

間隔 - PEA 平面では、RR 間隔 - 変位量平面に比べ VT と VF の分布間に十分な距離があることがわかる。しかし、RR 間隔 - PEA より RR 間隔 - 変位量での距離は互いに近接しているため、分類精度の観点からは PEA が優れているといえる。

#### D. 考 察

実験 A および B から、RR 間隔-PEA 平面での線形判別分析では、心臓上で最も動くと考えられる自由壁の法線方向(センサの Z 軸方向)が分類には最適な情報であり、最も動きにくい部位である基部では分類が困難であることがわかった。一方、RR 間隔-変位量平面では、基部が最適な部位であり、反対に自由壁では分類困難であることがわかった。

このような矛盾した結果が得られた理由は、PEA が駆動するためのエネルギーに直接対応するのに対し、変位量は駆動エネルギーを受けて心臓が実際に仕事をした結果を表しているからだと思われる。すなわち、特に VT では、SR や VF と比べて駆動エネルギーが大きいにもかかわらず、変位量には差が現れにくいということであり、これは VT 時の心臓の動作の効率が悪いということを意味している。

実験 B では、致死性ではない不整脈である AF を含めた SR・VT・VF・AF の分類を行った。このときの最適なパラメータは左心房の X 軸と Z 軸の PEA であることが示唆された。しかし、AF 時の PEA の変化傾向は VT 時と類似しているため、AF の分類可能は高くはないことがわかった。

ただし、心房と心室に加速度センサを配置すれば両者の運動の相関や相違が明らかとなる。したがって、もしこの相関性が AF 時と VT 時で異なることがあれば両者の分類精度を向上させることができるかもしれない。

#### E. 結 論

本研究では、致死性不整脈の検出に用いることができる可能性があり、消費電力が少ないものとして、加速度センサに着目し、これによって心臓の運動を直接計測する方法を新たに考案した。2 頭のヤギを用いた急性実験によって、等容収縮期最大加速度振幅 PEA または加速度の 2 回積分である変位量と、心拍間隔とを組み合わせることによって、洞調律、心室細動、心室頻拍、心房細動の分類を行ったその結果、自由壁の PEA あるいは大動脈基部における変位量が分類する際に最適なパラメータであることが示唆された。

今後は、慢性実験により、呼吸や体動などのアーチファクトの影響について検討すべきであると思われる。

#### 参考文献

- [1] Eberhardt F, Peters W, Bode F, et al.: Wave Undersensing Caused by an Algorithm Intended to Enhance Sensing Specificity in an Implantable Cardioverter Defibrillator. PACE, 2003; 26(8): 1776-1777.
- [2] Aliot E, Nitzsche R, Ripart A: Arrhythmia detection by dual-chamber implantable cardioverter defibrillators. A review of current algorithms. Europace, 2004; 6(4): 273-286.
- [3] Kinoshita H, Yoshizawa M, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K: Development of an algorithm for early detection of fatal cardiac arrhythmia for implantable cardioverter-defibrillator using a self-organizing map. Proc. of International Symposium on Bio- and Nano-Electronics in Sendai, 2006; 101-102.
- [4] Kinoshita H, Yoshizawa M, Inagaki M,

Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K: Development of an algorithm for detection of fatal arrhythmias for implantable cardioverter-defibrillator using a self-organizing map. Proc. of 28th Annual International conference IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2006; 4370-4373.

- [5] Kinoshita H, Yoshizawa M, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K: An algorithm for fatal arrhythmia detection in a new implantable cardioverter-defibrillator. Proc. of the Second International Symposium on Bio- and Nano-Electronics in Sendai, 2006; 61-62.
- [6] Plicchi G, Marcelli E, Parlapiano M, Bombardini T; PEA I and PEA II based implantable haemodynamic monitor: preclinical studies in sheep. Europace; 2002; 4: 49-54.
- [7] Rickards AF, Bombardini T, Plicchi G, et al.: An implantable intracardiac accelerometer for monitoring myocardial contractility. Pacing Clin Electrophysiol 1996; 19: 2066-2071.
- [8] Heinz P, Daniel R, Shannon D, et al. Detection of acute myocardial ischemia during percutaneous transluminal coronary angioplasty by endocardial acceleration. Pacing Clin Electrophysiol 2004; 27: 621-625
- [9] 島田静雄：構造物の振動調査と診断法, <http://www.nakanihon.co.jp/gijyutsu/Shimada/vibrations/TChap00-12.pdf>

## F.健康危険情報

該当なし.

## G.研究発表

### G-1.論文

- 1) Yoshizawa M, Kinoshita H, Yamamoto K, Shimizu K, Inagaki M, Uemura K, Sugimachi M, Sunagawa K: Detection algorithm of fatal arrhythmia for a new implantable cardioverter defibrillator using self-organizing map, Proc. of Global COE Report (in press).

### G-2.学会発表

- 1) 山本 佳奈子, 吉澤 誠, 木下 広幸, 田中 明, 山家 智之, 白石 泰之, 稲垣 正司, 杉町 勝, “加速度センサを用いた心室細動・心室頻拍の検出,” 第46回日本生体医工学会大会論文集, 仙台, PS2-19-3 (April 2007)
- 2) 山本 佳奈子, 吉澤 誠, 田中 明, 山家 智之, 白石 泰之, 清水 一夫, 稲垣 正司, 杉町 勝, “加速度センサを用いた心室細動・心室頻拍の検出,” 第41回日本生体医工学会大会東北支部大会講演論文集, 秋田, p.9, (December 2007)

### G-3.新聞報道

該当なし.

## H.知的所有権の取得状況

- 1) 発明者：本間経康, 武井一典, 石橋忠司, 酒井正夫, 吉澤誠, 特許題名：画像診断支援システム, 画像診断支援システム、画像診断支援方法および画像診断支援プログラム, 出願番号：特願 2007-134230, 出願年月日：2007年5月21日
- 2) 発明者：山本佳奈子, 吉澤 誠(東北大学), 石橋純一, 清水一夫(オリンパス株式会社), 発明名称：心臓状態解析装置および除細動装置, 出願番号：特願 2007-310399, 出願日：2007年11月30日.

植込み型突然死防止装置の開発

呼吸同期迷走神経刺激による循環制御の研究（分担課題名）

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、心不全ラットに覚醒無拘束下で生理的な呼吸に連動させた迷走神経刺激を行い、交感神経機能と腎臓からのナトリウム排泄におよぼす影響を検討した。本法の特徴は、呼吸という生理的な生体情報に連動して迷走神経を刺激することにより、迷走神経刺激頻度を睡眠時に多く活動時に少なくするという日内変動が生成できる点にある。本法を用いて心不全ラットの腎臓からのナトリウム排泄量、腎組織ノルエピネフリン含量を検討した。さらに本手法と併用可能な心不全の非薬物療法としてセドロールを吸入させ嗅覚を介する自律神経系への介入が可能かどうか検討した。その結果、本法の迷走神経刺激法により心不全ラットのナトリウム排泄量低下が改善することがわかった。またセドロール吸入により交感神経機能の賦活が是正されることがわかった。以上から呼吸同期迷走神経刺激やセドロール吸入の心不全治療における非薬物療法となる可能性が示唆された。

A.研究目的

慢性心不全における過剰な交感神経活動は循環動態を維持するための代償機転である。しかし不全心に対しては負荷を増大し心不全の増悪因子となり悪循環を形成する。呼吸同期迷走神経刺激は、呼吸という生体情報に連動して迷走神経を刺激する手法であり、本法により中枢における交感神経機能の賦活を是正できることが平成 18 年度までの研究でわかった。

一方、心不全では臓器灌流維持のため神経体液性因子が賦活され、末梢血管抵抗の増加、体液・ナトリウム貯留がおこっているが、末梢臓器への呼吸同期迷走神経刺激法による効果は不明である。特に腎臓は心臓と密接な関係をもって生体の血行動態維持に関与しており、心不全ではレニン・アルドステロン系、交感神経系などが賦活され、心臓と腎臓の連

携がくずれナトリウムや体液の貯留、血圧上昇が出現し心不全を悪化させる。

平成 15 年度～平成 18 年度の研究では、1) 心不全患者に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を臨床例で証明した。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、心不全ラットの中枢性二酸化炭素化学反射感受性を抑制し、交感神経機能の過剰亢進を改善できることを証明した。

