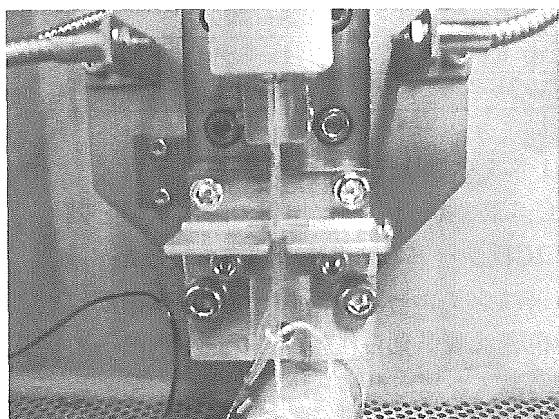


写真 2-C-1-6-1 繰返し曲げ試験機

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。しかしながら、繰返し圧縮・剪断試験の規格がないため、参考試験となる独自試験を行った。試作 ICD リードの耐久性を以下の条件で評価した。

表 2-C-1-6-2 繰返し圧縮条件	
試験規格	独自規格
試験器	繰返し圧縮剪断試験機
圧縮頻度	2 サイクル/秒
最小隙間	0.3mm
試験サンプル	シリアル:060203

評価は抵抗値と破断の有無、絶縁破壊の有無を各回数毎に確認する。達成目標は 1 万サイクルである。結果は Tip 電極用絶縁被覆付き 5 条巻き導体コイルにおいて 1000 サイクルまでに絶縁被覆の破壊が見られ 8800 サイクルで導体が断線した。目標とする 1 万サイクルに到達せず、圧縮に対する強度については目標よりも不足している。

しかしながら、昨年度に行った既存品の評価でも 1 万回の圧縮までにリードボディ基材シリコンの破壊があったことから、今回設定している目標に達していない。これにより、試作品の評価結果は、既存品と圧縮耐久性の比較で同程度であるといえる。

以下に試験機のサンプル保持部写真を示す。

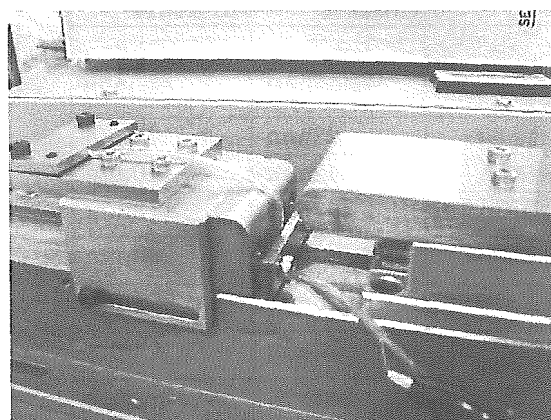


写真 2-C-1-6-1 繰返し圧縮試験機

以下写真は破断した Tip 電極用絶縁被覆付き導体コイルを示す。この導体の被覆は破壊しているが、他の 19 本撚り導体、7×7 本撚り導体の被覆は 2 万サイクル後も破壊しておらず、導体の接触、ショートは起きなかった。



写真 2-C-1-6-2 繰返し圧縮試験破断サンプル

## 2-C-1-7. ICD リードの動物植込み評価

### 2-C-1-7-1. ICD リードの動物植込み評価①

試作した ICD リードを動物の体内に植込み、3 日後に ICD リードを体内に留置したままコネクタを取り出し、インピーダンス測定評価を行った。

以下はインピーダンス測定条件である。

表 2-C-1-7-1-1 インピーダンス測定条件	
測定器	BIOTRONIK 社製 ERA20
環境条件	右心室留置 3 日後
サンプル	ICD リードシリアル:060204 レギュラー

