

は4群間で有意差はなかった(図11)。

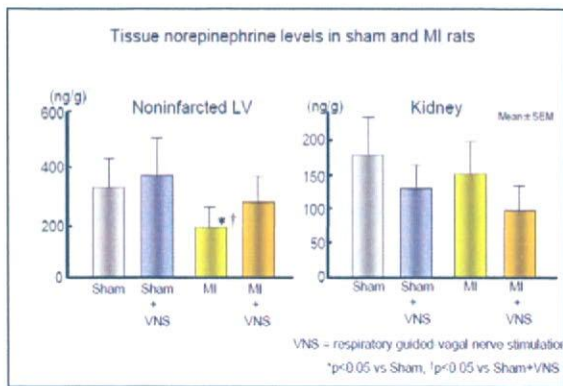


図11. 心臓および腎組織カテコラミン含有濃度

#### D. 考察

交感神経系は横隔膜神経と同期した中枢性刺激と肺の伸展による反射性抑制(肺伸展反射)による二重支配をうけているが、ヒトにおいては後者が優位にあることが知られている。肺の伸展は迷走神経求心路を介して擬核、傍擬核を抑制して交感神経遠心路を抑制する。心不全患者では呼吸筋の deconditioning と肺のコンプライアンス低下により呼吸が浅く頻回になりやすい。さらに重症心不全患者では心拡大により十分に肺を伸展させることができず、また同程度の肺の伸展に対しても交感神経抑制が十分でないことが報告されている(Circulation 2001;104: 418)。

本研究の特色は心不全の結果生じている呼吸様式の異常を是正することにより、逆に心不全を回復に導く可能性を示したことである。呼吸同期による迷走神経刺激は、呼吸という生体信号に同期させることにより刺激量に日内変動を作り出し活動期に比べ安静時(睡眠期)心拍数の抑制を可能とする特色がある。心不全における突然死には日内変動があり、約40%の例で早朝に心血管系イベントが発生し(Am J Cardiol 2003;92:1354)、その要因として自律神経機能異常の関与が示唆されている。さらに心不全における自律神経機能の日内リズムの異常には中枢の化学反射感受

性が関与しており、本研究の手法により中枢性化学反射の異常亢進を是正し自律神経機能の概日リズム異常に直接介入できる可能性がある。

呼吸同期迷走神経刺激により睡眠時の心拍数が低下し早朝覚醒時の交感神経活動の一過性の亢進を抑制することができた。迷走神経刺激により血中BNP濃度が低下したことから、本法が心筋梗塞による心不全治療に有効である可能性が示唆された。

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改善した。本法により心不全のナトリウム・体液貯留を軽減させ、うっ血を改善させることがわかった。

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。心筋梗塞ラットにおいて非梗塞部の左室心筋の組織カテコラミン濃度が低下していた原因として、交感神経終末に存在するアンジオテンシンII受容体やβ1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濃度が低下した可能性が考えられる。呼吸同期迷走神経刺激により心筋組織のカテコラミン含有量が改善したことから、不全心のカテコラミンに対する感受性が改善し心機能保持作用があることが示唆

された。

## E. 結論

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

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。

## 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のとおり。

## 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のとおり。

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。初年度の開発目標通り、まず、既存の植込み型除細動器の機能を実現し、差別化技術の研究結果に基づき差別化技術を実現した。実現した既存機能としてデュアルチェンバーによる徐脈治療：DDD、CRT（両室ペーシング）等のペースメーカー機能、頻拍治療：抗頻拍ペーシング、迷走神経刺激、除細動治療：RV-Def、SVC-Def、CS-Def、CASE の 4 種類の端子を組み合わせた 30 J までの除細動出力がある。次に実現した差別化技術としては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、頻拍レートゾーン毎に条件設定を行なう迷走神経刺激、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。

プログラマとしては、体表面心電波形を心内心電図波形と同時に表示する機能を付加した。また、ICD 本体の機能を設定する際、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、正しい設定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。

これらの開発を通して、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認した上で、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。

弊社分担業務として、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。

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。

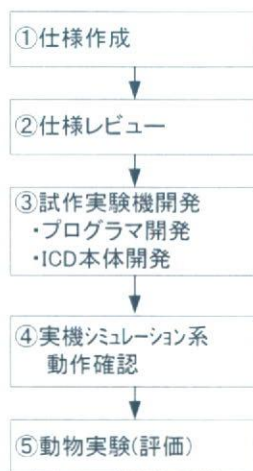
**B-2. 倫理面への配慮**

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. 開発手順**

機器の開発手順を示す。動物の心電図 I 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、試作実験機の開発を行った。試作実験機の試験は、初めに新たに開発した実験



**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、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

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 (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"> <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. 2. システム構成

試作実験機のシステム構成図を図 2 に示す。

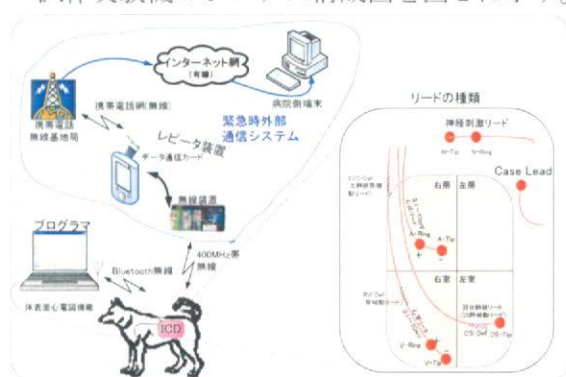


図 2 ICD システム構成図

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) を用いて接続する。

#### C-4. 特許状況についての研究

日本とアメリカの植込み型除細動器関連の特許調査結果の概要をそれぞれの表に示す。

表 4 日本の有効/失効件数

審査区分	有効	失効	合計
済み	90	119	209
未審査	325	260	585
合計	415	379	794

表 5 米国有効/失効件数

審査区分	有効	失効	合計
特許公報	2202	131	2333
公開公報	393	0	393
合計	2595	131	2726

表 6 日本公開、米国発行件数推移

年度	日本	米国	米国重要
-1970	7	16	6
1971-80	48	109	37
1981-90	98	230	109
1991-95	200	518	361
1996-00	265	813	496
2001-04	176	1040	676
計	794	2726	1685

米国特許件数のなかで、植込み型除細動器に明らかに適用できるものを「米国重要」としてカウントした。

日本の件数は 1982 年までは一桁で、1991 年までは 10 件前後で推移し、1992 年より増加し、以降は年間 21 件から 96 件の間で推移している。

アメリカの件数は 1977 年まではほぼ一桁で、

1993 年までは二桁で推移し、1994 年から 100 件代に増え、2002 年には 379 件、2003 年 418 件、と急増している。

表 7 日本、米国技術分類別件数

分類	日本	米国	米国重要
電極/リード*	229	598	280
衝撃発生	115	755	576
構造/材料	101	112	61
治療	92	330	273
検出	83	479	279
通信/表示	52	201	80
制御	48	93	55
電源	43	55	46
消費電力	9	26	11
ペースメーカ	9	24	21
その他	13	53	3
計	794	2726	1685

