

厚生労働省科学研究補助金

医療機器開発推進研究事業

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心
不全患者の統合的デバイス治療の開発
(H19-ナノ-一般-009)

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 杉町 勝

平成 20 (2008) 年 3 月

目 次

1. 総括研究報告書	
分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発	1
国立循環器病センター研究所	
杉町 勝	
2. 分担研究報告書	
分散型ナノ植え込み機器の微小回路試作に関する研究	8
国立循環器病センター研究所	
杉町 勝	
分散型ナノ植え込み機器による呼吸異常の解析	20
国立循環器病センター研究所	
高木 洋	
分散型ナノ植え込み機器による血圧波形の解析	28
国立循環器病センター研究所	
稲垣 正司	
分散型ナノ植え込み機器による血行動態の解析	38
国立循環器病センター研究所	
宍戸 稔聡	
バイオニックナノインプラント・ナノペーシングシステムのための情報通信技術の研究開発	47
横浜国立大学大学院	
河野 隆二	
バイオマイクロ燃料電池の開発	59
東北大学大学院	
西澤 松彦	
3. 刊行物一覧	68
4. 論文別刷り	71

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発

主任研究者 杉町 勝（国立循環器病センター研究所 部長）

研究要旨：

ナノペースメーカ試作・付加機能：開発環境ボード上での試作では、ペーシングレート、電圧、パルス幅を自由に設定・再設定できた。しかし、LSI 内蔵アンプの同相信号除去比が不十分であり、心電図センシングには小型計装アンプの併用が必要であった。ナノペースメーカによる致死的不整脈センシングのために、局所電位波形の相関を利用した不整脈検出法を検討した。心電図から得られた呼吸曲線から周期性呼吸を定量化する複素復調解析法を開発した。血行動態測定値から心不全の病態を包括的にモニタする解析法を開発した。また 2 ヶ所の血圧波形から血圧反射波を定量化する方法を開発した。

基盤技術：ビタミン K3/ジアフォラーゼ/グルコースデヒドロゲナーゼ固定アノードを用いた体内グルコース燃料電池に、ビリルビンオキシダーゼ固定カソードを併用することで、実用的なレベルの電力が得られることは確実にになった。電池の安定性向上が必要であるが、無線による外部給電や他の発電についても検討する。超広帯域 (UWB) 無線の体内伝搬様式 (吸収・伝搬) を動物実験により明らかにした。測距は現時点では十分な精度ではなかった。

分担研究者

杉町 勝	国立循環器病センター研究所 循環動態機能部
高木 洋	国立循環器病センター研究所 循環動態機能部
宍戸 稔聡	国立循環器病センター研究所 循環動態機能部
稲垣 正司	国立循環器病センター研究所 循環動態機能部
河野 隆二	横浜国立大学大学院工学大学院 知的構造の創生部門
西澤 松彦	東北大学大学院工学研究科

A. 研究目的

心疾患による死亡はわが国では死因第 2 位、先進各国では首位を占め、心疾患の終末像である慢性心不全治療の確立が死亡減少の鍵を担う。重症の慢性心不全は予後がきわめて不良であり決定的な治療法がない上に、医療費高騰の主たる原因である。

これまでの心不全治療の主体であった薬物治療のさらなる効果が期待できず、植え込みデバイスによる治療の有効性が認められたことで、デバイス治療をもっと幅広く使用すべきとの考えが広まっている。

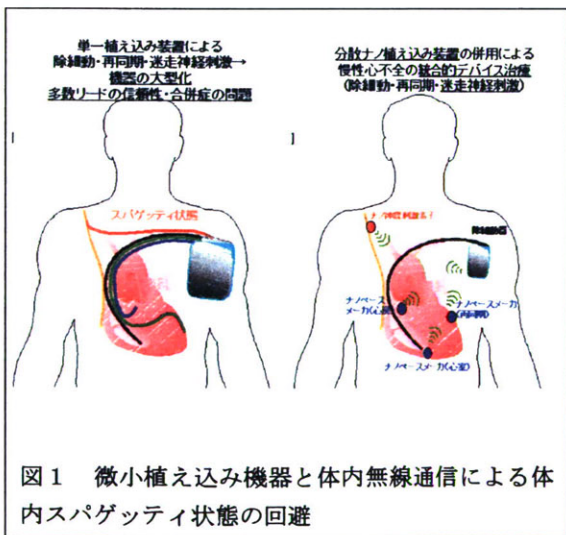
例えば米国では、低心機能の心筋梗塞後患者では不整脈既往の有無によらず植え込み除細動器が生存率改善に有効であることが実証されており、多くの植え込みが行われている。

植え込み除細動器は突然死を抑制し、心室再同期装置はポンプ失調を改善し予後改善に寄与する。さらに申請者らは迷走神経刺激により生体の循環調節機能を正常化することにより重症心不全の予後を劇的に改善できることを明らかにし、バイオニック心不全治療装置を開発した。

心不全患者の治療においてはこれらの治療法をすべて最大限に活用して治療する必要がある、すべてを統合した植え込み治療装置の開発が必要である。しかしながら単一の植え込み装置でこれを実現するためには多数（少なくとも4本）の心臓および神経リードが必要となり、信頼性および静脈閉塞など合併症の危険性の点で困難が予想される。

そこで本研究では、植え込み除細動器は除細動機能のみを行い、不整脈検知、心室再同期ペーシング、迷走神経刺激、モニタリングなどはナノ植え込み装置が機能を分担する、慢性心不全の統合的デバイス治療を開発する（図1）。

本申請は全世界的に増加の一方をたどる慢性心不全患者のデバイス治療の効果を最大限にあげつつ、可能な限りデバイス植え込みの侵襲を減少させることを目指すものである。



これらの課題に取り組むために本プロジェ

クトでは電源の微小化および生体内通信の基盤技術を開発する。電子回路はこれまでに半導体技術の革新により大幅な微小化が計られてきた。また微小化は同時に低消費電力化を意味するため、電源の小型化にも寄与してきた。本プロジェクトではこれらの成果を有効に活用する。

BC. 研究方法と結果

BC-1. 微小ペースメーカの試作

研究室レベルでの試作を考え、ベースとしては PIC ワンチップマイコンを用いた。PIC16F785 には必要な機能単位が実装されており、タイマを適切にプログラムすることでペースメーカ機能が実現できた。

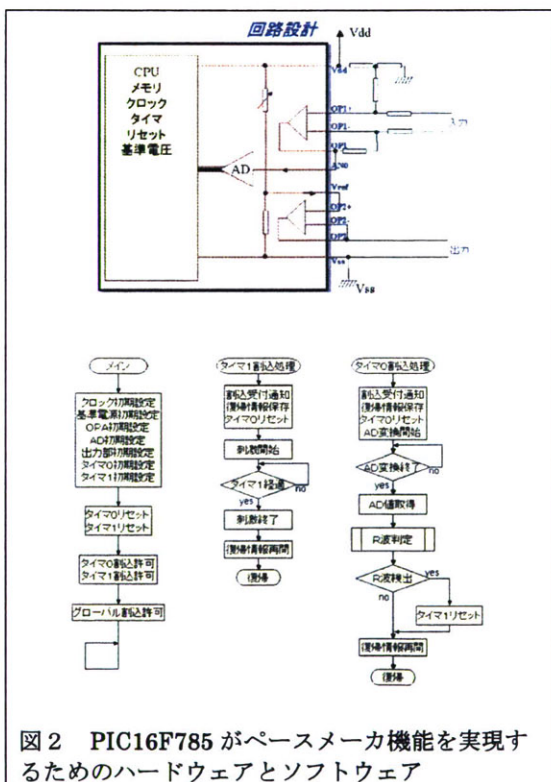


図3は種々の刺激条件ペーシングを動作させた例である。刺激電圧、刺激頻度、刺激パルス幅の設定に応じて出力波形が変化していることがオシロスコープにより明らかになった（図はオシロスコープのサンプリング結果

から再現したもの)。また心電図が停止すると最後のR波から決められた時間遅れ（ここでは2sec=30bpm に設定）でペーシング出力が発生した（デマンドペーシング）。

