

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
3. 自律神経刺激による新しい治療法の開発分担

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確認するとともに、関連特許出願を行うなど、所期の成果を達成した。

自律神経刺激による新しい治療法の開発では、迷走神経刺激による致死性不整脈発生抑止効果を麻酔下急性実験により確認し、更に無麻酔下での慢性実験による確認を行うための基礎実験と実験システム構築を行った。

1. 体内植込み機器のシステム化の開発

1-A. 研究目的

本研究では、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った。

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て所期の成果を達成した。

1-B. 研究方法

動物実験用システム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て、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、組み立てと評価を行った。

1-B-1. 高集積コネクタ

表1-B-1-1に示す通り高密度集積コネクタシステムについて設定を行った。

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	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、回路製作と並行して開発したことから植込み後の修正、回路評価検証を実施することを考慮して、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ている。

1-B-3. 防水試験

ケースの防水特性について独自規格による防水試験を行って評価した。防水試験の写真を1-B-3-1に、試験条件を表1-B-3-1に示す。浸漬後に本体を分解し、目視にて本体内部に試験液の浸潤がないことを確認した。

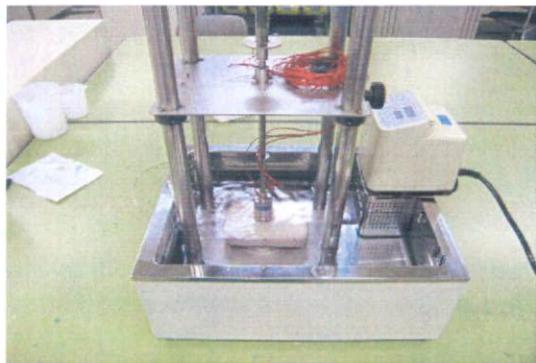


写真 1-B-3-1 防水試験

試験液	メチレンブルー着色生理食塩水
浸漬時間	168 時間
試験液温度	38°C
サンプルケース	材質：PPS 本体ケース内部に本体回路基板のダミーを配置した。
サンプルリード	コネクタ部はダミーリードコネクタを挿入した。
負荷荷重	15kgf

1-B-4. 耐電圧試験

植込み実験の仕様を考慮して表 1-B-4-1 に示す規格を定め、耐電圧試験を行った。以下に耐電圧試験条件を示す。

試験液	生理食塩水
浸漬時間	1 時間
試験電圧	800V
下限制限	OFF
上限基準値	11mA
時間	300ms
サンプル	ICD リード：20061220-1 心房リード：061106-6
電圧印加部位	各リード電極及び対極板

1-B-5. 内蔵アンテナ

図 1-B-5-1 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。

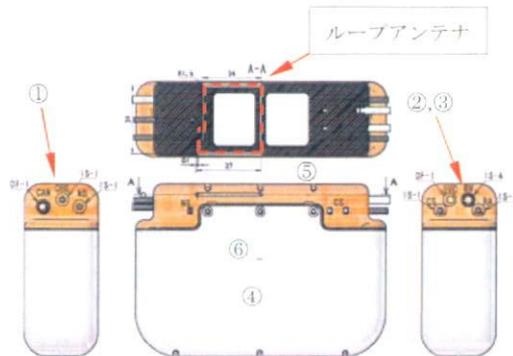


図 1-B-5-1 本体外観図及び断面図

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。

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

番号は図 1-B-5-1 及び写真 1-C-2-1 参照

1-C-2. 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。

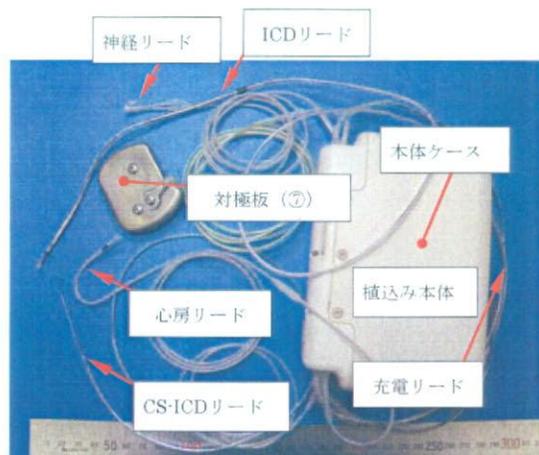


写真 1-C-2-1 システム外観

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。

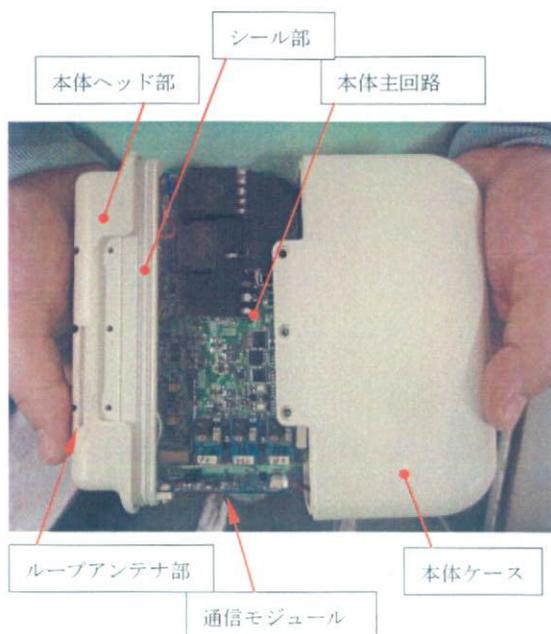


写真 1-C-3-1 回路実装図

1-C-4. 防水試験

表 1-B-3-1 に示す条件により防水特性を評価しケース内への浸潤がないことを確認した。

1-C-4. 耐電圧試験

表 1-B-4-1 に示す条件により耐電圧特性を評価した。以下の条件で浸漬した本体と電極に規定値以上の電流が流れないことを確認した。

1-C-5. 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-5-1 に動物実験の写真を示す。写真はすでに植込んだリードに接続した本体を示している。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-5-1 植込み実験