日本の技術分類別件数は、電極/リード関連が 229 件、衝撃エネルギー発生関連が 115 件、構造/材料関連が 101 件、治療アルゴリズム関連が 92 件、検出関連が 83 件と多く、低消費電力化は 9 件と少なかった。

アメリカの技術分類別件数は、衝撃エネルギー発生関連が 755 件と多く、電極/リード関連が 598 件、検出関連が 479 件、治療アルゴリズム関連が 330 件、構造/材料関連が 112 件と続き、低消費電力化は 26 件と少なかった。

表 8 日本、米国出願人上位 5 社

	日本	米国
1	メトトロニック 120	メトトロニック 755
2	ペースセック 77	カーティアック 245
3	カーティアック 54	ペースセック 202
4	インタメディクス 52	インタメディクス 109
5	シーモンス 44	アンジオン 87

C-5. ICD 本体研究開発結果

C-5. 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。H16年度からH18年度までのシステム構成を図4に示す。(16年度は1chのみの検出回路)

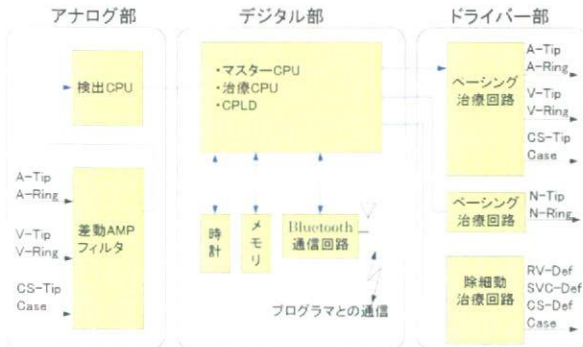


図3 H18年度までのICD本体のシステム構成

また、H19年度はコンダクタンス測定機能を追加したため、図4に示すような最終構成とした。



図4 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-5. 2. アナログ部

C-5. 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に示す。

表9 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10 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
HPF (ハイパスフィルタ)	カットオフ: 2~50Hz 可変
LPF (ローパスフィルタ)	カットオフ: 100Hz 固定

C-5. 2. 2. コンダクタンスブロック

C-5. 2. 2. 1 仕様及び構成

(詳細は H19 年度分担研究報告書を参照)

日立超 LSI システム様での心室容積測定及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決定した。

仕様を下記に示す。

表11 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

また、本装置に実装した回路構成のブロック図を図5に示す。

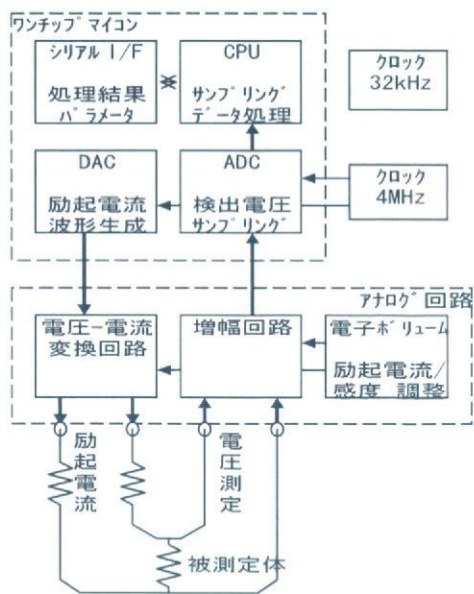


図 5 ブロック図

### C-5. 3. デジタル部

#### C-5. 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。H16年度のデジタル部ブロック構成図を図6に示す。

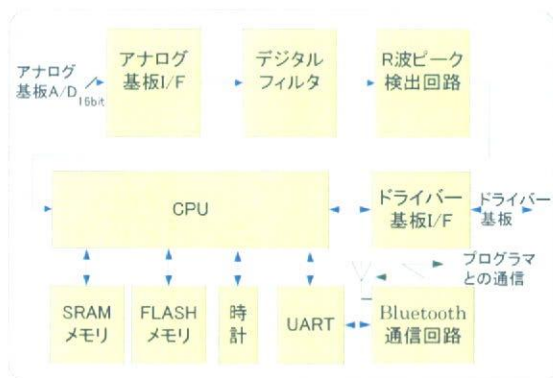


図 6 H16年度試作装置のデジタル部構成

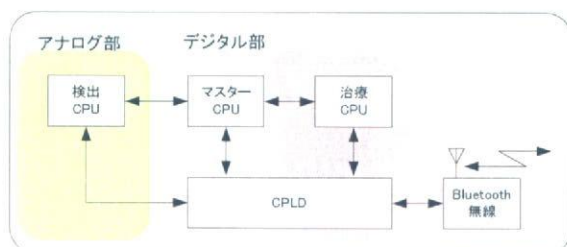


図 6 デジタル部ブロック構成図

H17年度も同様な構成で開発を進め、H18年度より、超低消費電力マイコンの採用を決め図7に示すようなマルチCPU構成で開発を進めた。

H19年度はレピータとの通信を行うため、400MHz帯の通信ユニットとの通信機能を追加した。

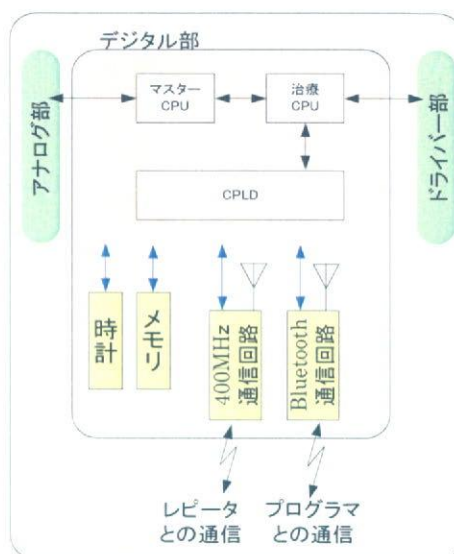


図 7 H19年度 デジタル部構成図

デジタル部の主要デバイス別に機能を表12に示す。

表 12 機能一覧

デバイス名	機能
検出CPU	<ul style="list-style-type: none"> <li>EGM取り込み ※4</li> <li>ピーク検出(ピーク検出は割り込みでマスターCPUに通知)</li> <li>神経刺激出力</li> </ul>
マスターCPU	<ul style="list-style-type: none"> <li>DDD治療(ペーシング出力)</li> <li>ATP出力</li> <li>誘発</li> <li>神経刺激ゾーン判定</li> <li>頻拍・細動ゾーン判定</li> </ul>
治療CPU	<ul style="list-style-type: none"> <li>ショック放電</li> <li>シナリオ治療</li> <li>対プログラマ通信</li> <li>ログ管理</li> </ul>
CPLD	<ul style="list-style-type: none"> <li>外部メモリアクセス制御</li> <li>通信機能</li> <li>CPUソフトウェア無線書き換え機能</li> </ul>