PIC 自体のオペアンプを利用し、心電図シミュレータの出力信号を増幅することを試みたが、オペアンプの同相信号除去比が不足するためにノイズが多く、デマンドペーシングはできなかった。

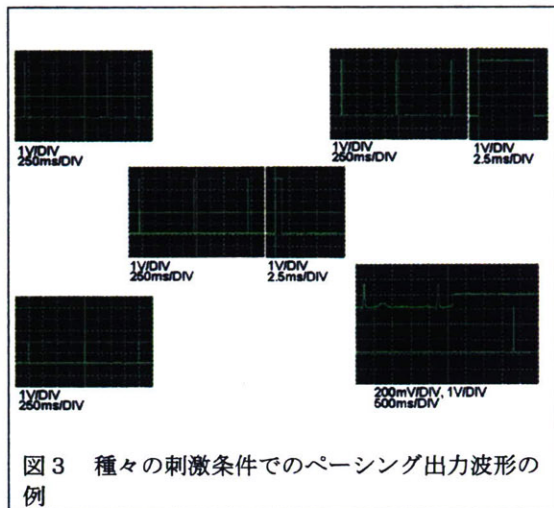


図3 種々の刺激条件でのペーシング出力波形の例

BC-2. 呼吸曲線からの周期性呼吸の解析（複素復調法）

呼吸曲線から複素復調解析法によって運動時周期性呼吸を定量化した。重畳する分時換気量の漸増をトレンド除去したのち、関心周波数帯域の中心周波数（0.5~1.25 回/分の中央である 0.875 回/分）の複素正弦波を掛け合わせ、関心周波数帯域の1/2幅（0.375 回/分）の低域通過フィルタをかけた。この複素信号から振動振幅と振動位相を、また振動位相の時間微分より振動周波数の中心周波数からのずれを求めた。図4の2段目から4段目に振動振幅、振動周波数、振動位相を示す。振幅は運動開始とともに増加した減少した。周波数はほぼ0.7~0.8 回/分程度で一定であった。

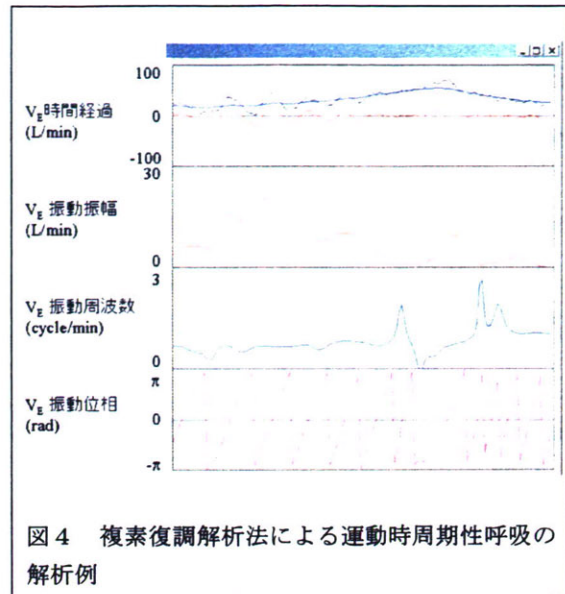


図4 複素復調解析法による運動時周期性呼吸の解析例

BC-3. 拡張循環平衡理論に基づく心不全病態パラメタモニタ

Guyton の循環平衡理論を拡張することにより、慢性心不全の病態を包括的に把握するには、左右の心ポンプ機能（ S_L 、 S_R ）、総負荷血液量（ V_T ）、血管抵抗（ R ）をモニタする必要がある。また、これらは、

$$V_T = [CO + 19.61 P_{RA} + 3.49 P_{LA}] \times 0.129$$

$$S_R = CO / [\ln(P_{RA} \cdot 1.39) + 0.19]$$

$$S_L = CO / [\ln(P_{LA} \cdot 2.08) + 0.1]$$

$$R = [P_{A0} - P_{RA}] / CO$$

により実測した血圧（ P_{A0} ）、心拍出量（ CO ）、左右心房圧（ P_{LA} 、 P_{RA} ）から一拍ごとに計算できる。

図5は冠動脈内にガラス微粒子を注入することによって作成した心筋梗塞の進展にともなう病態パラメタの変化の様子をモニタしたものである。これらのパラメタの変化（左右心ポンプ機能の低下、総負荷血液量の増加）が定量的かつ経時的にモニタ可能であることが示されている。

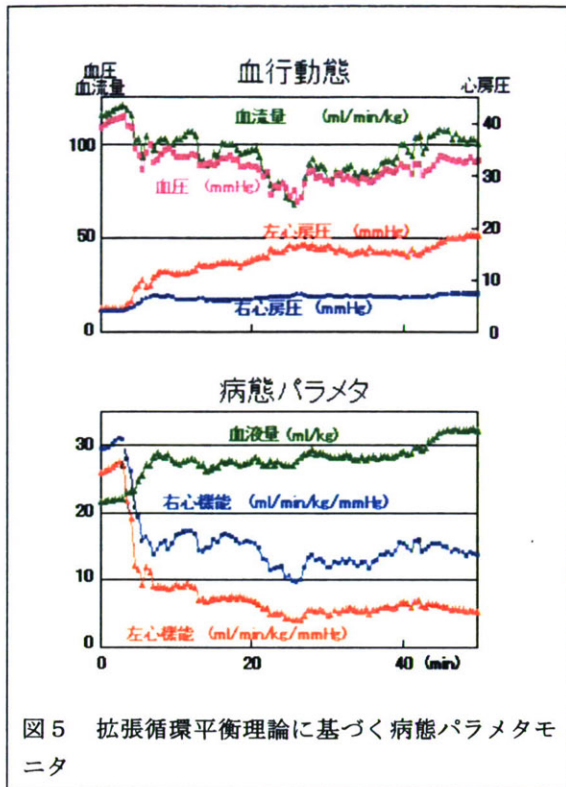


図5 拡張循環平衡理論に基づく病態パラメタモニタ

BC-5. 2つの部位での血圧波形からの反射波の定量化

血圧波形のわずかな変化を捕捉するために、血圧波形に含まれる反射波を2つの部位（中枢と末梢）における血圧波形の差異から定量化した。均一弾性管と終端3要素ウィンドケッセルインピーダンスからなる結果モデルを用いると、末梢と中枢血圧波形の関係を精度よく表現できた。血管モデルを定義する3つのパラメタのうち ($C \cdot R$, Z_c/R , T_d) のうち、モデルの個別化には T_d のみが必要であることがわかった。このモデルを用いて、2部位の血圧波形から反射波の波形推定、定量化を行ったところ、中枢圧、末梢圧ともに前進波と反射波に分離することができた。前進波と反射波そのものは中枢でも末梢でも同じ波形であり、その相対的な時間差が異なるために、これらの和である実測の血圧波形に差異が生じることが明らかになった。

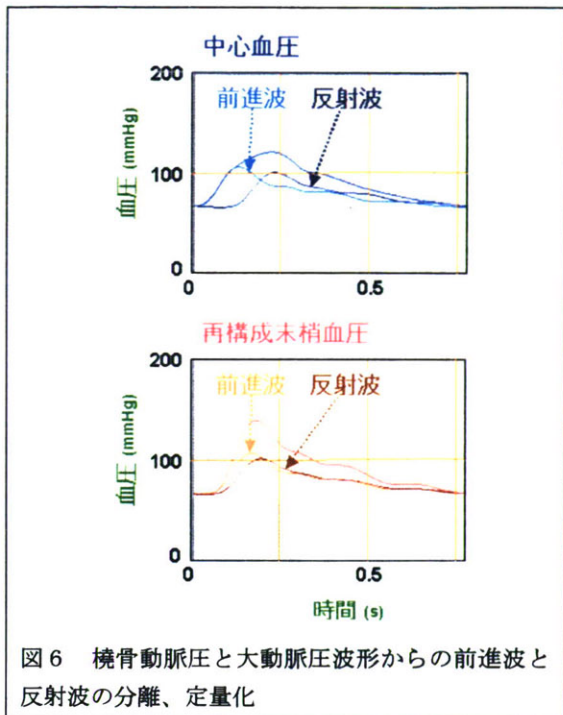


図6 橈骨動脈圧と大動脈圧波形からの前進波と反射波の分離、定量化

BC-6. バイオ燃料電池における酵素カソードの検討

ビリルビンオキシダーゼ (BOD) を酸素還元触媒として用い酵素カソードを作成して、白金電極との比較を行った。2 mg mL⁻¹のカーボンブラックインクを 0.11 mL cm⁻²電極へ塗布し、オープンにて乾燥させた。これを BOD 溶液 (1 mg mL⁻¹) に 10 分間浸漬させた後、電極をリン酸緩衝液にてよく洗った (図 7 上)。