以下はインピーダンス測定結果である。

Tip-Ring	888-914Ω
Tip-RV	655-692Ω
RV-SVC	110-111Ω

以下に抽出したタイン部分の写真を示す。

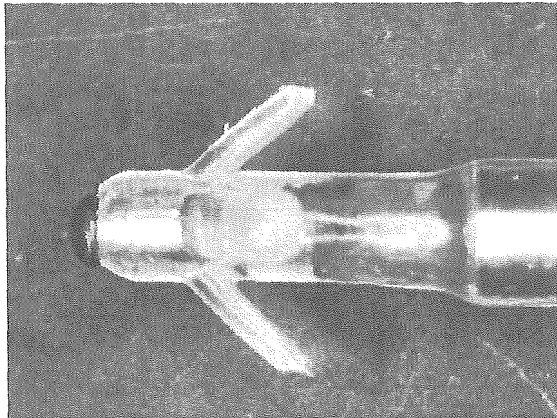


写真 2-C-1-7-1-1 抽出した ICD リード先端部  
測定後にリードを取り出し断線の有無、リード内部に体液浸入の有無を確認した。導体の断線はないが、リード先端のシリコーン部品内部に血液の浸入を認めた。

### 2-C-1-7-2. ICDリードの動物植込み評価②

以下の条件で動物への植込み評価を行った。

実験動物	イヌ 38kg♂
植込み期間	6 時間 (評価後取り出し)
評価サンプル	本体ケース 1 号機 本体電子回路 1 号機 EOG 滅菌済み ICD リード シリアル:060203 ショート

動物用ショートサイズリードを大型のイヌに植込んでおり SVC 電極位置が適切である。

写真 2-C-1-7-2-2 右下に写っているだ円板が対極板リードで、リード長さが余っており多くのループを作って植え込む必要があり煩雑であった。全長 40cm 程度が適切であった。

植込み直後に試作本体によるセンシング、除細動、ペーシングを行い正常に動作することを確認した。

以下に植込み直後の X 線写真を示す。

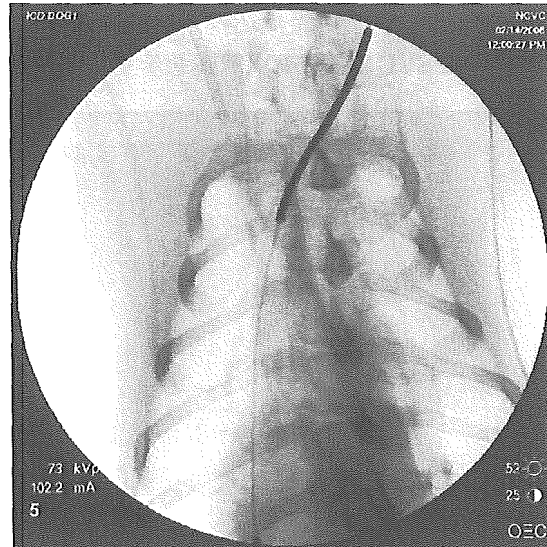


写真 2-C-1-7-2-1 植込み直後肩・胸部 X 線

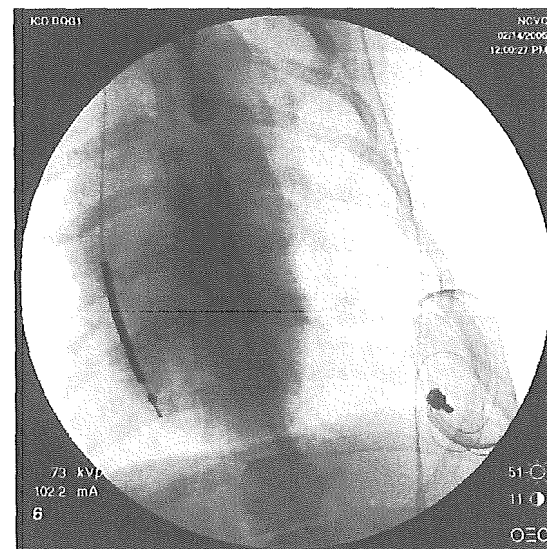


写真 2-C-1-7-2-2 植込み直後胸部 X 線

### 2-C-1-7-3. ICDリードの動物植込み評価③

以下の条件で動物への植込み評価を行った。

実験動物	イヌ 20kg♂
植込み期間	6 日間 (評価後継続留置)
サンプル	本体ケース 2 号機 本体電子回路 1 号機 EOG 滅菌済み ICD リード シリアル:060208R レギュラー