※4 EGM: Electrogram(心内心電図)

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 無線経路にてプログラマに転送する。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。

### C-5. 3. 2. マスター CPU

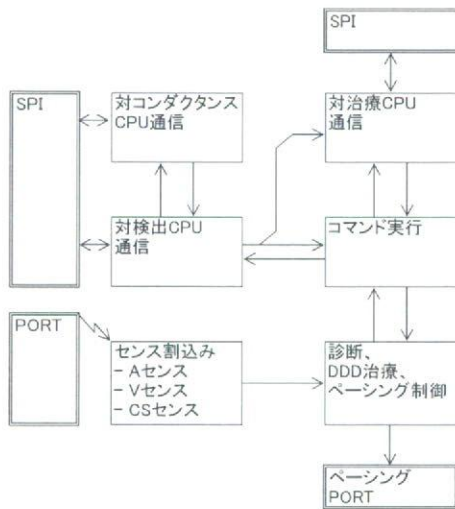


図 8 マスター CPU タスク構成図

マスター CPU のタスク構成図 (図 8) に基づき各タスクの説明を表 13 に示す。

表 13 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 ペーシング 制御	徐脈を診断し、ペーシング制御により DDD 治療を行う また、頻拍・細動ゾーン判定を行い、治療 CPU に通知

### C-5. 3. 3. 治療 CPU 治療

CPU のタスク構成図 (図 9) に基づき各タスクの説明を表 14 に示す。

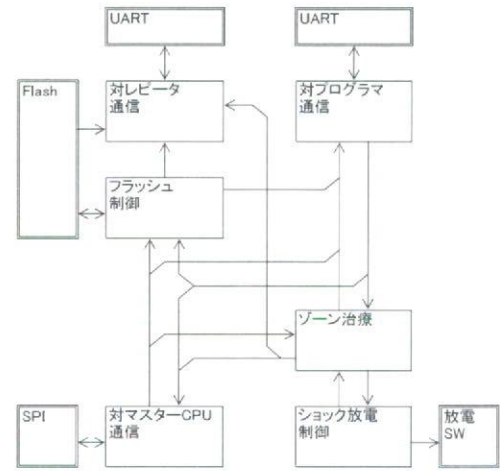


図 9 治療 CPU タスク構成図

表 14 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、段階的治療を行う
対マスター CPU 通信	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	高電圧の充放電、除細動放電制御を行い、除細動波形を作る

### C-5. 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 10 に示す。

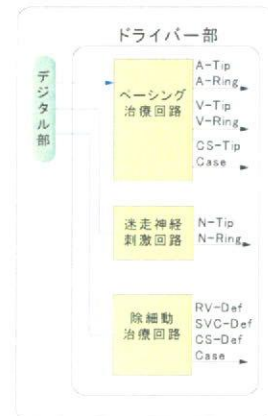


図 10 ドライバー部ブロック図



### C-5. 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 11 に示す。

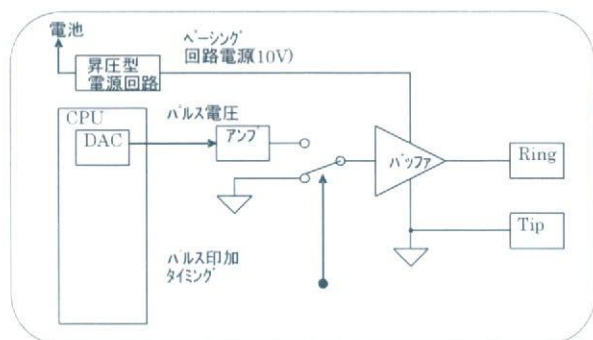


図 11 ペーシング回路構成

### C-5. 4. 1. 2. 高電圧発生回路構成

バッテリーの電圧 (3.3V) をトランスで昇圧し、800V の電圧を発生させる。高電圧発生回路を図 12 に示す。

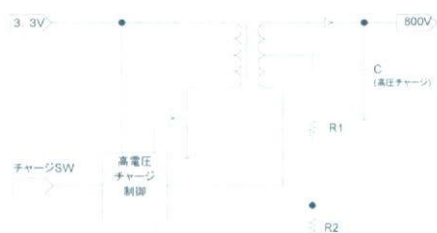


図 12 高電圧発生回路

RV-Def-Case 間  $75\ \Omega$  にて放電した時の電流波形を図 14 に示す。

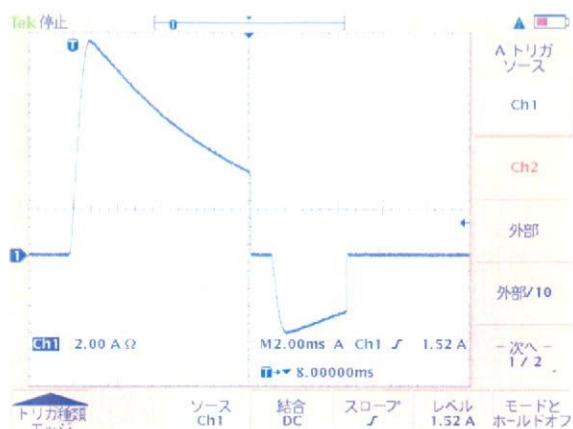


図 14 生体への放電電流波形

### C-5. 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-5. 5. 1. レピータ通信

##### C-5.5.1.1 概要

ICD からレピータを介して PC 上でデータを閲覧するシステムの全体像は以下の通り。



図 15 レピータ通信の全体像

##### C-5.5.1.2 通信タスク

エピソードや定期ログの書き込みが完了するとフラッシュ制御タスクは対レピータ通信タスクに送信リクエストを発行する。対レピータ通信タスクでフラッシュデータを読み、逐次レピータにデータを送出する。

##### C-5.5.1.3 通信仕様

レピータへの通信仕様を表 15 に示す。

表 15 通信仕様

項目	内容
フロー制御	RTS / CTS
通信速度	57.6kbps
bit 構成	start 1 bit
	data 8 bit
	parity 無し
	stop 1 bit
信号線	フロー制御線、Power、Reset

##### C-5.5.1.4. 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-5.5.1.5. 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-5.5.2. DDD ペースメーカ機能