平成 19 年度は 2 つの面から心不全治療を検討した。1 つは、心筋梗塞ラットによる心不全モデルを用いて 1) 尿中ナトリウム排泄量および心臓、腎臓の組織カテコラミンを測定し、呼吸同期迷走神経刺激の腎臓および心臓への影響を検討した。2) 非薬物療法による自律神経調節という観点から、従来より健康人の鎮静目的に行なわれていたシダーウッ

ドオイル（主成分；セドロール）の吸入を慢性心不全に応用し嗅覚を介する自律神経機能への介入を試みた。

## B. 研究方法

### B-1. ラット心不全モデルにおける尿中ナトリウム排泄量と呼吸同期迷走神経刺激の効果

12週令のWistar系ラットを用いてイソフルラン麻酔下に心筋梗塞を作成し、6週後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サンプリ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（図1）。また採尿ケージによりラットの尿量、尿中ナトリウム排泄量を測定した（図1）。

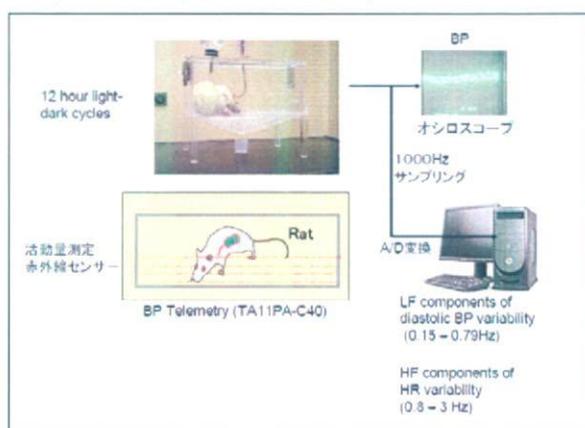


図1 心拍・血圧・活動量モニタリング装置

呼吸同期迷走神経刺激は20Hz、0.2～0.4mAで呼吸相にあわせて刺激した。迷走神経刺激システムは平成17および18年度の研究において独自に開発してきたシステムで、平成

18年度の研究で心不全における治療効果が動物実験で検証されている。テレメトリ血圧センサーから得られる大動脈圧（胸部大動脈圧）の呼吸成分を抽出し、全呼吸相に一致させて迷走神経刺激を行った。迷走神経刺激1週間後に心拍・血圧・自発運動量を測定し採尿ケージによりラットの尿量、尿中ナトリウム排泄量を測定し、腎臓および心臓組織カテコラミンを測定し、呼吸同期迷走神経刺激の効果を検討した。

### B-2. セドロール吸入の併用効果に関する研究

心不全患者における非薬物療法の可能性として、セドロール吸入と迷走神経刺激の併用効果を検討した。

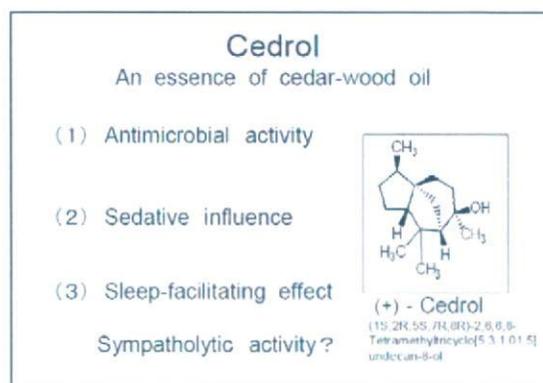


図2. セドロール

シダーウッドオイルには鎮静効果があると報告されている（Planta Med 2003; 69: 637）が、本研究ではシダーウッドオイルの主要成分であるセドロールの吸入による心不全における鎮静作用を評価した。セドロール吸入を1時間ごとに30分間、24時間施行し、吸入前後のラットの血圧、心拍数の日内変動を計測した。また迷走神経刺激中のラットにセドロール吸入を追加し、相乗的な交感神経活動抑制効果が得られるかどうか検討した。

（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

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。ラット心不全モデルの作成および血圧テレメーター等の挿入、装着はイソフルラン麻酔下でおこないラットに苦痛を与えないようにした。また術後に抗生物質、鎮痛薬を投与し苦痛を与えないようにした。

### C. 研究結果

#### C-1. 心不全ラットにおける尿中ナトリウム排泄量と呼吸同期迷走神経刺激の効果

心筋梗塞(MI)による心不全ラットおよびその対照ラット(Sham)に対し、それぞれ呼吸同期迷走神経刺激(VNS)を行い血漿ノルエピネフリン濃度および血漿BNP(Brain natriuretic peptide)濃度を測定した。MI群の血漿ノルエピネフリン値は $1.04 \pm 0.35$  ng/mlとSham群の $0.45 \pm 0.16$  ng/mlよりも高値で、血漿BNP値もSham群にくらべMI群において有意に高値であったが、MIラットの呼吸同期迷走神経刺激を施行したMI+VNS群では、血漿BNPが有意に低下した。

Sham群、Sham+VNS群、MI群、MI+VNS群の4群で一日尿量は変わりなかったが、尿中ナトリウム排泄量はMI群で有意に低下しており、呼吸同期迷走神経刺激により尿中ナトリウム排泄量が増加した(図3)。

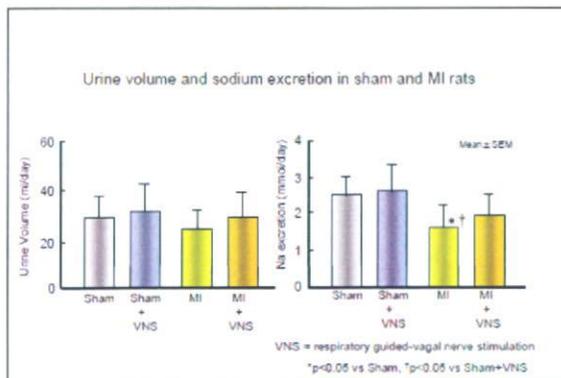


図3. 尿量と尿中ナトリウム排泄量

心筋組織(非梗塞部)および腎臓の組織カ

テコラミンを高速液体クロマトグラフィーにより測定した(図4)。非梗塞部左室心筋の組織カテコラミンはSham群に比べ、MI群で低下していたが、迷走神経刺激を施行したMI+VNS群では、組織カテコラミンの低下はみられなかった。また腎組織中のカテコラミンレベルは4群間で有意差はなかった。

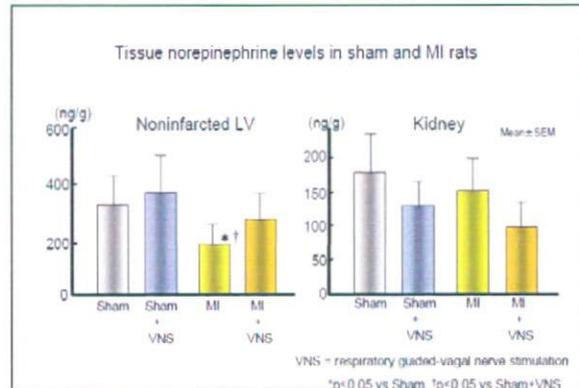


図4. 心臓および腎組織カテコラミン

#### C-2. セドロール吸入に関する研究

心筋梗塞による心不全ラットにセドロールを吸入させた時の血圧、心拍、呼吸数の日内変動を示す(図5)。

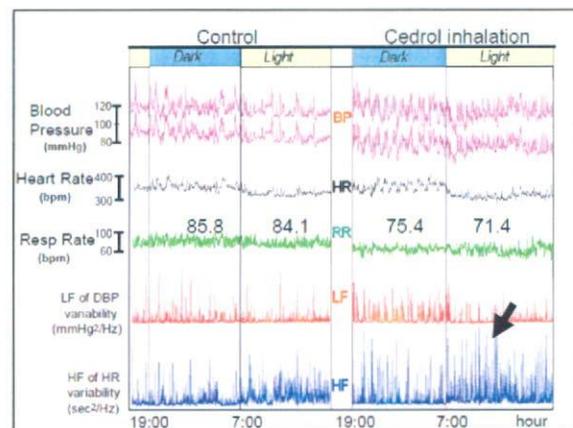


図5. 心筋梗塞ラットにおけるセドロール吸入効果

セドロール吸入により、特に睡眠期の呼吸数が低下し(図5中段;呼吸数84.1回/分→71.4回/分)、迷走神経機能の指標である心拍変動の高周波(HF)成分がセドロール吸入前に比べ増加した(図5下段矢印)。呼吸同期迷走神経刺激を1週間施行した群に