植込直後と留置後に試作本体によるセンシング、除細動、ペーシングを行い正常に動作することを確認した。詳細はオリンパス社の

報告書参照のこと。以下植込み直後の肩・胸部 X 線写真に SVC 電極、RV 電極を示す。

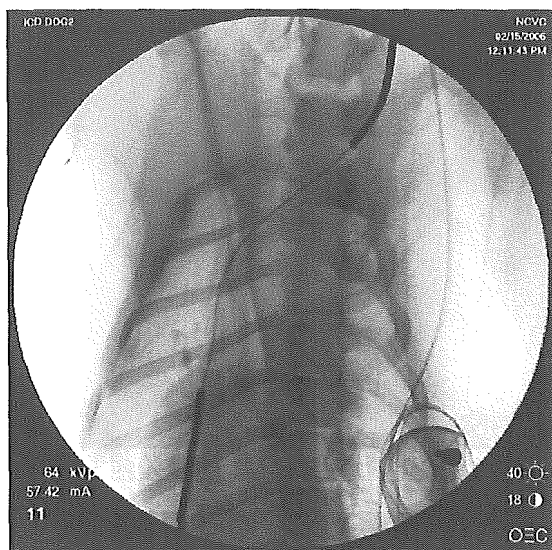


写真 2-C-1-8-3 植込み直後肩・胸部 X 線

ヒト用レギュラーサイズリードをイヌ 20kg に植込んでおり SVC 電極位置が理想的な位置よりも頭側に寄っている。

以下植込み直後の胸部 X 線写真に RV 電極、Ring 電極、Tip 電極位置を示す。

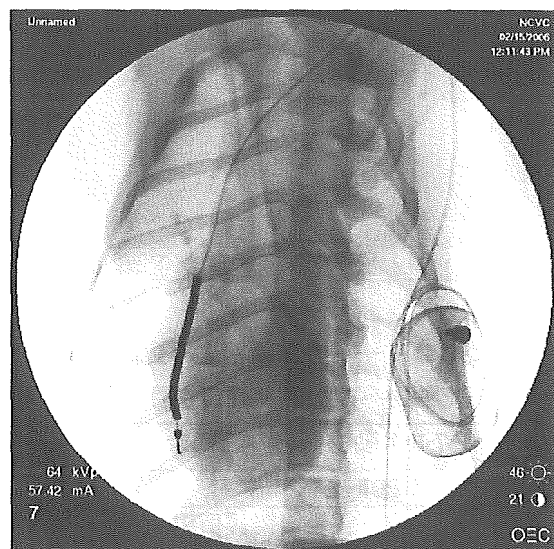


写真 2-C-1-8-4 植込み直後胸部 X 線

植込み評価①-③の結果、以下の課題が明らかになった。

表 2-C-1-7-3-2 課題と対策部位及び施策	
課題	対策部位と施策
① IS-1 コネクタが本体に挿入不可	・シール部接着後の寸法不良調整

②	φ0.4 スタイレットが挿入不可	・周囲構造の変更 ・接着時スタイレットルーメンに芯を入れ接着後に除去することによりルーメンを確保
③	リード部品内部に血液浸入	・タイン、リングホルダー、RV 電極、SVC 電極、リードシース各部品の接着充填工程を部品ごとに分割 ・接着充填治具工夫
④	イントロデューサ対応	④の試作を行ってモールド外径とコイル径を同等化
⑤	本体コネクタに挿入する深さ不明	・リードコネクタ部

## 2-C-2. ペーシングリードに関する研究

心房ペーシングリード先端の形状付けを検討し以下の知見を得た。シリコンチューブ押し出し成型直後架橋中または、架橋後に曲げた芯金を入れて形状付けを行い熱を加える方法で J 形状を作ることが出来る。これらについて試作を行い、J 形状の直径寸法、角度寸法のバラツキが大きいことが分かった。