酵素カソードをマイクロ流路型セル中で空気飽和のバッファー中にてリニアボルタンメトリー (2 mV s⁻¹) を行った (図 7 下)。実線は酵素カソードを、破線は白金電極の酸素還元電流 (負の電流) である。酵素電極は白金電極よりも正の電位から反応が開始しており、電池電圧の向上が期待できる。また最大電流は 25 μA と同程度であり、ある電位から一定電流を示したことから、酸素の拡散が電流を規制していた。流速を上昇させることにより酸素が供給され電流値が上昇した。

以上のことからメディエータやポリマーを

利用しない非常に簡単な電極構造の酵素電極が、酸素の供給律速となるような高い性能を有すカソードとして機能することがわかった。なおこの電極は再現性よく作製できバイオ燃料電池の電極配置に関する研究にも用いることができた。

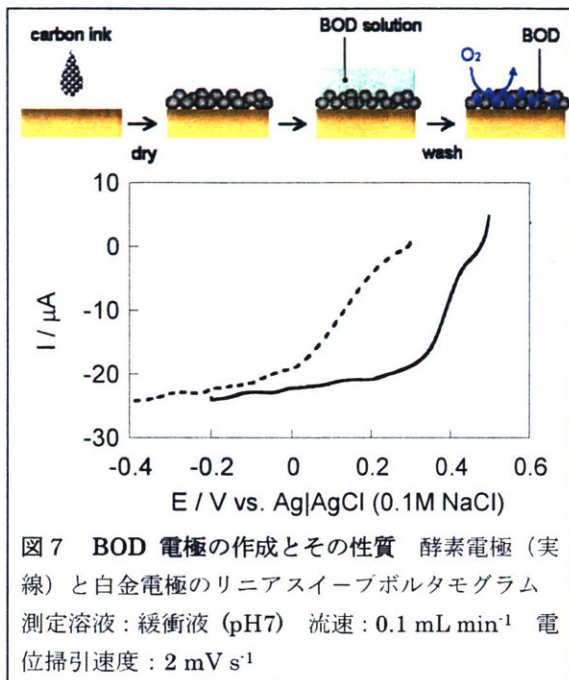


図7 BOD電極の作成とその性質 酵素電極(実線)と白金電極のリニアスイープボルタモグラム 測定溶液: 緩衝液 (pH7) 流速: 0.1 mL min^{-1} 電位掃引速度: 2 mV s^{-1}

BC-7 無線通信を用いた生体内埋め込み機器の位置推定法

体内埋め込みデバイスが体外で通信するとき、デバイスの位置推定を行うことが重要となる。位置推定自体を、無線通信を用いて行うことができる。位置情報は生体内での測定条件や生体情報そのものとして用いるほかに伝搬路特性の推定にも必要である。

本研究ではMRIやCTなどで生体内の組織分布が既知であり、さらに位置が既知である埋め込み機器(ノード)が4つ存在していることとして、他の埋め込み機器の位置推定を行う。本法では異なる組織での伝搬速度を段階的に推定して位置推定を行う。

第1段階では得られた生体内画像内におい

て4ノードの内部領域の平均比誘電率を用い、平均伝搬速度を算出して、伝搬時間に基づく最小二乗法によりセンサ位置を推定する。

第2段階では第1段階で得られた推定位置を用い、分割した各領域内の平均比誘電率を用い、伝搬速度を算出しなおして、最小二乗法により位置推定を行う。

分割領域数を (3×3) 、 (5×5) 、 (7×7) として性能評価を行ったところ、分割数を増加させることで位置推定精度が向上した(図8)。この精度は心臓の大きさや心筋壁の厚さを評価するにはさらに精度を向上する必要があるが、他の用途には利用可能である。

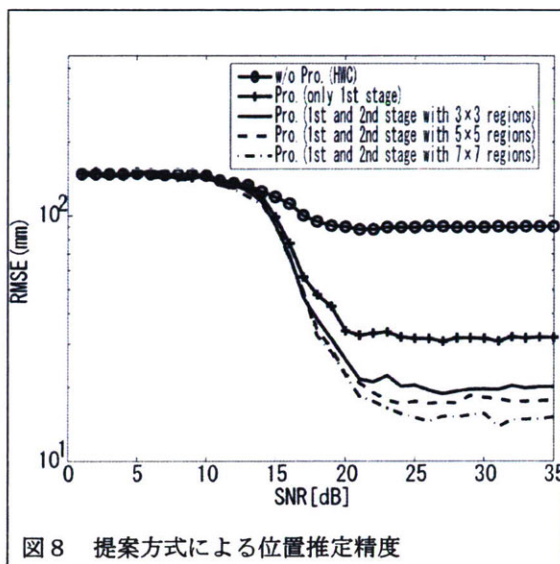


図8 提案方式による位置推定精度

D. 考察

D-1. ナノ植え込み機器

本研究のナノ機器の発想は以下のような過程で生み出された。

多くの治療用医療機器が疾患の急性期に用いられている。これらは短期間の治療であるので多くは体外からの治療機器であり、大きな侵襲を伴うことになるが容認されている。しかしながら慢性の重症疾患の治療では生体への植え込み機器が重要な役割を果たす。治療は間欠的に行うことでは十分な効果が期待

できないため、連続的に行われる必要がある。これを長期間にわたって行う必要があることから植え込み機器による体内からの治療が必然となってくる。

植え込みは確かに侵襲的であるが、植え込んでしまえば長期に治療が可能であり全体的な侵襲性は大きくない。しかも機器をナノ機器化したり、経カテーテルや経内視鏡植え込みしたりすることによってさらに侵襲性を低下させることができる。治療の連続性や特異性においても薬物に遜色をとらない治療が可能となる。

植え込み治療機器による長期間の連続的な治療のためには治療機器の自律的な判断のもとに治療を行うことが避けられない。現在のところ、ペースメーカやICDは自律動作する治療機器の代表である。種々の疾患に対し必要かつ最適な自律治療の論理を開発する必要がある。

本研究のナノ機器は治療原理や治療機器の自律動作の開発に応じで進化させる必要があり、微小化したままで実現できれば疾患の治療体系を変えるものである。今後あらゆる疾患に応用できる可能性がある。

D-2. ICD (植え込み型除細動器) プロジェクトとの連携

ICDは重症心不全患者への予防的植え込みによってその予後を改善することが証明されている。ICDも小型化が進んでいるが、一方で高機能化が求められている。例えば、左右心室間の収縮の時間遅れをなくし、心室の同期性を改善させる(CRT機能)ことにより、重症心不全患者のQOLを改善し、予後の改善も見られている。

また私たちの基礎的な研究では迷走神経の慢性刺激はラット重症心不全の進行を抑制し、予後を劇的に改善させた。迷走神経刺激装置の応用は世界各地でヒトに対する応用が進め

られている。

私たちは、別に国内初のICD開発プロジェクトを進行させているが、その試作器にはCRT機能、迷走神経刺激機能を付加させている。その結果ICD本体から4本のリードが必要となった。現時点でリードの長期信頼性はICD本体に比して低く、このことはリード数の増加にともない大きな問題となることが予測される。

高機能ICDでは微小ペースメーカにCRT機能、迷走神経刺激機能、不整脈監視機能、病態モニタなどを分担させることができ、これらが実現すれば多数リードの信頼性の問題は解決することができる。