セドロール吸入を施行したところ(図6)、Sham 群と比較し高周波成分の増大を認めたが、呼吸同期迷走神経を施行した MI 群と呼吸同期迷走神経刺激にセドロール吸入を施行した MI+Cedrol 群の HF 成分には差はみられず、Cedrol 吸入は迷走神経刺激とくらべると、HF 成分におよぼす効果は乏しいと考えられた。

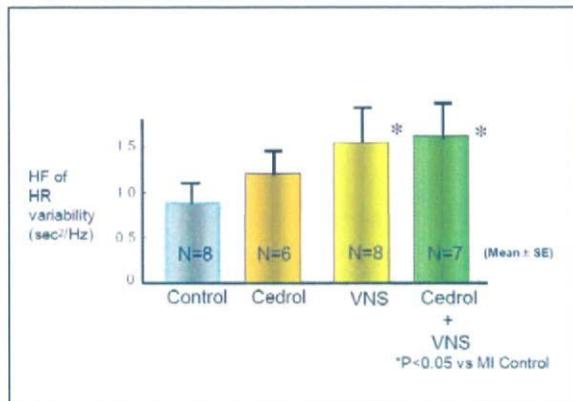


図6. 心筋梗塞ラットにおける迷走神経刺激療法とセドロール吸入療法の HF 成分の変化

#### D. 考察

慢性心不全の交感神経活動の亢進機序の一つに呼吸様式の異常があり、重症心不全例では肺の伸展反射を介する交感神経活動の抑制が低下し、その背景に中枢の二酸化炭素化学反射感受性の亢進が関与していることが指摘されている。本法の呼吸同期迷走神経刺激はバイオフィードバック技術を採用し呼吸に同期させて迷走神経刺激をおこない、心不全で減弱した呼吸性の自律神経調節機能を補うことができる。

##### D-1. 呼吸同期迷走神経刺激によるナトリウム排泄量と組織カテコラミン濃度への効果

心臓は体液維持のためにさまざまな神経体液性因子を介して腎機能を調節している。また腎臓はこれらの因子に反応して体液量や電解質を調節しているが、心不全では交感神経系やレニン・アンジオテンシン系、酸化ストレスなどが賦活され、糸球体濾過率やナトリ

ウム利尿の低下が起き、体液が増加する。

心筋梗塞による心不全ラットでは、尿中ナトリウム排泄量が対照ラットにくらべ低下していたが、迷走神経刺激により排泄量が多くなった。前述のように心不全では心拍出量の減少やレニン・アンジオテンシン系や交感神経系の亢進により圧利尿が抑制され体液貯留の原因となっている。さらに心不全では近位尿細管からのナトリウム再吸収の増加がみられナトリウム貯留が持続する。この背景には $\alpha$ 受容体を介した近位尿細管でのナトリウム再吸収の増加、アンジオテンシンIIと緻密斑によるレニン分泌の亢進など複雑に関与している。呼吸同期迷走神経刺激によりナトリウム排泄量の改善が観察されたが、腎組織中のカテコラミン濃度には有意な差はみられなかった。ナトリウム排泄の改善が単純に交感神経機能の抑制によるものかどうかは今後検討する必要がある。

心不全では交感神経活動の亢進とともに心筋での交感神経終末機能の低下が生じる(Circulation 1998;97:2359, Am J Physiol 2000;278:H1134)。これにより神経終末から放出されたノルエピネフリンの神経終末への再取り込みが障害され、細胞間隙におけるノルエピネフリン濃度が上昇する。交感神経終末に存在するアンジオテンシンII受容体や $\beta$ 1受容体刺激によりノルエピネフリンの放出が心不全ラットで促進されたため、心筋組織カテコラミン含有濃度が低下した可能性が考えられる(Heart Vessels 2002;16:51)。

##### D-1. セドロールの効果

ラットの鼻腔粘膜を硫酸亜鉛で処理し嗅覚機能を障害させるとセドロールの鎮静作用が減弱することから、セドロールの作用は嗅覚を介する作用であることが報告されている(Planta Med 2003;69:637)。吸入されたセドロールは大脳辺縁系や視床下部を介して自律神経機能に影響を及ぼす。セドロールを健常人に吸入させると、血圧、心拍数、呼吸数が

低下し、副交感神経機能の指標である心拍変動の HF 成分が増加した (Auton Neurosci 2003;108:79)。心不全患者では呼吸数の低下により圧受容体の感度が上昇することが知られており (Circulation2002;105:143)、心不全ラットにおいてセドロール吸入により呼吸数が低下していることから圧受容体の感度が改善し交感神経活動に対し抑制的に働くと考えられる。一般に遅くて深い呼吸は肺の伸展反射を介し交感神経活動に抑制的に働くが (Circulation2001;104:418, Lancet 2000;356:1495)、セドロール吸入が心不全の交感神経活動抑制に効果があるかどうかは今まで不明であった。本研究において心不全ラットにセドロールを吸入させると呼吸数が低下し心拍変動の HF 成分が増加したことから、心不全における交感神経機能賦活を是正する一つの治療手段となりうるということがわかった。しかしその効果は呼吸同期迷走神経刺激を越えるものではなく (図6)、セドロール吸入と呼吸同期迷走神経刺激の相乗効果はみられなかった。セドロール吸入を臨床応用する場合その適応についてさらなる検討が必要である。

## E. 結論

心不全では神経体液性因子が賦活化し過剰な交感神経機能の亢進がみられる。体液コントロールを担っている腎臓は機能的に心臓と密接な関係があり、一度バランスが崩れると悪循環を生じてしまう。本研究では慢性心不全における過剰な交感神経機能を、呼吸という生体情報に連動させた迷走神経刺激により是正可能であることがわかった。またセドロール吸入により心不全の交感神経機能亢進を抑制できる可能性があり、臨床応用の可能性が示唆された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 論文

1. Fujiki A, Usuda K, Mizumaki K, Abe T, Iwamoto J, Ishikawa T, Inoue H: Double potentials at successful catheter ablation site sided retrograde accessory pathway: mitral isthmus or conduction through coronary sinus musculature. Int J Cardiol 117:90-96,2007.
2. Nishida K, Fujiki A, Sakamoto T, Iwamoto J, Mizumaki K, Hashimoto N, Inoue H: Bepridil reverses atrial electrical remodeling and L-type calcium channel downregulation in a canine model of persistent atrial tachycardia. J Cardiovasc Electrophysiol 18:765-772,2007.
3. Mizumaki K, Fujiki A, Nishida K, Iwamoto J, Sakamoto T, Sakabe M, Tsuneda T, Sugao M, Inoue: Postprandial augmentation of bradycardia-dependent ST elevation in patients with Brugada syndrome. J Cardiovasc Electrophysiol 18:839-844, 2007.
4. Ishimaru K, Ueno H, Kagitani S, Takabayashi D, Takata M, Inoue H: Fasudil attenuates myocardial fibrosis in association with inhibition of monocyte/macrophage infiltration in the heart of DOCA/salt hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol 50:187-194,2007.

### G-2. 学会発表

1. Hirai T, Asanoi H, Joho S, Ishizaka S, Kameyama T, Nozawa T, Inoue H. Intermittent hypoxia increases hypercapnic chemosensitivity in conscious infarcted rats. The 11th

Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society, 2007.

2. Mizumaki K., Fujiki A., Nishida K., Tsuneda T., Sakamoto T., Iwamoto J., Inoue H. : Different Characteristics Between Spontaneous and Induced Ventricular Fibrillation in Patients with Brugada Syndrome. The 80th Annual Scientific Session of American Heart Association, 2007, 11, Orlando, Florida, USA.
3. Mizumaki K., Fujiki A., Nishida K., Tsuneda T., Sakamoto T., Iwamoto J., Inoue H. : Circadian Changes in ST/RR and QT/RR Relationship During Daily Life in Patients with Brugada Syndrome. The 80th Annual Scientific Session of American Heart Association, 2007, 11, Orlando, Florida, USA.