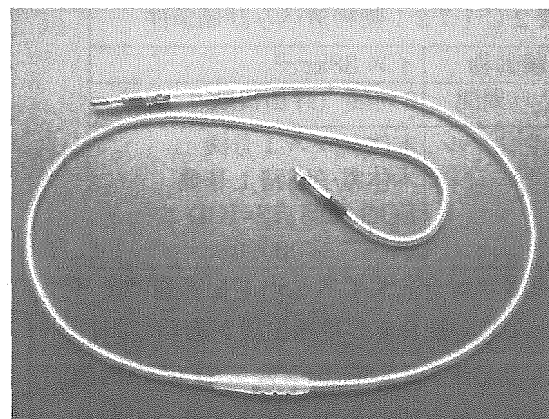


写真 2-C-2-1 ペーシングリード

## 2-C-3. 神経刺激電極に関する研究

正常心を有するイヌの右頸部迷走神経に、昨年度試作したヘリカル神経刺激電極（電極間距離：10mm、電極径：2.5mm）を6ヶ月間留置し、この間、所定のプロトコールにしたがって神経刺激を行い、神経刺激の有無に

対する心拍数応答を比較した。動物は、無麻酔、無拘束の状態、ケージ内を自由に行動できるようにした。

迷走神経の刺激は、昨年度に設計・製作した植込み型神経刺激装置を動物に植込み、試作した神経刺激電極リードに接続して行った。

心拍数は、試作神経刺激電極評価用テレメータ装置を植込み、計測した心電図より求めた。なお、試作神経刺激電極評価用テレメータ装置の送信器は、植込みから約3ヶ月後に、電池の枯渇によって心電図送信が途絶えたため、植替えを行った。

神経刺激電極の植込みから1ヶ月後と6ヶ月後に、電圧10V、パルス幅1msec、周波数5Hzの刺激波形を用いて、それぞれ1週間神経刺激を行い、神経刺激を開始する直前の3日間と、神経刺激を開始した直後の3日間の平均心拍数分布を解析した。なお、犬舎への人の出入りによる、動物の心拍数応答への影響を排除するために、平均心拍数分布の解析は、午前0時～6時までの心電図を対象とした。ビーグル犬(雄、体重15kg)における、神経電極留置1ヶ月後の神経刺激前3日間の平均心拍数分布を図2-C-3-1、神経刺激中3日間の平均心拍数分布を図2-C-3-2、神経電極留置6ヶ月後の神経刺激前3日間の平均心拍数分布を図2-C-3-3、神経刺激中3日間の平均心拍数分布を図2-C-3-4に示す。縦軸は10bpm刻みの心拍数帯域を、横軸は3日間(午前0時～6時)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。

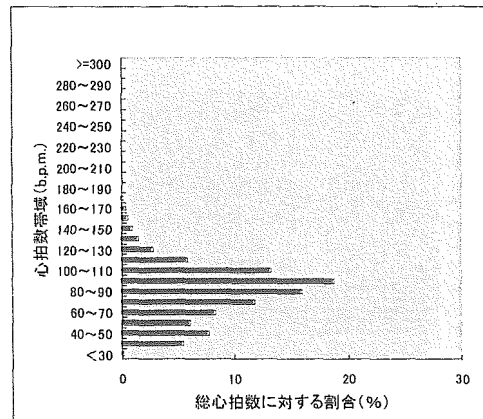


図 2-C-3-1 心拍数分布(1ヶ月後、刺激なし)

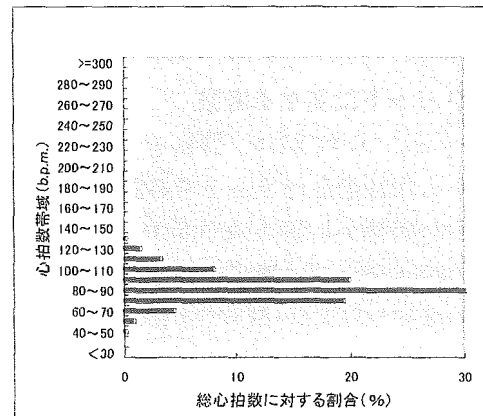


図 2-C-3-2 心拍数分布(1ヶ月後、刺激あり)