E. 結論

ナノペースメーカ試作・付加機能：開発環境ボード上での試作では、ペーシングレート、電圧、パルス幅を自由に設定・再設定できた。しかし、LSI内蔵アンプの同相信号除去比が不十分であり、心電図センシングには小型計装アンプの併用が必要であった。ナノペースメーカによる致死的不整脈センシングのために、局所電位波形の相関を利用した不整脈検出法を検討した。心電図から得られた呼吸曲線から周期性呼吸を定量化する複素復調解析法を開発した。血行動態測定値から心不全の病態を包括的にモニタする解析法を開発した。また2カ所の血圧波形から血圧反射波を定量化する方法を開発した。

基盤技術：ビタミンK3/ジアフォラーゼ/グルコースデヒドロゲナーゼ固定アノードを用いた体内グルコース燃料電池に、ビリルビンオキシダーゼ固定カソードを併用することで、実用的なレベルの電力が得られることは確実にになった。電池の安定性向上が必要であるが、無線による外部給電や他の発電についても検討する。超広帯域(UWB)無線の体内伝搬様

式（吸収・伝搬）を動物実験により明らかにした。測距は現時点では十分な精度ではなかった。

F.健康危険情報

G.研究発表

H.知的所有権の取得状況

（分担報告書参照）

厚生労働科学研究費補助金（医療機器開発推進研究事業）
平成 19 年度分担研究報告書

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発
分散型ナノ植え込み機器の微小回路試作に関する研究

分担研究者 杉町 勝（国立循環器病センター研究所 部長）

研究要旨：

心不全においては、種々の循環調節異常が病態の維持と進展に関与する。その是正は有効な治療に結びつくが、副交感神経系の異常を是正することは行われていなかった。私たちは迷走神経活動を電気刺激することによって重症心不全の進行を抑制し、予後を改善することを示した。

ICD の予防的植え込みや CRT 療法による予後改善に、私たちの迷走神経刺激療法は、さらなる治療法を提供する。これらの治療法を併用するため、植え込み機器を微小化し、機器間の通信を無線化する必要がある。

電源の微小化および生体内通信の基盤技術に取り組んでいるが、本研究では、微小生体電気刺激・信号取得装置（VVI 型ペースメーカ）を開発した。であるので、これを試作してその機能を確認した。またこの素子に搭載を検討する心室細動検出機能についても検討した。

本研究では、PIC マイコンによって種々の条件のペーシングとデマンドペースメーカ機能が実現できることを示した。ただ今回の検討では内蔵オペアンプの性能が十分でなく、外部に小型計装アンプが必要であることが明らかになった。PIC と計装アンプを組み合わせることにしても、微小ペースメーカが可能であるという見通しには変わらない。

A. 研究目的

心不全においては、種々の循環調節異常が病態の維持と進展に関与し、重症になればなるほどその関与は増大する。現在の心不全治療の主眼はこの循環調節異常に拮抗することである。神経性および体液性循環調節異常に関与するカテコールアミン、アンギオテンシン II、アルドステロンに関してはこれらと拮抗するそれぞれ β 遮断薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬およびアンギオテンシン受容器遮断薬、アルドステロン拮抗薬がいずれも心不全の進行を抑制し、予後を改善する。

カテコールアミンは交感神経系に由来し、

RAAS 系（アンギオテンシン II、アルドステロン）とも深く関係しているが、交感神経系とともに神経性循環調節の一翼を担う副交感神経系に関してはその異常を是正することは行われていなかった。心臓を支配する迷走神経の刺激は、これまでは専ら急性虚血中に行われてその効果を証明されていた。しかし慢性心不全の継続的な治療に試みてその有効性を証明したことはなかった。私たちはこの疑問に答えるために、消退している迷走神経系の活動を賦活する治療法が心不全進行の予防および予後改善に有効ではないかと考えて治療法の開発を行ってきた。

その結果、消退した迷走神経活動を電気刺激によって人為的に増加させることによって重症心不全の進行を抑制し、また予後を改善することをラットの重症心筋梗塞後心不全において示した (Li et al. Circulation, 2004、図1)。

また薬理的に同様の効果を期待して、ラットの重症心筋梗塞後心不全に、迷走神経の神経伝達物質であるアセチルコリンの分解を抑えるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (ドネペジル、商品名アリセプト、アルツハイマー病治療薬) の経口投与を試み電気刺激と同様に重症心不全の進行を抑制し、また予後を改善することを示した (結果未発表)。

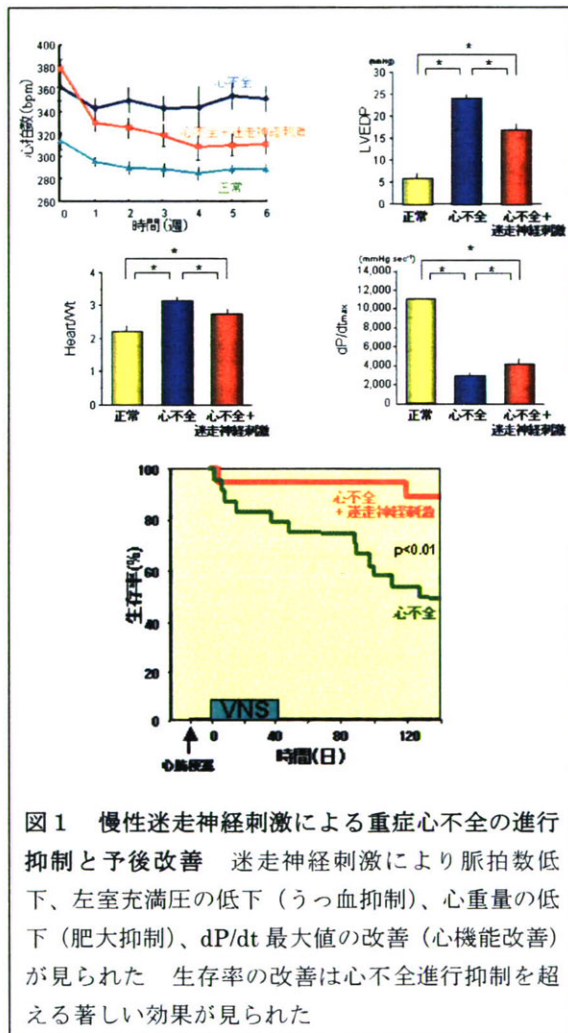


図1 慢性迷走神経刺激による重症心不全の進行抑制と予後改善 迷走神経刺激により脈拍数低下、左室充満圧の低下(うっ血抑制)、心重量の低下(肥大抑制)、dP/dt最大値の改善(心機能改善)が見られた 生存率の改善は心不全進行抑制を超える著しい効果が見られた

近年、心臓の同期を改善する心臓再同期療

法の有効性や ICD (植え込み型除細動装置) の予防的植え込みによる予後改善効果が示され、重症心不全の植え込み機器による治療の重要性が認識されている。私たちの迷走神経刺激療法は、さらに第3の治療法を提供するものである。これらの治療法を併用し、有効に活用するためには、いくつかの機能の植え込み機器を微小化してその侵襲性を軽減する必要がある。またこれらをケーブルで接続するためには多数のリードが必要となり、体内でのスパゲッティ状態ともいえる状態となって、機器の信頼性が低下する。これに対し、機器間の通信を無線化することによって、リードを最小限の数に減らすことができるものと考えられる (図2)。