植込み型突然死防止装置の開発

植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、平成 19 年度新規開発した差別化機能及び、ICD システムの基本機能の確認を行った。

今年度は新機能としてコンダクタンス測定による心室容積、及び肺コンダクタンスの測定機能、徐脈治療として CRT 機能（両室ペーシング）の充実（両室の各信号を検出し、診断、治療を実施）、レピータへの医療用 400MHz 帯通信機能、SOM（Self Organizing Map）による高速診断機能を実現した。

今年度は、昨年度より、新機能がさらに増えたため、低消費電力型のマイコンを複数個搭載することで機能を実現した。また、体表面心電波形を表示する機能を付加したプログラマにより、ICD 本体の機能を設定するが、入力された設定パラメータをプログラマ内でシミュレーションし、正しいかどうかチェックする機能を加え、より使いやすいプログラマ装置を開発した。昨年同様 500cc サイズで ICD 試作機を実現したが、今年度はさらに現行部品を使って 350cc サイズまで小型化が可能であることを確認し、差別化技術としても迷走神経刺激機能、肺水腫モニター通信機能を持つ、新しい植込み型 ICD 装置を開発する目処をつけることが出来た。

**A. 研究目的**

植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。

の試験は、初めに今年度新たに開発した実験シミュレーション系環境による試験を行い、この試験にて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、国立循環器病センター研究所様にご協力を頂き、動物実験に関する指針に準拠して行った。

**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国立循環器病センター研究所様の研究成果に基づいて仕様を作成した。また、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



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、国立循環器病センター研究所様の先端研究成果に基づき、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. 仕様

#### C-3. 1. 機能仕様

今年度開発した ICD 試作機の機能を表 1～表 3に示す。

表 1 診断機能

| 診断名                         | 機能  |
|-----------------------------|---|
| 徐脈診断<br>(AAI、VVI、DDD、CRT-D) | 心房、心室の診断。CRT-D モードでは、CS 電極での診断機能あり。   |
| 頻拍診断 1<br>(VT1)             | 頻拍と細動については、診断/段階的治療により、任意の治療を行うことが可能<br>SVT (上室性頻拍) 識別機能あり。コンダクタンスを使用した頻拍/細動診断機能あり。 |
| 頻拍診断 2<br>(VT)              |   |
| 細動診断 (VF)                   |   |

表 2 治療機能

| 治療名                   | 機能  |
|-----------------------|---|
| 徐脈治療<br>(AAI、VVI、DDD) | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ディファレンシャルAVD</li> <li>・クロストーク対策</li> <li>・PMTターミネーション※1</li> <li>・PVCレスポンス ※2</li> <li>・オートモードスイッチ</li> <li>・両室ペーシング</li> </ul> |
| 頻拍治療                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ATP 治療 ※3</li> <li>・カルディオバージョン</li> <li>・段階的治療</li> </ul>   |
| 細動治療                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・単相性、2相性波形で 0.1J～30J までの除細動ショック治療</li> <li>・CS 除細動</li> <li>・段階的治療</li> <li>・カルディオバージョン</li> </ul>                               |
| 神経刺激                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・迷走神経を間欠刺激 (刺激期間+休止期間)、VF 時は連続刺激。</li> </ul>   |

※1 PMT : Pacemaker Mediated Tachycardia (ペースメーカー起因性頻拍)

※2 PVC : Premature Ventricular Contraction (心室性期外収縮)

※3 ATP : Antitachycardia Pacing (抗頻拍ペーシング)

表 3 その他機能

| 機能名         | 機能                                     |
|-------------|--|
| 通信          | プログラマより各種パラメータを読み書き。                   |
| ログ機能        | 不整脈発生～治療～正常心拍までのエピソードを 8MBフラッシュメモリに記録  |
| リアルタイム心電図表示 | プログラマに現在の心電図を表示。                       |
| マーカチャネル     | ICD の診断結果をマーカとして、心電図上に表示               |
| ヒストグラム      | R-R レート、P-P レートを 10bpm 刻みに発生頻度を記録する機能。 |
| インピーダンス測定   | 各リード・インピーダンス測定機能。                      |
| 誘発機能        | 50Hz ペーシング誘発                           |

#### C-3. 3. システム構成

平成 19 年度開発した試作実験機のシステム構成図を図 2に示す。

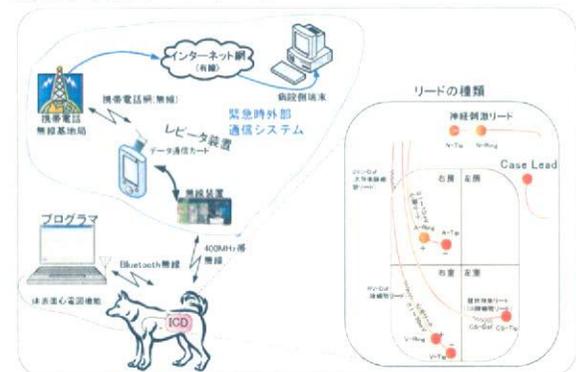


図 2 ICD システム構成図

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)、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) がある右心室リード。A-Tip、A-Ring 電極のある右心房リード。CS-Tip、CS-Def 電極のある CS リード (Coronary Sinus)。N-Tip、N-Ring 電極のある迷走神経リード。及び Case Lead を使用する。(この Case Lead は、ICD 本体を植込みした場合の Case に相当する) また、体表面心電図をプログラマに取り込むことで、心内心電図と同時に表示する機能も搭載している。

ICD 本体では、右心室リード(V-Tip、V-Ring)及び右心房リード(A-Tip、A-Ring)を用いて診断を行う。この診断結果より表 2に示す徐脈治療、頻拍治療、細動治療、神経刺激治療を実施する。

ICD 本体の制御用パラメータの設定、心内心電図取得、誘発等はプログラマを用いて制御する。ICD 本体、プログラマ間は、Bluetooth (無線)を用いて接続。

また、上記 ICD システムとは別に、今年度はコンダクタンス専用機も開発した。

C-4 章に今年度研究開発した ICD 本体の結果を示し、C-5 章にプログラマの研究開発結果を示す。また、C-6 章に今年度研究開発したコンダクタンス専用機の開発結果を示す。

#### C-4. ICD 本体研究開発結果

##### C-4. 1. システム構成

ICD 本体はアナログ部、デジタル部、ドライバー部の 3 種類のブロックにて構成される。本システム構成を図 3に示す。

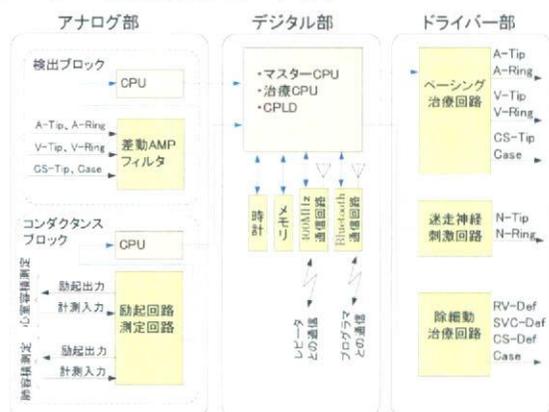


図 3 ICD 本体のシステム構成

以下、ブロック毎に機能を説明する。

#### C-4. 2. アナログ部

##### C-4. 2. 1. 検出ブロック

検出ブロックは、心臓の自発の右心房波 (As 波)、右心室波 (Vs 波)、左心室波 (Cs 波) を正確に検出する為に、ピーク値検出 (自動閾値制御等) 動作を行なう。また、迷走神経刺激、心内の心電信号取り込み等の機能も持つ。表 4

に機能一覧を示す。検出 CPU に接続したアナログフィルタの仕様を表 5に示す。

表 4 機能一覧

| 機能               | 内容/目的                                    |
|------------------|--|
| 状態管理             | 通信 ON/OFF 等                              |
| アナログゲイン & フィルタ設定 | アナログ回路の感度調整用アンプの増幅率とハイパスフィルタのカットオフ周波数の設定 |
| 迷走神経インピーダンス測定    | 迷走神経に電圧を印加したときの電流量を測定                    |
| 各機能設定            | 各機能のパラメータ設定                              |
| 自動閾値制御           | 心拍検出用閾値の生成                               |
| 迷走神経刺激           | 迷走神経刺激用パルスのタイミング生成                       |

表 5 アナログ部の仕様

| ブロック             | 仕様               |
|------------------|------------------|
| DCカットフィルタ        | 0.1Hz/1Hz 切替可    |
| 感度調整             | R波ピーク値 20~1mV    |
| H P F (ハイパスフィルタ) | カットオフ: 2~50Hz 可変 |
| L P F (ローパスフィルタ) | カットオフ: 100Hz 固定  |

##### C-4. 2. 2. コンダクタンス・ブロック

ICDの付加機能として、心機能評価の指標である心拍出量および肺うっ血量の計測が挙げられている。H18年度まで日立超LSIシステムズ様で検討されてきた交流式4端子法測定ハードウェアをH19年度試作ICDに搭載可能なものとして実現した。