神経電極留置1ヶ月後では、神経刺激によって、高心拍数及び低心拍数帯域分布の減少による心拍数帯域幅の縮小と、最大心拍数帯域の分布の増大が観察され、神経電極留置6ヶ月後においても、ほぼ同様な傾向が観察された。

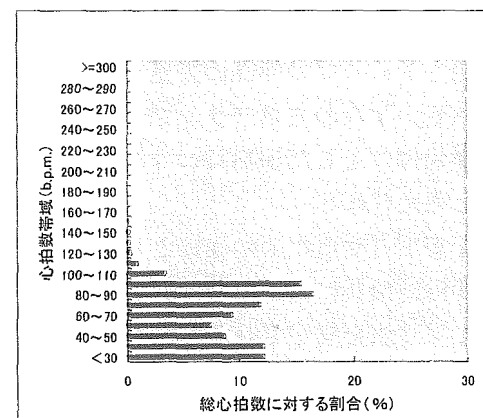


図 2-C-3-3 心拍数分布(6ヶ月後、刺激なし)

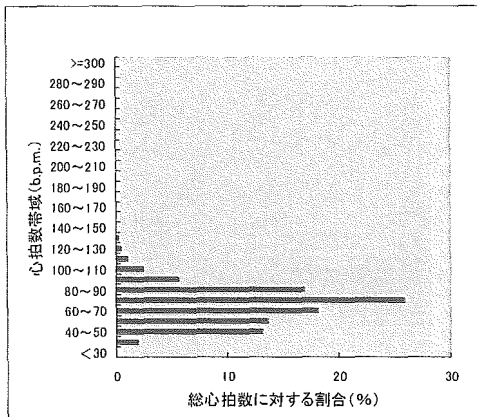


図 2-C-3-4 心拍数分布(6ヶ月後、刺激あり)

## 2-D. 考察

### 2-D-1. ICD リードに関する考察

ICD リードについて試作、評価を行い、基本機能である除細動を行うことを確認したが、生産技術的な問題から耐久性や本体、スタイルットとの組み合わせに課題を残した。リード内部への血液の浸入については RV/SVC コイル電極の前後のモールド部分からの浸入と考えられ、接着剤や、接着方法について検討、対策が必要である。

また、繰返し圧縮に対する強度不足の対策としてコイル電線にかかる応力を下げる工夫が必要である。来年度以降になるが、設計変更、試作を行って応力の減少と、耐久性の向上を確認する予定である。

### 2-D-2. ペーシングリードに関する考察

心房ペーシングリード先端の形状付けについて、寸法バラツキの原因は形状付けを行うための芯金とチューブの弾性の影響が大きいと考えられる。すなわちスプリングバックが大きく、形状付けをした加熱時の寸法が不安定であると考えられる。

これらを安定させるための施策として、加熱時に形状付け治具によって曲げ形状を外側から固定して寸法を安定させることが考えられる。また、今後この治具について試作評価する予定である。

### 2-D-3. 神経刺激電極に関する考察

神経電極留置 1ヶ月後と 6ヶ月後での神経刺激の有無に対する心拍数分布解析においてほぼ同様な傾向が観察され、迷走神経刺激に対する心拍応答の観点から、試作神経刺激電極の 6ヶ月間留置後の定性的な機能確認を行うことができた。電極は現在留置中であり、今後も機能評価を行い、来年度に病理評価を行う予定である。

## 2-E. 結論

ICD リードについて生産技術的な課題、耐久性の課題が残っているが、基本機能であるペーシング、センシング、除細動の各機能を満足した ICD リードを試作した。また、これを使用した無麻酔下植込での除細動に成功し、本年度の成果をあげることが出来た。

ICD リード、心房ペーシングリード、神経電極リードの 3 種類のリードについて来年度以降、継続して研究を進め完成度をあげる予定である。

### 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



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。

今年度は心電図解析や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。今年度は、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。