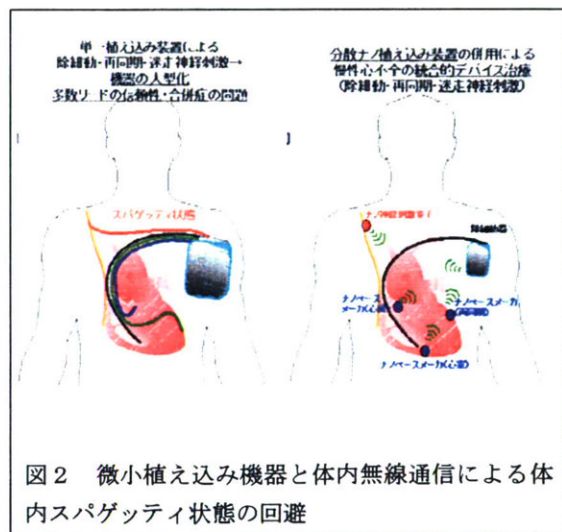


図2 微小植え込み機器と体内無線通信による体内スパゲッティ状態の回避

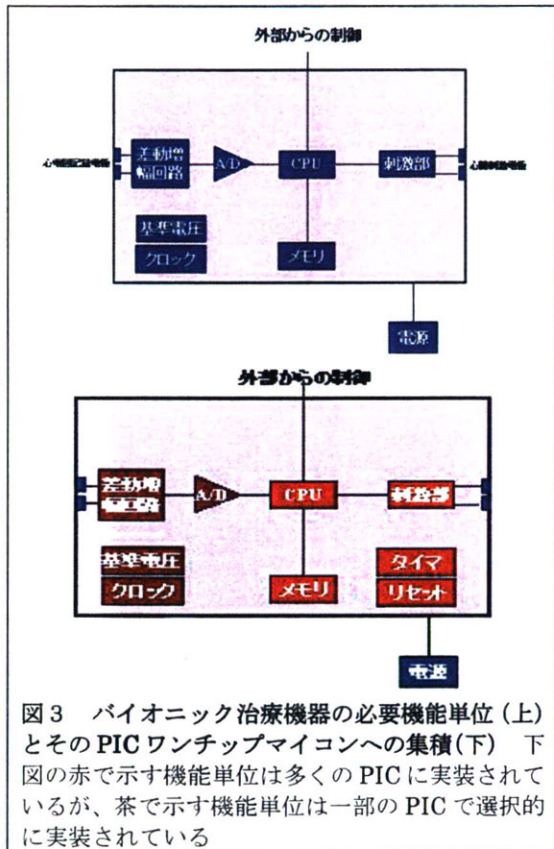
これらの課題に取り組むために本プロジェクトでは電源の微小化および生体内通信の基盤技術を開発する。電子回路はこれまでに半導体技術の革新により大幅な微小化が計られてきた。また微小化は同時に低消費電力化を意味するため、電源の小型化にも寄与してきた。本プロジェクトではこれらの成果を有効に活用する。本研究では、電源および生体内通信の基盤技術の進捗に合わせて、微小生体電気刺激装置および微小生体信号取得装置を開発した。これらの機能を併せもつ最も基本

的な機能素子は VVI 型ペースメーカであるので、これを試作してその機能を確認した。またこの素子に搭載を検討する心室細動検出機能についても検討した。

B. 研究方法

B-1. 微小ペースメーカの試作

研究室レベルでの試作を考え、ベースとしては PIC ワンチップマイコンを用いた。まず PIC の集積度を検討した。入出力回路を有する CPU を基本構成とするバイオニック治療機器 (図 3 上) の必要な機能単位が PIC マイコンに集積されていた (図 3 下)。



PIC マイコンの中でもできるだけ高集積度であり、上記条件に合致する PIC16F785 (Microchip) を選択した。図 4 は PIC16F785 に実装されている必要な機能単位を示す。図 3 下に示す機能単位がすべて実装されている。

タイマ機能、リセット機能は PIC マイコンのほとんどで利用可能であるが、そのタイマを適切にプログラムすることでペースメーカ機能が実現できると考えられた。試作では DIP 型のものを用いたが、SSOP 型のものを用い 7mm 角の回路によりペースメーカ機能が実現できた。

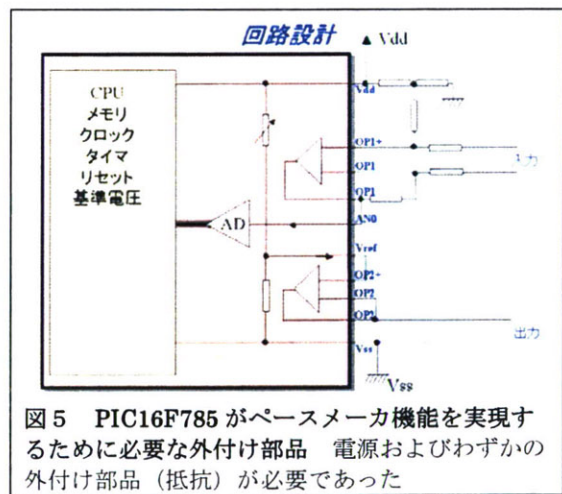
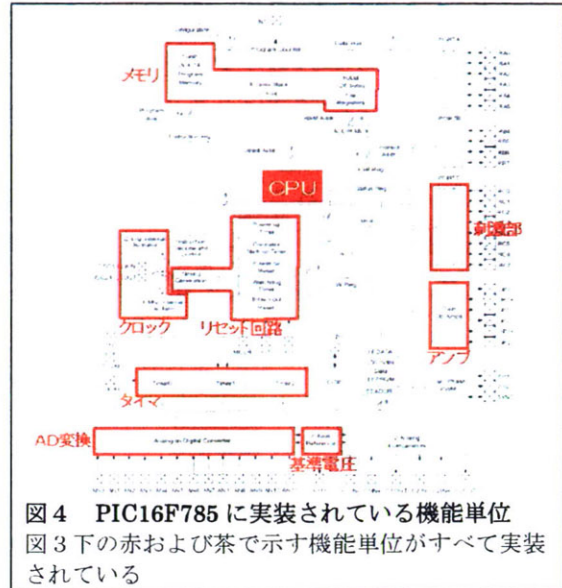


図 5 は実際に PIC16F785 を動作させるために必要な外付け部品を示したものである。電源とわずかな外付け部品 (チップ抵抗) によってペースメーカ機能を実現した。

B-2. 微小ペースメーカのプログラミング

図6にペースメーカ機能を実現するためのソフトウェアの概略、図7にコーディング例を示す。PICのプログラムによってVVI（デマンド）ペースメーカが実現できた。

クロック源には125kHzの内部クロックを利用した。

タイマ1を内部クロックの1/4の周波数（31kHz）により駆動してタイムアウト時にペーシングの電気刺激を発生させた。電気刺激のパルス幅はクロックのカウントをポーリングすることによって設定値になるようにした。またプログラムによって基準電源の値を変更させ、これを出力することによって、電気刺激の電圧を設定した。

することにより、電気刺激の発生を遅らせた。

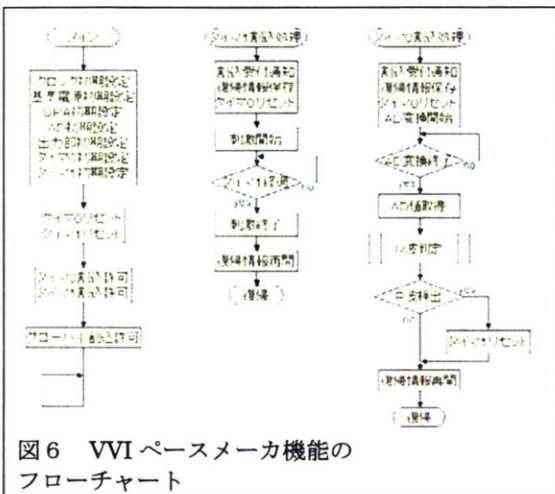


図6 VVIペースメーカ機能のフローチャート

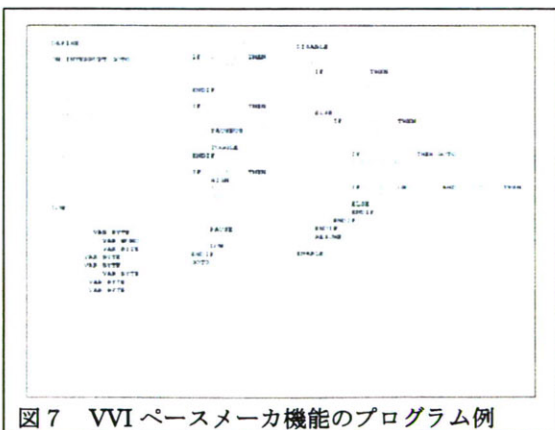


図7 VVIペースメーカ機能のプログラム例

またタイマ0を用いて、AD変換を1kHzごとに行い、デマンド機能をプログラムした。

タイマ0の割り込み内処理ルーチンでR波の有無を判断し、R波が検出された場合（自己R波検出）にはタイマ1をリセット。パルス間隔（RR間隔）は、1/16m秒刻みで4秒までの設定が、パルス幅は1/16m秒刻みで設定できた。