1-G-3. 新聞報道

なし

1-H. 知的所有権の取得状況

なし

1-D. 考察

実験用に追加している電極リードを含めて7本のコネクタを持つシステムであるが、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、本体サイズを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及び内蔵されたアンテナ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た。そして、これらを動物の慢性植込み実験に供して、双方向通信にて本体電子回路の動作を確認することにより、本体ケースのコネクタ、ケースの防水機能及びアンテナの通信機能が正常に動作することを確認した。

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

2. 電極リードの開発

2-A. 研究目的

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

本研究の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。

コンダクタンス測定機能付き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研究の重要な目的とした。

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う。詳細はオリンパス社の報告書を参照のこと。

2-A-2. 電極表面修飾技術に関する研究目的

本研究では、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った。

その結果、Poly(DL-lactide)と脂溶性Dexaデキサメタゾンを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、雄性ビーグル犬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種類の電極リードは動物の慢性植込み実験に供した。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を行って、その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。これを鑑みて従来にない仕様のCS-ICDリードの研究開発を行った。

2-B-2. ICDリードに関する研究

先行する3社の構造特許を回避して仕様設定を行い、競合製品と同程度の耐久性を持つICDリードについて、製作を行い長期動物留置の実験にて機能性能を評価した。

2-B-3. 心房リードに関する研究

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除放構造を設定し、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

神経刺激電極リードに関して、先端部の構造の生体の神経周辺組織への漏れ電流の軽減、装着性の高い構造の設計製作を行った。

上記設計製作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（11.0～12.1kg）

に植込み、リードインピーダンスの経日変化を観察した。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 の定電流パルスを印加し、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 の薬物徐放結晶作製のための内孔を設けて電極を製作する。この電極に 2-B-5-1 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、液体クロマトグラフィによる充填量の計測を行った。

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°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

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(11.0~12.1kg)に植込み、刺激閾値およびリードインピーダンスの経時的变化を観察した。

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 の定電流パルスを印加して、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。

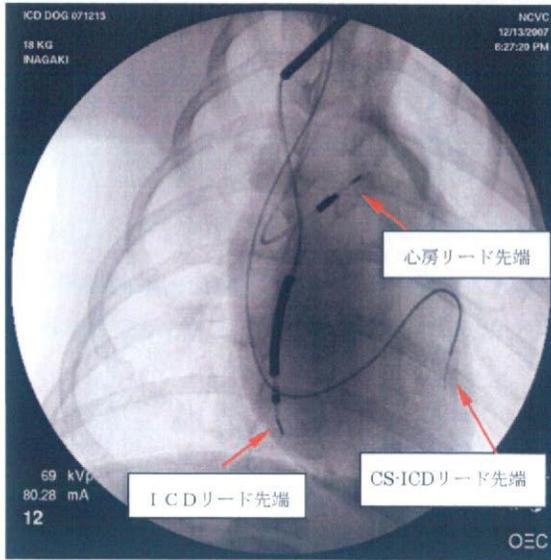
なお、対照電極としては、生分解性材料(乳酸:Poly(DL-lactide)を 200 μ g 結晶化したものを使用した。さらに電気的特性評価を終了した個体については、病理組織学的検討を併せて実施した。

2-C. 研究結果

4 種類の電極リードは動物の慢性植込み実験に供し、6ヶ月以上の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。

動物実験は国立循環器病センターにおいてオリンパス社と合同で HBD 犬(18.0~21.0kg)への植込みを行った。X線写真 2-C-1 に 2007/12/13 HBD 犬(18.0kg)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を示す。写真に示す通り電極リードを目的の位置に配置してそれぞれの心臓電極リードに対してペーシング、センシング、除細動及びコンダクタンス計測の各機能試験と、神経電極による神経刺激試験を行った。また全てのインピーダンス計測を行って仕様どおりであることを確認した。

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。



X線写真 2-C-1 電極リード植込み

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	5.0mm
除細動電極外径	0.9mm (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 除細動電極-Ring	<20.0 Ω

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。

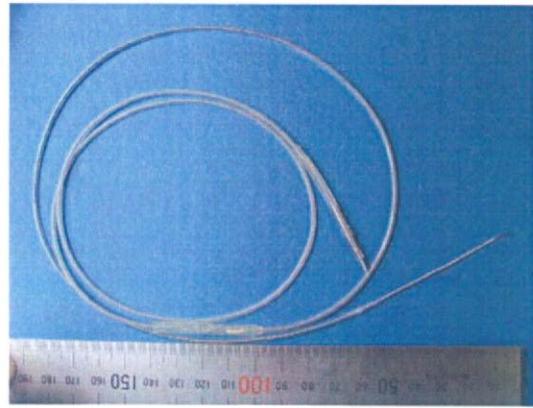


写真 2-C-1-2-1 CS-ICD リード

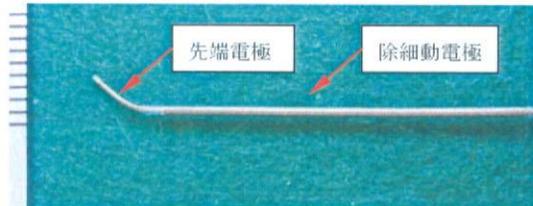


写真 2-C-1-2-2 CS-ICD リード先端部

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	2.4mm (7.2Fr)
コイル電極外径	2.7mm (8.1Fr)
Tip-Ring 間距離	8.0mm
Ring 電極長	2.0mm
全長	1000mm
Tip 抵抗値	<10 Ω
Ring 抵抗値	<100 Ω
RV 抵抗値	<10 Ω
SVC 抵抗値	<10 Ω