今年度試作した ICD 本体の体積は約 500 ミリリットル(昨年度は約 5.4 リットル)。ICD 装置を植え込んだ覚醒下の動物（犬）に対して、無線通信による指示により誘発を行い、ICD 装置の自動診断機能で心室細動を認識し、除細動ショック治療を行うことで、心室細動が治療されたことを確認した。これにより、ICD 装置としての基本動作確認を行い、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、植え込み可能な ICD 本体の試作機開発、及び ICD 本体を制御する為のプログラマの開発を行い、基本機能の確認を行う。

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を行った。

B-2.倫理面への配慮

動物実験については、テルモ社の協力を仰ぎ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。

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、動物の心電図を解析した結果と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、試作実験機を開発を行った。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

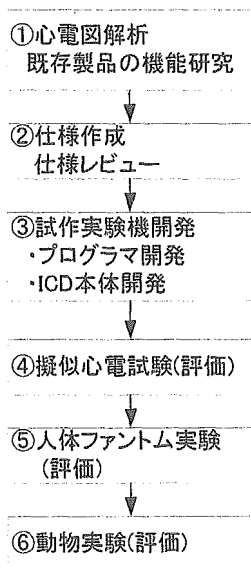


図1 開発手順

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

動物（犬）の場合の心電図解析結果及び、既存製品の機能解析結果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. 心電図データ解析

#### C-3-1. 目的

ICD として誤動作（誤検出）なく動作できるハード、ソフト作りの為に、動物（犬）の心電図データ解析を行った。

#### C-3-2. データ解析結果

この実験では、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。

通常時の心電図波形を周波数成分解析した結果を図 2 に示す。

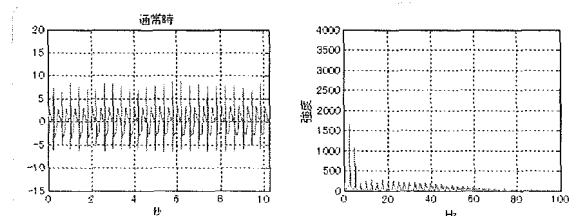


図 2 通常時の心電図波形の周波数成分解析（左図：入力波、右図：周波数解析）

細動時の心電図波形を周波数成分解析した結果を図 3 に示す。

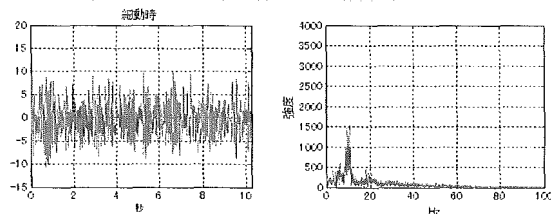


図 3 細動時の心電図波形の周波数成分解析（左図：入力波、右図：周波数解析）

期外収縮時の心電図波形を周波数成分解析した結果を図 4 に示す。

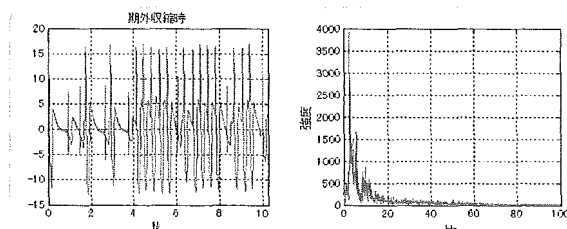


図 4 期外収縮時の心電図波形の周波数成分解析（左図：入力波、右図：周波数解析）

心拍の状態に分けて、解析結果を表 1 に示す。

表 1 周波数成分解析結果

心拍の状態	説明
正常状態	T 波：約 10Hz 以下 R 波：約 10Hz～80Hz
細動期間	約 10Hz 近辺に周波数の分布が見られる
期外収縮	10Hz 前後に広い周波数成分の分布が見られる

また、正常時と細動時の R-R 間隔のレート（R-R 間隔）のヒストグラム解析結果を図 5 に示す。この結果より、正常時 85bpm (700ms) 近辺の R-R 間隔レートが、細動時になると 300～600bpm まで上昇することが分かった。