C. 研究結果

C-1. ペーシング機能（刺激電圧設定）

今回の検討では、ひとつのプログラム内ではペーシングの刺激電圧、刺激頻度、刺激パルス幅は一定である。条件を設定しなおすためには、プログラム内の数値を変更して再コ

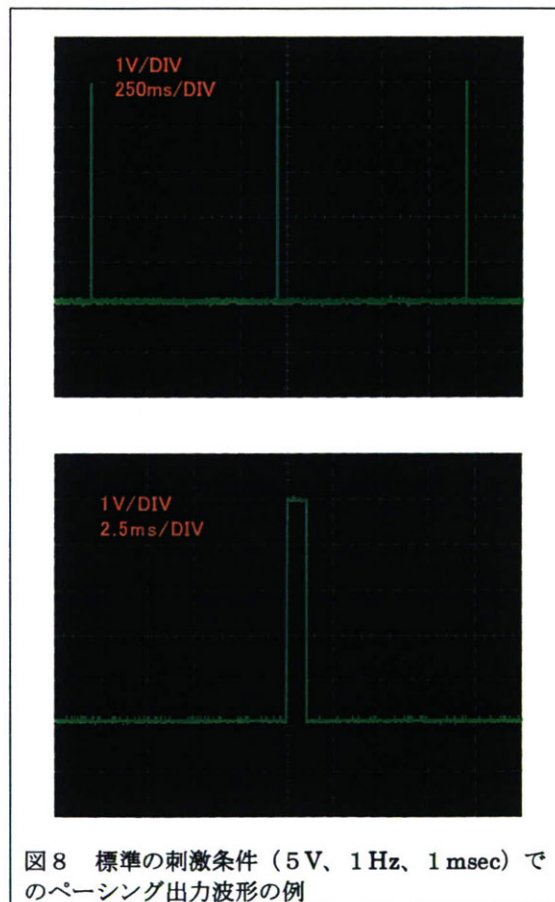


図8 標準の刺激条件（5V、1Hz、1msec）でのペーシング出力波形の例

ンパイルする必要がある。図8は標準条件（5V、1Hz=60bpm、1msec）でプログラムを動作させた例である。図8の上下は同じ刺激条件での記録を、オシロスコープの掃引速度を変えて（上：250msec/DIV、下：

2.5ms/DIV) 記録したものである。

図8上のおしロスコープ記録から刺激電圧と刺激頻度がプログラムの設定通りになり、図8下のおしロスコープ記録から刺激パルス幅が設定通りになっていることがわかる。

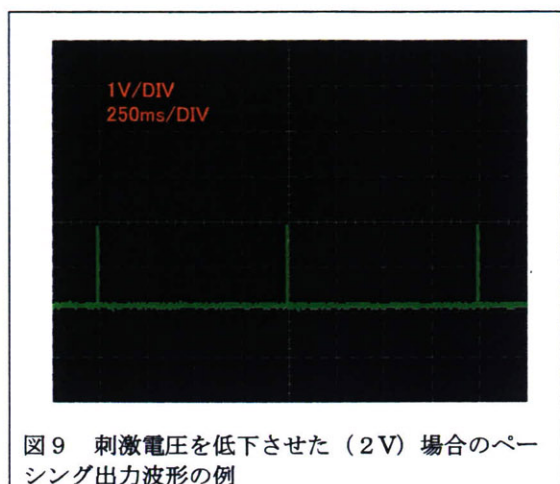


図9は標準条件 (5V、1 Hz=60bpm、1 msec) から刺激電圧だけを低下させた (2V) 動作例である。図8上に比し図9のおしロスコープ記録では刺激電圧が2Vに減少していることが示されている。

C-2. ペーシング機能 (刺激頻度設定)

図10は標準条件 (5V、1 Hz=60bpm、1 msec) から刺激頻度だけを増加させた (2 Hz=120bpm) 動作例である。図8上に比して、図10のおしロスコープ記録では刺激頻度が2Hzに増加していることが示されている。

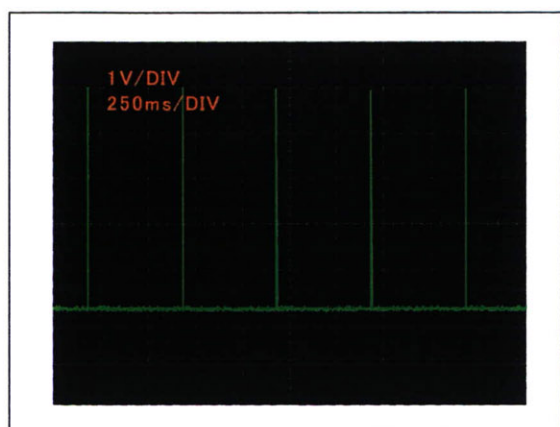
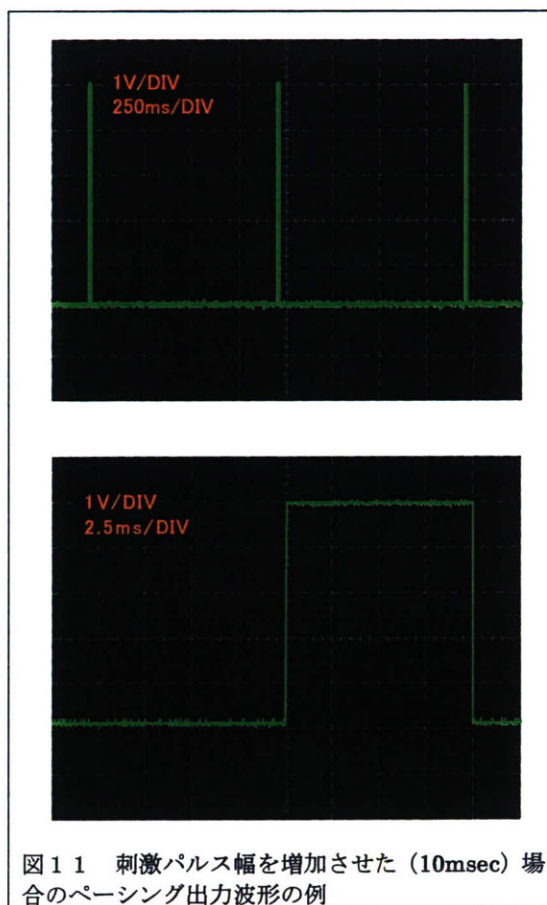


図10 刺激頻度を増加させた (2 Hz) 場合のペーシング出力波形の例

C-3. ペーシング機能 (刺激パルス幅設定)

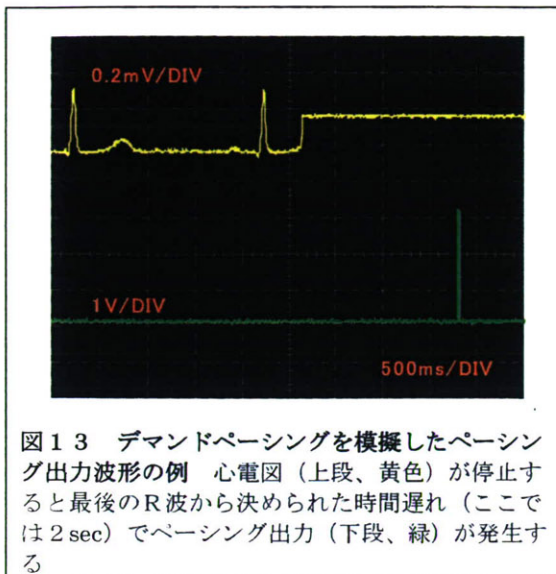
図11は標準条件 (5V、1 Hz=60bpm、1 msec) から刺激パルス幅だけを増加させた (10msec) 動作例である。図11上の記録ではパルス幅の変化ははっきりしない。しかし図8下に比して、図11下のおしロスコープ記録では刺激パルス幅が10msecに増加していることが示されている。