検出CPUにて取得した心電図情報を基に、マスターCPUが診断を行い、ペーシングが必要な場合には、ペーシング回路よりペーシング治療を実施する。

#### C-5.5.3. CRT-D

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

#### C-5.5.4. 頻拍/細動治療

頻拍・細動状態では、あらかじめプログラマより設定されたシナリオ(プログラム)に沿って治療(ATP出力、ショック放電等)を行う。

マスターCPUは心拍数(レート)に応じてゾーンの判定を行なう。頻拍細動のゾーンは、VT1、VT、VFの3種類ある。VT1、VT、VFのゾーンに入った場合は、この旨をマスターCPUより治療CPUに知らせる。治療CPUではゾーン判定結果に応じて、予めシナリオ(プログラム)されていた頻拍/細動治療を実施する。

#### C-5.5.5. 迷走神経刺激機能

心臓の活動は自立神経系の支配を受けるが、このうち、心臓の副交感神経系である迷走神経を刺激することにより、心拍数を抑制することができる。また、迷走神経を電気的に刺激することにより、心拍数を安定化させる効果があることも知られている。

そこで、心拍数に応じて電気的パルス信号を出力できるようになっている。迷走神経刺激の電気的外部仕様を表16に示す。

表16 迷走神経刺激の電気的外部仕様

項目	仕様
パルス電圧	1~10[V]
パルス幅	0.25[ms], 0.5[ms], 0.75[ms], 1.0[ms]
刺激時間	5~15[秒/分] or 連続
刺激頻度	1~10[Hz]

検出CPUより心電図情報をマスターCPUに転送し、この情報を元にマスターCPUは迷走神経刺激のOn/Offを判断する。迷走神経刺激が必要な場合は、マスターCPUより迷走神経刺激On/Off情報を検出CPUに転送し、この情報を元に検出CPUは迷走神経刺激を実施する。尚、迷走神経刺激実施時もペースメーカ機能は動作させている。

#### C-5.6. 回路実装のまとめ

##### C-5.6.1 平成15年度の構成

ICDに関する文献や既存製品の機能を中心に調査を行い、ICDに必要な機能について検討した。検討結果としての構成案を図15に示す。

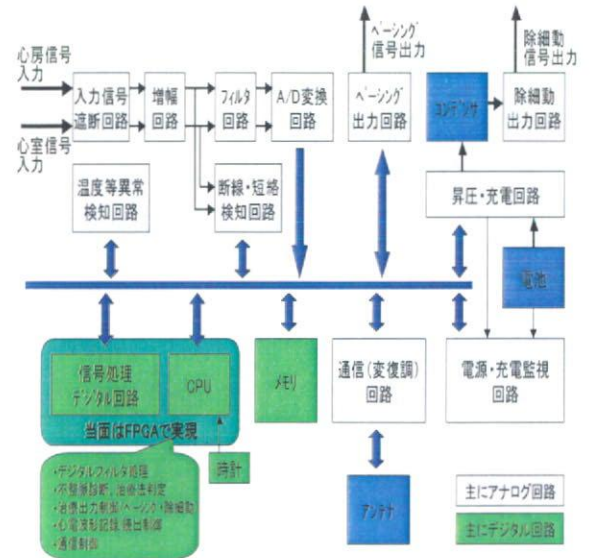


図16 ICD実験機回路構成案

### C-5. 6. 2 平成 16 年度の基板構成

H15 年度の構成案を基に 3 種類の基板から構成される ICD 装置を試作した。実際に試作した構成と写真を図 17 と図 18 に示す。

機能としては心室診断/心室治療のみに限定して、実現した。

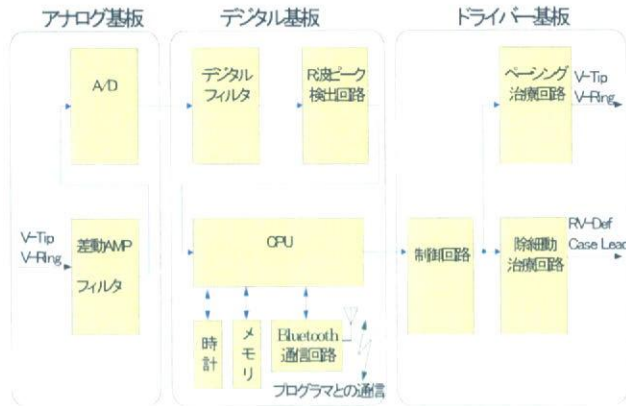


図 17 ICD 本体のシステム構成

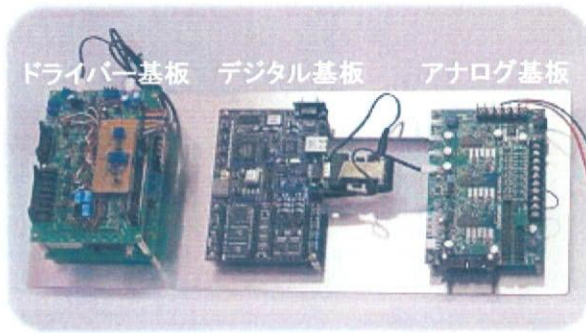


図 18 H16 年度 ICD 本体

### C-5. 6. 3 平成 17 年度の本体基板

H17 年度は 500cc サイズでの実現を目指し、図 19 に示すような基板サイズで実現した。

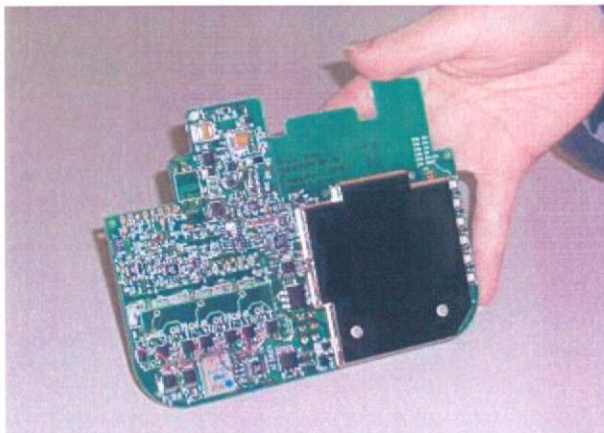


図 19 H17 年度 ICD 装置の基板

### C-5. 6. 4 平成 18 年度の本体基板

H17 年度は右心室からの信号検出のみで診断を行ったが、H18 年度は右心房、右心室の両方の信号を検出して、診断を行うように機能アップした。このため、回路規模が増大したが、ハイブリット基板を作成し、マイコン周辺回路の小型化を図った結果、H17 年度と同様の 500cc サイズを実現することができた。