正常時と細動時の R-R 間隔ヒストグラム

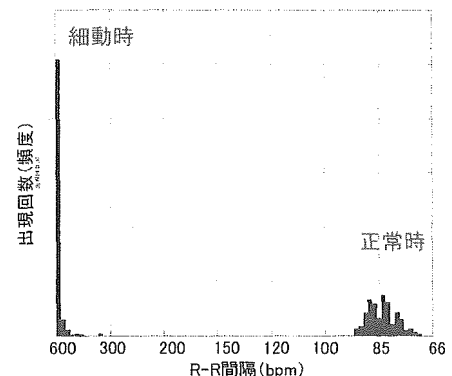


図 5 心電図レート特性

心電図解析結果より、周波数成分のみを用いて、上記 3 通り（正常時、細動時、期外収縮時）の心拍状態を正確に判定する事は難しいという事が分かった。

そこで本年度は、図 6 に示す R 波間隔を計測することで心拍の状態を判定することにした。

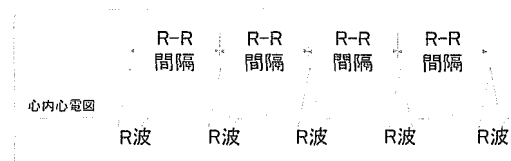


図 6 R 波間隔計測概要図

#### C-4. 試作実験機開発

平成 17 年度開発した試作実験機のシステム構成を図 7 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／ペースング用電極）が共通。V-Tip（診断／ペースング用電極）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。

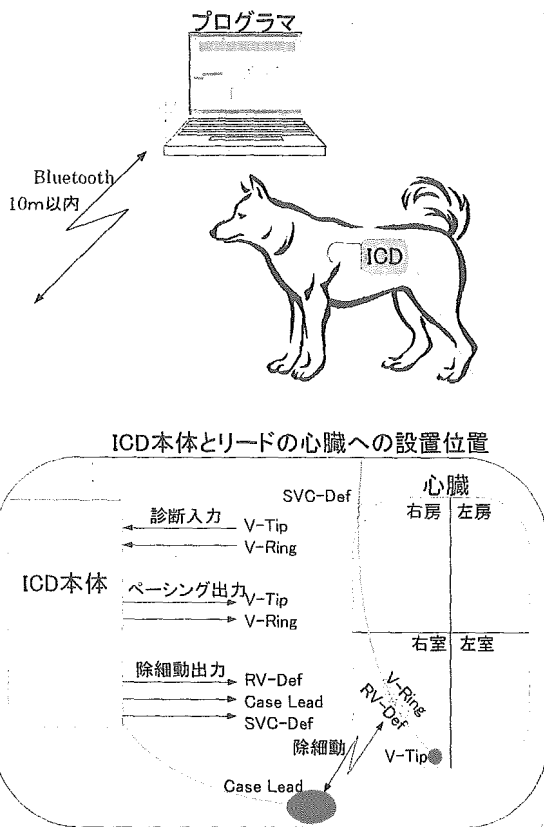


図 7 ICD システム構成

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 17 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 17 年度開発した試作実験機の対象とする治療機能を表 2 に示す。

表 2 平成 17 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 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-5 章に今年度研究開発したプログラマの結果を示す。また、C-6 章に今年度研究開発した ICD 本体の結果を示す。

#### C-5. プログラマ研究開発結果

##### C-5-1. システム構成

今年度は、手術室や病院のベッドサイドでも使いやすいように、タブレット型のプログラマを開発した。プログラマと ICD 本体は、Bluetooth 無線を使用して通信を行う。