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。

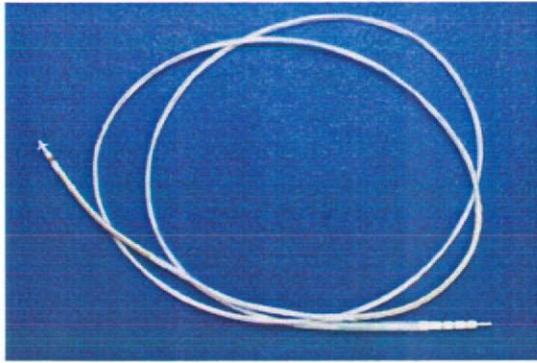


写真 2-C-2-2-1 ICD リード

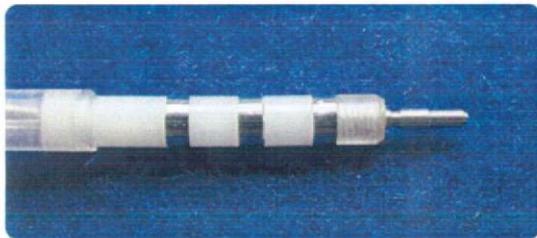


写真 2-C-2-2-2 ICD リードコネクタ部



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。



写真 2-C-3-1 心房リード

チップ電極には薬物徐放機構を搭載した。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。

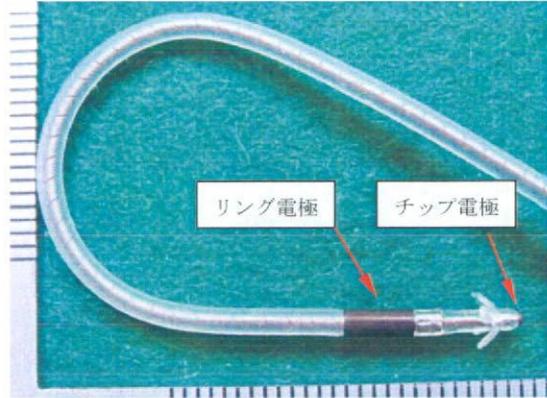


写真 2-C-3-2 心房リード先端部

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。

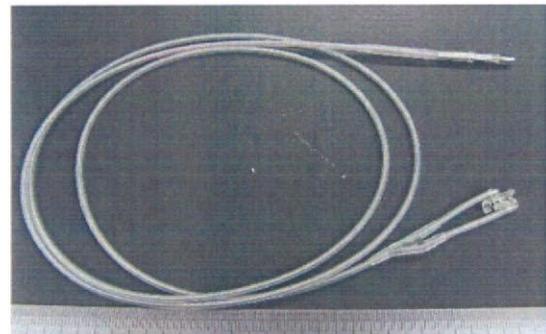


写真 2-C-4-1 神経電極リード

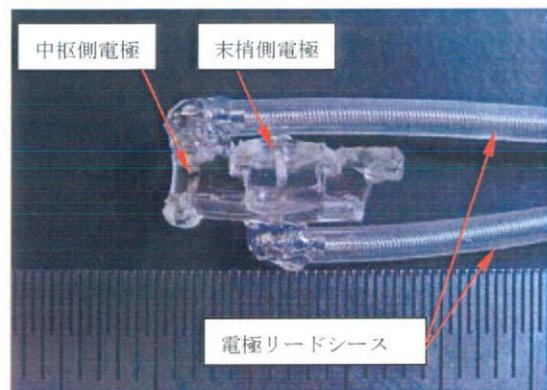


写真 2-C-4-2 神経電極リード先端部

図 2-C-4-1 にリードインピーダンスの経日的変化を示す。

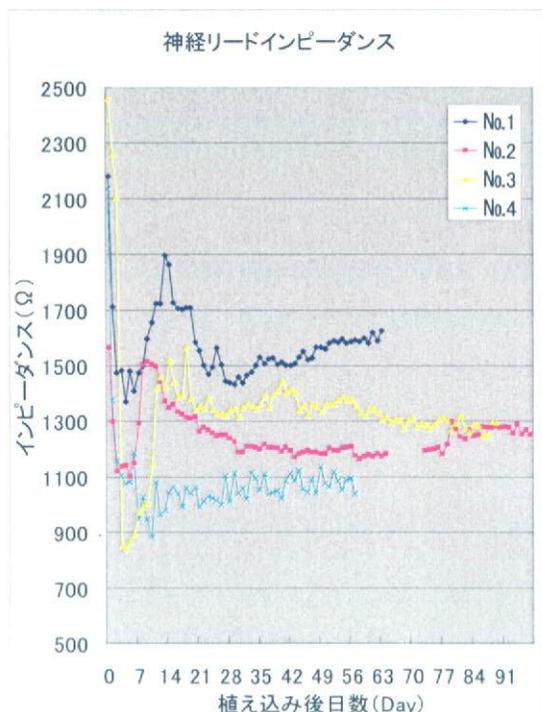


図 2-C-4-1 神経リードインピーダンス

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

国立循環器病センターにおける HBD 犬への植込みにより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 に成犬右頸部迷走神経への電極装着部の写真を示す。