H18 年度の本体基板の写真を図 20 に示す。

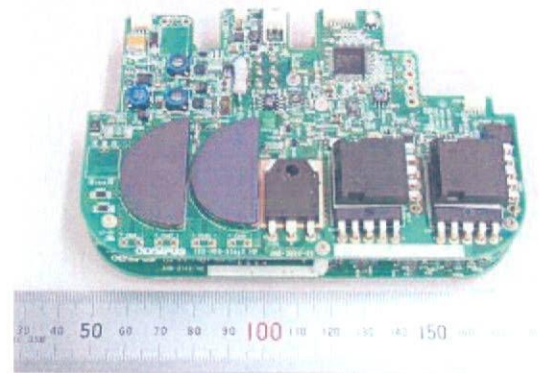


図 20 H18 年度 ICD 本体

小型化のためにハイブリット基板を作成した。その断面図を図 21 に示す。

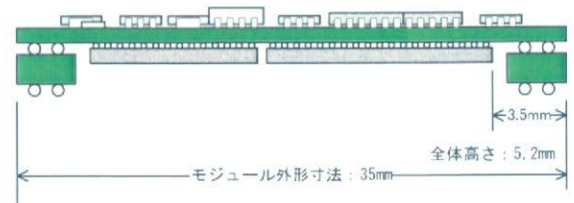


図 21 治療 CPU 基板のハイブリッド化

また、基板写真を図 22 に示す。35mm×35mm サイズの基板サイズである。

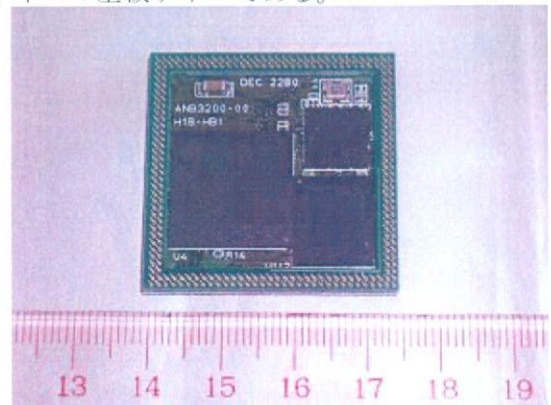


図 22 治療 CPU ハイブリッド IC (BGA 部)

また、心電信号検出は自発の心房波、心室波を正確に検出することを目的として、自動閾値制御(ATC)を導入した。

このため、検出制御用に専用のマイコンを搭載し、様々な動作条件に対応できるように実現した。アナログ部の構成を図 23 に示す。

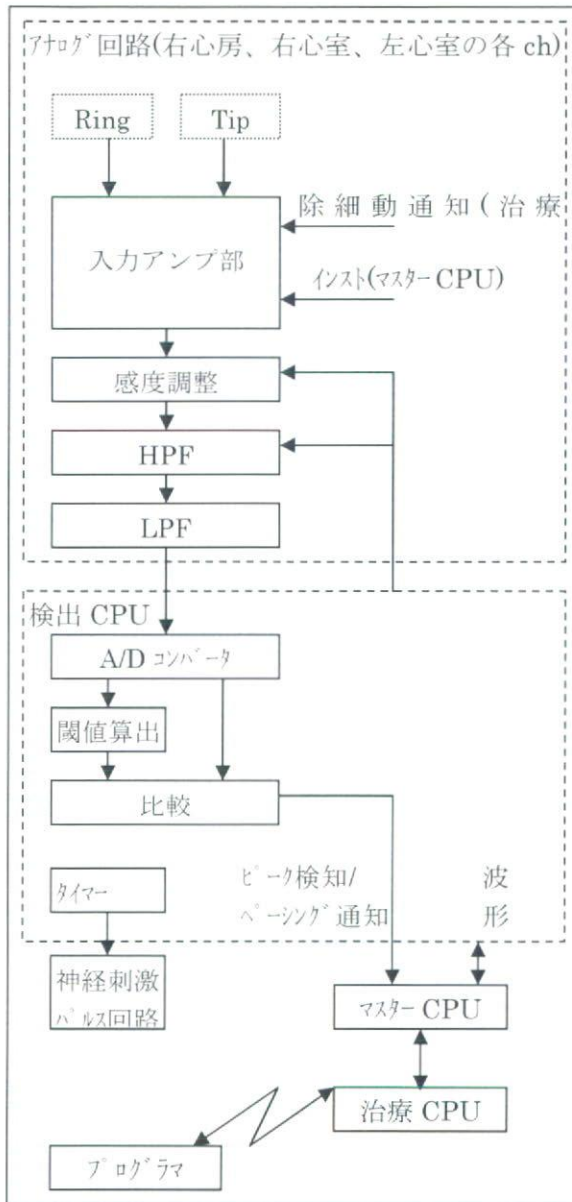


図 23 H18 年度 ICD アナログ部の構成

#### C-5. 6. 5 平成 19 年度の本体基板

H18 年度の構成に対して、さらに以下の機能追加を行った。

- 1) 心室容積および肺コンダクタンスの測定
- 2) 医療用 400MHz 帯を利用したレピータ通信 (容態モニター、緊急通信)

回路増加に伴う実装面積の拡大を避けるため、基板全体を IVH (Interstitial Via Hole) 化し、実装密度の拡大を図った。

図 24 に基板の構成を示す写真を示す。

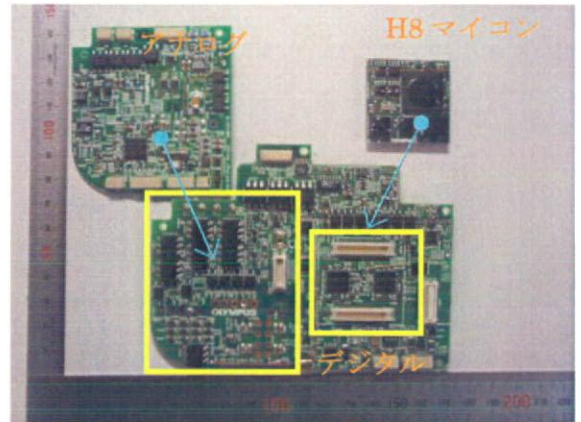


図 24 H19 年度基板構成

また、図 25 に外装へ収めている様子を示す。



図 25 外装のフタを閉じるところ

図 25 の写真の下部に本体基板と垂直に置かれている基板が医療用 400MHz 帯を使ったレピータへの通信を行なう基板である。レピータ通信基板についてはパナソニック社より供給いただきケース内に収めた。

#### C-5. 6. 6 外装の小型化検討

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 26 に示すようなクリアケースを作成した。

基板の動作状況、浸水の有無を目視できるようにするため、クリアケースとした。

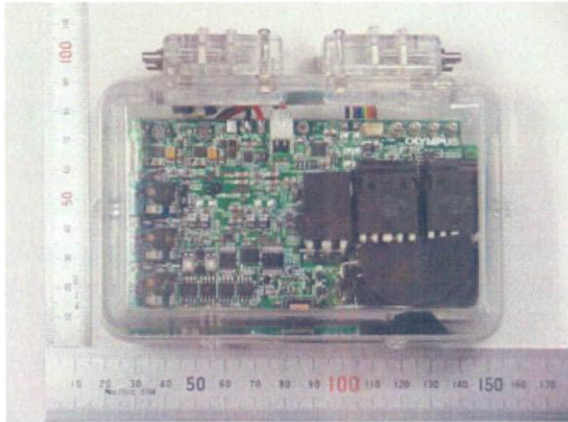


図 26 クリアケースに実装

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。

さらに、SUS 材を板金加工して、図 27 に示すように同じような形状の外装を作成した。



図 27 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 サイズを実現した。

## C-6. プログラム研究開発結果

### C-6. 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-6. 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-6. 3. 機能詳細

#### C-6. 3. 1. 画面構成

H16 年度より開発に着手し、試作を行った。H16 年度の画面構成例を図 28 に示す。



図 28 H16 年度 画面構成

開発言語を VB (Visual Basic) としたため、開発の自由度がなく、動作も遅いことから、限界が明確となったため、H17 年度、新規に VC++ (Visual C++) 言語により再度製作した。

H17 年度の画面構成を図 29 に示す。



図 29 H17 年度 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。

H18年度は心電図の表示波形が増えたため、図30のように画面を再構成した。



図30 H18年度 画面構成

H19年度は体外心電図の同時表示を実施し、図31のような構成を実現した。

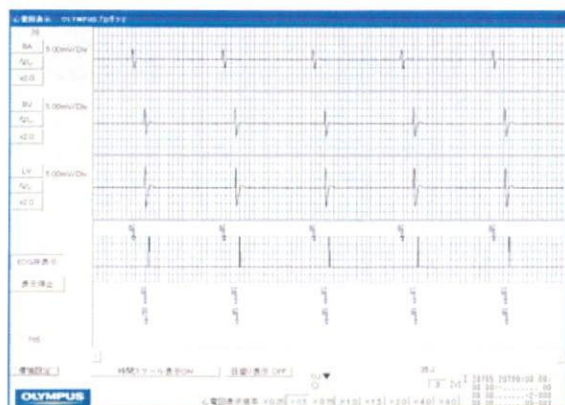


図31 H19年度 画面構成

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。、パラメータ設定画面例を図29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32に示す。

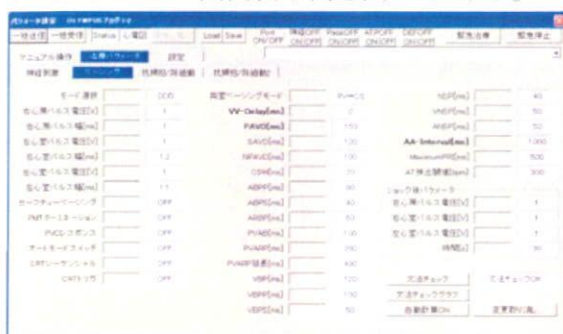


図32 パラメータ設定画面



図33 小型プログラマによる2画面表示例

### C-6. 3. 2. 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34に示す。

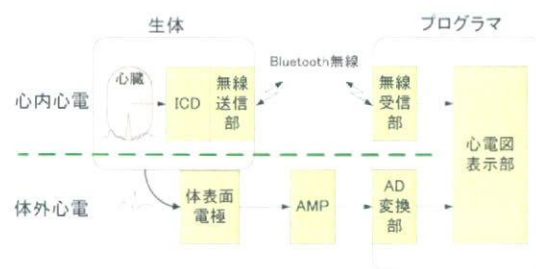


図34 生体内外の心電図取得構成

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。

### C-6. 3. 3. 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

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。

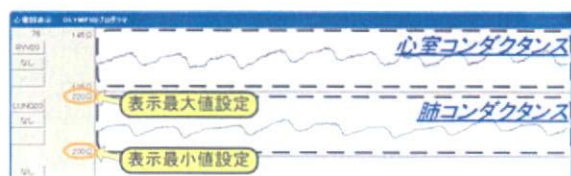


図 35 コンダクタンス表示例

### C-6. 3. 4. 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36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。

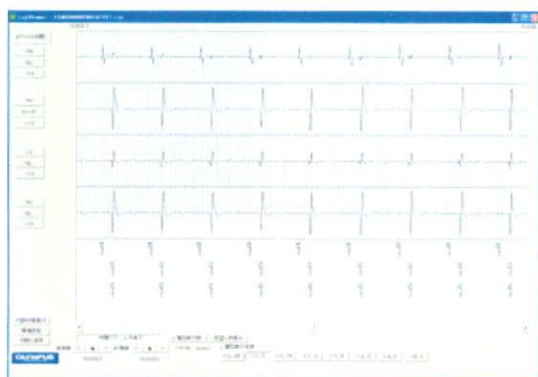


図 36 ログビューアの概観

## 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 37 に示す。



図 37 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 17 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 38 に示す。

表 17 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

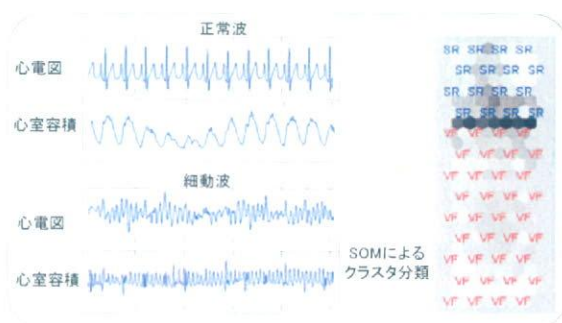


図 38 SOM によるクラスタ分類

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. 心電図データ解析

##### C-8. 1. 1. 目的

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

### C-8. 1. 2. データ解析結果

心室内の心内心電図データを収集した。

通常時の心電図波形を周波数成分解析した結果を図 39 に示す。

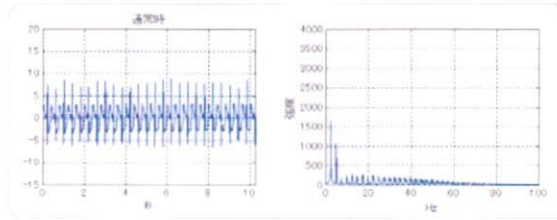


図 39 通常時の心電図波形の周波数成分解析 (左図：入力波、右図：周波数解析)

細動時の心電図波形を周波数成分解析した結果を図 40 に示す。

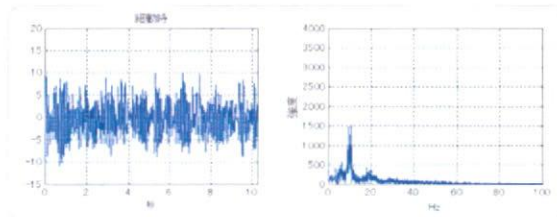


図 40 細動時の心電図波形の周波数成分解析 (左図：入力波、右図：周波数解析)

期外収縮時の心電図波形を周波数成分解析した結果を図 41 に示す。

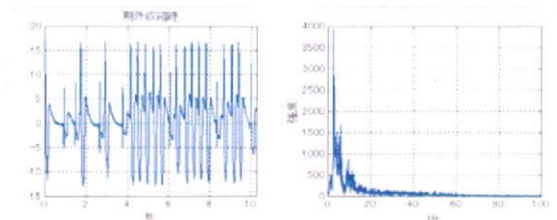


図 41 期外収縮時の心電図波形の周波数成分解析 (左図：入力波、右図：周波数解析)

心拍の状態に分けて、解析結果を表 18 に示す。

表 18 周波数成分解析結果

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

また、正常時と細動時の R-R 間隔のレート of the ヒストグラム解析結果を図 42 に示す。この結果より、正常時 85bpm(700ms) 近辺の R-R 間隔レートを、細動時になると 300～600bpm まで上昇することが分かった。

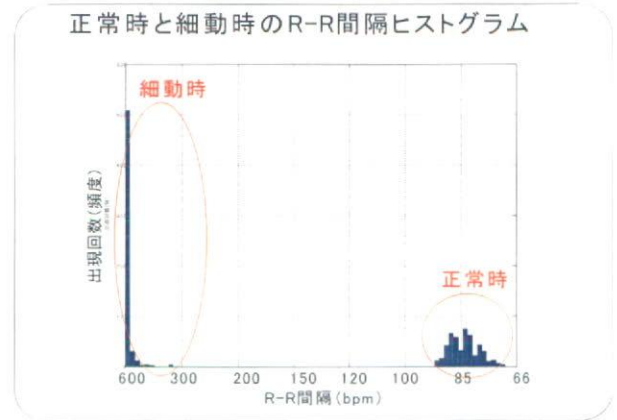


図 42 心電図レート特性

### C-8. 2. 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 43 参照。

この検証系にて動作確認後、動物実験を実施した。

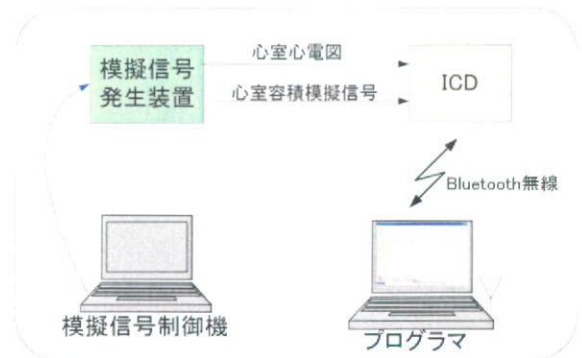


図 43 実機シミュレーション系

### C-8. 3. 動物実験

#### C-8. 3. 1. 治療試験結果のまとめ

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。

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 プログラム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。試験項目及び試験結果を表に示す。

表 19 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 ペースメーカー基本機能 ・ 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	○	

### C-8. 3. 2. 迷走神経刺激試験結果のまとめ

迷走神経刺激を行なうことで、心室波レートが安定して下がることを確認した。迷走神経刺激の効果を図44に示す。

迷走神経刺激を加えることで心室レートは、470ms (127bpm) から 592ms (101bpm) に下がり、頻拍状態から正常状態に安定することを確認した。

また、除細動後に迷走神経刺激を加えることで、除細動後の心拍レートが安定し、除細動効

果を高められることも確認した。

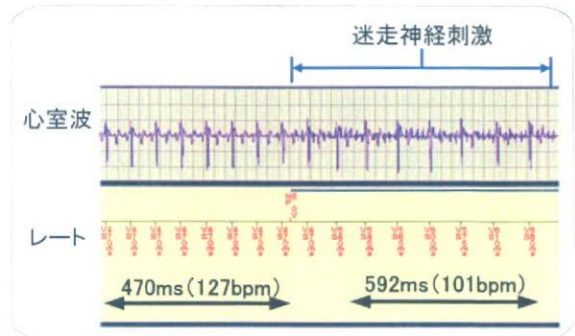


図 44 迷走神経刺激実施例

### C-8. 3. 3. 除細動試験結果のまとめ

CS 除細動は、一般的な心室除細動 (RV-Def --- Case) を使用する方式に比較して、低エネルギーにて除細動ができることを確認した。

表 20 除細動実験結果 ‘7年2月6日実験

除細動電極	除細動に必要な最低エネルギー
RV-Def --- Case	9 [J]
RV-Def --- SVC, Case	7 [J]
RV-Def --- CS-Def	5 [J]

### C-8. 3. 4. コンダクタンス測定実験結果

試作装置の測定値は国循の装置の値と、ほぼ一致し、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おり、収縮時に容積が減少している関係が測定されている。

VF 時のインピーダンス変化を示す測定の例を示す。

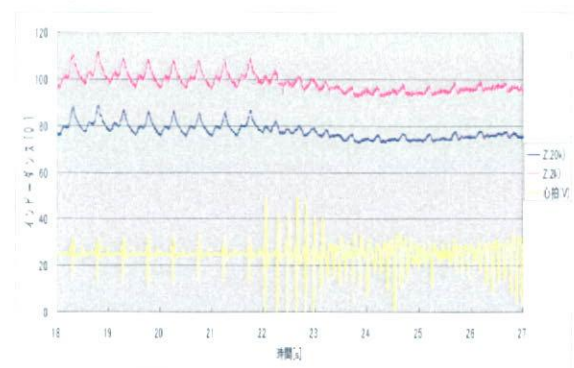


図 45 VF 移行時の心室容積測定例

## D. 考察

### D.1. LSI による今後の装置の小型化

これまで設計してきた基板はすべて QFP, BGA といったパッケージによる実装形態をとってきた。今後は下図に示すように COB や FC による実装を行なうことで、実装面積の極小化を行ない、フリップチップ実装技術により更なる装置全体の小型化を実現したい。

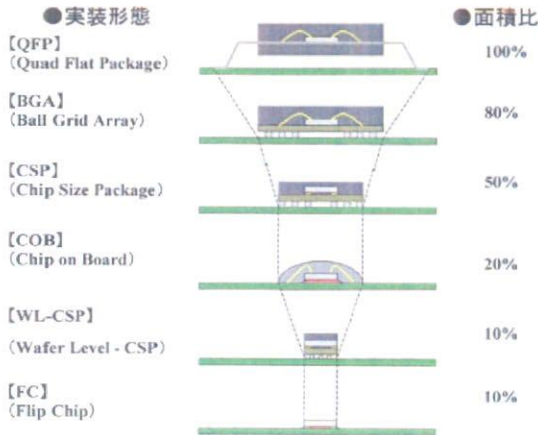


図 46 パッケージによる実装面積の違い

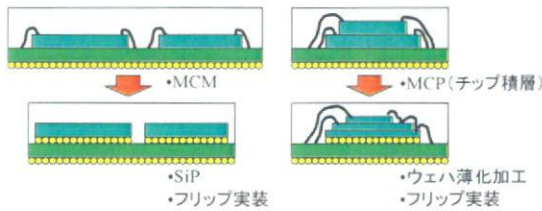


図 47 パッケージ内でのフリップ実装

### D.2. 電磁カップリングによる電力伝送について

植込まれた ICD 装置に対して、電池が切れるとどうしようなくなることは患者負担の軽減を考えると改善したい項目の一つと考えられる。

そこで、電磁カップリングにより、どの程度の距離まで電力供給することが可能か、検討を行った。1 次コイルと 2 次コイルの関係を図 47 に示す。

特徴として、2 次コイル（受電側）は ICD 本体へ取り付けることから小型化を想定している。1 次コイル（給電側）は比較的大きなサイズを想定している。

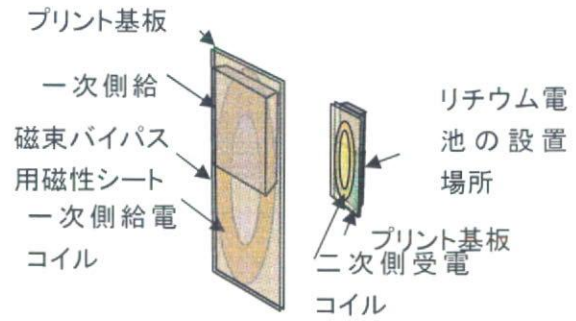


図 48 1 次コイルと 2 次コイルの関係図

その結果、1 次コイル（給電側）と 2 次コイル（受電側）の間隔が 15 mm 程度あれば、バラツキなく、充電できることが判った。（図 49 参照）

したがって、皮下に植込まれた装置でバッテリー容量の比較的小さいものであれば、充電可能と考えている。今後は給電側回路の小型化、更なる伝送効率の改善など、検討していきたい。

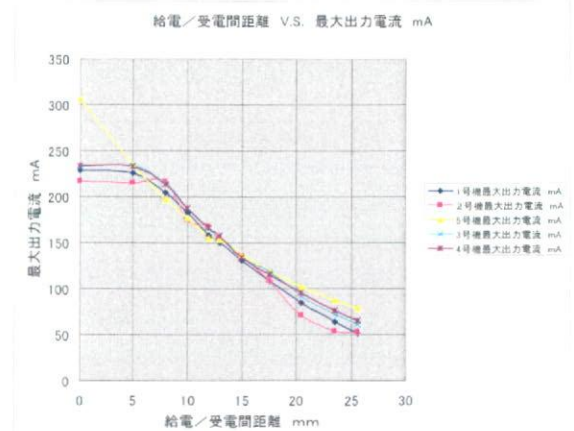


図 49 電磁カップリング給電電流特性

### D.3. 慢性実験用ケースについて

実験で用いる外装ケースについては当初テロモ様をお願いしていたが、コンダクタンス測定等の慢性実験が増えたため、最終年度は自社設計を行った。

設計当初は、単純な防水構造ということで、図 50 に示すようなコンダクタンス測定用のケースを設計したが、漏水事故を起してしまった。

原因はリード端子部からケース内にじわじわと漏水を起し、基板内に体液が入ってしまう。

対策としては図 51 に示すようにリード端子

部を独立させ、完全密閉することが有効である。



図 50 コンダクタンス計測専用機

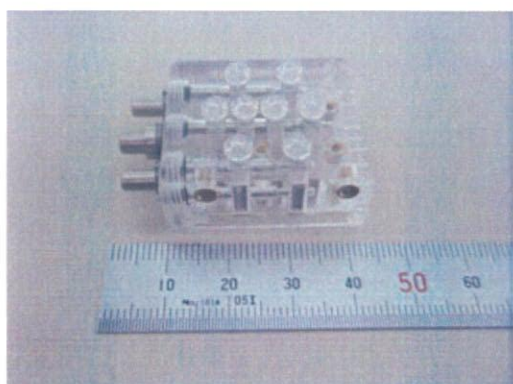


図 51 リード接続用端子ブロック

## E. 結論

5年間の年度毎の成果を図 52 にまとめた。16年度から装置開発に着手し、年度毎に確実に機能アップし、植込み型突然死防止装置の開発において、期初の計画通りに試作機を開発した。H19年度はH18年度試作した試作機の機能に表 21 に示す機能を追加し、試作機を完成させた。

大きさ、消費電力の面からはまだまだであるが、機能的側面からは既存機器の仕様に加え、差別化可能な機能を含めて実現している。

差別化機能として意義が大きいのは迷走神経刺激機能とコンダクタンス測定による心室容積、肺水腫モニター機能である。

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) 不整脈診断、高電圧ショックを用いた除細動基本治療、ペースメーカ機能、プログラムからの設定機能等、ICDに必要な基本要素技術を開発し動作確認した。

年度	15年度	16年度	17年度	18年度	19年度
成果	<ul style="list-style-type: none"> <li>①既存ICDの仕様・機能・性能調査</li> <li>②機能試作機仕様の検討</li> <li>③小型化、省電力化の課題分析・検討</li> <li>④ICDの特許調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>①基本ICD装置開発</li> <li>②基本プログラム開発</li> <li>③動物を用いた除細動実験成功</li> </ul> <p>ICD(4000CC)</p>  <p>ICD(5000CC)</p>  <p>プログラムの高機能化</p>  <p>除細動が波形の高速化</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>①植込み型ICD</li> <li>②1チップマイコンにより、低消費電力化</li> <li>③生体内起電力(分極)除去回路実現</li> </ul> <p>ICD(5000CC)</p>  <p>プログラムの高機能化</p>  <p>除細動が波形の高速化</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>①植込み型CRT-D</li> <li>②CS除細動(4Jで除細動)</li> <li>③DDDベising</li> <li>④SVTアルゴリズム</li> <li>⑤AGC,ATCの動作確認</li> <li>⑥迷走神経刺激</li> <li>⑦体外心電図表示</li> <li>⑧高密度実装基板</li> </ul> <p>高密度実装基板</p>  <p>ハイブリッド基板</p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>①コンダクタンス計測</li> <li>②SOMを使用した新VF検出アルゴリズム</li> <li>③Liピーク通信対応</li> </ul> <p>コンダクタンス計測機能</p>  <p>Liピーク通信機能</p>  <p>SOMによるクラスタ分類機能</p> 

図 52 5年間の成果まとめ

表 21 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	DDD 及び CRT 機能
頻拍治療関係	抗頻拍ペーシング治療
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
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

- 2) 迷走神経刺激を実施することで、心拍の安定、低エネルギー除細動について実験により、確認した。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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、『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予定である。

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

各年度の分担研究報告書に記載のとおり