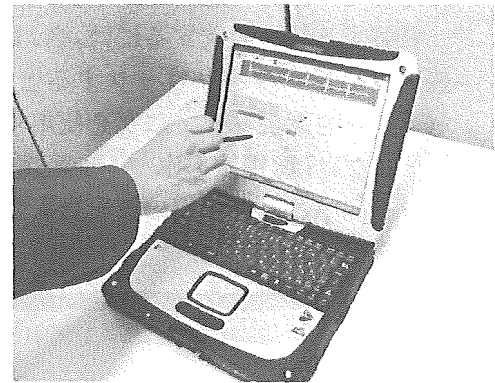


図 8 タブレット型プログラマ概観

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。

今年度開発したタブレット型プログラマを図 8 に示す。

##### C-5-2. 特徴

###### (1) オペレーティングシステム

本プログラムは、Microsoft (R) Windows (R) XP Professional がインストールされた、タブレット型パーソナルコンピュータ (PC) 上で動作する。

### (2)通信機能

ICD 本体とプログラマ間の通信は、Bluetooth を用いて通信を行う。Bluetooth とは、免許なしで使用できる 2.45GHz 帯の電波を用いる無線通信方式である。

プログラマに使用した Bluetooth 無線通信モジュールを図 9 に示す。

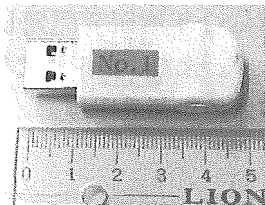


図 9 Bluetooth 無線通信モジュール

### (3)パラメータの選択操作

各パラメータの選択は、本プログラマシステムに付属するタブレットペンにて行う。感圧式のタッチパネルをもつ PC を採用することで、安定した操作が可能となった。

希望する値を設定するには、各パラメータの表示ウィンドウをクリックすると立ち上がるパラメータ選択ダイアログを使用する。このダイアログには、複数のボタンが配置されており、これを押すことで希望の値を選択できる。この様子を図 10 に示す。

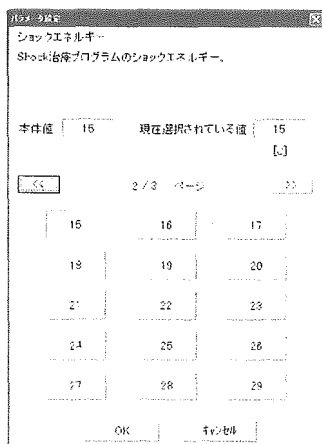


図 10 パラメータ選択ダイアログ

文字列入力以外の全てのパラメータを、ボタンで選択することによって、細かい動作が不要となり、操作性が大幅に改善された。なお、文字列入力に関しては、PC 上のキーボードより入力を行う。

### (4)差分チェック機能

ICD 本体に設定されている値と、操作者が選んだ値が異なる場合には、パラメータ表示画面の背景色が変更される。(図 11) これは、パラメータが変更されようとしていることを操作者に明示する為である。

また、設定値を ICD へ送信する際には、送信確認画面を表示する。この画面には変更されようとする全てのパラメータの、階層、パラメータ項目名、ICD 本体値、現在選択されている値がリスト形式で表示される。これにより、操作者はこれから変更しようとするパラメータをチェックすることが出来る。(図 12)

徐脈	頻拍・除細動	オート誘発	モード	ログ
下限レート・インターバル				
[msec]	1333	1000		
[ppm]	45	60		

図 11 差分チェックの様子  
(左：ICD 本体値 右：変更しようとする値)

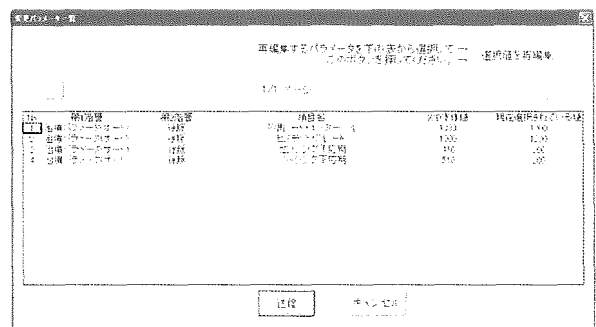


図 12 変更パラメーター一覧

### (5)ヘルプ機能

パラメータ選択ダイアログには、該当パラメータの説明を表示することが出来る。

また、治療に関する設定を行うタブには、内容を表示するヘルプボタンがあり、操作者はこ