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 $300\mu\text{m}$ として奥側を約 $500\mu\text{m}$ に広げて逆テーパとしており、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。

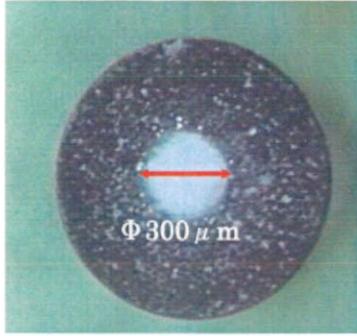


写真 2-C-5-2 製作電極

2-C-5-1. 電極薬物徐放結晶に関する研究結果

液体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 に示した。

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±SD)

電極表面より、直径 300 μm の孔を介在し、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 に示した。

溶媒浸漬後 1 週間までに充填量の約 50% が徐放される結果となった。

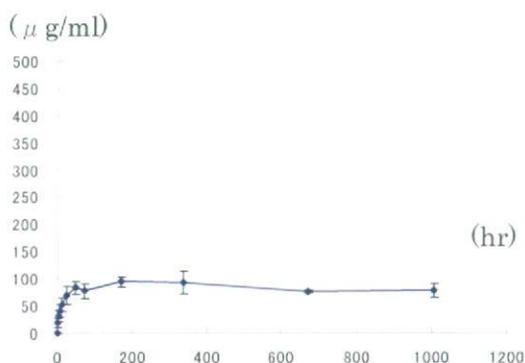


図 2-C-5-2-1 累積徐放量計測結果

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 にそれぞれ示した。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、剖検可能であった代表例を示した。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 μm であり、病理反応において両者間で大きな差がなかった。

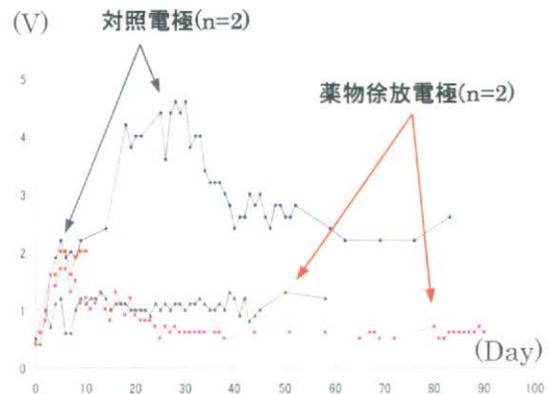


図 2-C-5-3-1 薬物徐放電極刺激閾値計測結果

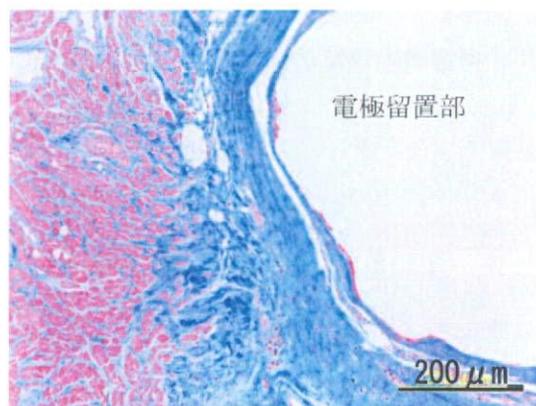


図 2-C-5-3-2 対照電極病理組織像

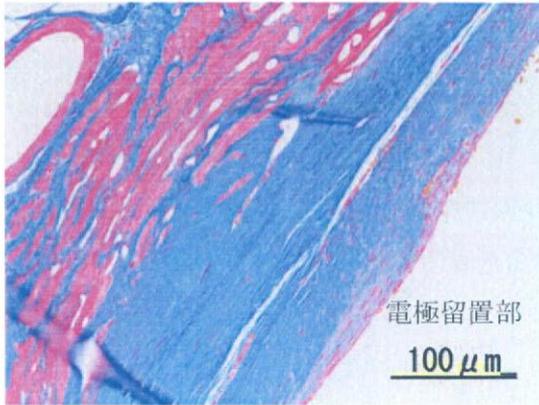


図 2-C-5-3-3 薬物徐放電極病理組織像

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

合同実験において、ヒトよりも小さい HBD 犬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。以下に 17 年度まで使用したヘリカル型電極製作品の写真を示す。



写真 2-D-4-1 ヘリカル型電極製作品

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。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化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

て刺激効率が変化する。刺激条件の設定のためにはこのことを考慮することが必要である。

2-D-5. 電極薬物徐放結晶に関する考察

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、雄性ビーグル犬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。

薬物徐放電極と対照電極の病理組織学的検討を行ったが、今回のサンプルでは、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、雄性ビーグル犬への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を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（薬剤放出電極リード）
出願日：平成18年11月24日
出願番号：特願2006-317774
特許出願人：テルモ株式会社
2. 発明等の名称：生体内植込み用電極リード
出願日：平成18年9月15日
出願番号：特願2006-250745
特許出願人：テルモ株式会社
3. 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

3. 自律神経刺激による新しい治療法の開発

3-A. 研究目的

自律神経刺激による致死性不整脈抑止効果の有効性確認と最適な刺激アルゴリズムを確立する。

3-B. 研究方法

以下に示す動物実験は全て、テルモ株式会社動物実験に関する指針（IS010993-2 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。

