

計測したい心電図の位置に移動すると、画面下に2つのバーの距離が時間として表示される。これにより、画面に表示された心電図の距離を時間間隔として計測することができる。

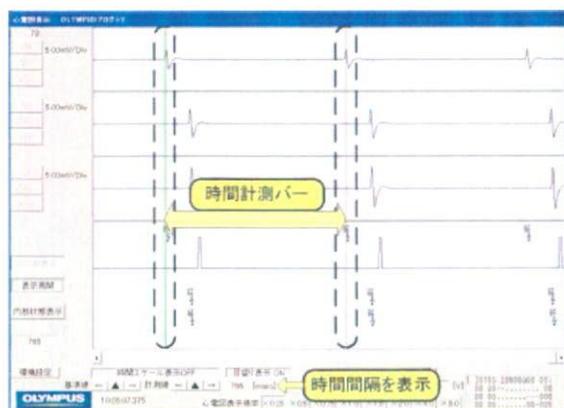


図 32 時間計測バー表示機能

C-5. 3. 8. コンダクタンス設定、表示機能

ICD 本体で検出した肺および心室容積のコンダクタンス値をプログラマで取得し、画面に表示する。

表示するグラフ情報の種類に上記種類を指定することで心電図と同様にこれらの値をリアルタイムに表示することができる。

またグラフ表示時、Y方向の最大値と最小値を指定することができる。

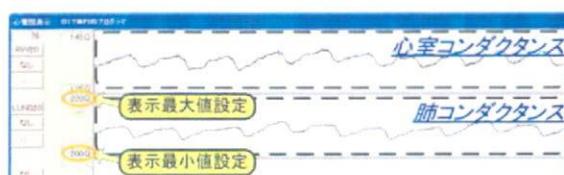


図 33 コンダクタンス表示例

C-5. 3. 9. コンダクタンス測定時のマカ表示

細動検出が成功した時の心内心電図 (RV) ・心室コンダクタンス (RVV) ・マーカチャネルの様子を図 34に示す。

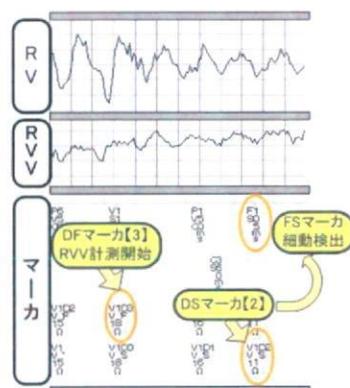


図 34 心室コンダクタンスによる細動検出

C-5. 3. 10. パラメータ・チェック機能

ペーシングパラメータは数が多いため、設定が複雑である。パラメータの微調整を行いたい場合は、手動で行う必要がある。

今年度は、パラメータ設定を文字情報だけでなく、グラフとして表示する機能を設けた。この様子を図 35に示す。



図 35 パラメータ設定チェックグラフ機能

表示されたパラメータバーを、タブレットペンでドラッグする事で、値を変更することができる。

図 35のようにパラメータのカテゴリ別に各パラメータ値がグラフ表示され、大小関係が一目でわかる。ユーザは上部のパラメータは下部のものよりも長くなるように値を指定する。違反したカテゴリのバーは、全て警告色(赤色)に変化する。パラメータに違反した場合の画面を図 36に示す。



図 36 パラメータ違反した場合(抜粋)

C-5. 3. 11. ペーシングアルゴリズム表示機能

評価用・デバッグ用として、ICDのペーシングアルゴリズム(内部状態)を、画面上でグラフ表示する機能を開発した。図 37に表示例を示す。

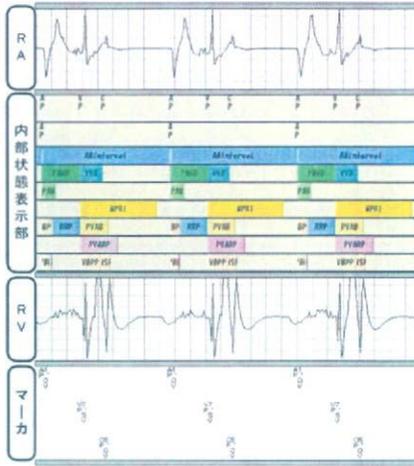


図 37 ペーシングアルゴリズム表示

上から、心内心電図 (RA)・内部状態表示・心内心電図 (RV)・マーカチャンネルを表示している。図は CRT ペーシング時の様子である。AA 間隔・AV-Delay・VW-Delay・不応期などのタイミングがグラフ表示されている。

C-5. 3. 12. 心電図ピーク位置での音出力機能

心電図の R 波のタイミングに合わせ、音を出力する機能を開発した。プログラマが心電図の R 波を画面上に表示する瞬間に音を出力する。これにより心拍のリズムの変化を音で確認することができる。

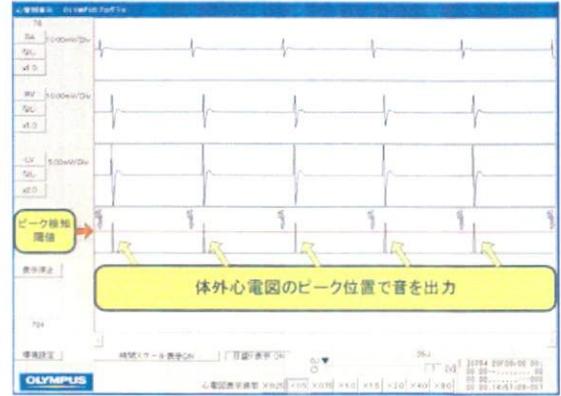


図 38 音出力のタイミング

C-5. 3. 13. 心電図履歴情報

ユーザが心電図履歴情報を参照する場合、「ログビューア」を使用する。このソフトウェアは上記プログラマとは別に単体で動作する。図 39にログビューアの概観を示す。

ICD 本体とプログラマとの心電図通信履歴は「心電図履歴情報ファイル」に出力される。このファイルを当ソフトウェアで指定することで心内心電図、マーカ情報、体外心電図情報、及びレピータを通して送信された情報を表示させることができる。

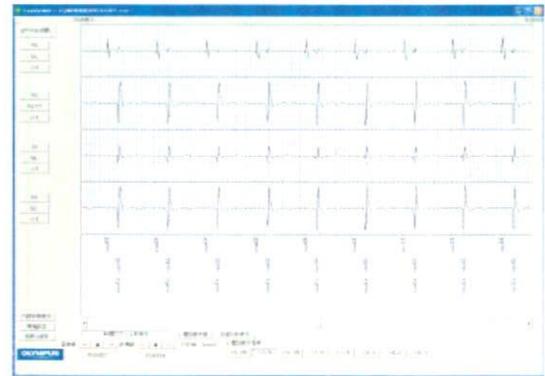


図 39 ログビューアの概観

C-5. 3. 14. 切り取り保存機能

上記ログビューアを使用し、画面上に表示した心電図情報の範囲を指定し保存する機能を作成した。

画面に表示した 2 つのバーを、切り取り保存対象のデータの先頭と最後にそれぞれ移動し保存ボタン押下でデータ保存を行う。

以下のように画面上に表示された 2 本のバー (緑線と赤線) の間の心電図とマーカ情報を保存する。



図 40 切り取り保存画面例

C-6. コンダクタンス計測専用機開発

心不全時の肺うっ血観測等のために、生体内で数ヶ月にわたって1日1回程度、肺および心室容積インピーダンス値を測定する装置を開発した。図 41 に概観図を示す。



図 41 コンダクタンス計測専用機

C-6. 1. 機能

C-6. 1. 1. 定時測定機能

1日1回、指定の時刻に、心内心電信号と交流インピーダンスを規定の時間測定し、装置内蔵の記録素子に保存する。交流インピーダンスは、肺と心室容積を切り替えて測定することが可能である。

C-6. 1. 2. リアルタイム観測機能

心内心電信号と交流インピーダンスをリアルタイムに無線通信でパソコンに送信し、パソコ

ン上で波形として表示する。

C-6. 1. 3. ペーシング機能

心不全を誘導させるための固定レートペーシングを測定待機中に行う。ただし、定時測定中とその前の指定時間はペーシングを停止する。効果確認のため、リアルタイム観測中に動作させることも可能である。

C-6. 1. 4. 無線通信機能

リアルタイム観測中の測定データ送信以外にも、各種パラメータや装置の設定、保存データの吸い上げ等をパソコン上のプログラムとやり取りすることができる。

C-6. 1. 5. 待機機能

測定や無線通信を行わないときは、CPU やアナログ回路をスリープ状態にして、消費電力を抑える。磁石をかざすことで無線通信機能を有効し、各種操作を行えるようになる。

C-6. 2. コンダクタンス計測装置仕様

表 14 に仕様を示す。

表 14 装置仕様

項目	仕様
心電信号測定	3 c h (RA, RV, LV 同時) 256 SPS 心拍検出可
交流インピーダンス測定	2ch (肺、心室容積 等 同時測定不可) 詳細は前述のとおり
加速度 (第2版より)	3軸 ±3g
ペーシング (現状、固定レートのみ)	パルス電圧：0.1~3.0V パルス幅：0.1~4.0ms パルス周期：50~1000ms 印加 c h：RA, RV, LV の 1ch 動作 ON/OFF 可能
迷走神経刺激 (現状未使用)	パルス電圧：0.1~9.0V パルス幅：0.1~4.0ms パルス周期：1~20Hz 持続時間：1~60 秒/分
リードインピーダンス測定	RA ring-tip 間 RV ring-tip 間 LV CS_tip-Case 間

項目	仕様
タイマー	測定時刻：1回/1日 測定時間：1～60秒
その他の機能	電池電圧測定 装置内温度測定
データ記録	容量8MB（約2000秒分）
無線通信	bluetooth シリアル通信 115.2kbps 磁石による起動
消費電流 （電源3.7V時）	待機のみ：約1.2mA （初版は約4.0mA） 待機+ペーシング：約4.0mA 測定+データ保存：約15mA リアルタイム観測：約67mA
電池容量	5000mAh

C-6. 3. 電池寿命

初版ではアナログ回路の電力制御が不完全であり、定期測定で1.5ヶ月程度しかもたなかった。第2版で対策した結果、待機中の消費電力を大きく低減することができた。

C-6. 4. ハードウェア概要

ハードウェアのブロック図を図42に示す。

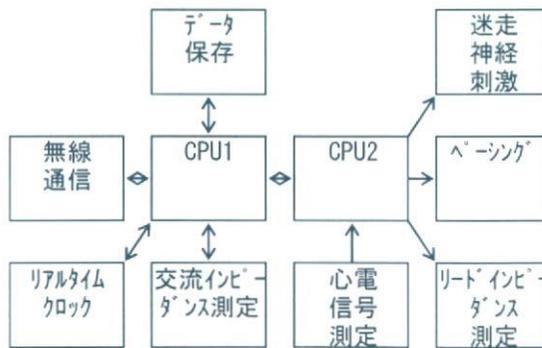


図42 長期植込み測定装置 ブロック図

また、測定アルゴリズムについては、「C-4. 2. 2. 1. 測定原理」を参照。

C-6. 4. 実装方法

ケースサイズは140x120x35mm（縦×横×幅）で実現した。

完全防水を実現するため、Oリングを挟み込む構造とし、気密性を高めた。

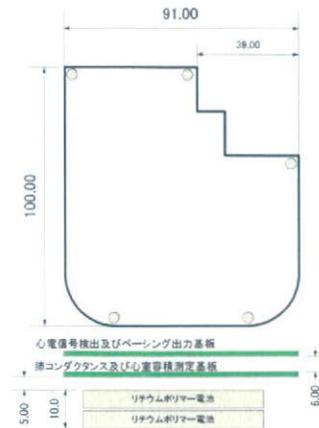


図43 コンダクタンス測定装置の構成

内部の様子が良く判るようにケースのふたは透明とした。

基板構成を示す図面を図43に示す。

心房、右心室、左心室の各心電波形の検出と心室ペーシング機能を実現した基板と肺コンダクタンス、心室容積を測定し、データをBluetoothにて無線伝送できる機能を実現した基板の2枚から構成され、1ヶ月以上の連続動作ができるように電池を2個実装した。

C-7. SOMを用いたVF検出

C-7. 1. アルゴリズム

自己組織化マップ (Self-Organizing Map, SOM) は、競合学習型教師なしニューラルネットワークである。

正常波形 (SR)、細動状態 (VF) 等に SOM を用いて予め学習し、コードブックと呼ばれるリファレンスデータを生成する。ICDでは、このコードブックを基に不整脈開始後に心拍毎、SOMの演算を実施し、SR、VFの判定を実施する。コードブックの生成系を図44に示す。



図44 コードブック生成系

C-7. 2. SOMによる解析結果

東北大学吉澤研究室の研究結果を基に、表15に示す6個のパラメータを使用してSOMによるクラスタ分類演算を行った結果を図45に示す。

表 15 SOMに必要なパラメータ

番号	パラメータ
1	R-R 間隔
2	過去4拍のR-R間隔分散
3	R-S 間隔/R-R 間隔
4	S波振幅値
5	心室容積(RVV)最小値
6	一回拍量

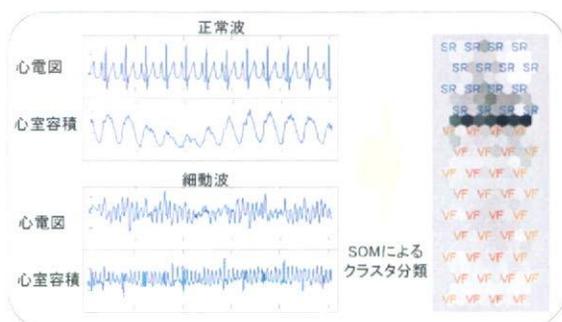


図 45 SOMによるクラスタ分類

SOMを用いることで、正常波形と細動波形を分類し、細動状態を検出できることを確認した。

C-8. 評価

C-8. 1. 実機シミュレーション系

ICD開発では、心電図や心室容積を模擬した実機シミュレーション動作環境を構築し、ICDの評価検証を実施した。図46参照。

この検証系にて動作確認後、動物実験を実施した。



図 46 実機シミュレーション系

C-8. 2. 動物実験

心房、心室内に植え込んだ心房リード(A-Tip, A-Ring)、心室リード(V-Tip, V-Ring)と冠静脈内に設置したCSリード(CS-Tip)とICD試作機を接続。RV-Def、SVC-Def、CS-Def、Case電極を使用し、コンダクタンスを用いたVF検出実験を実施した。

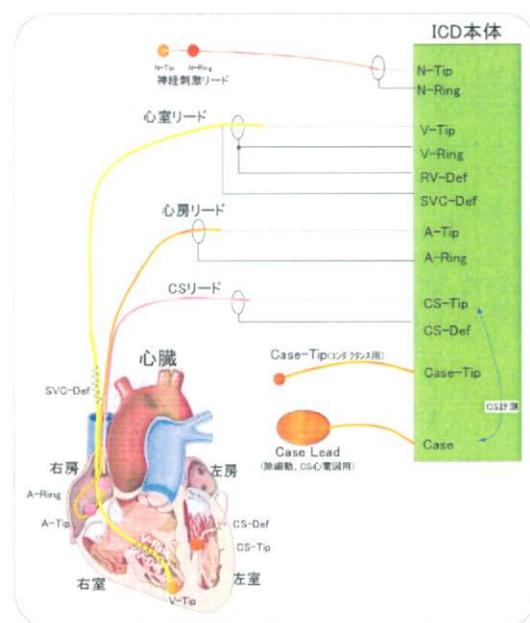


図 47 リード接続図

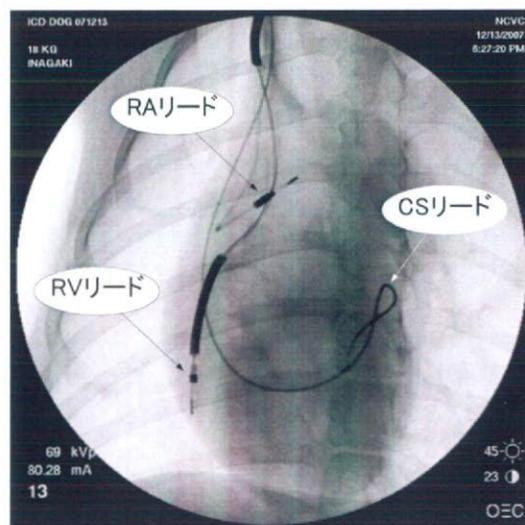


図 48 X線透過装置によるリード設置位置

本実験では、プログラマより無線信号(Bluetooth)にて所望のICD試作機の動作制御を行った。心内心電図(RA、RV、CS)はICDプログラマのリアルタイム心電図表示機能を用いて計測記録した。体表面の心電図はポリグ

ラフ及び ICD プログラムの体表面心電図表示機能により計測記録した。リード接続図を図 47に、X線透過装置によるリード設置位置を図 48に示す。また、試験項目及び試験結果を表 16に示す。

表 16 試験項目及び試験結果

分類	試験名	試験結果
単機能確認	体表面心電図機能	○
	コンダクタンス信号	○
	A波、V波の捕捉 (ATC機能によるピーク値検出)	○
	リードインピーダンス測定	○
	ペーシング閾値測定 (自動閾値テスト機能を使用)	○
徐脈治療	DDD ペースメーカ基本機能 ・ As-Vp ・ Ap-Vs ・ Ap-Vp	○
	CRT 機能 ・ As - Vp - Cp ・ As - Cp - Vp ・ Ap - Vp - Cp ・ Ap - Cp - Vp	○
神経刺激	迷走神経刺激機能	○
SVT	上室性頻拍検出	○
除細動	CS 除細動(左心室)	○
	RV-Def 除細動(右心室)	○
通信	レピータを使用した定期送信/緊急通信機能。	○
自動診断治療	正常な心電図の場合に誤診断しないことの確認	○
	心室細動の誘発～細動認識～除細動治療	○

D. 考察

D. 1. 今年度の消費電力について

今年度の動作モード別電池寿命、消費電流を表 17に示す。

表 17 ICD装置の消費電流

動作モード	消費電流 [mA]
植込み単独動作 デジタル+ アナログ+Bluetooth (待機)	90

プログラマ接続状態 デジタル+アナログ+Bluetooth (コネクタ状態)	110
心電図伝送状態 デジタル+アナログ+Bluetooth (通信状態)	130
レピータ通信状態 デジタル+アナログ+Bluetooth (待機) +400MHz通信	100

今年度は、昨年度に比べコンダクタンス測定回路、レピータ通信回路等が追加になり、診断回路が増大している。昨年よりもさらに低消費電力化を図ったことで、昨年よりも機能が増えているが、消費電流は昨年並みに抑えることができた。

また、コンダクタンス専用装置では、設計当初より、低消費電力を目的として設計しているため、約 15mA にて動作し、長期植込み実験を実施できた。

D. 2. LSI 化した場合の消費電力について

今年度は既存の汎用部品約 1000 個を組み合わせ、ICD 装置を構成した。これは実験のため、可変要因が多いことから、仕様に見合わないオーバースペックな部品も存在している。今後は、ICD 専用 LSI をカスタム ASIC にて開発することで、オーダーメイドの専用回路となり、より低消費電力化を図ることが可能となる。

LSI 化を図った場合の電池寿命を表 18に示す。この表は、年 4 回の除細動ショックを行った場合のペーシング割合に応じた電池寿命予測である。

表 18 電池寿命予測

Percent Pacing[%]	DDD Pacing[年] (CRT 機能なし)	DDD Pacing[年] (CRT 機能あり)
0	5.61	5.61
15	5.39	5.28
50	4.93	4.65
100	4.40	3.97

電池寿命の算出に使用した根拠を表 19に示す。各動作機能を 1 時間当たりの平均消費電流に置き換えて消費電流を求めた。また、電池は、

3000mAh 容量を 85%まで使用できると仮定し、電池寿命を算出した。

表 19 電池寿命算出に使用した電流値

動作機能	1 時間当たりの平均消費電流 [A/h]	説明
全回路のリーク電流+不整脈診断回路	0.00005	不整脈が無くても（健康な場合でも）、この電流は定常的に流れる。主としてアナログ LSI
ペースング回路	0.00000713	ペースング回路は、1 mA 流れる。これを AA インターバル 850ms (70bpm) を想定し拍毎に 1 回ペースングを実施した場合。1 ペースングにつき、2.0ms 間ペースング回路の電源を On すると仮定して計算。 1 時間当たりの平均消費電流 = $1\text{mA} * (2/850) * 10/3.3$ ※3.3Vへ変換した電流値(10VのDC/DCが起動のため)
除細動回路	0.00417	1 時間当たりの平均消費電力 除細動回路は、チャージ中 1.5A 流れる。 1 エピソードに 10 秒間チャージを実施した場合、10 秒とは、20[J]を 2 回ショック放電することに相当。 1 時間当たりの平均消費電流 = $1.5 * (10/3600)$

レピータ通信	医療用 400MHz 通信により、容態の定期通信 治療実施時の緊急通信 治療実施後の経過観察通信
プログラマ関係	体外心電波形の取り込みと心内波形との同時表示 パラメータ設定チェック機能

動物実験により、上記、追加機能の動作確認と効果の検証を行い、下記、有効性を確認した。

- 1) 心臓シミュレーションにより低エネルギー除細動の可能性が示され、実験により確認した。
- 2) Can 電極と CS 電極間で肺コンダクタンスの測定を行い、心拍出量の推定が可能であることを確認した。
- 3) 医療用 400MHz 帯を利用したレピータとの通信機能を実現し、公衆回線網を利用したデータ通信が可能であることを確認した。
- 4) 昨年度、500cc サイズで試作機を完成させたが、今年度は同サイズでの機能向上を行い、実験を行なった。また、現状の部品構成で、どこまで小型化が可能か検討を行い、350CC サイズまで可能であることが分かった。

今後は、下記を目標に研究開発を進めて行く。

E. 結論

今年度開発した ICD 試作機において、期初の計画通りに昨年度試作した ICD 試作機の機能に表 20に示す機能を追加し、ICD 試作機を完成させた。

表 20 H19 年度 ICD 新規機能

項目	機能
検出関係	心房、及び両心室信号検出
徐脈治療関係	AAI、DDD 及び CRT 機能
頻拍治療関係	抗頻拍ペースング治療
除細動関係	CS 除細動機能 低エネルギー除細動への対応
神経刺激関係	頻拍時のレート低下機能 低エネルギー除細動機能 除細動後の心拍安定化機能
コンダクタンス測定関係	心室容積測定機能 肺コンダクタンス測定及びモニター機能

(1)各研究機関で開発された差別化技術と既存機能を LSI 化し、装置の小型化と低消費電力の実現

(2)医療用無線通信機能の低消費電力化の実現

(3)40cc サイズを目標とした、さらなる本体装置の小型化の実現

頻拍検出アルゴリズムの開発並びに動物実験を行うにあたり、国立循環器病センター研究所様、テルモ株式会社様に多大なるご助言、ご協力をいただきました。関係者の皆様に心より感謝申し上げます。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

なし

G-2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の取得状況

1) 発明者：国立循環器病センター研究所

上村和紀、稲垣正司、杉町勝、
オリンパス株式会社

清水一夫、小林正敏

発明の名称：「固形組織由来インピーダンス推定方法、心拍出量の算出方法、肺動脈楔入圧の算出方法、心拍出量モニター装置、心拍出量モニターシステム、肺動脈楔入圧モニター装置および肺動脈楔入圧モニターシステム」

出願番号：特願 2007-320202

出願日：平成 19 年 12 月 11 日

2) 発明者：東北大学

山本佳奈子、吉澤誠、
オリンパス株式会社

清水一夫、小林正敏

発明の名称：「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：平成 19 年 11 月 30 日

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：

植込み型突然死防止装置のシステム化の開発と電極リード開発を担当し、植込みパッケージと4種類の植込み電極リード（CS-ICD リード、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）に加え、コンダクタンス測定用電極リードおよび電極表面修飾技術の研究開発を実施した。そして、これらを動物の慢性植込み実験に供し、長期間留置での機能性能を評価し、所期の成果を達成した。

1. 体内植込み機器のシステム化の開発

1-A. 研究目的

本年度の研究では最終年度仕様として、ICD リード、コンダクタンス測定 CS-ICD リード、心房リード、神経刺激リード、対極板リード、充電用リード、電池リードの7つのコネクタホルダーを持つ、防水本体ケースの研究開発を行う。これらシステムについては動物の慢性植込み実験に供して評価を行う。

1-B. 研究方法

平成19年度は平成18年度に引き続き、長期動物植込みシステム用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、高集積コネクタシステムを搭載し、コネクタホルダー部、防水シールを有するケース部、対極板リード部をそれぞれ設定し、製作、組み立て評価を行った。これらシステムについて動物の慢性植込み実験に供し、長期間留置での機能性能を評価し所期の成果を達成した。

1-B-1. 高集積コネクタ

表1-B-1-1、表1-B-1-2に示す通り18年度のコネクタシステムより、2本のコネクタを追加した高密度集積コネクタの設定を行った。

リード	極数	コネクタ
CS-ICD リード	2極	IS-1
神経刺激リード	2極	IS-1
ICD リード	4極	IS-4
心房リード	2極	IS-1
対極リード	1極	IS-4
充電リード	2極	
合計	13極	5本

リード	極数	コネクタ
CS-ICD リード	2極	IS-1
神経刺激リード	2極	IS-1
ICD リード	4極	IS-4
心房リード	2極	IS-1
対極リード	2極	IS-1
充電リード	2極	IS-1
電池リード	2極	IS-1
合計	16極	7本

1-B-2. 密閉構造

本体ケースは、製作回路搭載を考慮して植込み後の修正、回路評価検証を実施することを想定して、開封が可能な防水仕様の樹脂筐体とした。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ている。さらに対極板にはコンダクタンス測定のための電極部を新たに設けた。

リードコンタクト部分は防水シール構造であり、さらに、万が一リード内部への体液の浸潤があったとしても、本体側コンタクト内部のシール構造により電子部品を保護するシステムとした。

1-B-3. 内臓アンテナ

図 1-B-3-1 に示すように本体とプログラムの双方向通信に用いるループアンテナを、本体樹脂ケースのヘッド部に内蔵した。

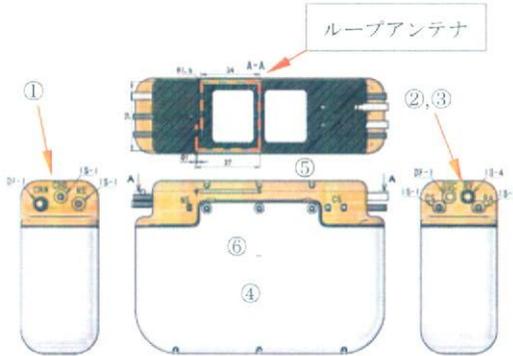


図 1-B-3-1 本体外観図及び断面図

1-C. 研究結果

製作品の仕様設定と製作を行って動物の慢性植込み実験に供し、長期間留置での機能性能を評価して所期の成果を達成した。

実験結果の詳細についてはオリンパス社の報告書を参照のこと。

1-C-1. 仕様設定

製作品について表 1-C-1-1 に示すシステム仕様を設定した。

番号	部品名	仕様
①	IS-1 コネクタ	ISO 5841-3 適合 コンタクト部:ネジ固定
②	IS-4 コネクタ	ISO/TC 150/SC6 適合 コンタクト部:ネジ固定
③	シールリング	シリコン製成形品
④	本体ケース	動物腹部植込可能な樹脂 (PPS) 製ケース サイズ:幅 142×高 98 ×厚 43(mm) 560cc
⑤	縫合糸固定孔	縫合糸固定用孔 3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	充電リード	シリコンキャップ付 IS-1 コネクタ

番号は図 1-B-3-1 及び写真 1-C-2-1 参照

1-C-2. 植込み機器システム製作

写真 1-C-2-1 に示す生体内に植込み可能なシステムを製作した。



写真 1-C-2-1 システム外観

1-C-3. 回路実装

オリンパス社製作による本体主回路及び、パナソニック四国エレクトロニクス社製作による通信モジュールについて、それぞれ共同で本体ヘッド部への実装を行った。

本体ヘッド部には防水シール部を設け、本体ケースを勘合させてシール部を圧縮することによる防水構造とした。写真を 1-C-3-1 に示す。

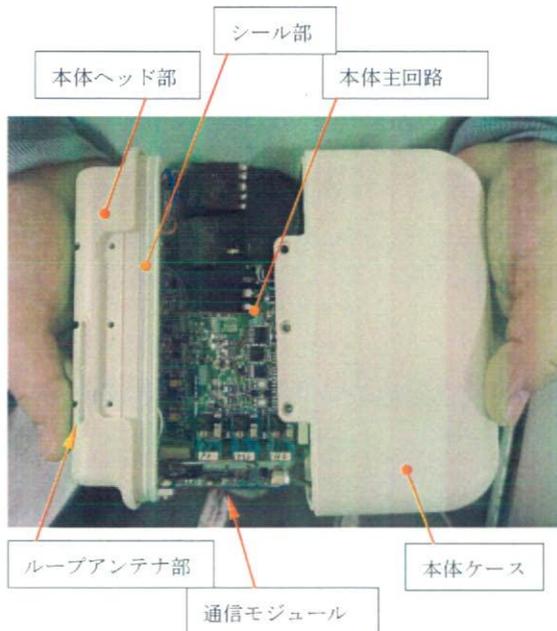


写真 1-C-3-1 回路実装図

1-C-4. 植込み実験

国立循環器病センター研究所において、オリンパス社と共同してHBD犬(18.0~21.0kg)へのシステムの植込みを行った。写真 1-C-4-1 に 2008/02/06 植込みの動物実験写真を示す。本体を含むシステムの植込みは2007/12/13と2008/02/06に行なって、本体電子回路の動作により本体ケースのコネクタ、ケースの防水機能、アンテナの通信機能が正常に動作することを確認した。



写真 1-C-4-1 植込み実験

1-D. 考察

本年度に2本の電極リードコネクタが追加

されたが、生体内に植込み可能なコネクタを高密度に実装したことにより、昨年度と同等の本体サイズに抑えることが出来た。

1-E. 結論

生体内に植込み可能な高密度コネクタ部を含む防水構造の樹脂本体ケースの設計及び製作評価を行って、本体ヘッドに内蔵されたアンテナにて通信をして、本研究の目的に合致することが確認できた。

1-F. 健康危険情報

なし

1-G. 研究発表

なし

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

19年度の本研究では、4種類の植込み電極リード（CS-ICDリード、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）に加えてコンダクタンス測定用電極リードに関する研究開発とさらに電極表面修飾技術の研究開発を実施した。

2-A-1. 電極リードの研究目的

4種類の電極リードを動物の慢性植込み実験に供し、長期間留置での機能性能を評価する。本研究の4種類の電極リードのうち、CS-ICDリードはCS（Coronary Sinus：環状静脈洞）及びその末梢血管に留置する双極ICD電極リードであり、左心室ペーシング機能と左心室除細動機能、さらにコンダクタンス測定機能を持つ。CS-ICDリードについては、植込部位の血管径が細いこと、18年度の実験結果よりさらに心尖部側へリードを配置する必要があることから、トルク伝達性及び、リード先端部の柔軟性を高めることを本年度研究の重要な目的とした。

ICDリード、心房ペーシングリードについては先行する他社の構造特許を回避して、従来の製品と同程度の耐久性を持つ構造を設定製作する。さらに心房ペーシングリードについて薬物徐放構造を持つ電極の設定製作を行う。

また、コンダクタンス計測については、さらに長期の傾向を観察する必要があるため、単極のコンダクタンス計測CS電極リードを製作してプロジェクトに供給し、主にオリンパス社が担当する独立したシステムにて実験を行った。コンダクタンス計測に関する詳細についてはオリンパス社の報告書を参照のこと。

2-A-1. 電極表面修飾技術に関する研究目的

電極表面に、平成18年より生分解性材料と

脂溶性デキサメタゾン配合した、従来にない薬物徐放結晶の製作と徐放評価を行ない、Poly(DL-lactide)と脂溶性Dexamethasoneを1:1で配合した薬物徐放結晶を選出した。また、同材料を使用し、電極に内包する薬物徐放結晶作製を行ない、充填性、徐放効率を検討した上で、イヌへの植込みによる刺激閾値等電気生理学的特性について検討を行った。

2-B. 研究方法

4種類の電極リードを動物の慢性植込み実験に供し、長期間留置での機能性能を評価する。本研究の社内における全ての動物実験は、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。

2-B-1. CS-ICDリードに関する研究

本研究ではCS-ICDリードの構造の設計製作と評価を行った。CS-ICDリードは植込み時の操作性が重要な性能であり、18年度のCS-ICDリード製作と評価実験を行った結果から、血管内の通過性を向上するために、トルク伝達性の向上、先端の細径化と柔軟性の向上をおこなう必要があった。これを鑑みて昨年度に対して先端を含むリード全体構造の仕様変更を行い、従来にない構造のCS-ICDリードを設定製作し、植込み実験による評価を行った。

2-B-2. ICDリードに関する研究

昨年度のICDリードに対して、血管内の通過性を向上するために、除細動電極の接続部について導体接続部構造の変更と絶縁体の最小化を行って高集積化し、接続部段差の平滑化した設計製作し、植込み実験による評価を行った。

2-B-3. 心房リードに関する研究

昨年度の心房リードに対して、植込み直後の生体の炎症反応を抑えるためチップ電極に薬物徐放構造を追加し、電極表面修飾を行った。

2-B-4. 神経刺激電極リードに関する研究

昨年度の神経刺激電極リードに対して、先端部の構造の見直しを行って、生体の神経周辺組織への漏れ電流の軽減、先端のリード接続部の耐久性向上を行った。

上記改良を行った神経刺激電極リードを電気的特性評価用植込み装置（自社製作）に接続して、雄性ビーグル犬(10.0~12.4kg)に植込み、リードインピーダンスの経日的変化を観察した。リードインピーダンスは、電気的特性評価用植込み装置から4mA、0.5msecの定電流パルス印加し、そのパルスの trailing edge での最大電圧を計測することにより求めた。

2-B-5. 電極表面修飾(薬物徐放)に関する研究

心房リードの先端電極に対して直径300 μ mの薬物徐放構造のための内孔を設けて電極を製作する。電極に2-B-5-1項以降に示す薬物を充填して結晶化させる。

2-B-5-1. 電極薬物徐放結晶に関する研究

薬物徐放結晶製作の仕様について、表2-B-5-1-1に示した。生分解性材料(乳酸;Poly(DL-lactide))と薬剤を配合比(1:1)でアセトン溶解し、これをPIチューブ(直径50 μ m)により電極内孔に充填する。充填した電極を乾燥させて、生分解性材料と薬物を結晶化して電極内孔に薬物徐放結晶を得る。

同様に製作した電極薬物徐放結晶(n=3)をアセトンに再溶解し、液クロマトグラフィによる充填量の計測を行った。

表 2-B-5-1-1 薬物徐放結晶製作仕様表

生分解性材料 (200mg)*	薬剤 (200mg)*
Poly(DL-lactide)	Dexamethasone (脂溶性)

*・・・両材料を上記アセトン10mlに調整

2-B-5-2. 薬物徐放検討に関する研究

2-B-5-1項で製作した電極薬物徐放結晶n=3について、37 $^{\circ}$ C 50%エタノール生理食塩液に、1、3、6、12、24、48、72hr、1、2、4、6week 浸漬後の累積徐放量を調べるために液体クロマトグラフィによる計測を行った。

2-B-5-3. 薬物徐放電極イヌ植込みによる電気的特性評価に関する研究

2-B-5-1項で製作した薬物徐放電極を有した心臓リードを電気的特性評価用植込み装置(自社製作)に接続して、雄性ビーグル犬(10.0~12.4kg)に植込み、刺激閾値およびリードインピーダンスの経日的変化を観察した。

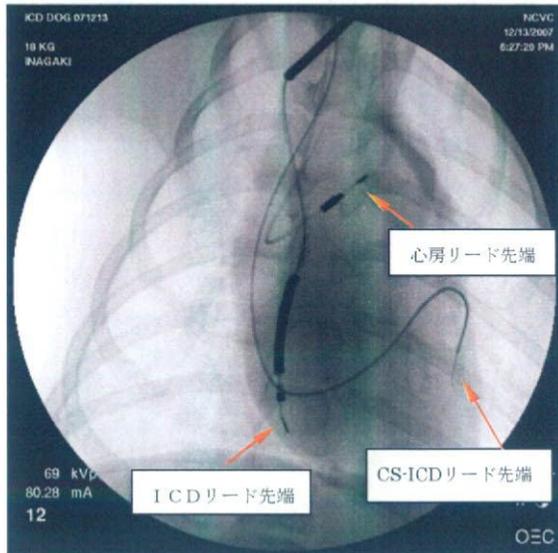
刺激閾値は、電気的特性評価用植込み装置から振幅が漸減する定電圧パルス列(パルス幅:0.5msec)を出力し、同時に植込まれた大動物送信器(TL11M3-D70-CCTP)からの心電図により、心臓を収縮に至らしめる最低の電圧値として求めた。リードインピーダンスは、電気的特性評価用植込み装置から4mA、0.5msecの定電流パルス印加して、そのパルスの trailing edge での最大電圧を計測することにより求めた。

なお、対照電極としては、生分解性材料(乳酸;Poly(DL-lactide))を200 μ g結晶化したものを使用した。さらに電気的特性評価を終了した個体については、病理組織学的検討を併せて実施した。

2-C. 研究結果

2007/12/13、2008/01/30、2008/02/06 国立循環器病センターにおいてオリンパス社と合同で生体への植込み実験を行った。X線写真

2-C-1 に 2007/12/13HBD 犬 (18.0kg) の心臓に心房リード、ICD リード及び CS-ICD リードそれぞれを植込んだ状態の X 線写真を示す。



X 線写真 2-C-1 電極リード植込み

写真に示す通り電極リードを目的の位置に配置することが出来、所期の性能を発揮することが出来た。実験結果の詳細についてはオリンパス社の報告書を参照のこと。

2-C-1-1. CS-ICD リードの仕様設定

表 2-C-1-1-1 の通り CS-ICD リードの仕様設定を行った。

表 2-C-1-1-1 CS-ICD リード仕様	
極性	2 極 先端電極/徐細動電極
コネクタ仕様	IS-1 コネクタ
シース材質	ポリウレタン
シース被覆	潤滑性コーティング
薬物徐放	なし
先端電極外径	0.6 mm (1.8Fr)
先端電極長	5.0 mm
除細動電極外径	0.9 mm (2.7Fr)
除細動電極長	30.0 mm
極間距離	2.0 mm
リードシース外径	2.0 mm (6.0Fr)
リード全長	1000 mm
抵抗値 先端電極-Pin	< 20.0 Ω
抵抗	< 20.0 Ω

除細動電極-Ring	
------------	--

2-C-1-2. CS-ICD リードの製作

写真 2-C-1-2-1 及び写真 2-C-1-2-2 に製作した CS-ICD リードを示す。

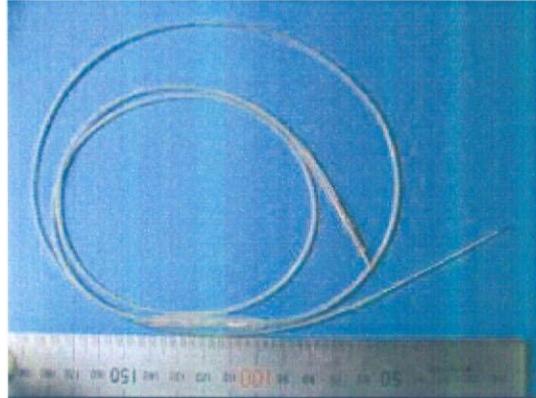


写真 2-C-1-2-1 CS-ICD リード

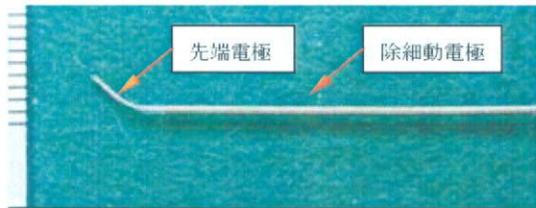


写真 2-C-1-2-2 CS-ICD リード先端部

2-C-2-1. ICD リードの仕様設定

表 2-C-2-1-1 の通り ICD リードの仕様設定を行った。

表 2-C-2-1-1 ICD リード仕様	
極性	4 極 Tip, Ring, RV, SVC
IS-4 コネクタ	ISO/TC 150/SC6 適合 双極ペーシング/センシング/RV 除細動/SVC 除細動
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	2.4 mm (7.2Fr)
コイル電極外径	2.7 mm (8.1Fr)
Tip-Ring 間距離	8.0 mm
Ring 電極長	2.0 mm
全長	1000 mm
Tip 抵抗値	< 10 Ω

Ring 抵抗値	<100Ω
RV 抵抗値	<10Ω
SVC 抵抗値	<10Ω

2-C-2-2. ICD リードの製作

写真 2-C-2-2-1 及び写真 2-C-2-2-2、写真 2-C-2-2-3 に製作した ICD リードを示す。

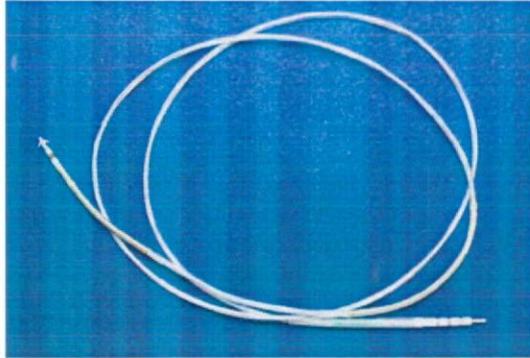


写真 2-C-2-2-1 ICD リード

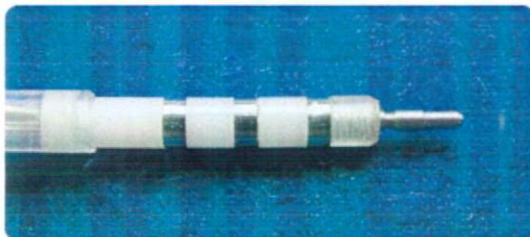


写真 2-C-2-2-2 ICD リード IS-4 コネクタ部



写真 2-C-2-2-3 ICD リード先端部

2-C-3. 心房ペーシングリードに関する研究結果

写真 2-C-3-1 及び写真 2-C-3-2 に製作した心房ペーシングリードを示す。本年度新たにチップ電極に薬物除放機構を搭載した。薬物徐放機構については詳細を別項 2-C-5 及び 2-C-5-1、2-C-5-2、2-C-5-3 に記載する。

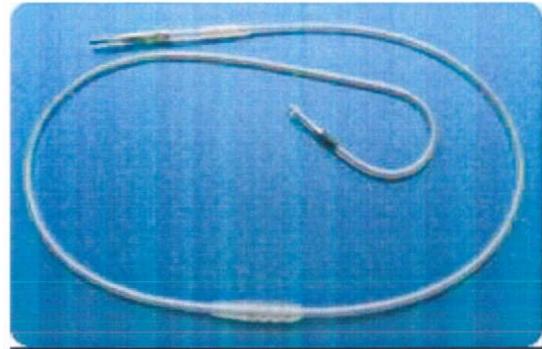


写真 2-C-3-1 心房リード

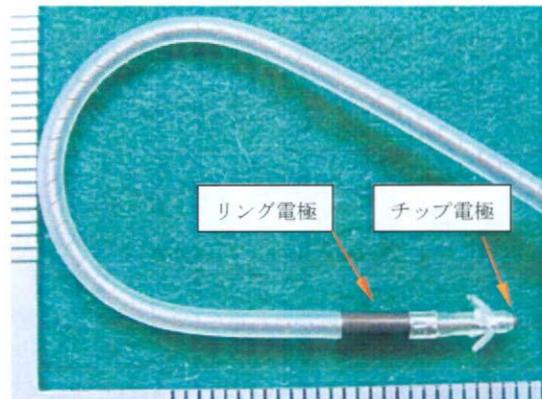


写真 2-C-3-2 心房リード先端部

2-C-4. 神経刺激電極に関する研究結果

中枢側電極と末梢側電極それぞれにリードシースを設けた。これにより神経への装着を安定させた。また、電極固定部の応力を分散して耐久性を向上した。写真 2-C-4-1 及び写真 2-C-4-2 に製作した神経電極リードを示す。

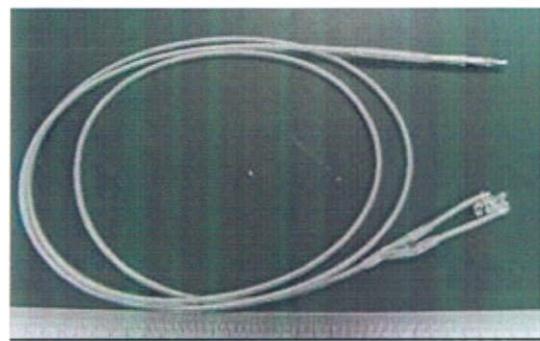


写真 2-C-4-1 神経電極リード

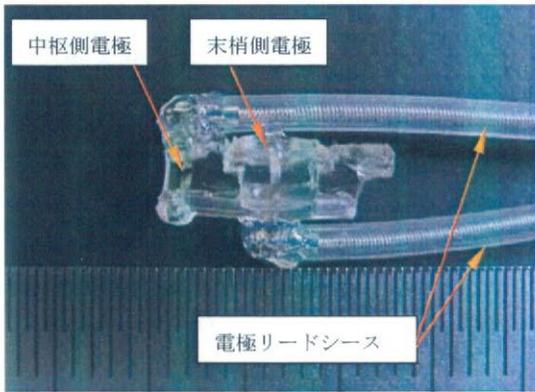


写真 2-C-4-2 神経電極リード先端部

図 2-C-4-1 にリードインピーダンスの経日の変化を示す。

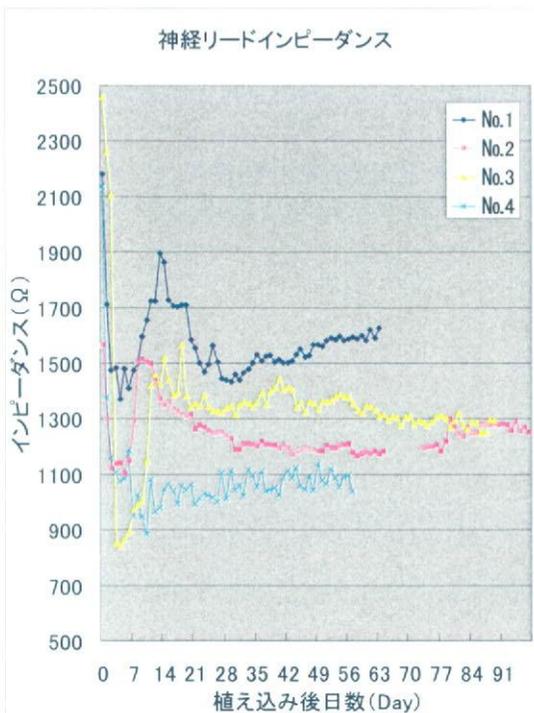


図 2-C-4-1 神経リードインピーダンス

図に示す通り個体による測定期間の違いがあるが、電気的特性評価用植込み装置を用い、合計4個体、最大3ヶ月間のインピーダンス特性変化を記録した。個体No.1は評価用装置データ容量のため2ヶ月間にて測定を終了した。個体No.2のデータについては、65日目か

ら72日目にかけて評価用装置データ容量と通信の都合から記録していない。4例すべてにおいて植込み後2週～3週間はインピーダンスの変動が見られ、その後安定する測定結果を得た。

2-C-4-1. 神経刺激電極の装着性に関する研究結果

写真2-C-4-1-1に2007/12/07国立循環器病センターでの動物実験における右頸部迷走神経への電極装着部の写真を示す。神経への良好な装着性と、神経刺激による心拍数の減少によって神経電極リードの機能を確認した。



写真 2-C-4-1-1 神経電極リード装着部

2-C-5. 電極表面修飾(薬物徐放)に関する研究結果

写真2-C-5-1に製作した電極の縦断面を示す。写真の矢印部分の内孔に薬物を充填し薬物徐放結晶を構成した。電極先端部の表面はPt-Irを原料として焼結したマイクロポーラス構造である。縦断面写真の通り内孔は入り口側直径を約300 μ mとして奥側を約500 μ mに広げて逆テーパーとしており、内包する薬物結晶を保持する。

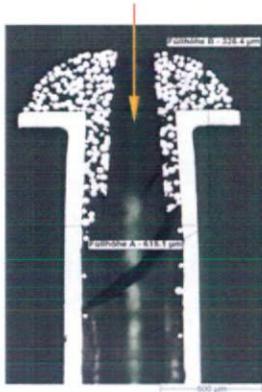


写真 2-C-5-1 製作電極縦断面

写真 2-C-5-2 に製作電極を電極先端方向から撮影した写真を示す。

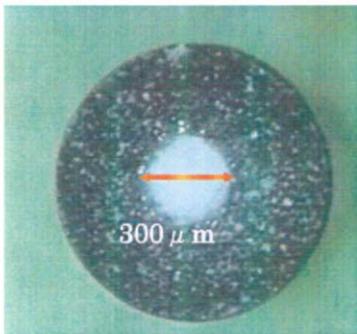


写真 2-C-5-2 製作電極

2-C-5-1. 電極薬物徐放結晶に関する研究結果

液クロマトグラフィによる充填量の計測結果を表 2-C-5-1-1 に示す。

表 2-C-5-1-1 薬物充填量液体クロマトグラフィ計測結果 (μg , $N=3$)

18.94 ± 2.463 (mean \pm SD)

電極表面より、直径 $300\ \mu\text{m}$ の孔を介し、内腔に薬物徐放結晶を製作することが可能となった。さらに、薬物充填量については、実際の重量計測との間に大きな乖離がないことを確認した。

2-C-5-2. 薬物徐放検討に関する研究結果

以下に製作した電極薬物徐放結晶についての徐放曲線を図 2-C-5-2-1 に示す。

溶媒浸漬後 2 週間までに充填量の約 50% が

徐放される結果となった。

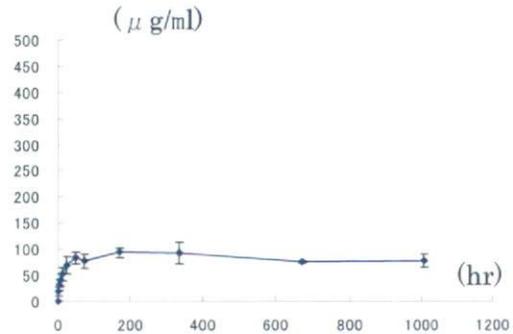


図 2-C-5-2-1 累積徐放量計測結果

2-C-5-3. 薬物徐放電極雄性ビーグル犬植込みによる電気的特性評価に関する研究結果

刺激閾値の計測途中結果を図 2-C-5-3-1 に、病理組織学的検討の代表例について、図 2-C-5-3-2、図 2-C-5-3-3、表 2-C-5-3-1 にそれぞれ示す。各 $n=2$ の検討結果ではあるが、薬物徐放電極植込み群は、植込み初期における刺激閾値の上昇を抑制した。

病理組織学的検討については、代表例を示した。両電極周囲には線維性被膜が形成され、被膜内および被膜外側に褐色色素沈着あるいは褐色色素を含む組織球が認められた。また、線維性被膜厚は、両電極とも $55\ \mu\text{m}$ であった。

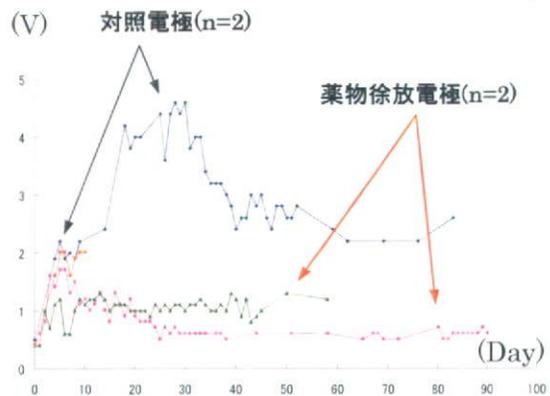


図 2-C-5-3-1 薬物徐放電極刺激閾値計測結果

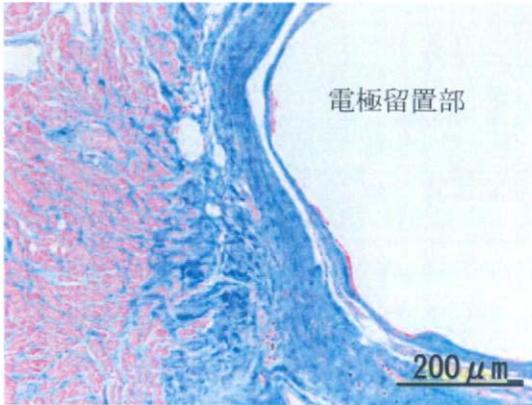


図 2-C-5-3-2 対照電極病理組織像

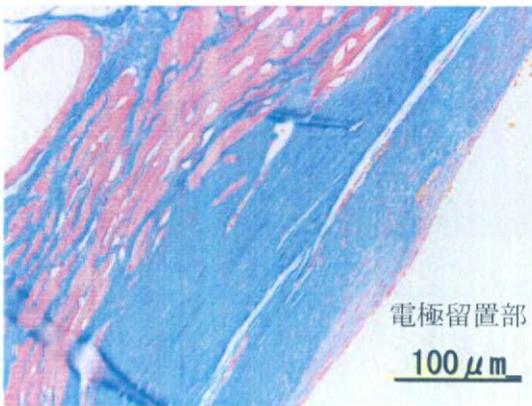


図 2-C-5-3-3 薬物徐放電極病理組織像

表 2-C-5-3-1 電極留置部線維性被膜厚*	
対照電極	55 μm
薬物徐放電極	55 μm

* ・ ・ 留置部 4ヶ所の平均値

2-D. 考察

2-D-1. CS-ICD リードに関する考察

2007/12/13、2008/01/30、2008/02/06 の合同実験において、ヒトよりも小さいイヌ心臓において実際に目的の部位に電極を配置することが出来た。これによりヒト心臓でも目的の位置に配置することができるといえる。

2-D-2. ICD リードに関する考察

除細動電極接続部周辺の構造見直しにより、

最大外径を抑えることが出来、血管通過性が前年と比較して飛躍的に向上した。これによって所期の目的を達成した。

2-D-3. 心房ペーシングリードに関する考察

心房ペーシングリードについて、薬物徐放電極構造の製作を行ってその機能を確認した。これによって所期の目的を達成することが出来た。

2-D-4. 神経刺激電極に関する考察

18 年度に設定したカフ型電極は、17 年度まで使用したヘリカル型電極のふたつの電極を持つそれぞれの電極保持部をひとつに集約して、神経への装着を容易にしている。参考までに17年度まで使用したヘリカル型電極試作品の写真を示す。



写真 2-D-4-1 ヘリカル型 17 年度電極試作品

ヘリカル型電極は装着する神経の太さに追従してその電極保持部の内径がしなやかに変化するが、カフ型電極はその構造から装着部の電極保持部の太さがほとんど変化しない。このため、神経が電極保持部に対して太い場合は神経細胞に機械的な負荷を与えることが考えられる。また、神経が電極保持部に対して細かい場合は神経に対する十分な接触が得られず、刺激効率が下がることが考えられる。これら神経に巻きつける型の神経刺激電極については、これらの装着性が良いことや神経

へのダメージが少ないこと、またそのために神経刺激効率が損なわれていないことが開発のための重要な課題である。そして本年度に製作した神経刺激電極は、神経電極装着部の円周方向に間隙を設けており神経外径に対して追従することで、課題をクリアしており所期の成果を達成している。

インピーダンスの経日測定結果においては植込み後 2 週～3 週間にはインピーダンスの変動が見られその後安定する結果となった。この原因としては神経細胞と電極の界面性状の変化が考えられ、この間の神経刺激については効率が変化するためと考えられる。

2-D-5. 電極薬物徐放結晶に関する考察

平成 19 年度は、電極への薬物徐放結晶作製を行ない、充填性、徐放効率を検討した上で、実験動物への植込みによる刺激閾値等電気生理学的特性について検討を行った。

所定量の薬物徐放結晶の作製手順を確立し、電極に内包する技術を確立した。さらに同電極薬物徐放結晶を再溶解することが可能な溶媒を選択し、溶媒中での薬物徐放を確認することにより、2 週間の浸漬では、溶媒浸漬後 2 週間までに充填量の約 50%が徐放されることを確認した。図 2-C-5-3 より、再溶解しやすい溶媒下で 50 時間までに充填量の 50%近く放出されるが、図 2-C-5-3-1 の刺激閾値上昇を抑制していることから、早期に一度大量に徐放されることは、閾値上昇の抑制機能性を得る上で有用であると判断された。その後の薬物徐放は、長期の安定した低閾値を得ることに寄与しているものと思われる。

今回、薬物徐放電極と対照電極の病理組織学的比較検討を行ったが、炎症の程度及び線維性被膜共に差を見出すことは出来なかった。実用化に当たっては、本検討のさらなる例数追加を行なって差別化を行う必要があると考えられる。

2-E. 結論

4 種類の電極リード（CS-ICD リード、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）を動物の慢性植込み実験に供し、長期間留置での機能性能を評価して所期の成果を達成した。

また、長期的な薬物徐放を目的にした脂溶性デキサメタゾンと生分解性材料を選択し、電極への薬物徐放結晶作製、累積徐放量計測、イヌ植込みによる電気的特性評価を行ない、有効性、実用性について実証することができた。

今後は、さらなる例数追加や製造を考慮した測定系が必要となると判断されるが、本プロジェクト電極表面修飾機能設定における目標について達成することができた。

2-F. 健康危険情報

なし

2-G. 研究発表

なし

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

1. 発明等の名称：医療用具（CS 電極リード）
特許出願人：テルモ株式会社
平成 20 年 3 月末に出願予定

植込み型突然死防止装置の開発

ICD 通信システムの開発

分担研究者 岡林 一郎 (パナソニック四国エレクトロニクス株式会社)

ヘルスケア開発センター グループマネージャー)

研究要旨：

従来、植込み型突然死防止装置(ICD)を体内に植込んだ患者は、体内植込み機器と外部プログラマ間で、心電図等の生体情報や制御プログラム等の制御情報をやり取りする間に、15 分以上も身動きが取れないなど、身体的負担が非常に大きなものであった。

上記通信方式は磁気結合方式 (使用周波数帯:150kHz、データ伝送速度:数 kbps)、無線通信方式に変更することで、データ伝送速度を向上させる事が検討され、諸外国においては既に植込み医療機器に対する技術基準が整備されている。国内においても『体内植込型医療用データ伝送用特定小電力無線局に使用するための無線設備 (体内植込型医療用データ伝送用特定小電力機器) の特性試験方法』が平成 18 年度に制定された。制定後もいくつかのシステムの見直しが行なわれ、生体信号情報を体外の受信設備に定期的に送信し、電気通信回線を通じて病院の医師等に伝送する体内植込型医療用遠隔監視システム(MITS : Medical Implant Telemetry System)の利用できる環境作りが進んでいる。

本報告書では、昨年度までの検討結果を元に、アンテナの小型化および無線モジュールに関する検討を報告する。更に緊急時通報システムの検証モデルを実際に生体(成犬)植え込み、行った通信実験結果についても報告する。

A 研究目的

研究要旨でも述べたように、体内植込み機器と外部装置の通信方式は、磁気結合方式から無線通信方式が求められており、諸外国においては、技術的条件が整備されている。国内においても、総務省で、『体内植込型医療用データ伝送システムの技術的条件』が審議され、諸外国と同様な条件に決定した。

無線通信システムにおいて、非常に重要なポイントとなるアンテナについても、昨年度まで研究を元に実際の ICD のサイズを元に更なるアンテナ性能向上について検討する。特に、体内植込み機器においては装置の小型化は必須条件である。アンテナ性能が向上することにより送信電力を抑えることができ、さ

らに通信品質が向上し、データの誤り率を小さくすることが出来る。

さらに本年度も、植込み機器用に開発された RF-Chip を用いた無線モジュールの小型化を行い、さらに緊急時通報システムの検証モデルの実証実験を行う。

B 研究方法

B-1 アンテナに関する研究

植込み機器用のアンテナは人体による大幅な利得劣化が予想される。また、人体に植込む負荷を軽減するには装置の小型化が重要となるため、アンテナを小型化した場合の放射特性の変化について把握する。更に、上記の