なお、タイトルは「コンダクタンス測定」であるが、実際に測定しているのは逆数である「インピーダンス」であるため、測定値としては、インピーダンスを使用して記載している。

##### C-4. 2. 2. 1. 測定原理

今回のコンダクタンス測定は、2周波数を合成した交流定電流による4端子インピーダンス測定により実現している。測定電流波形の1例(2kHzと20kHzの和)を図4に示す。

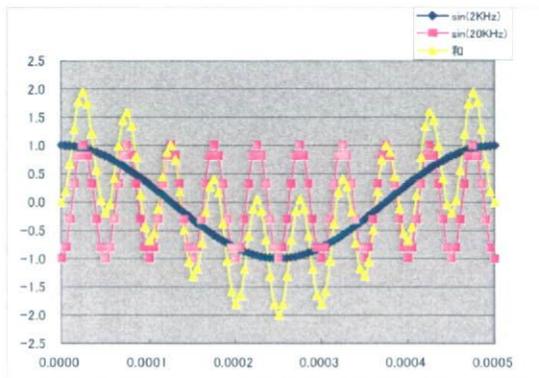


図 4 測定電流波形

#### C-4. 2. 2. 2. 仕様

仕様策定は、過去の日立超LSIシステムズ様での心室容積インピーダンス測定、および、国立循環器病センター様での肺コンダクタンス測定に関する研究を基に、今年度の仕様(表6)を決定した。

表 6 コンダクタンス仕様

| 項目        | 値            |
|-----------|--------------|
| 測定抵抗      | 100~1kΩ      |
| 測定周期      | 256SPS       |
| 励起電流      | 3.5~350uArms |
| 励起周波数(低側) | 2~5kHz       |
| 励起周波数(高側) | 低側の10倍       |
| 感度調整      | 20~60dB      |

#### C-4. 2. 2. 3. 回路構成

ブロック図を図5に示す。

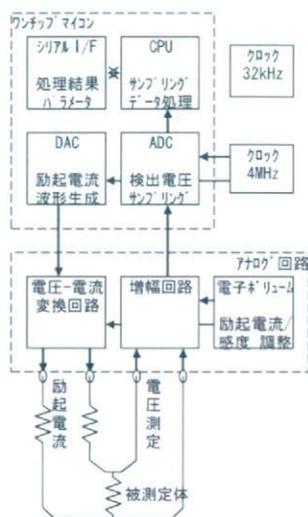


図 5 ブロック図

#### C-4. 2. 2. 4. 測定動作の概要

・測定サイクル毎に、ワンチップマイコン内蔵のDAコンバータ(DAC)は、図4に示す波形テーブルのデータをクロックに従って入力され、測定波形を生成する。

・生成された波形は、アナログ回路の電圧-電流変換回路にて、電子ボリュームの抵抗値で決まる値の電流に変換され、リード等を介して励起端子間に流れる。

・流れた電流は、測定端子間のインピーダンスに比例した電圧を発生する。

・電圧は、増幅回路で感度調整されたのち、高い周波数波形の極値のタイミングで、ワンチップマイコン内蔵のADコンバータ(ADC)で20回サンプリングされる。

・サンプリングされたデータは、ワンチップマイコンにて下式のように処理され、高低2周波数に対応したインピーダンスに比例したデジタル値が求められる。

ADCのサンプリング値を $D_a(i)$ とすると、求める値 $D_z$ (周波数)の計算式は

$$D_z(\text{高}) : \left| \sum_{m=0..9} [D_a(2m+1) - D_a(2m)] \right|$$

$$D_z(\text{低}) : \left| \sum_{m=0..4, 15..19} D_a(m) - \sum_{n=5..14} D_a(n) \right|$$

で表される。

・ $D_z$ は、励起電流値と感度調整値から、物理的なインピーダンス値に変換することができる。

励起電流を $I$ 、感度を $G$ とすると、 $Z[\Omega] = A * D_z * I * G$  ( $A$ :比例定数)

#### C-4. 2. 2. 5. 検証

上記設計した回路を試作し、机上検討の後、実際の生体で使用して、その動作を確認した。

##### (1) 電極位置

実証実験時では、心室容積と肺のインピーダ

ンス測定での電極位置は、試行により表 7および図 6のように決めた。

表 7 インピーダンス測定端子 電極部位

| 測定箇所 | 端子 | 電極位置            |
|------|----|-----------------|
| 心室容積 | 励起 | V-Tip ~ CS-tip  |
|      | 測定 | V-Ring ~ CS-tip |
| 肺    | 励起 | Case ~ CS-tip   |
|      | 測定 | Case-p ~ CS-tip |

なお、Case-p は、Case 上に電氣的に絶縁して設置した測定用電極である。

結果的に、両測定箇所とも、4端子法としての片方の励起-測定端子は共通になっている。

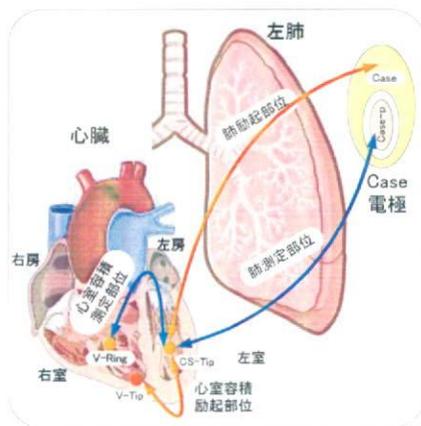


図 6 電極配置

### (2) 確認方法

国立循環器病センターで使用しているインピーダンス測定装置（以下国循装置）と試作装置にて、下記 3 条件の肺インピーダンスを測定し、比較した。また、心室容積インピーダンスを観測し、心拍との関連を確認した。

### (3) 測定結果

測定結果を表 8、図 7に示す。

(試作装置では周波数特性に関する補正無し)

表 8 インピーダンス測定値[Ω]

| 状態 | 国循装置   | 試作装置<br>2kHz | 試作装置<br>20kHz |
|----|--------|--------------|---------------|
| ①  | 160.64 | 158.4        | 120.3         |
| ②  | 175.29 | 174.1        | 134.3         |
| ③  | 134.71 | 130.7        | 101.0         |

※①正常状態

②IVC(下大静脈)内でバルーンを膨らませて肺

への血液量を減少させてインピーダンスを高くした状態

③心臓内に高張食塩水を注入してインピーダンスを下げた状態

いずれも呼吸を止めて、その影響を低減している。

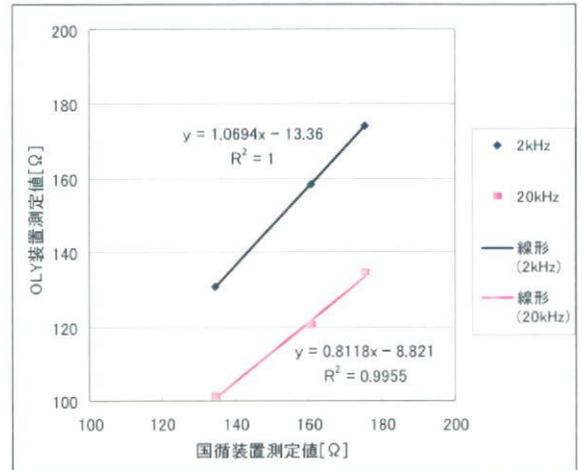


図 7 インピーダンス測定 相関グラフ

### (4) 結論

試作装置の測定値は、国循装置の値と、ほぼ線形(相関係数≒1)の関係にある。

(特に変動値を利用するのであれば)試作装置と国循装置の測定結果を関連付けることは問題ないと考えられた。

また、以下に心室容積インピーダンスの測定波形の例を示す。

正常時に、心拍R波とインピーダンス波形の山が一致しているおり、収縮時に容積が減少してインピーダンスが上がる関係が見て取れる。

また、VF になるとインピーダンスの振幅が小さくなり、脈が不明確になることが見て取れる。

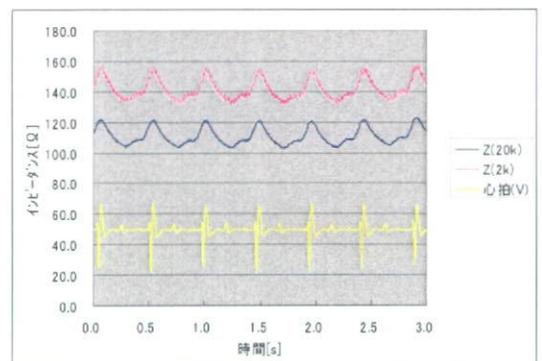


図 8 正常時の心室容積測定例

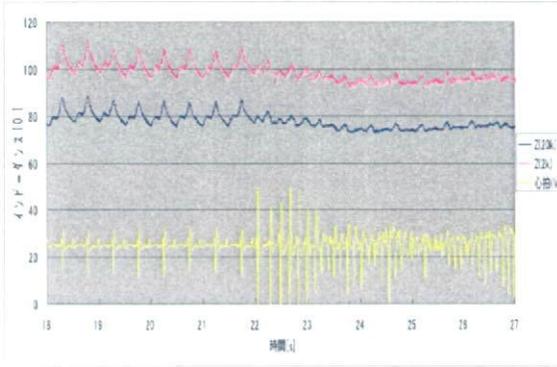


図 9 VF 移行時の心室容積測定例

### C-4. 3. デジタル部

#### C-4. 3. 1. 構成

デジタル部は、アナログ部にて検出した心電波形に基づき、診断／治療等を判断するブロックである。デジタル部には、マスターCPU、治療CPU及びCPLDがある。デジタル部ブロック構成図を図10に示す。