3-B-1. 実験モデルの構築

雄性ビーグル犬(10-12.4Kg)を用いて、麻酔前処置（塩酸ケタミン注射液；三共エール薬品製 30mg/kg、塩酸メドミジン（ファルモス社 50 μ g/kg）後、セボフラン（丸石製薬株）で吸入麻酔を行った。麻酔後、人工呼吸装置（Vigor21 II DX；アコマ医科工業株）にて呼吸管理を行った（流量 20ml/kg、換気回数 15回）。左頸部より、左頸動脈を露出させた。

左室前壁梗塞モデルは、左頸動脈より、6、8Fr ガイディングカテーテル（テルモ株）を使用し、塞栓物質（シリコーンコートガイドワイヤ片；外径 1.27mm）を LAD（左冠状動脈前下行枝）開口近位部まで挿入した。

一方、左室心尖部梗塞モデルは、LAD 遠位端、LCX（左冠状動脈前回旋枝）遠位端にそれぞれ塞栓物質（シリコーンコートガイドワイヤ片）を挿入した。

3-B-2. 迷走神経刺激による致死性不整脈

抑止に関する研究（急性実験）

雄性ビーグル犬(10.0Kg - 17.7Kg)を用い、3-B-1 の手法に基づいて前壁梗塞モデルを作製した。

4 週経過後に、麻酔前処置後（塩酸ケタミン注射液；三共エール薬品 30mg/kg）、ネンプタール（大日本製薬株；30mg/kg）で麻酔を行った。自発呼吸下にて右頸部迷走神経を露出させ、カーボン電極（日本光電株）を 2カ所に装着した。さらに、X線透視下にて、右頸静脈より、心房電極リード（テルモ株自社製）を右心房に留置した。また、右頸動脈より PTCA 用カテーテル（バルーン径 3.5mm；テルモ株）を LCX に挿入した。

LCX に挿入したバルーンを拡張させ、LCX を完全に閉塞させた後、最大 120 秒間、致死性不整脈の発症の有無を確認した。致死性不整脈を発症した場合には、直ちにバルーンを収縮させ、体外式除細動にて洞調律に戻した。

致死性不整脈発症を確認した個体に対し、バースト刺激と心房同期刺激の 2 種類の迷走神経刺激プロトコルを施行し、再度、バルーン拡張により LCX を完全閉塞させ、同様に、致死性不整脈発症の有無を確認した。バースト刺激では、パルス電圧 10V、パルス幅 1ms、刺激周波数 5Hz とした。心房同期刺激では、パルス電圧 10V、パルス幅 1ms とし、心拍数が実験開始前の心拍数の 30%低い値よりも増加したときに P 波に同期して単発パルスを印可した。

3-B-3. 迷走神経刺激による致死性不整脈

抑止に関する研究（慢性実験）

3-B-3-1. 迷走神経刺激による心拍数応答

3-B-2 の手法で致死性不整脈発症が確認された陳旧性の前壁心筋梗塞を有する雄性ビーグル犬（10 kg）に対し、製作した神経刺激装置を背部皮下に植込んだ。右頸部を切開して、右迷走神経を露出させた後、製作した神経電極リードの電極部を右迷走神経に装着し、神経電極リード他端は皮下トンネルを介して神経刺激装置に接続した。X線透視下において、右外頸静脈より心房電極リードを挿入し、心房電極リードの電極部を右心耳内壁に固定し

た後、心房電極リード他端を皮下トンネルを介して神経刺激装置に接続した。胸部誘導心電図6チャンネルと標準II誘導心電図を計測するための10極の心電電極を胸部皮下に植込み、心電電極リードを皮下トンネルを介して、背部皮下に植込んだ多チャンネルテレメータ装置送信器に接続した。動物は、慢性実験専用イヌケージ内に収められ、自由な行動を可能とした。

神経刺激装置は、以下の①～④のシーケンスにしたがって迷走神経への刺激を制御した。①心房電極リードを介して心房内心電図をモニタする。②モニタした心房内心電図から心房収縮波を検出して、1心拍毎に心房心拍数を計測する。③計測した心房心拍数と予め設定した閾値心拍数を比較する。④計測した心拍数が閾値心拍数よりも大きいときは、心房収縮の検出と同時に神経電極リードを介して迷走神経に対して定電圧の単発パルスを送り、計測心拍数が閾値心拍数以下のときには迷走神経の刺激を行わない。迷走神経に対する定電圧印可パルスは、10V、1msecとした。

神経刺激の有無、閾値心拍数の変化（心拍数制御上限閾値：120bpm、90bpm）、動物の状態（安静時、興奮時）の観点から、心拍数ヒストグラムによる心拍数分布を比較した。

3-B-3-2. Vascular occluder による

慢性致死性不整脈発症モデル構築

3-B-3-1 で使用した動物に対し、麻酔前処置（塩酸ケタミン注射液；三共エール薬品製30mg/kg、ネンブタール）麻酔導入後、セボフラン（丸石製薬株）で吸入麻酔を行った。麻酔後、人工呼吸装置（Vigor21 II DX；アコマ医科工業株）にて呼吸管理を行った（流量20ml/kg、換気回数15回）。第5～6肋間より開胸し、左心耳を露出させ、起始部を走行する左冠状動脈を剥離して、Vascular occluder（OC-4；アクセス・テクノロジー社）と超音波プローブ（1RB；トランソニックシステム

ズ社）を装着した。そして、超音波流量計（T206；トランソニックシステムズ社）で冠状動脈血流量をモニタしながら生理食塩液をVascular occluder に注入し、Vascular occluder 装着前の約50%程度まで血流量を制限した後、閉胸した。

神経刺激装置は、冠状動脈血流量を制限すると同時に3日間作動させ、その後の3日間は神経刺激装置を停止させた。この間、動物は慢性実験専用イヌケージ内に収められ、無麻酔下、無拘束の状態で、多チャンネルテレメータ装置によって心電図が記録された。神経刺激制御における閾値心拍数は90bpm、迷走神経に対する定電圧印可パルスは、10V、1msecとした。

3-C. 研究結果

3-C-1. 実験モデルの構築

心筋梗塞発症の有無を胸部12誘導心電図での異常Q波の発現に基づいて確認した。

心筋梗塞の発症率は、左室前壁梗塞モデル：100%（7/7）、左室心尖部梗塞モデル：77%（7/9）であった。

左室前壁梗塞モデル作製は、7頭で実施し、梗塞作製1週間後に7頭全てで心筋梗塞の発症が確認され、梗塞作製4週後まで1頭が突然死したものの、残り6頭は陳旧性心筋梗塞となった。

左室心尖部梗塞モデル作製は、11頭で実施し、梗塞作製1週間後までに2頭が突然死し、残り9頭の内、7頭は心筋梗塞の発症が確認されたが、2頭は発症が確認されなかった。心筋梗塞の発症が確認された7頭は、梗塞作製4週後まで生存して陳旧性心筋梗塞となった。

3-C-2. 迷走神経刺激による致死性不整脈

抑止に関する研究（急性実験）

LCX 閉塞によって致死性不整脈の発症が確認されたN=3において、パースト刺激による

迷走神経刺激で致死性不整脈発症の抑止効果が確認された。1例の心電図を、図3-C-2-1、3-C-2-2、3-C-2-3、3-C-2-4に示す。神経刺激を行わない場合には、LCX閉塞後約90秒で心室細動(Vf)が発症した。

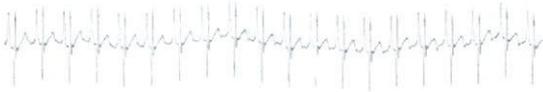


図3-C-2-1 LCX閉塞0秒(神経刺激なし)



図3-C-2-2 LCX閉塞90秒(神経刺激なし)



図3-C-2-3 LCX閉塞0秒(バースト刺激)



図3-C-2-4 LCX閉塞120秒(バースト刺激)

LCX閉塞によって致死性不整脈の発症が確認されたN=3において、心房同期刺激による迷走神経刺激で致死性不整脈発症の抑止効果

が確認された。1例の心電図を、図3-C-2-5、3-C-2-6、3-C-2-7、3-C-2-8に示す。神経刺激を行わない場合には、LCX閉塞後約110秒で心室細動(Vf)が発症した。図3-C-2-9に、このときのLCX閉塞時間(横軸)と心拍数の変化(縦軸)を示す。LCX閉塞直後より神経刺激の有無に関わらず心拍数は徐々に上昇したが、神経刺激を行わない場合は、LCX閉塞の約1分後から急激に心拍数が増加し、致死性不整脈の発症に至った。



図3-C-2-5 LCX閉塞0秒(神経刺激なし)



図3-C-2-6 LCX閉塞110秒(神経刺激なし)



図3-C-2-7 LCX閉塞0秒(心房同期神経刺激)



図3-C-2-8 LCX閉塞120秒
(心房同期神経刺激)

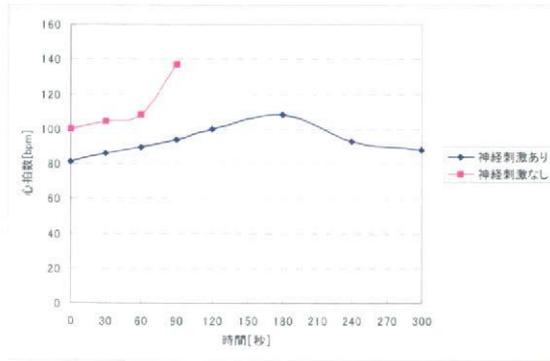


図 3-C-2-9 LCX 閉塞後の心拍数変化
(心房同期神経刺激)

3-C-3. 迷走神経刺激による致死性不整脈

抑止に関する研究 (慢性実験)

3-C-3-1. 迷走神経刺激による心拍数応答

安静時 1 時間の心拍数分布は、神経刺激前では図 3-C-3-1、閾値心拍数 120bpm の神経刺激制御では図 3-C-3-2、閾値心拍数 90bpm の神経刺激制御では図 3-C-3-3 となった。横軸はいずれも、1 時間の総心拍数に対する各心拍数帯域に属するイベント数の割合を示したものである。安静時では、迷走神経刺激の有無によって顕著な心拍数分布の変化は認められない。迷走神経の刺激を制御する閾値心拍数の変化に対しては、心拍数分布範囲自体にほとんど変化が見られなかったが、閾値心拍数が 120bpm の場合に比較して閾値心拍数を 90bpm にすることによりヒストグラムが最大となる心拍数帯域が低下した。