C-4. ペーシング機能・センシング機能 (デマンドペーシング)

心電計のチェックに使われる電池動作式の心電図シミュレータ (日本光電製) からの出力を、外部作動アンプを用い1000倍に増幅してこの機能の試験をおこなった。図13の記録の上段は増幅後の疑似心電図をおしロスコープにて記録したものである。記録のほぼ中

央において心電図シミュレータのスイッチをオフして生体での脈拍の欠損を模擬した。



その結果、心電図が停止すると最後のR波から決められた時間遅れ（ここでは2sec＝30bpmに設定）でペーシング出力が発生した。

次にPIC自体のオペアンプを利用し、心電図シミュレータの出力信号を増幅することを試みたが、オペアンプの同相信号除去比が不足するために心電図に大きなノイズが重畳していた。心電図シミュレータからの出力の有無にかかわらずノイズは発生し、ノイズも含めて心電図と誤認するために、心電図シミュレータのスイッチをオフにしても終始ペーシング出力が発生することはなかった。

D. 考察

D-1. PICによるデマンドペースメーカーの実現

本研究では、PICマイコンによってデマンドペースメーカー機能が実現できることを示した。PICは高集積度のマイコンであり、図3、図4に示すように、ペースメーカー機能を実現するのに必要なすべての機能単位をもっている（モデルが）ある。その結果、PICに電源と数個の外付けチップ抵抗を付け加えるだけ

で、ペースメーカーとして動作させることができた。

ただし、今回の検討では、内蔵オペアンプの性能については十分でなく、外部に計装アンプなどの高CMRR（同相信号除去比）のアンプが必要であることが明らかになった。しかしながら計装アンプにも超小型のものが開発されているので、PICと計装アンプを組み合わせることにしても、微小ペースメーカーが可能であるという見通しには変わりがない。

D-2. 微小ペースメーカーとICD（植え込み型除細動器）との連携

ICDは重症心不全患者への予防的植え込みによってその予後を改善することが証明されている。ICDも小型化が進んでいるが、一方で高機能化が求められている。例えば、左右心室間の収縮の時間遅れをなくし、心室の同期性を改善させる（CRT機能）ことにより、重症心不全患者のQOLを改善し、予後の改善も見られている。

また私たちの基礎的な研究では迷走神経の慢性刺激はラット重症心不全の進行を抑制し、予後を劇的に改善させた。迷走神経刺激装置の応用は世界各地でヒトに対する応用が進められている。

私たちは、別に国内初のICD開発プロジェクトを進行させている（図14）が、その試作器にはCRT機能、迷走神経刺激機能を付加させている。その結果ICD本体から4本のリードが必要となった。現時点でリードの長期信頼性はICD本体に比して低く、このことはリード数の増加にともない大きな問題となることが予測される。

高機能ICDでは微小ペースメーカーにCRT機能、迷走神経刺激機能、不整脈監視機能、病態モニタなどを分担させることができ、これらが実現すれば多数リードの信頼性の問題は解決することができる。現在微小ペースメーカーに適した不整脈監視のアルゴリズムを検

討している。

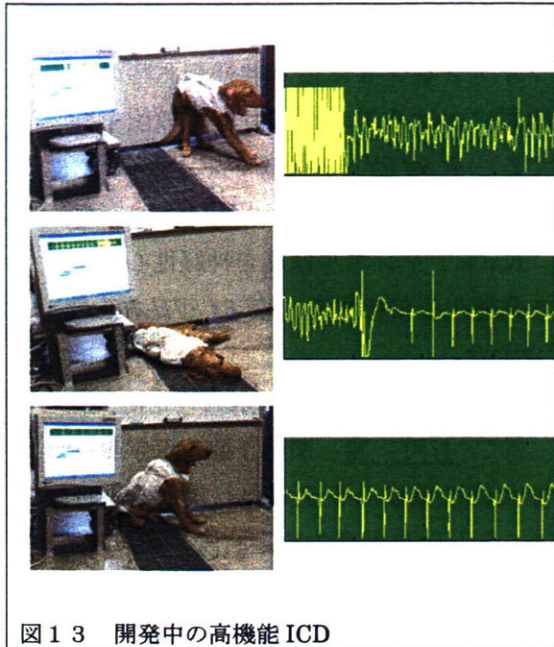


図1.3 開発中の高機能ICD

E. 結論

心不全においては、種々の循環調節異常が病態の維持と進展に関与する。その是正は有効な治療に結びつくが、副交感神経系の異常を是正することは行われていなかった。私たちは迷走神経活動を電気刺激することによって重症心不全の進行を抑制し、予後を改善することを示した。

ICDの予防的植え込みやCRT療法による予後改善に、私たちの迷走神経刺激療法は、さらなる治療法を提供する。これらの治療法を併用するため、植え込み機器を微小化し、機器間の通信を無線化する必要がある。

電源の微小化および生体内通信の基盤技術に取り組んでいるが、本研究では、微小生体電気刺激・信号取得装置（VVI型ペースメーカー）を開発した。であるので、これを試作してその機能を確認した。またこの素子に搭載を検討する心室細動検出機能についても検討した。

本研究では、PICマイコンによって種々の条件のペースングとデマンドペースメーカー機

能が実現できることを示した。ただ今回の検討では内蔵オペアンプの性能が十分でなく、外部に小型計装アンプが必要であることが明らかになった。PICと計装アンプを組み合わせることにしても、微小ペースメーカーが可能であるという見通しには変わりがない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Shishido T, Shimizu S, Mizuno M, Mori H, Sugimachi M. Regional difference in ischaemia-induced myocardial interstitial noradrenaline and acetylcholine releases. *Auton Neurosci*. 2007; **137**: 44-50.
2. Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Komaki F, Mori H, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. Characterization of ouabain-induced noradrenaline and acetylcholine release from in situ cardiac autonomic nerve endings. *Acta Physiol (Oxf)*. 2007; **191**: 275-284.
3. Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, Inagaki M, Sunagawa K, Sugimachi M. Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; **293**: H2254-H2261.
4. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Li

- M, Zheng C, Shishido T, Mori H, Sugimachi M. Angiotensin II attenuates myocardial interstitial acetylcholine release in response to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293: H2516-H2522.
5. Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Sugimachi M. Muscarinic potassium channels augment dynamic and static heart rate responses to vagal stimulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293: H1564-H1570.
 6. Maruo T, Nakatani S, Jin Y, Uemura K, Sugimachi M, Ueda-Ishibashi H, Kitakaze M, Ohe T, Sunagawa K, Miyatake K. Evaluation of transmural distribution of viable muscle by myocardial strain profile and dobutamine stress echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 292: H921-H927.
 7. Kawada T, Kitagawa H, Yamazaki T, Akiyama T, Kamiya A, Uemura K, Mori H, Sugimachi M. Hypothermia reduces ischemia- and stimulation-induced myocardial interstitial norepinephrine and acetylcholine releases. *J Appl Physiol*. 2007; 102: 622-627.
 8. Sugimachi M, Kawada T, Kamiya A, Li M, Zheng C, Sunagawa K. Electrical Acupuncture Modifies Autonomic Balance by Resetting the Neural Arc of Arterial Baroreflex System. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2007; 1: 5334-5337.