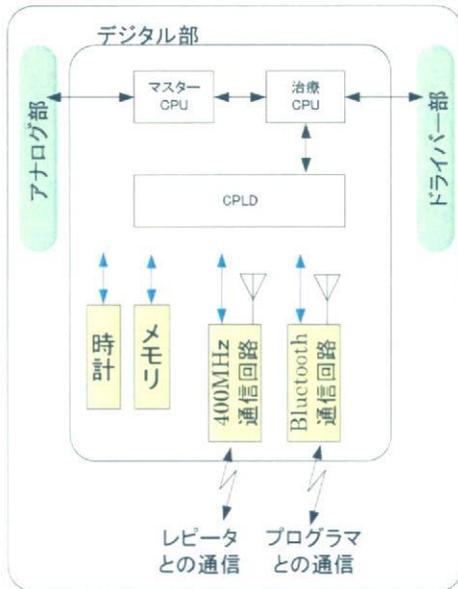


図 10 デジタル部ブロック構成図

#### C-4. 3. 2. 機能

検出 CPU より入力された心内心電図データを A/D 変換し、デジタルデータとして、マスターCPU、治療CPU、CPLD、Bluetooth 無線経由にてプログラマに転送する。そして、プログラマ側の画面に心内心電図表示を行なう。また、

検出CPUのピーク検出機能により心房波(A波)、心室波(V波)を捕捉し、捕捉タイミングをマスターCPUへ送り、徐脈/頻拍/細動等の診断を行う。診断結果が頻拍/細動の場合は、治療CPUより予めプログラムされた治療を実施する。

デジタル部の主要デバイス別に機能を表9に示す。

表 9 機能一覧

| デバイス名   | 機能  |
|---------|---|
| マスターCPU | ATP 出力<br>誘発<br>神経刺激ゾーン判定<br>頻拍・細動ゾーン判定   |
| 治療CPU   | ショック放電<br>シナリオ治療<br>対プログラマ通信<br>ログ管理      |
| CPLD    | 外部メモリアクセス制御<br>通信機能<br>CPU ソフトウェア無線書き換え機能 |

#### C-4. 3. 3. マスターCPU

マスターCPUのタスク構成図(図11)に基づき各タスクの説明を表10に示す。

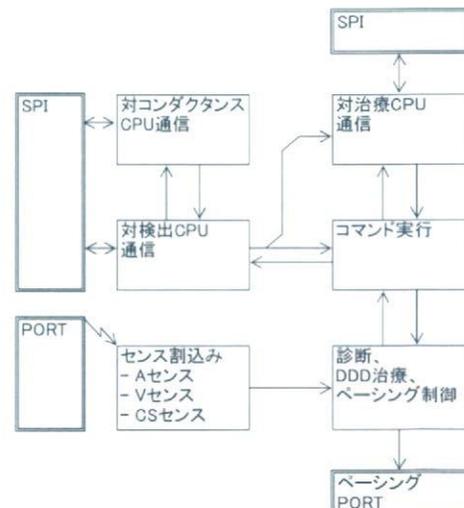


図 11 マスターCPUタスク構成図

表 10 タスク機能一覧

| タスク名                     | 機能   |
|--------------------------|--|
| 対コンダクタンス CPU 通信          | コンダクタンス CPU から心室容積、肺コンダクタンスデータ等を取得する                       |
| 対治療 CPU 通信               | 治療 CPU に対して心電図データ等を送受信する                                   |
| 対検出 CPU 通信               | 検出 CPU から心電図データ等を送受信する                                     |
| コマンド実行                   | 治療 CPU からのコマンドを解析し実行する                                     |
| 診断・DDD 治療<br>ペーシング<br>制御 | 徐脈を診断し、ペーシング制御により DDD 治療を行う<br>また、頻拍・細動ゾーン判定を行い、治療 CPU に通知 |

### C-4. 3. 4. 治療 CPU

治療 CPU のタスク構成図 (図 12) に基づき各タスクの説明を表 11 に示す。

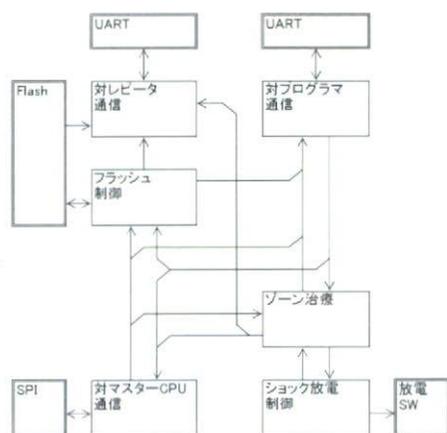


図 12 治療 CPU タスク構成図

表 11 タスク機能一覧

| タスク名        | 機能  |
|-------------|---|
| 対レピータ通信     | レピータとの通信処理  |
| 対プログラマ通信    | プログラマとの通信処理   |
| フラッシュ制御     | エピソードログ記録等  |
| ゾーン治療       | マスターCPU から通知されるゾーン判定結果に基づき、設定されたシナリオに沿って段階的治療を行う      |
| 対マスターCPU 通信 | SPI 通信制御を行い、マスターCPU から心電図データ等を送受信する                   |
| ショック放電制御    | 高圧コンデンサ充電・放電、ショック放電制御を行う<br>ショック放電スイッチ制御を行い、ショック波形を作る |

### C-4. 3. 5. CPLD

CPLD は、治療 CPU の外部メモリ制御、通信制御、3 種類の CPU ソフトウェアの無線での書き換え機能を持つ。

プログラマとの通信では、CPLD より治療 CPU → マスターCPU → 検出 CPU、コンダクタンス CPU まで情報を転送する。ソフトウェア書き換え時は、CPLD から各 CPU を直接、無線を使用して書き換える機能を持つ。

### C-4. 4. ドライバー部

ドライバー部には、ペーシング治療回路、迷走神経刺激回路、除細動治療回路とが存在する。ブロック図を図 13 に示す。



図 13 ドライバー部ブロック図

#### C-4. 4. 1. ペーシング回路

ペーシング回路は、右心房、右心室、左心室へのペーシング治療、及び迷走神経刺激を行なう回路である。回路構成を図 14 に示す。

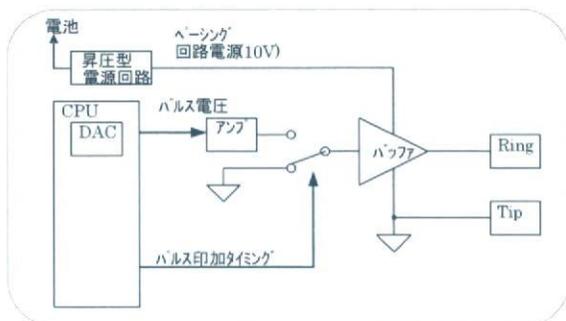


図 14 ペースング回路構成

#### C-4. 5. 動作説明

今年度新たに ICD に搭載した各種機能の動作を説明する。

##### C-4. 5. 1. レピータ通信

###### C-4. 5. 1. 1. 緊急送信機能

頻拍、細動が起き、エピソードとなった場合には、エピソード終了と共に、レピータ経由でエピソードログを送信する。その後は経過観察のため、10 分置きに 10 秒の心電図を 2 時間送り続ける。間隔と観察継続時間はプログラマから設定可能。

###### C-4. 5. 1. 2. 定期送信機能

1 日 1 回、定期的に 10 秒の心電図を取得し、レピータ経由で送信する。(デフォルトは 1 日 1 回であるが、何時間おきに送信するか、という条件で変更可能)

##### C-4. 5. 2. CRT-D

両心室ペースングを行う。右室→左室ペースングの設定では、心室は右室センシングを行う。左室→右室ペースングでは、心室は左室センシングにて動作する。

#### C-4. 6. 実装方式

##### C-4. 6. 1 ハイブリッド化

昨年度、ビルドアップ基板によるハイブリッド化を行ったが、開発コスト、製造コスト共高いため、同程度の実装密度が実現できそうな IVH (Interstitial Via Hole) 基板による小

型実装に取り組んだ。

治療 CPU と周辺機能制御用 CPLD 及びエピソード記録用メモリ部を高密度実装による小型化、低コスト化実現のため、1 2 層 IVH 基板を作成した。基板仕様を表 12 に示す。

表 12 IVH 基板仕様

| 項目    | 仕様                |
|-------|-------------------|
| 基板種類  | IVH 基板            |
| 基板サイズ | 35.0[mm]×35.0[mm] |
| 基板層数  | 1 2 層             |
| 層構成   | 6 層+6 層基板の張り合わせ   |
| 板厚    | 1.6[mm]           |

本ハイブリッド IC の特徴としては、昨年度試作した BGA (ボールグリッドアレイ) によるハイブリッド IC に比較して、コネクタ接続にすることで、交換、信号確認等がしやすくなるように配慮し、低コストで開発したことである。

昨年度、試作したビルドアップ基板と同程度の実装密度を実現することができた。

また、基板写真を図 15 に示す。

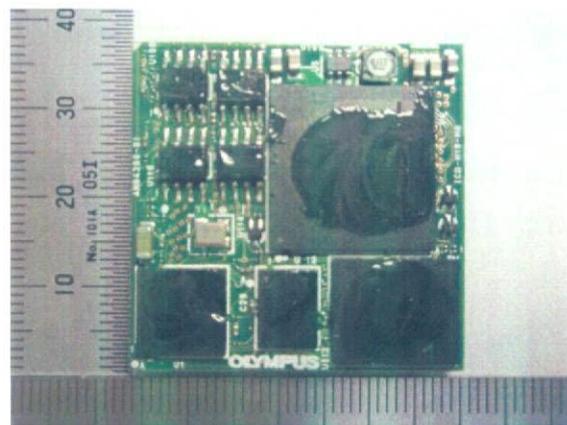


図 15 IVH による治療 CPU 基板

##### C-4. 6. 2. 基板構成

検出用 CPU 周辺部及びマスター CPU 周辺部、高電圧発生部等を含めた装置全体を IVH 基板により、高密度実装可能な小型化を実施した。これにより、本装置におけるアナログ部分、デジタル部分の実装密度を向上することができた。IVH 基板仕様を表 13 に示す。

表 13 IVH 基板仕様

| 項目    | 仕様                 |
|-------|--------------------|
| 基板サイズ | 90.0[mm]×120.0[mm] |
| 基板厚   | 2.0[mm]            |
| 層数    | 6層+6層 (IVH)        |
| 部品間隔  | 最小0.5[mm]          |

装置全体の基板構成の様子を図 16に示す。

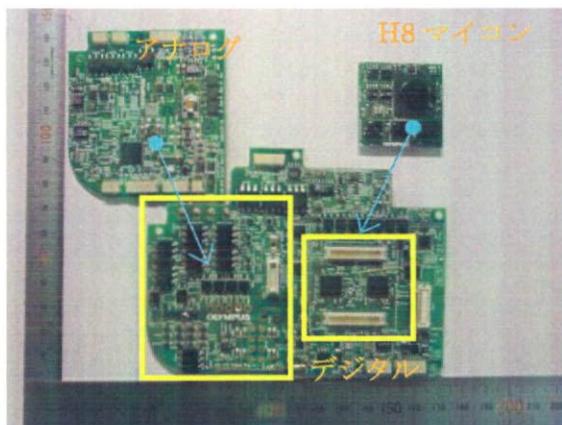


図 16 装置全体の基板構成

次に、これら基板を実装した様子を示す構成を図 17に示す。

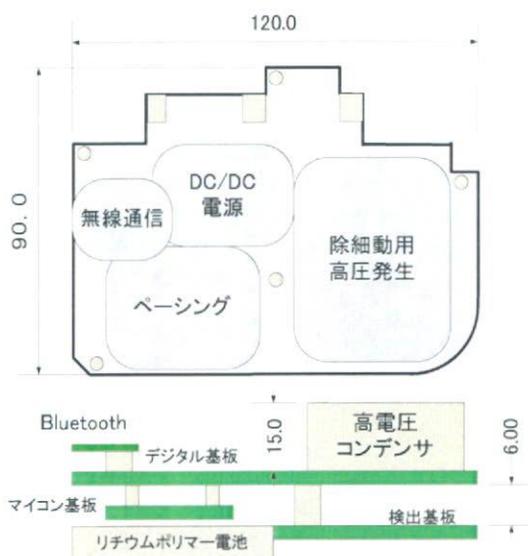


図 17 装置基板構成図

基板内の構成は図 17にもあるように、デジタル基板はパージング処理部、除細動のための高電圧発生及びその出力 SW 部、Bluetooth 用

無線通信部、リチウムポリマー電池の充電機能を含めた DC/DC 電源部からなる。

昨年度より、CPU をマルチ化し、昨年度 3 個の CPU により機能を実現したが、今年度はさらに機能アップし、回路規模も大きくなっているが、昨年と同様の基板サイズに回路を収めることができた。

#### C-4. 6. 3. 外装

ICD 装置の外装についてはテルモ社より、供給してもらい、図 18、図 19に示すように外装に基板を収めた。外装ケースのサイズは 100x140x43mm (縦×横×幅) である。



図 18 外装のヘッド部分に取り付けた様子



図 19 外装のフタを閉じるところ

レピータ機能についてはパナソニック社より供給いただき、図 18に示すように実装を行った。

デジタル基板とは 90 度対抗する位置に配置し、出来る限り緩衝しないように配慮した。

400MHz 帯通信のアンテナはケースヘッド部分に実装されている。

#### C-4. 6. 4. 外装の小型化

今年度さらに小型化が計れないか検討を行うため、外装ケースの設計を行い、図 20に示すようなクリアケースを作成した。

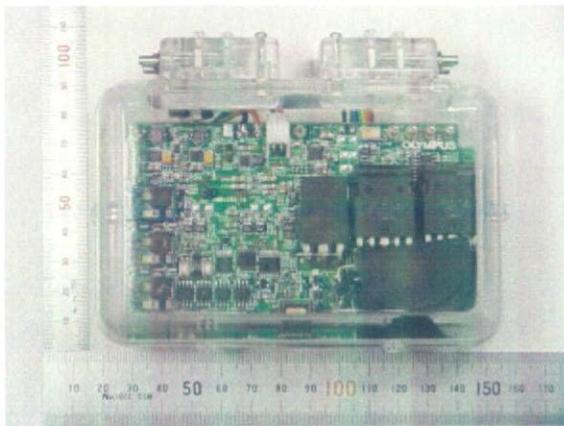


図 20 クリアケースに実装

クリアケースのサイズは 87x132x38mm (縦×横×幅) である。約 440cc サイズ。リードの取り付けは別ブロックとして、浸水による影響を回避するように配慮した。

また、クリアケースにすることで、内部の基板の状態を確認したり、浸水の有無を確認したりできるように配慮した。

さらに、SUS 材を板金加工して、図 21に示すように同じような形状の外装を作成した。

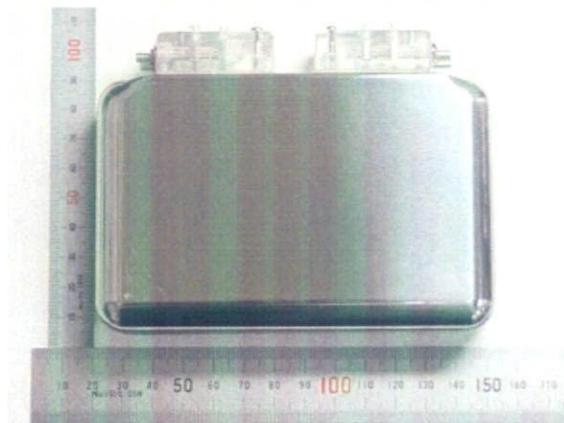


図 21 SUS ケースによる小型化

SUS によるケースのサイズは 82x128x33mm (縦×横×幅) となり、ケース素材の違いにより、さらに小型化した。約 350cc サイズ

#### C-5. プログラム研究開発結果

##### C-5. 1. 機能概要

本プログラムは ICD 本体と通信を行い、心電図のリアルタイム表示、ICD 本体の診断および治療に関するパラメータの設定を行う。また、体表面の心電波形をリアルタイムに表示することができる。

##### C-5. 2. 動作環境

本プログラムは、Microsoft (R) Windows (R) XP Professional がインストールされた、タブレット型ノート PC 上で動作する。

##### C-5. 3. 機能詳細

###### C-5. 3. 1. 画面構成

本プログラムの機能は心電図・マーカ情報の表示と ICD 本体のパラメータ情報設定機能の 2 つに分類することができる。このことから画面は「心電図表示画面」と「パラメータ設定画面」の 2 つの構成となっている。操作時は、アクティブな画面を切り替えて操作する。外部モニタを用意することで、常時 2 画面表示が可能となる。心電図表示画面例を図 22 に、パラメータ設定画面例を図 23 に示す。また、本プログラムは携帯サイズの小型 PC でも動作することができる。これは、手術室での限られたスペースでの使用に有効である。小型プログラムの 2 画面表示例を図 24 に示す。

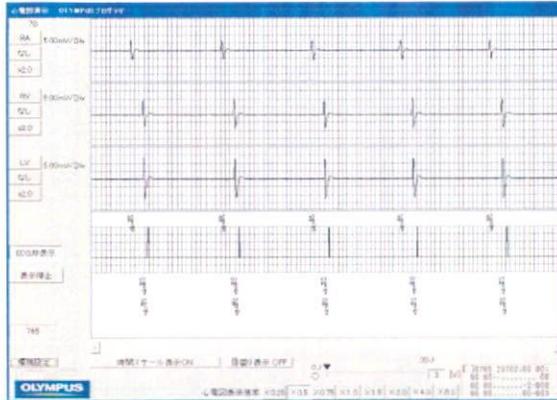


図 22 心電図表示画面

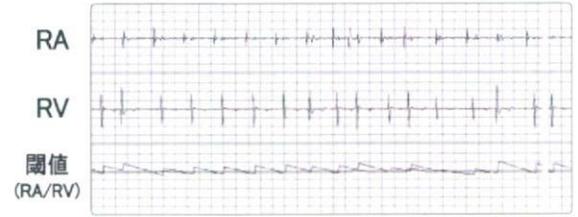


図 25 心内心電図の表示例

### C-5. 3. 3. マーカ表示機能

心電図と同様に ICD 本体からリアルタイムに取得したマーカ情報を画面に表示する。マーカ情報を種類毎に 4 つに分類し、4 段に分けて表示する。マーカ表示例を図 26 に示す。



図 23 パラメータ設定画面

- 1 段目(心房波)
- 2 段目(心室波)
- 3 段目(CS波)
- 4 段目(システム情報)

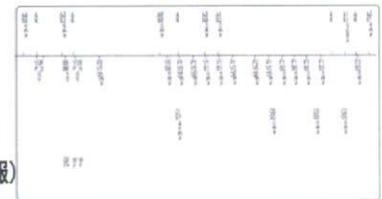


図 26 マーカ表示例

### C-5. 3. 4. 体外心電図表示

体表面電極から取得した信号は、アンプによって AD 変換に必要な大きさまで増幅される。プログラマは、増幅後の信号を AD 変換部で変換し、体外心電図データとして取り込む。生体内と生体外の心電図取得の構成を図 27 に示す。



図 24 小型プログラマによる 2 画面表示例

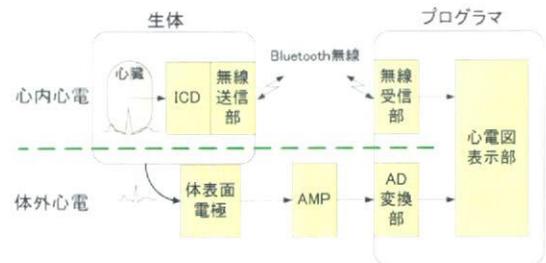


図 27 生体内外の心電図取得構成

### C-5. 3. 2. 心電図表示機能

ICD 本体からリアルタイムに取得した心内心電図情報を画面に表示する。心電図データのうち、最大 6 チャンネルの情報が同時に表示できる。RA, RV, RA 閾値, RV 閾値の 4ch の心内心電図のデータを表示した例を図 25 に示す。

取り込んだ体外心電図データは心電図表示画面へリアルタイムに表示する。

Bluetooth 無線通信で取得した心内心電図と、体外心電図を同時に表示することで両心電図の比較が可能である。プログラマ心電図画面の上側に体内心電図を表示し、マーカ表示場所に

体外心電図を表示する。心電図表示領域を図28に示す。

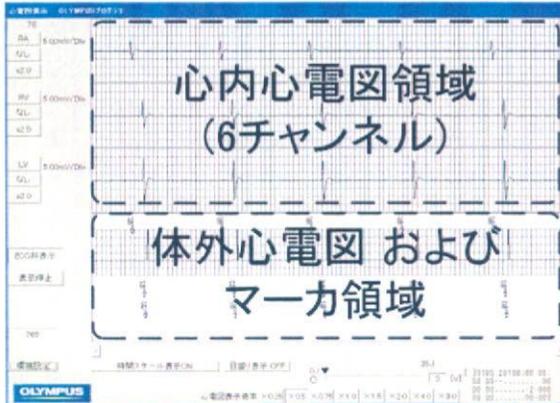


図 28 心電図表示領域

上側に体内心電図（右心室）、下側に体外心電図とマーカを表示している表示例を図 29に示す。

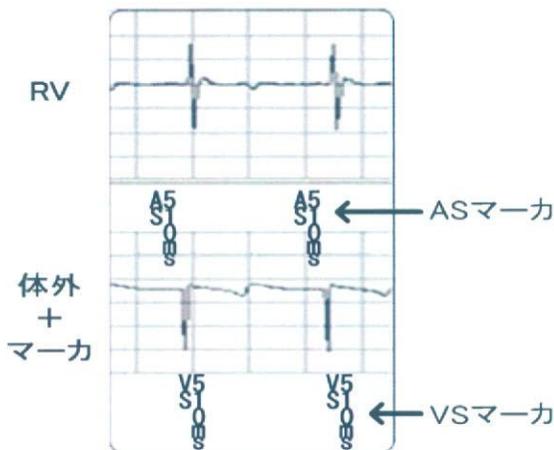


図 29 体内・体外心電図及びマーカ表示例  
( 上部: 右心室心電図[RV]  
下部: 体外心電図+マーカチャンネル )

### C-5. 3. 5. パラメータ選択操作

各パラメータの選択は、本プログラマシステム付属のタブレットペンにて行う。各パラメータの画面をタブレットペンで押下すると、図30に示すようなパラメータ選択画面を表示する。この画面には、複数のボタンが配置されており、希望するパラメータ値を選択することができる。

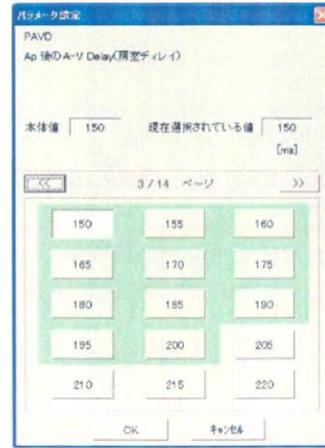


図 30 パラメータ選択画面例

### C-5. 3. 6. 心電図・マーカの配色設定機能

リアルタイムに表示される心電図、マーカ情報および背景色の表示色を設定できる機能を開発した。

ユーザの好みや見易さに合わせ、これらの色情報を画面上で設定できる。

注目したいマーカは見た目わかりやすい色を指定することでユーザは瞬時に状況を判断することが可能となる。

図 31のような、色を設定するパレット画面で変更したい項目の色情報を設定する。



図 31 配色指定パレット表示例

### C-5. 3. 7. 時間計測機能

画面上に表示された心電図情報の詳細な時間を計測する機能を作成した。

心電図表示画面上に表示された2つのバーを、