興奮時 1 時間の心拍数分布は、神経刺激前では図 3-C-3-4、閾値心拍数 120bpm の神経刺激制御では図 3-C-3-5、閾値心拍数 90bpm の神経刺激制御では図 3-C-3-6 となった。興奮時では、迷走神経の刺激を行わなかった場合に比較して、迷走神経を刺激した場合には、高心拍数側の分布の割合が減少した。閾値心拍数の変化に対しては、閾値心拍数を 120bpm とした場合は、低心拍数側の分布が神経刺激を行わない場合とほぼ同様であったが、閾値心拍数を 90bpm とした場合には、低心拍数側の分布の割合が減少した。

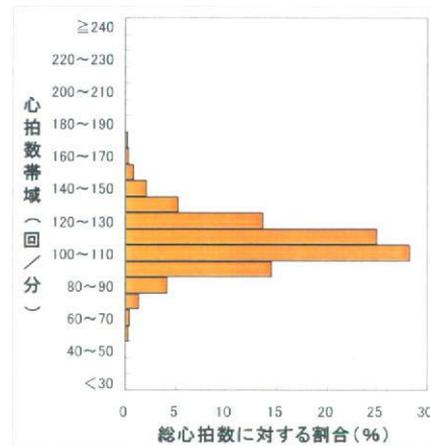


図 3-C-3-1 安静時心拍数分布
(神経刺激前)

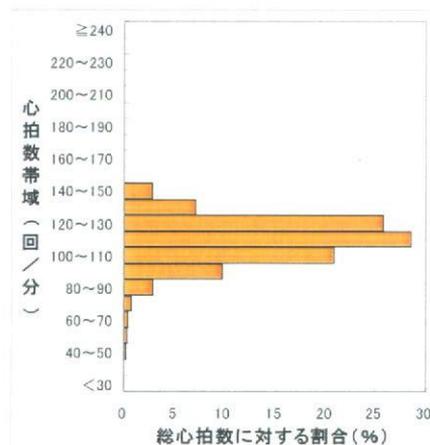


図 3-C-3-2 安静時心拍数分布
(神経刺激、閾値：120bpm)

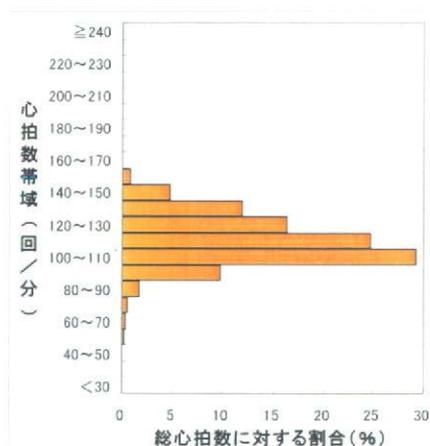


図 3-C-3-3 安静時心拍数分布
(神経刺激、閾値：120bpm)

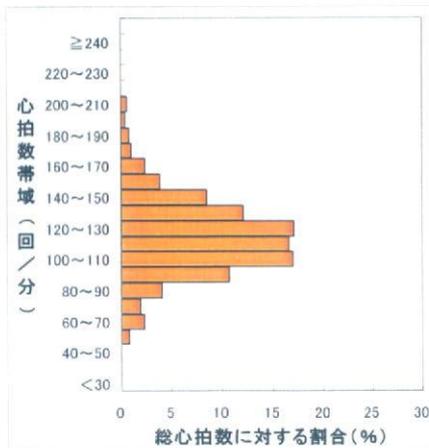


図 3-C-3-4 興奮時心拍数分布
(神経刺激前)

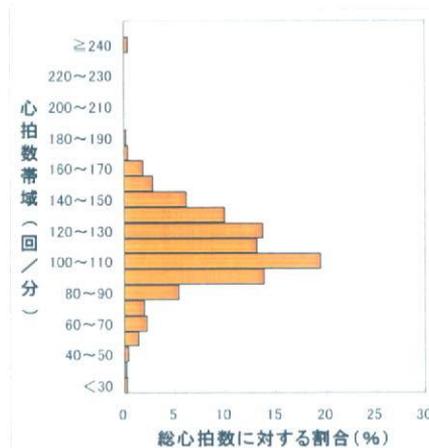


図 3-C-3-5 興奮時心拍数分布
(神経刺激、閾値：120bpm)

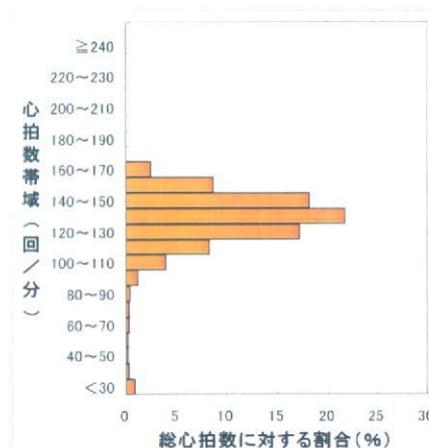


図 3-C-3-6 興奮時心拍数分布
(神経刺激、閾値：90bpm)

3-C-3-2. Vascular occluder による

慢性致死性不整脈発症モデル構築

神経刺激制御の有無に関わらず重篤な不整脈の発症は観察されなかった。

3-D. 考察

3-D-1. 実験モデル構築に関する考察

発症部位の異なる、左室前壁梗塞と左室心尖部梗塞の2種類のモデルを検討した。左室前壁梗塞モデルでは、低侵襲に高い生存率を示す梗塞作製手技を確立することができた。一方、左室心尖部梗塞モデルは、作製直後死亡率が、前壁モデル比較して若干高かった。これは、2カ所の冠状動脈に塞栓物質を挿入するため、術後侵襲も強く、また心虚血による致死性不整脈も左室前壁梗塞モデルと比較して発生しやすかったものと考えられた。