G-2.学会発表

1. 川田 徹、山崎 登自、秋山 剛、宍戸 稔聡、神谷 厚範、水野 正樹、杉町 勝 アンジオテンシンⅡは迷走神経刺激時の心筋間質におけるアセチルコリン放出を抑制する 第84回日本生理学会大会
2. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝 KACHチャンネルは迷走神経性心拍反応を高速化し倍化する 第84回日本生理学会大会
3. 神谷 厚範、上村 和紀、水野 正樹、清水 秀二、杉町 勝 閉胸下臨床医学現場で非代償性重症心不全の血行動態を管理する、新しい自動薬物治療装置 第84回日本生理学会大会
4. 川田 徹、上村 和紀、宍戸 稔聡、杉町 勝 小動物における Bluetooth 圧容積テレメトリの試作 第46回日本生体工学会大会
5. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、杉町 勝 ムスカリン性 K⁺チャンネルは迷走神経刺激に対する心拍応答を高速化し倍化する 第46回日本生体工学会大会
6. 清水 秀二、宍戸 稔聡、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 Norwood手術のシャント術式が心臓エナジェティクスに与える影響 第46回日本生体工学会大会
7. 宮本 忠吉、稲垣 正司、高木 洋、川田 徹、宍戸 稔聡、神谷 厚範、杉町 勝 ヒト呼吸化学調節系の動特性の定量評価 第46回日本生体工学会大会
8. 上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝、砂川賢二 血行動態自動制御システムによる心臓酸素効率最適化 第46回日本生体工学会大会
9. 杉町 勝、李 梅花、鄭 燦、神谷 厚範、川田 徹 電気鍼による動脈圧反射系の修飾とその循環器疾患治療への応用 第

46回日本生体工学会大会

10. 上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝、砂川 賢二 包括的循環平衡モデルの開発とその有用性 第28回日本循環制御医学会総会
11. 杉町 勝、上村 和紀、神谷 厚範、清水 秀二、宍戸 稔聡、砂川 賢二 包括循環平衡モデルに基づくバイオニック循環管理 第28回日本循環制御医学会総会
12. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、宍戸 稔聡、佐藤 隆幸、杉町 勝 アセチルコリンエステラーゼ阻害薬ドネペジルは心筋梗塞後ラットの心臓リモデリングと心機能低下を防止する 第28回日本循環制御医学会総会
13. Can Zheng, Meihua Li, Toru Kawada, Masaru Sugimachi Orthostatic stress increases thirst in congestive heart failure rats *Experimental Biology 2007*
14. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Masaru Sugimachi Restoration of vagal tone by donepezil markedly improves long-term survival in rats with incurably severe heart failure *Experimental Biology 2007*
15. Toru Kawada, Tadayoshi Miyamoto, Meihua Li, Atsunori Kamiya, Masaru Sugimachi Dynamic characteristics of sympathetic nerve activity response to Electroacupuncture at Zusanli in anesthetized cat *Experimental Biology 2007*
16. Tadayoshi Miyamoto, Toru Kawada, Masaru Sugimachi Strenuous regular exercise training almost abolishes the exercise-induced shift of central ventilation controller, thus attenuating exercise hyperpnea *Experimental Biology 2007*
17. Tadayoshi Miyamoto, Toru Kawada, Masaru Sugimachi Quantitative analysis of respiratory chemoreflex system in rats with chronic heart failure - analytical approach to underlying mechanism of ventilatory abnormality *Experimental Biology 2007*
18. Masaru Sugimachi, Toru Kawada, Atsunori Kamiya, Meihua Li, Can Zheng, Kenji Sunagawa Electrical acupuncture modifies autonomic balance by resetting the neural arc of arterial baroreflex system *The Institute of Electrical and Electronics Engineers - Engineering in Medicine and Biology Society 2007*
19. 杉町 勝 Cardiac contractility is only one of various determinants of hemodynamics 第11回日本心不全学会学術集会
20. Shuji Shimizu, Toshiaki Shishido, Kazunori Uemura, Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Syunji Sano, Masaru Sugimachi Right ventricle-pulmonary artery shunt for Norwood procedure is beneficial in reducing pressure-volume area and myocardial oxygen consumption compared to Blalock-Taussig shunt: an in-silico analysis *European Society of Cardiology 2007*
21. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Noritoshi Nagaya, Masaru

- Sugimachi Chronic vagal stimulation enhances survival of transplanted mesenchymal stem cells and its therapeutic potency in a rat model of myocardial infarction *American Heart Association 2007*
22. Yoshihiko Kakinuma, Rajesh G Katare, Mikihiro Arikawa, T Handa, Fumiyasu Yamasaki, Meihua Li, Can Zheng, Masaru Sugimachi, Takayuki Sato Donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor against Alzheimer's dementia, promotes angiogenesis in an ischemic limb model of nicotinic $\alpha 7$ KO Mice *American Heart Association 2007*
23. Kazuo Komamura, Yoshiaki Adachi, Jun Kawai, Masakazu Miyamoto, Gen Uehara, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi Drug-induced QT prolongation in guinea pig is automatically analyzed by magnetocardiography system with superconducting quantum interference device: comparison with ECG *Institute on Comparative Political and Economic Systems 2007*
24. Kazuo Komamura, Yoshiaki Adachi, Jun Kawai, Masakazu Miyamoto, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Gen Uehara Drug-induced QT prolongation in guinea pig is automatically analyzed by micro-magnetocardiography system with superconducting quantum interference device: comparison with ECG *Asia-Pacific Conference on Communications 2007*
25. Kazuo Komamura, Yoshiaki Adachi, Jun Kawai, Masakazu Miyamoto, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi, Gen Uehara High Throughput screening of drug-induced QT prolongation in small animals by micro-magnetocardiography system with superconducting quantum interference device: comparison with electrocardiography *American College of Cardiology 2008*
26. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、宍戸 稔聡、杉町 勝 ムスカリン性K⁺チャンネルは交感神経緊張の有無に関わらず迷走神経刺激に対する動的及び静的心拍応答に貢献している 第85回日本生理学会総会
27. 川田 徹、水野 正樹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 血圧フィードバックによる電気鍼を用いた交感神経抑制システムの開発 第85回日本生理学会総会
28. 神谷 厚範、川田 徹、水野 正樹、杉町 勝 血圧を制御する閉ループ電気鍼の開発へ向けたシステム解析 第85回日本生理学会総会
29. Kazunori Uemura, Masashi Inagaki, Masaru Sugimachi Novel technique to monitor cardiac output by measuring left pulmonary impedance, potentially applicable to patients with a cardiac resynchronization/defibrillation device *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
30. Meihua Li, Masashi Inagaki, Can Zheng, Toru Kawada, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Masaru Sugimachi Both acute and chronic-phase vagal stimulation markedly suppressed arrhythmic death

- and prevented remodeling in rats after large myocardial infarction *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
31. Meihua Li, Can Zheng, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Toshiaki Shishido, Takayuki Sato, Masaru Sugimachi Addition of acetylcholinesterase inhibitor, donepezil improves neurohumoral states further than losartan alone in rats with extensive myocardial infarction *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
32. Masashi Inagaki, Meihua Li, Can Zheng, Kazunori Uemura, Toru Kawada, Takayuki Sato, Noritoshi Nagaya, Masaru Sugimachi Chronic vagal stimulation enhances survival of transplanted mesenchymal stem cells (MSCs) and its therapeutic potency after myocardial infarction in rats *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
33. Dai Une, Shuji Shimizu, Toshiaki Shishido, Hidenori Yoshitaka, Masaru Sugimachi, Masahiko Kuinose Variable flow of successful LITA graft for proximal LAD lesion can be almost exclusively explained by double product *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
34. Motoaki Ibuki, Hiroshi Takaki, Shougo Ooishi, Ryou Namikawa, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Slower periodic VO₂ oscillations during exercise indicate worse clinical status of patients with heart failure *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
35. Motoaki Ibuki, Hiroshi Takaki, Shougo Ooishi, Ryou Namikawa, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Exercise may exert as a trigger to magnify the preexisting oscillation at rest *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
36. Ryo Namikawa, Hiroshi Takaki, Motoaki Ibuki, Shougo Ooishi, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Incidence and clinical characteristics of exercise VO₂ oscillations: a single-center experience from 4792 consecutive exercise tests *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
37. Ryo Namikawa, Hiroshi Takaki, Motoaki Ibuki, Shougo Ooishi, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi Exercise ventilatory oscillations disappear during intense exercise, which is temporally coincident with the disappearance of lag-time between V_E and ET_{CO₂} *The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society*
38. Shogo Oishi, Hiroshi Takaki, Motoaki Ibuki, Ryou Namikawa, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru