

厚生労働科学研究費補助金
身体機能解析・補助・代替機器開発研究事業

平成 15 年度～19 年度
総合研究報告書

植込み型突然死防止装置の開発に
関する研究
(H15-フィジ-001)

主任研究者：杉町 勝

(国立循環器病センター研究所)

平成 20 (2008) 年 3 月

目 次

1. 総合研究報告書	
植込み型突然死防止装置の開発 国立循環器病センター研究所 杉町 勝	1
神経刺激による不整脈の予防的治療法の開発 国立循環器病センター研究所 宍戸 稔聡	32
心機能モニター（電氣的インピーダンス法による心拍出量モニター）の開発 国立循環器病センター研究所 上村 和紀	42
致死性不整脈例への ICD 植込みの適応に関する研究 国立循環器病センター 鎌倉 史郎	46
神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法の開発 九州大学大学院 砂川 賢二	52
心臓シュミレータの開発、シミュレーションによる電極・通電法の設計に関する研究 東京大学大学院 久田 俊明	59
低エネルギー除細動に関する基礎研究 名古屋大学 児玉逸雄	96
致死性不整脈早期検出アルゴリズムの開発 東北大学 吉澤 誠	106
呼吸統制による心不全の非薬物療法の開発 富山大学 井上 博	115
植込み機器制御の為の超小型省電力電子回路の開発 オリンパス株式会社 研究開発統括室 高山 修一	121
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 3.自律神経刺激による新しい治療法の開発分担 テルモ株式会社 研究開発センター 三澤 裕	139
ICD 通信システムの開発 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 岡林 一郎	157
システム LSI の開発 株式会社日立超 LSI システムズ 技術戦略室 保谷 和男	168
2. 刊行物一覧	173

植込み型突然死防止装置の開発

主任研究者 杉町 勝（国立循環器病センター研究所 循環動態機能部 部長）

研究要旨：

本研究では、従来の植込み型除細動器（ICD）の限界を克服する新しい植込み型突然死防止装置を国内で開発、製品化する。従来の ICD には、①致死性不整脈の予防機能がない、②心室細動発生時の失神を逃れることができず、自動車の運転ができない、③イベントや心機能などの患者の病態を遠隔モニタする機能がない、といった限界があった。外国企業がすでに市場を席巻している治療機器の分野に参入していくために、本プロジェクトでは、従来の ICD の限界を克服する「植込み型突然死防止装置」の開発した。ICD の製作に必要とされる基板技術を国内に確立するとともに、新規独自機能として、①頸部迷走神経刺激による致死性不整脈予防機能、②心内心電図と心室容積波形による不整脈診高速断機能および冠静脈電極による低エネルギー除細動機能、③心電図（不整脈）およびコンダクタンス法を利用した心機能・肺水腫に関する遠隔モニタ機能を開発した。従来の CRT-D 機能とともにこれらの機能を備えた試作機を試作し、動物への植え込み実験により機能評価を行った。国内に ICD 開発の基盤を確立するとともに、最新の ICD に対して十分な競争力を持つ植込み型治療機器を開発・試作し、国産植込み型治療機器の実現に一步を踏み出した。

稲垣 正司
国立循環器病センター研究所 室長
川田 徹
国立循環器病センター研究所 室長
穴戸 稔聡
国立循環器病センター研究所 室長
上村 和紀
国立循環器病センター研究所 室員
鎌倉 史郎
国立循環器病センター内科心臓部門 部長
砂川 賢二
九州大学大学院循環器内科学 教授
久田 俊明
東京大学大学院新領域創成科学研究科 教授
児玉 逸雄
名古屋大学環境医学研究所 教授
吉澤 誠
東北大学情報シナジーセンター 教授
井上 博
富山大学医学部第二内科 教授

三澤 裕
テルモ株式会社研究開発センター次席研究員
高山 修一
オリンパス株式会社研究開発センター 室長
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
保谷 和男
株式会社日立超 L S I システムズ
経営戦略センタ 室員

A. 研究目的

心臓性突然死による死者は、米国で年間40万人、本邦においても年間7万人と推測され、その克服は先進各国において国家的な急務とされている。心臓性突然死の80～90%は心室細動などの致死性不整脈が原因であることから、致死性不整脈に対して精力的研究が行われてきた。最近の大規模臨床試験によって植込み型除細動器（ICD）がこれらの致死性不整脈に対して高い有効性を持つことが明らかとなり、特に心筋梗塞後心不全患者の突然死に対しては一次予防効果を持つことも報告されている。しかしながら、ICD治療を行った場合にも心不全患者の5年生存率は70%に満たない。従って、心臓突然死医療の現状を打破するために、従来のICDを超える新たな治療機器の開発が求められている。

本研究では、心臓突然死を防止する新しい植込み型治療機器を国内で開発、製品化することを目的として、以下の目標を達成する。

A-1. 国産植込み型治療機器の開発基盤の確立

ICD製造に関連した既存技術について先行している欧米企業に追いつき、国内で植込み型治療機器を開発、製品化できる開発基盤を国内企業と共同で整える。さらに、新規付加機能を組み込み、植込み型突然死防止装置の試作機を作成する。

昨年度までに、CRT-Dとしての基本機能を加え、差別化技術として、低電圧除細動機能（冠静脈除細動）と迷走神経刺激機能を付加した植込み可能な装置を開発し、機能の確認を行った。また、プログラマの開発を行い、機能の確認を行った。本年度は、既存のCRT-D機能に加え、①心内心電図と心室容積波形による不整脈診断高速断機能および

冠静脈電極による低エネルギー除細動機能、②頸部迷走神経刺激による致死性不整脈予防機能、③心電図（不整脈）およびコンダクタンス法を利用した心機能・肺水腫に関する遠隔モニタ機能を搭載した試作機を完成させ、機能評価を行った。

A-2. 新しい機能の開発

外国企業がすでに市場を席卷している治療機器の分野に国内企業が参入していくために、既存の治療機器にはない独創的な発想に基づく新しい機能を開発する。従来のICDには、①心室細動発生時の失神を逃れることができず、自動車の運転ができない、②イベントや心機能などの患者の病態を遠隔モニタする機能がない、③致死性不整脈の予防ができない、といった限界があった。本研究では、これらの限界を克服する機能を開発する。

①ICD機能の高性能化：従来のICDでは高エネルギーショックによって致死性不整脈を停止させるまでに10秒以上の診断および充電時間を要する。不整脈の診断時間を短縮し、低エネルギー通電によって致死性不整脈を停止することが可能となれば、患者が失神を起こす前に治療を終えることが可能となり、心筋傷害も低減される。このために、不整脈検出アルゴリズムの高速化を行うとともに、コンピュータシミュレーションを用いて最適な電極の配置と通電法を設計し、除細動エネルギーの低減をはかる。さらに、これまでの直流除細動とは異なる機序による超低エネルギー通電除細動について基礎研究を行う。

②病態モニター機能の開発：現在、多くのICDメーカーが遠隔モニタ機能の研究を行っているが、多くは不整脈イベントに限ったものである。一方、ICD植込み患者の多くは心機能が低下した心筋梗塞後の患者

である。これらの患者に対して、不整脈イベントだけでなく心機能についても遠隔モニタを行うことができれば、きめの細かい患者管理が可能になる。心不全や不整脈の病態を連続的に遠隔モニタする機能を開発する。

③神経刺激および心室ペーシングによるの致死性不整脈の予防的治療法の開発：重篤な心疾患における病態の進行や致死性不整脈発生に循環器系の神経性調節の破綻が深く関わっていることが知られている。これまでのICDにはなかった不整脈の予防機能を開発するために、神経刺激や心室ペーシングを用いて心不全の進展を抑制し、より疾患の原因近くで致死性不整脈の発生を防止する新しい治療法を開発する。

B. 研究方法

B-1. 国産植込み型治療機器の開発基盤の確立

既存のICDの機能・構造・知財について調査を行い、電極・電池・制御回路・生体適合材料等の基礎技術を確立した。

独自機能に関する基礎研究成果をもとに、試作機の仕様を決定した。この仕様のレビューを行い、試作実験機の開発を行った。試作実験機の試験は、初めに心電信号やコンダクタンス信号を模擬する信号発生装置を開発し、実験シミュレーション系環境による試験を行った。この試験にて有効性が確認された後、動物への植え込みを行い性能評価を行った（右図）。



B-2. 新しい機能の開発

B-2-1. ICD 機能の高性能化

不整脈検出高速化のためのアルゴリズム開発に関しては、まず始めに、従来のICDでは利用されていない心室容積信号に基づく方法として、システム同定の手法を使った定常ゲイン同定法を提案した。また、学習機能のある自己組織化マップ(SOM)を使う方法を試みるとともに、アルゴリズムのマイコンへの実装化を行った。さらに、上室性不整脈と心室性不整脈の鑑別精度を高めるために、左右両心電極を想定した2次元統計量に基づく方法を開発した。そして最後に、計測時の電力消費が大きい心室容積信号を用いずに、電力消費の少ない小型の加速度センサを用いることによって心臓の動きを計測し、これに基づいて致死性不整脈の鑑別を行う方法を提案した。

コンピュータ・シミュレーションによる最適な電極配置・通電法の設計に関しては、計算機上に致死性不整脈をシミュレートすることのできる仮想心臓モデルを開発してきた。このシミュレータでは、心臓と接する胸郭領域の有限要素法によるモデル化もなされている。また効率的に細胞電気生理モデル(Luo-Rudyモデル)を計算するための高速化並列計算手法や、bi-domainモデルから生じる大規模な連立一次方程式を高速で解くマルチグリッドソルバ、選択型時間積分などの諸手法が組み込まれている。先ず人間の心臓・トルソ有限要素モデルを作成し、従来ICDで用いられている基本的な電極配置をベースに網羅的な静電場解析を行った。また新たな評価法として膜電位変化速度解析を行い、最適電極配置に関する知見を得た。また心臓を包囲するような新しい電極様式の可能性についても検討を加えた。次に、このように絞り込まれた電極配置、電極様式に対して、心臓に

致死性不整脈を起こしてICDを作動させた場合の計算（動電場解析）を行い、従来実験的に知られている除細動閾値との比較を行った。一方、動物実験との比較を行うため、イヌの除細動モデルを作成し、特に人間モデルで低い除細動閾値を示した電極様式について、同様の最適化を行なった。心表面に適切に電極を配置することによって、二相性通電によって1[J]以下の除細動閾値が実現できる可能性が示された。

心室細動や心室頻拍に対する有効な制御方法（新しい機序による超低エネルギー除細動法）を開発するために、心筋局所的冷却による心室スパイラル・リエントリの制御の可能性について動物実験で検討するとともに、オーバードライブペーシング法（リエントリ性不整脈の興奮周期よりも短い周期でのペーシング）によるスパイラル・リエントリの制御についてコンピュータ・シミュレーションによる理論的検討を行った。動物実験では、ウサギ摘出灌流心臓の心外膜下心室筋二次元標本（厚さ1mm）から、高速度デジタルビデオカメラによる心筋活動電位高分解能光学マッピングシステムを用いて、心筋膜電位蛍光シグナル画像を撮影し（1,000フレーム/秒）、直交电場刺激誘発心室スパイラル・リエントリーの興奮波伝播ダイナミクスと活動電位波形変化を観察した。画像データの解析には、興奮波面の等時線マップ解析に加えて、位相マップ解析および位相特異点（スパイラル・リエントリーの旋回中心に相当する）の時空間における軌跡の解析を用いた。コンピュータ・シミュレーションによる検討では、オーバードライブ・ペーシングによるスパイラル・リエントリの停止に効果に及ぼす様々な要因について検討した。FitzHugh-Nagumo(FHN)神経モデルを用いて個々の心筋の電氣的ダイナミクスを記述し

た。このFHNモデルを二次元および三次元の格子状に整列し、隣接する細胞間に電氣的カップリングを設定した。クロスフィールド刺激法によってspiral waveを誘発し、媒質中の1点または複数点からオーバードライブ・ペーシングを行った。心筋の結合強度や異方性を変化させるとともに、異なった方法により複数点からのペーシング方法を行った。

B-2-2. 病態モニター機能の開発

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。上記の問題を解決する為に、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。また、ユビキタスネットワーク社会において、ICDを使用している患者の情報をリアルタイムでき、緊急時の迅速な対応の可能性実現の為に、無線機能の搭載が必須である。このように制定後もいくつかのシステム見直しが行なわれ、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。本研究では、上記技術的条件に適合する無線方式についてLSI化を念頭に置き検討した。さらに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、検討を行った。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。最後に、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開発を行い、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った。

心機能を連続的にモニタするために、左肺のインピーダンス計測により心拍出量を推定する手法を開発を様々にくみ合わせ、得られる生体内の電氣的インピーダンス信号から心拍出量をモニターする場合、どの電極間のインピーダンス信号が最も高い精度で心拍出量をモニターしうるかを予備研究にて検討した。急性実験により、インピーダンス信号と肺動脈主幹部に配置した超音波血流計から記録される心拍出量を比較した。次に、イヌにおいて急性心不全および慢性心不全を作成し、左肺インピーダンス信号を用い心拍出量が推定可能であるか？その推定精度はどの程度か？について検討した。

B-2-3. 神経刺激および心室ペーシングによる致死性不整脈の予防的治療法の開発

これまでに、重症心不全ラットに対して、慢性期に迷走神経を刺激することにより、その生存率が劇的に向上することを明らかにした。大動物においても迷走神経刺激が有効であるかを検討するため、イヌを用いた心筋梗塞後心不全モデルにおいて迷走神経を長期にわたり刺激し、その効果を検討した。プラチナコイルを用いた左冠動脈塞栓術による心筋梗塞後の心不全モデルを作成し、超音波断層法およびドプラ法による心機能評価を心筋梗塞1ヶ月後から6ヶ月後まで月に一度の間隔で評価した。観血的検査法（冠動脈造影、左室造影、左室拡張末期圧測定）による経過観察は、心筋梗塞1ヶ月後と6ヶ月後に施行した。また、心

不全の重症度に関連する指標として血中BNPと、交感神経活動の指標として血中ノルエピネフリンと血中エピネフリン測定のための採血を心筋梗塞後6ヶ月に行った。

交感神経活動の異常亢進や迷走神経活動の低下は、心不全の増悪因子と考えられている。これまでに電氣的な迷走神経刺激が心筋梗塞後の心不全を改善させることが判明した。このような電氣的な上流治療のメカニズムを明らかにするために、迷走神経遠心路だけを電気刺激したときに、虚血部における心筋障害の程度が緩和されるかどうかを検討し、更に心臓ペーシングの有無の影響を調べた。また、L型Ca²⁺チャネルの阻害が迷走神経による心拍数調節に及ぼす影響を検討した。

これまでに、迷走神経刺激による不整脈抑制効果や心臓リモデリング抑制効果が明らかとなり、試作機には間歇的迷走神経刺激機能が搭載されている。しかしながら、このような突然の迷走神経刺激による効果の詳細な機序やこれらの刺激が心室の活動電位にどのように影響するかについては明らかでない。また、臨床応用に際しては、より簡便な迷走神経刺激方法の開発が望まれる。本研究では、迷走神経刺激の抗炎症作用が循環系に及ぼす影響やリモデリングに及ぼす影響、さらに、迷走神経のステップ刺激に対する活動電位持続時間の過渡的応答などの基礎的検討を行った。また、簡便な迷走神経刺激方法として経静脈的迷走神経刺激方法についても検討した。

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、心筋梗塞による心不全ラットの自律神経機能異常を是正することができるかどうかを検討した。本法の迷走神経刺激の特徴は、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。

(倫理面への配慮)

動物実験は、「動物の保護及び管理に関する法律」(昭和48年10月1日法律第105号)、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」(昭和55年3月27日総理府告示第6号)に基づき、各施設の倫理委員会で承認された方法で行った。

C. 研究結果

C-1. 国産植込み型治療機器の開発基盤の確立

既存製品について調査研究を行い、ICD本体及びプログラムの仕様の調査を行った。動物(犬)の心電図解析結果及び、基礎研究成果に基づき、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。

ICD試作機の機能を表1~4に示す。

表1 診断機能

診断名	機能
徐脈診断 (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 (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 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 (VT)	
細動診断(VF)	

表2 治療機能

治療名	機能
徐脈治療 (AAI、VVI、DDD)	<ul style="list-style-type: none"> ・ディファレンシャルAVD ・クロストーク対策 ・PMTターミネーション※1 ・PVCレスポンス ※2 ・オートモードスイッチ ・両室ペーシング
頻拍治療	<ul style="list-style-type: none"> ・ATP治療 ※3 ・カルディオバージョン

	・段階的治療
細動治療	<ul style="list-style-type: none"> ・単相性、2相性波形で0.1J~30Jまでの除細動ショック治療 ・CS除細動 ・段階的治療 ・カルディオバージョン
神経刺激	・迷走神経を間欠刺激(刺激期間+休止期間)、VF時は連続刺激。

※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)

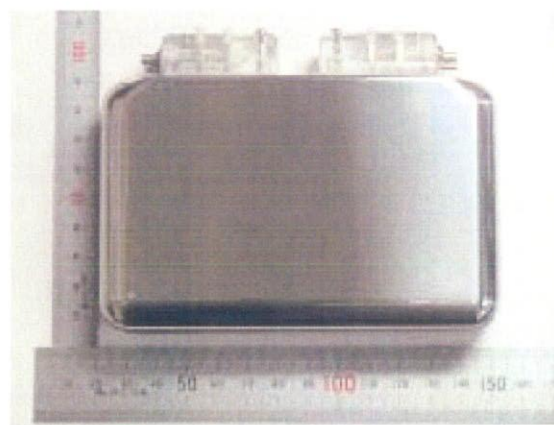


表3 その他機能

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。
マーカチャンネル	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

表4 外装およびリード

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) 容量:560 (cc)
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

上記の仕様を満たす試作機を段階的に作成し、ハイブリッド化を進めるた。最終的には、SU Sによるケースを外装とすることにより、約 350ccとすることができた。

仕様にある各機能については、イヌへの植え込み実験によって確認を行った。下図のように、CRT 機能を含め、既存の CRT-D 機能と迷走神経刺激などの独自機能が設計どおりに動作することを確認できた。

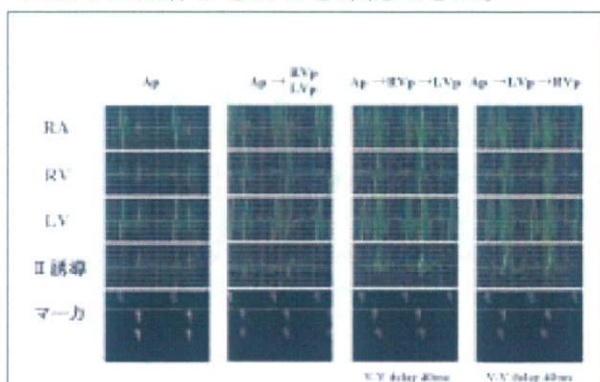


図 両心室ペーシング機能の確認。左から、心房ペース (Ap)、心房ペース-右室・左室同時ペース (Ap-RVp-LVp)、心房ペース-右室ペース-左室ペース (Ap-RVp-LVp)、心房ペース-左室ペース-右室ペース (Ap-LVp-RVp)。左室電位 (LV)。

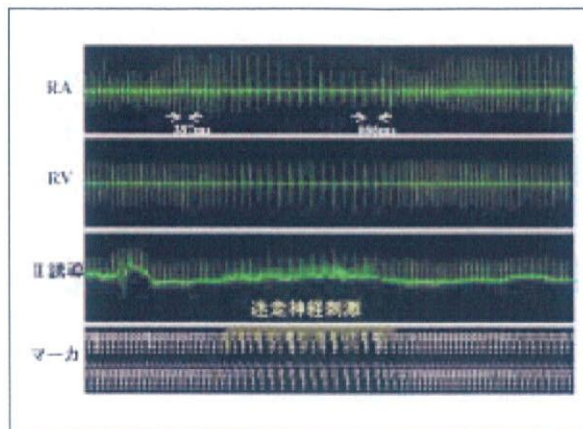


図 迷走神経刺激による心拍数の低下。迷走神経刺激により、心周期が 387ms から 666ms に延長した。

C-2. 新しい機能の開発

C-2-1. ICD 機能の高性能化

新しい不整脈診断アルゴリズムとして、まず、心電図信号を入力とし心室容積信号を出力とするシステムお定常ゲインを用いる方法を開発した。定常ゲイン同定法では心室細動 (VF) と心室頻拍 (VT) の判別精度に限界があったため、学習機能のある自己組織化マップ (SOM) 法を用いた VF と VT の判別法を開発した。この検出アルゴリズムはシングルチップ・マイコンへの実装化に成功している。次に、左右心室内心電図の 2 次元統計量の導入を行うことによって、洞調律 (SR) /心房頻拍 (AT) と VT/VF の鑑別における ROC 曲線の ROC 面積を 0.987 とすることができた。また、SR/AT/VT に対する VF の ROC 面積は 0.999 まで上昇した。さらに、小型加速度センサを用いれば統計量を用いなくてもより簡単に鑑別が可能であることを示した。

コンピュータ・シミュレーションによる最適な電極配置・通電法の設計に関しては、静電場解析並びに新たに考案した膜電位変化速度解析により網羅的な電極配置の評価を行い、あわせて心臓を包囲する様式の電極に関

する検討を行った。これを踏まえ性能の良い電極ならびに従来でない画期的な電極に関する動電場解析を行い、除細動閾値を定量的に評価した。更に、動物実験との比較を行うため、犬の除細動モデルを作成し、特に人間モデルにおいて従来法に比べて遥かに低い除細動閾値を示したシート状電極において、電極配置の最適化を行なった。手法としては膜電位変化速度解析に空間的ローパスフィルターを組み合わせる事により、膜電位変化速度の空間分布を考慮する事が可能となり、ヒストグラムを用いた評価法に比べより正確なスクリーニングが可能となった。動物実験の結果は数値解析結果と概ね一致し、シミュレータの有効性が確認できた。

心室筋 I_{Kr} チャネルを遮断したり、心室筋の一部あるいは心臓全体の適度な可逆的冷却を加えると、心室スパイラル興奮波が心臓の特定の領域に定在化することが妨げられ (unpinning)、スパイラル興奮波の旋回中心が解剖学的非興奮障壁と衝突してリエントリーが早期に停止した。一方、心臓に比較的強い DC shock (upper limit of vulnerability, ULV) あるいは defibrillation threshold, DFT 以上の強度の DC shock) を与えると、心室興奮波の phase resetting が生じてスパイラル・リエントリーが直ちに停止した。更に、心筋局所冷却と DC shock を組み合わせて実験では、phase resetting を生じない弱い DC shock を与えた場合においても、新たに形成された位相特異点 (PS) が大きく移動してスパイラル興奮波の旋回中心と相互作用を起こし、それを unpinning させることによって、リエントリーが停止することが多かった。以上の結果から、心筋冷却やイオンチャネル遮断などによって心室スパイラル・リエントリーの unpinning を促すことで、高電圧・高エネル

ギー DC shock を心臓に加えることなく、VF/VT を停止させることができる可能性が示唆された。

1点からのペーシングでは、平均伝導係数 (心筋結合強度) が同じであれば、3次元的レイヤー数が多いモデルの方が旋回波停止に要する時間が長かった。また、伝導係数が高いモデルのほうが、旋回波を有意に短い時間で停止した。また、伝導係数を不均一にした場合、4試行中3試行で不整脈は5秒以内に停止せず、1例のみ1.68秒で停止した。複数点からのオーバードライブ・ペーシングでは、旋回波の停止までの時間は短縮する場合と延長する場合があった。ペーシング電極を配置した1点の直下が発火可能である時にすべての点を刺激した場合、短時間で旋回波を停止することができた。

C-2-2. 病態モニター機能の開発

『体内植込み型医療用データ伝送システムの技術的条件』を満たし、将来のシステム LSI 化を見越した基本的な通信方式とプロトコルの提案を行った。さらに、秘匿性や誤り訂正方法について議論する必要があるが、ICD 本体の消費電流を考えると、機器仕様の負荷を上げない簡易な方法が妥当であると考えられた。アンテナに求められる所要性能を求め、具体的設計を行った。独自に作成した上半身ファントムにより、精度良く、なおかつ短時間にてアンテナの性能評価が出来るようになった。ループアンテナの一端を筐体グランドプレーンと接続することで生体植込み時のアンテナ利得が改善した。ICD やペースメーカー等の金属筐体を持つ生体植込み機器にとって、微小ループアンテナで高利得を実現するための有効な手段であると考えられた。実際の ICD に搭載したループアンテナのファントム植込み時での放射特性を検討した結果、目標アンテナ利得に対するマージンを確保できることを確認できた。

肺インピーダンス法による心拍出量の推

定に関しては、左室側面の冠静脈電極とカン電極の左肺インピーダンス信号を用いて心拍出量が推定可能であることが示された。急性および慢性に進行する心不全に伴う心拍出量の変化を精度よくモニタすることが可能であった。

C-2-3. 神経刺激および心室ペーシングによる致死性不整脈の予防的治療法の開発

心筋梗塞後心不全イスにおける迷走神経刺激の治療効果の検討では、連続 24 例に対して LAD 塞栓術を施行した。迷走神経非刺激群(Gr. I)の 16 例中 8 例が心筋梗塞作成後 48 時間以内の急性期に突然死した。一方、迷走神経刺激群 (Gr. II) の 8 例では、急性期間歇刺激中に死亡例は無かった。また、Gr. I 及び II のいずれも迷走神経刺激を行っていない術後 48 時間から 2 週後までの亜急性期では、Gr. I で 2 例突然死したが、Gr. II では死亡例はなかった。2 週以降の慢性期では、Gr. I で 1 例が心筋梗塞作成後 2 ヶ月目に突然死し、Gr. II では 1 例が心筋梗塞作成後 1 ヶ月での全身麻酔導入時に突然死した。6 ヶ月後のカテーテル検査では、左室拡張末期圧 (LVEDP) は、両群間で有意差はなかったが、僧帽弁逆流のない迷走神経刺激群で低い傾向にあった。収縮性の指標である左室圧一次微分の最大値 peak dP/dt は、両群間に有意差はないものの、刺激群で収縮能が比較的保たれる傾向にあった。

迷走神経刺激にともなう徐脈が心筋障害の緩和に与える影響についての検討では、迷走神経刺激による心筋虚血部におけるミオグロビンの放出抑制効果は、心臓ペーシングにより消失した。これから、迷走神経遠心路の電気刺激は、急性期には主に徐脈作用を介して虚血部心筋でのミオグロビン漏出を抑制すると考えられた。また、L 型 Ca^{2+} チャンネルの阻害は迷走神経刺激に対する徐脈作用を

抑制することが明らかになった。

頸部迷走神経刺激による心筋梗塞急性期の血行動態の改善に、腹部迷走神経を介した抗炎症作用が関与している可能性を明らかにした。心筋梗塞発症直後からの迷走神経刺激が心臓リモデリングを抑制し 4 週後の心機能を改善することを明らかにした。迷走神経刺激が直接的に心筋の活動電位持続時間に及ぼす影響は僅かであり、本プロジェクトで開発中の機器による間歇的迷走神経刺激による心室性不整脈に対する催不整脈作用はないと考えられた。電極リードを用いて経静脈的に迷走神経刺激を刺激することが可能であった。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反射感受性には日内変動があり、特に早朝覚醒時に亢進することがわかった。さらに呼吸同期迷走神経刺激が心筋梗塞ラットの中枢性二酸化炭素化学反射の亢進を抑制し、血中 BNP (B-Type ナトリウム利尿ペプチド) を低下させ、心不全により低下していた尿中ナトリウム排泄量を増加させることがわかった。

D. 考察

D-1. 国産植込み型治療機器の開発基盤の確立

植込み型除細動器は既に確立された治療機器として多くの製品が市販されている。しかしながら、従来機器には、①致死性不整脈の予防機能がない、②心室細動発生時の失神を逃れることができず、自動車の運転ができない、③イベントや心機能などの患者の病態を遠隔モニタする機能がないという限界があった。本プロジェクトの初年度には、これらの限界を克服するために、①自律神経刺激による不整脈予防機能、②新しい診断アルゴリズムによる不整脈の高速診断機能、除細動電極・除細動波形の最適化による低エネルギー除細動機能、新しい

原理による超低エネルギー除細動機能、③心不全および不整脈の遠隔モニタ機能を、を開発する機器に搭載することを計画した。その後の基礎的研究および基板技術の確立によりにより、搭載を予定した機能のうち「新しい原理による超低エネルギー除細動機能」以外の機能については全て最終試作機に搭載できる見込みを得ることができ、これに基づいて最終仕様を決定した。

最終年度までに、既存の CRT-D 機能に加え、①自律神経刺激による不整脈予防機能、②新しい診断アルゴリズムによる不整脈の高速診断機能、除細動電極・除細動波形の最適化による低エネルギー除細動機能、③心不全および不整脈の遠隔モニタ機能を搭載した試作機を完成させて、イヌへの植え込み実験により全ての機能について評価を行った。その結果、設計通りの機能が実現されていることを確認することができた。

また、これらのチップおよびマイコン、周辺部品等を 1 つの SIP パッケージに収納することで ICD 筐体の小型化・低電力化の見通しを得た。今後は、『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、さらなる装置の小型化(目標 40cc サイズ)と低消費電力の実現』に向けて研究開発を推進して行く。

心疾患は社会の高齢化に伴い今後さらに増加することが予想され、心疾患医療の高度化を可能にする医療機器の開発は国家的な急務である。一方、わが国の医療機器産業は、このような治療機器の分野で大きく立ち遅れており慢性的輸入超過の状態にあり、特にペースメーカーの分野において顕著である。外国企業がすでに市場を席巻している治療機器の分野に国内企業が参入していくためには、全く独創的な発想に基づく機器を開発する必要がある。本研究で開発される「植え込み型突然死防止装置」は「新しい原理による超低エネルギー除細動機能」を持たないとしても、こ

れまでの ICD の性能を大きく凌駕したものと考える。これまでの ICD にはない機能を多く備えており、巨大化する ICD 市場への今後の参入を期待できる。

D-2. 新しい機能の開発

D-2-1. ICD 機能の高性能化

不整脈の高速診断に関しては、加速度情報から得られる PEA と心拍間隔を組み合わせれば、SR・VT・VF の 3 種類を高い精度で鑑別できる可能性が明らかになった。今後は、複数の加速度情報の組み合わせなどにより精度の向上と個体差の軽減を図る必要がある。

最適な電極の配置と通電法の設計に関しては、イヌの除細動モデルを作成し、特に人間モデルにおいて従来法に比べて遥かに低い除細動閾値を示したシート状電極において、電極配置の最適化を行なった。膜電位変化速度解析にローパスフィルターを組み合わせる事により、膜電位変化速度の空間分布を考慮する事が可能となり、正確なスクリーニングが可能となった。動物実験の結果は数値解析結果と概ね一致し、シミュレータの有効性が確認できた。

新しい機序による超低エネルギー除細動法に関しては、適度な心筋冷却やイオンチャネル遮断などによって心室スパイラル・リエントリーの unpinning を促すことで、高電圧・高エネルギー DC shock を心臓に加えることなく VF/VT を停止させることができる可能性が示唆された。また、コンピュータ・シミュレーションによる検討によって、オーバードライブ・ペーシングによって均質な媒質であれば効率的に除細動できることが示されたが、心臓の不均一性が除細動効果を大きく減弱させることが予測された。しかしながら、複数点からのペーシングや薬剤により伝導係数を変化させることによって除細動を行うこ

とが可能である可能性があると考えられた。

D-2-2. 病態モニター機能の開発

日本国内においても平成 17 年に、『体内植込型医療用データ伝送システム』が認可され、体内に植込まれた医療機器からの生体信号等の情報を、体外に置かれた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や家族等に伝送する体内植込型医療用遠隔計測システムが実用段階に入った。本研究では、上記システムを実現するために必要な無線通信方式を提案すると共に、装置の小型化、低消費電力化に重要となる生体植込み機器用アンテナの研究に着手し、具体的な手法を提示し、実際に生体に植込んだ実験でも改善効果を確認することが出来た。緊急時通報システムも既存携帯電話網と電子メールを使うことで、既存の設備を使うことができ、安価かつ容易にシステム導入できることがわかった。

左肺由来のインピーダンス信号を用い、様々な病態において心拍出量が推定可能なことを示唆している。少なくとも相対的变化はモニターし、心機能低下を検出する可能性がある。今後、本方法により推定される心拍出量値あるいはその変化をどのように評価し、心機能低下を臨床例にて検出していくかを検討していく必要がある。

D-2-3. 神経刺激および心室ペーシングによる致死性不整脈の予防的治療法の開発

よりヒトに近い大型実験動物（イヌ）の心不全モデルにおいても、迷走神経刺激療法は、まだ症例数が少ないために有意差は無いものの、慢性期の心機能を維持する傾向とリモデリング抑制効果が期待される症例があるので、次世代 ICD に付加する新しい機能として期待される。

迷走神経刺激は心不全慢性期に開始しても強力な抗不整脈作用を持つことが明らかとなった。抗不整脈作用は致死的不整脈の防止だけでなく、血行動態を改善させ心機能を回復さ

せる可能性がある。アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の投与実験の結果から、迷走神経終末におけるアセチルコリン濃度の増加が治療メカニズムの一つであることが確認された。迷走神経刺激による上流治療のメカニズムを解明するために、心臓ペーシングが迷走神経刺激による虚血部心筋からのミオグロビン漏出の抑制に与える影響を調べた。その結果、急性心筋虚血に対する迷走神経刺激の心臓保護効果には徐脈が大きな役割を果たしていることが示唆された。迷走神経刺激に対するアセチルコリン放出は N 型または P/Q 型の Ca^{2+} チャネル阻害薬で抑制されたが、心筋虚血に対するアセチルコリン放出は L 型、N 型、P/Q 型のいずれの Ca^{2+} チャネル阻害でも抑制されなかった。このことは虚血部心筋におけるアセチルコリンの非開口分泌を示唆しており、虚血部心筋は迷走神経刺激が無くとも自己治癒機転の一つとしてアセチルコリン放出を起こしている可能性が示唆された。虚血部におけるアセチルコリン放出は虚血境界領域では低いと想定されることから、迷走神経刺激の治療メカニズムとしては、虚血境界領域への作用が重要であると考えられる。迷走神経終末からのアセチルコリン放出に直接関係しない L 型 Ca^{2+} チャネルの阻害によっても迷走神経刺激に対する心拍数応答は抑制されたことから、L 型 Ca^{2+} チャネル阻害薬が迷走神経刺激治療の効果を低減する可能性が示唆された。これらの研究結果は、心不全に対する電気的な上流治療のメカニズムの解明や、迷走神経刺激治療と薬物治療の併用療法の確立に役立つものと考えられる。

頸部迷走神経刺激による心筋梗塞急性期の血行動態の改善に、腹部迷走神経の活性化が関与していることが推測された。しかしながら、頸部迷走神経刺激による心筋梗塞急性期生存率の改善は、主として心臓迷走神経を介した直接効果によるものであり、腹部迷走神経を介した影響は少ないことが示唆された。心筋梗塞発生直後からの頸部迷走神経刺激が、

4 週間後の心機能を改善することが明らかになった。心筋梗塞慢性期における迷走神経刺激では生命予後は改善するが、心機能に対する有意な改善効果は認められなかった。このことから、心筋梗塞患者においては、より早期から迷走神経刺激治療によってより大きな効果を得られる可能性があると考えられた。交感神経の緊張がない場合には、突然に迷走神経を刺激しても活動電位持続時間に変化はなかった。交感神経が緊張している最中に突然に迷走神経を刺激した場合でも、活動電位持続時間は徐々に変化し、その程度は僅かであると考えられた。現在の試作機が行っている間歇的な迷走神経刺激は心室性不整脈に対する催不整脈作用はないと考えられた。経静脈的迷走神経刺激の最適刺激部位の検索に必要な時間は30分以内であり、臨床での植え込み手術に許容できる時間であった。

今後 ICD やペースメーカー治療といった心不全の非薬物療法がさらに広まると考えられるが、迷走神経刺激治療は新たな心不全治療法となりうる可能性がある。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。本法は呼吸トレーニングとの連携により心不全の個別治療法として自律神経活動の異常に直接介入し心不全の生命予後の改善が期待できる新しい非薬物療法となりうると思われた。

E. 結論

従来の CRT-D 機能に加え、①頸部迷走神経刺激による致死性不整脈予防機能、②心内心電図と心室容積波形による不整脈診高速断機能および冠静脈電極による低エネルギー除細動機能、③心電図（不整脈）およびコンダクタンス法を利用した心機能・肺水腫に関する遠隔モニタ機能を搭載した最終試作機を完成させ、機能評価を行った。動物（イヌ）において、各種機能が設計どおりに動作することを確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1.論文

各分担報告書参照

G-2.学会発表

各分担報告書参照

G-3.新聞報道

各分担報告書参照

H.知的所有権の取得状況

各分担報告書参

植込み型突然死防止装置の開発
植込み型突然死予防装置の全体設計

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 部長）

研究要旨：

植込み型除細動器（ICD）の高い有効性は最近の大規模臨床試験で明らかとなっている。しかしながら、従来の ICD には、①致死性不整脈の予防機能がない、②心室細動発生時の失神を逃れることができず、自動車の運転ができない、③イベントや心機能などの患者の病態を遠隔モニタする機能がない、といった限界があった。本プロジェクトでは、従来の ICD の限界を克服する「植込み型突然死防止装置」の開発を行っている。本研究では、これまでの研究成果および製造技術水準から、本プロジェクトにおける最終試作機の仕様を決定し、従来の CRT-D 機能に加え、①頸部迷走神経刺激による致死性不整脈予防機能、②心内心電図と心室容積波形による不整脈診高速断機能および冠静脈電極による低エネルギー除細動機能、③心電図（不整脈）およびコンダクタンス法を利用した心機能・肺水腫に関する遠隔モニタ機能を搭載した「植込み型突然死防止装置」を開発した。最終年度までに、従来の CRT-D 機能に加え、全ての独自機能を搭載した試作機を完成させ、機能評価を行った。動物への植え込み実験による機能評価で、全ての機能が設計に従って問題なく動作することを確認した。

A. 研究目的

心臓性突然死による死者は、米国で年間 40 万人、本邦においても年間 7 万人と推測され、その克服は先進各国において国家的な急務とされている。心臓性突然死の 80～90%は心室細動などの致死性不整脈が原因であることから、致死性不整脈に対して精力的研究が行われてきた。最近の大規模臨床試験によって植込み型除細動器（ICD）がこれらの致死性不整脈に対して高い有効性を持つことが明らかとなり、特に心筋梗塞後心不全患者の突然死に対しては一次予防効果を持つことも報告されている。しかしながら、ICD 治療を行った場合にも心不全患者の 5 年生存率は 70%に満たない。従って、心臓突然死医療の現状を打破するために、従来の ICD を超える新たな治療

機器の開発が求められている。

本プロジェクトでは、これまでに、従来の ICD を凌駕する突然死防止効果がある植込み型機器を開発するため、従来の ICD の限界を克服する新しい付加機能についての基礎的研究、ICD 製作技術の確立および従来型 ICD の試作を行った。本研究では、基礎研究成果に基づいて最終試作機に搭載する機能を選定し使用を決定した。さらに、仕様に基づいて試作した試作機を動物へ植え込み、その機能を評価・確認した。

B. 研究方法

B-1. 最終試作機の仕様の決定

従来の ICD には、①致死性不整脈の予防機能がない、②心室細動発生時の失神を逃れ

ることができず、自動車の運転ができない、③イベントや心機能などの患者の病態を遠隔モニタする機能がなく、といった機器の限界があった。

これらの限界を超えるため、①自律神経刺激により心不全の進展および不整脈の発生を抑制する方法、②除細動電極配置および通電波形の最適化により除細動エネルギーを低減する方法、心室容積波形を利用することによって不整脈の診断時間を短縮する方法、新しい機序に基づく超低エネルギー除細動法、③電極リードを利用した心拍出量計測法、胸部インピーダンスによる肺うっ血の評価法、について基礎研究を行っている。また、ICDの製作に必要な基礎技術を確立してきた。

現在の国内企業の技術水準および基礎研究成果を考慮して、試作機に搭載する機能について検討し、試作機の最終仕様を決定した。

B-2. 最終試作機の機能評価

仕様に基づいて試作した試作機をイヌに慢性的に植え込み、機能評価を行った。既存機器の有する機能として、DDDペースメーカー機能、除細動機能、心臓再同期療法機能について評価・確認を行った。独自機能として、迷走神経刺激による心拍数抑制機能、冠静脈内電極除細動による除細動エネルギー低減効果、新しい診断アルゴリズムによる不整脈の高速診断機能、心不全および不整脈の遠隔モニタ機能について評価・確認を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験は、「動物の保護及び管理に関する法律」(昭和48年10月1日法律第105号)、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」(昭和55年3月27日総理府告示第6号)に基づき、国立循環器病センター研究所の動物委員会で承認された方法で行った。適切な麻酔剤を用い動物の苦痛の軽減に努めた。

C. 研究結果

C-1. 最終試作機の仕様の決定

C-1-1. 致死性不整脈の発生を予防する機能

これまでの基礎研究によって、植込み型神経刺激装置を用いた迷走神経刺激によりラット心筋梗塞急性期に発生する心室細動による死亡率が劇的に低下し、心筋梗塞慢性期の迷走神経刺激によって心臓リモデリングが抑制され生存率が劇的に改善することが明らかとなっている。また、心筋梗塞慢性期において迷走神経刺激が心室性不整脈の発生を抑制することを確認している。一方、頸部迷走神経刺激のための電極を開発し、イヌを対象として長期植込み試験を行っている。6ヶ月以上の植込み後も神経刺激は安定して可能であり、刺激による神経障害は発生しなかった。また、迷走神経刺激に必要な消費電気量は5-10mA時/年であり、ペースメーカーの50%ペーシング時に必要な消費電気量(20mA時/年)より少なく、植込み型機器への搭載は十分可能と考えられた。これらの結果より、頸部迷走神経の慢性刺激による致死性不整脈及び心臓リモデリング予防効果は臨床においても十分に期待ができ、試作機への搭載も実現可能であることから、最終年度試作機には頸部迷走神経刺激機能を搭載することとした。

C-1-2. 心室細動発生時の失神を防ぎ、自動車の運転を可能にする機能

自己組織化マップ(SOM)を用いて心内心電図と心室容積波形から致死性不整脈を高速に検出するアルゴリズムを開発した。シングルチップ・マイコンに搭載して動物実験によりその有効性を評価し、VF/VTの診断精度が感度80%/98%程度、特異度98%/95%程度とキわめて高いことを確認した。これにより、致死性不整脈の診断時間を約1/2に短縮できる見込みを得た。また、除細動に必要なエネルギーを低減するために、コンピュータ・シミュレーションにより電極や通電波形の最適

化を行ってきた。この結果、電極配置を最適化することによって除細動に必要なエネルギーを約 1/4 に低減できる可能性が示唆された。一方、超低エネルギー除細動を目指して、心筋冷却や反復低エネルギー通電、オーバードライブ・ペーシングによる除細動について検討を行ってきた。各方法により超低エネルギー除細動の可能性が示唆されたが、実際の臨床応用を行うには解決すべき課題（冷却装置、多点ペーシング電極、効果の限界など）が多いことも明らかとなった。

これらの結果より、最終年度試作機には心内心電図と心室容積波形による不整脈診断高速断機能および特殊電極配置による省エネルギー機能を搭載することとした。

C-1-3. イベントや心機能などの患者の病態を遠隔モニタする機能

右心室コンダクタンス法から心機能を胸部コンダクタンスから肺水腫重症度を推定する方法を開発し、臨床応用可能な精度を持つことを確認している。しかしながら、コンダクタンス法による心機能計測を連続的に行うには励起電流として 263mA 時/年の電気量を必要とするため、電池寿命の観点から大きな限界があることも明らかとなった。また、遠隔モニタに必要な体内植込み型機器用の通信モジュールの開発・試作を行い（図 7）、皮下植込み時においても十分な通信能力を持つことを確認している。

これらの結果から、最終年度試作機では心電図（不整脈）および心機能・肺水腫に関する遠隔モニタ機能を搭載するが、心機能・肺水腫に関するモニタは連続的に行わず間歇的に行うこととした。

C-2. 最終試作機の機能評価

C-2-1. CRT-D 機能

除細動機能、DDD ペースメーカー機能および両心室ペーシング機能を試作機に搭載し、機能確認を行った。除細動機能として、覚醒

下に植え込み試作機からの高頻度ペーシングにより心室細動を誘発し、試作機が自動診断を行い右室コイル電極とカン電極間の通電位より心室細動を停止することを確認した。DDD ペースメーカー機能として、心房電極および心室電極によるセンシング・ペーシング機能を確認した。心房と心室の遅延時間が任意に変更可能であることを確認した。両心室ペーシング機能として、右室ペーシングと左室ペーシング（冠静脈電極ペーシング）のタイミングを変えてペーシングが可能であることを確認した。本試作機では、従来の CRT-D の機能を改良し、右室ペーシングと左室ペーシングの順序を変更できるようにした（図 1）。

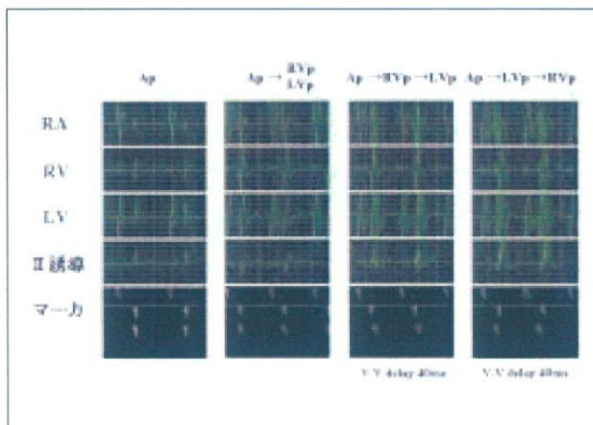


図 1 両心室ペーシング機能の確認。左から、心房ペース（Ap）、心房ペース-右室・左室同時ペース（Ap-RVp-LVp）、心房ペース-右室ペース-左室ペース（Ap-RVp-LVp）、心房ペース-左室ペース-右室ペース（Ap-LVp-RVp）。左室電位（LV）。

C-2-2. 迷走神経刺激機能

試作機の迷走神経刺激による心拍数低下効果を確認した。迷走神経刺激によって 40% 程度の心拍数低下を得ることが可能であった（図 2）。

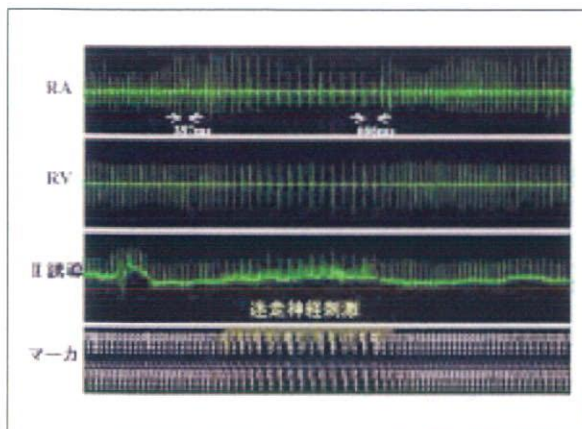


図 2 迷走神経刺激による心拍数の低下。迷走神経刺激により、心周期が 387ms から 666ms に延長した。

C-2-3. 冠静脈内電極による除細動機能

冠静脈電極による除細動エネルギー低減効果が 5 例中 4 例で確認された (図 3)。

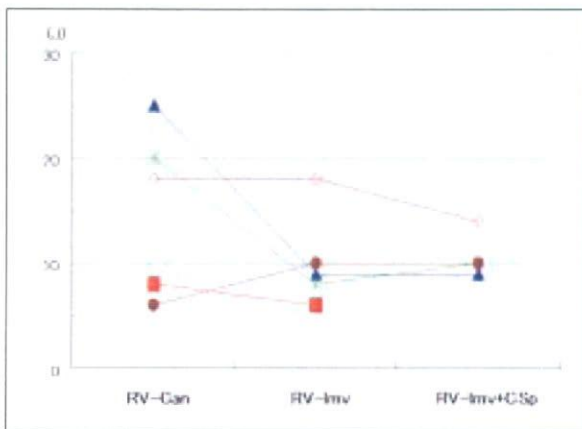


図 3 冠静脈電極による除細動エネルギー低減効果。右室電極と本体 (RV-Can) 間の除細動閾値に比し、冠静脈洞中枢側 (CSp) や冠静脈左辺縁枝 (1mv) と RV 間の通電による除細動閾値が小さい傾向にあった。

C-2-4. 新しい診断アルゴリズムによる不整脈の高速診断機能

自己組織化マップ (SOM) により心電図と心室容積波形から不整脈を高速に診断する機能を試作機に搭載し、機能確認を行った。心室リードと冠静脈 (CS) リード間のインピーダンスの変化により心室容積の変化をモニタした。心電図と心室容積波形を用いることにより、高精度に心室細動の診断が可能となっ

た。

C-2-5. 心不全遠隔モニタ機能

肺インピーダンスにより心不全をモニタする機能を試作機に搭載し、イヌに慢性植え込みを行って機能確認を行った。夜間に 1 分間の肺インピーダンス記録を行い、レピータを介して携帯電話網に接続し、記録データをパーソナルコンピュータおよび携帯電話に送信した。1 週間の渡って安定してデータを送信することが可能であった。

D. 考察

植込み型除細動器は既に確立された治療機器として多くの製品が市販されている。しかしながら、従来の機器には、①致死性不整脈の予防機能がない、②心室細動発生時の失神を逃れることができず、自動車の運転ができない、③イベントや心機能などの患者の病態を遠隔モニタする機能がないという限界があった。本プロジェクトの初年度には、これらの限界を克服するために、①自律神経刺激による不整脈予防機能、②新しい診断アルゴリズムによる不整脈の高速診断機能、除細動電極・除細動波形の最適化による低エネルギー除細動機能、新しい原理による超低エネルギー除細動機能、③心不全および不整脈の遠隔モニタ機能、を開発する機器に搭載することを計画した。その後の基礎的研究および基板技術の確立により、搭載を予定した機能のうち「新しい原理による超低エネルギー除細動機能」以外の機能については全て最終試作機に搭載できる見込みを得ることができ、これに基づいて最終仕様を決定した。

最終年度までに、既存の CRT-D 機能に加え、①自律神経刺激による不整脈予防機能、②新しい診断アルゴリズムによる不整脈の高速診断機能、除細動電極・除細動波形の最適化による低エネルギー除細動機能、③心不全および不整脈の遠隔モニタ機能を搭載

した試作機を完成させて、イヌへの植え込み実験により全ての機能について評価を行った。その結果、設計通りの機能が実現されていることを確認することができた。

心疾患は社会の高齢化に伴い今後さらに増加することが予想され、心疾患医療の高度化を可能にする医療機器の開発は国家的な急務である。一方、わが国の医療機器産業は、このような治療機器の分野で大きく立ち遅れており慢性的輸入超過の状態にあり、特にペースメーカーの分野において顕著である。外国企業がすでに市場を席巻している治療機器の分野に国内企業が参入していくためには、全く独創的な発想に基づく機器を開発する必要がある。本研究で開発される「植込み型突然死防止装置」は「新しい原理による超低エネルギー除細動機能」を持たないとしても、これまでのICDの性能を大きく凌駕したものと考えられる。これまでのICDにない機能を多く備えており、巨大化するICD市場への今後の参入を期待できる。

E. 結論

CRT-D機能に加え、①自律神経刺激による不整脈予防機能、②新しい診断アルゴリズムによる不整脈の高速診断機能、除細動電極・除細動波形の最適化による低エネルギー除細動機能、③心不全および不整脈の遠隔モニタ機能を搭載した試作機を完成させ、機能評価を行った。予定した機能が実現されていることを確認した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

各年度の分担研究報告書に記載したとおり

H. 知的所有権の取得状況

各年度の分担研究報告書に記載したとおり

植込み型突然死防止装置の開発

新しい除細動方法の開発

分担研究者 稲垣 正司（国立循環器病センター研究所 室長）

研究要旨：

本研究課題では、従前の植込み型除細動器（ICD）を超える次世代 ICD の開発を行っている。従来の高エネルギーショックによる除細動法では、致死性不整脈を停止させるまでに 8 秒以上の診断および充電時間を要し、不整脈に伴う失神を防ぐことはできない。また、高エネルギーショックによる心筋傷害は低心機能患者にとっては時に致命的になり、電池寿命にとっても大きな障害となっている。本分担研究では、従来の除細動法に比べ除細動エネルギーを大幅に低減する新しい除細動を開発することを目的とし、コンピュータシミュレーションを用いた理論的検討および動物実験による確認を行った。理論的検討によって、心電図トリガによって心臓を挟んで低エネルギー反復刺激を行うことによって刺激閾値以下の通電によって心室細動を短時間に停止できる可能性が示唆された。しかしながら、動物実験では心臓の不均質な構造のため心室細動を実際に停止させることは困難であった。また、理論的検討によって、心臓の複数の点から高頻度ペーシング（オーバードライブ・ペーシング）を行うことによって心室細動が停止することが示唆されたが、この方法においても心臓の不均質な構造が除細動効果を減弱させることが予想された。

A. 研究目的

心室細動（VF）などの致死性不整脈による心臓性突然死は、米国で年間 40 万人、我が国においても年間 5 万人と推測され、その克服は国家的な急務と位置づけられている。大規模臨床試験によって植込み型除細動器（ICD）が致死性不整脈に対して極めて高い有効性を持つことが明らかとなり、特に心筋梗塞後の低心機能患者に対しては突然死の一次予防効果を持つことも報告されている（N Engl J Med, 2002）。しかしながら、従来の高エネルギーショックによる除細動法では、致死性不整脈を停止させるまでに 8 秒以上の診断および充電時間を要し、不整脈に伴う失神を防ぐことはできない。また、高エネルギーショッ

クによる心筋傷害は低心機能患者にとっては時に致命的になり、電池寿命にとっても大きな障害となっている。このため、より低エネルギーの通電による新しい除細動法の開発が求められている。

一方、高解像度マッピングによって得られた VF 中の興奮伝播様式の検討から、VF の主な機序は核と呼ばれる非興奮領域を中心として渦巻き様に巡回する興奮波（spiral wave）が離散と集合を繰り返す機能的リエントリーであることが明らかとなってきた。

本研究では、VF 中の spiral wave を低エネルギー通電によってコントロールして VF を停止させる新しい除細動方法を開発ことを目的とした。本研究により開発される低エネル