3-D-2. 迷走神経刺激による致死性不整脈抑止に関する研究 (急性実験)

バースト神経刺激ならびに心房同期神経刺激において、致死性不整脈発症の抑止効果が確認された。過去の文献で確認されているバースト神経刺激と同じ効果を心房同期による神経刺激で確認でき、より低消費電力での致死性不整脈抑止デバイス開発の可能性を見出すことができた。

LCX 閉塞後の心拍数の変化は、迷走神経刺激では比較的緩やかな心拍数増加であったのに対し、迷走神経刺激を行わない場合には、突然急激な心拍数上昇をきたし、致死性不整脈の発症に至った。虚血時に、このような急激な心拍数上昇を迷走神経刺激によって抑えることが致死性不整脈抑止に有用であると思われる。

3-D-3. 迷走神経刺激による致死性不整脈抑止に関する研究 (慢性実験)

3-D-3-1. 迷走神経刺激による心拍数応答

解析結果から、安静時のように交感神経活動が低下している状態での迷走神経の刺激は、心拍数制御の観点からはその効果が小さく、一方、興奮時では、迷走神経刺激を行うことによって高心拍数側の分布が減少し、更に、閾値心拍数を低下させる、すなわち迷走神経刺激の頻度が高くなる程、低心拍数側の分布が減少した。このときの心拍数分布は、交感神経活動が低下していると推察される安静時の心拍数分布のパターンと似ており、興奮によって亢進した交感神経活動が迷走神経刺激によって抑制されたものと考えられた。

3-D-3-2. Vascular occluder による

慢性致死性不整脈発症モデル構築

Vascular occluder によって LCX の冠状動脈血流量を制限しても、神経刺激の有無に関わらず致死性不整脈の発症を確認することができなかった。Vascular occluder の装着は麻酔下で行ったが、麻酔に伴う心拍数や血圧の低下、更には血流計測のための超音波プローブが負荷となって、覚醒下で所望の血管狭窄を得るに必要な Vascular occluder の拡張が充分に行われていない可能性が考えられた。

3-E. 結論

実験用動物モデルとして、発症部位の異なる、左室前壁梗塞と左室心尖部梗塞の2種類のモデルについて、低侵襲で高い生存率の作製手技を確立した。

麻酔下急性期実験で、心房同期による迷走神経刺激による致死性不整脈抑止効果を確認し、従来のバースト刺激による手法よりもより低エネルギーで同効果を実現できる可能性を見出した。

慢性実験として、LCX の冠血流制限を行った陳旧性前壁心筋梗塞モデルに対し、無麻酔無拘束下で迷走神経刺激時と迷走神経刺激時との差を観察したが、いずれの場合も致死性不整脈発症には至らず、有効性確認を行うこ

とはできなかった。

3-F. 健康危険情報

なし

3-G. 研究発表

3-G-1. 論文

なし

3-G-2. 学会発表

なし

3-G-3. 新聞報道

なし

3-H. 知的所有権の取得状況

なし

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、無線機能搭載の実現に向けて行ったシステム検討、装置の小型化に必須のアンテナの小型化に関する検討について報告する。更に上記検討結果から得られた成果を基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。

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、検討を行う。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う。

B 研究方法

B-1 無線通信システムに関する研究

無線通信システムに要求される各条件から、具体設計を行う為の詳細条件を導き出す。

B-1-1 通信方式／プロトコルの検討

『体内植込型医療用データ伝送システムの技術的条件』を満足しながら、ICD 機器仕様に基づき、インプラント→プログラマで伝送速度 40kbps, プログラマ→インプラントで伝送速度 10kbps を実現するための通信方式／プロトコルの検討を小型、低消費電力の実現も考慮した上で行う。

B-1-2 回線設計に関する検討

上記、通信方式／プロトコルの検討結果と、植込み機器用に市販されている Zarlink 社製の RF-Chip を用い、回線設計を行う。

B-2 アンテナに関する研究

植込み機器用のアンテナは人体の影響により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、小型化についての具体的な提案を行う。更に、上記の研究結果を基に、実際の ICD にループアンテナを搭載し放射特性を評価する。

B-2-1 アンテナの評価系の構築

アンテナ評価に必要な、小型発振器及び実人体形状を模擬したファントムの設計・製作を行う。これにより、従来の円柱型ファントムに比べ、実人体に植込んだ際のアンテナ放射パターンを得ることが出来る。

B-2-2 アンテナの小型化に関する検討

ICD の筐体を模擬した金属製の筐体に、磁界型アンテナであるループアンテナを搭載した構成において、ループアンテナと金属筐体とを接続することによる利得改善効果について示す。また、ループアンテナに加え、電界型アンテナであるモノポールアンテナについて、アンテナを誘電体で覆うことによる放射効率改善効果について示す。

B-2-3 ICD に搭載したアンテナの放射特性

現在、実際に使用されている ICD の筐体にループアンテナを搭載し、これまでの検討結果から目標性能が得られるか確認する。

B-3 外部通信機能の実証実験に関する研究

これまでの検討結果より、実際に装置を開発し、動作検証を行う。

B-3-1 無線モジュールの試作検討

機器仕様に基づき、無線モジュールの試作を行う。この試作により、実際に生体内外通信を行う実験を可能とする。

B-3-2 緊急時通報システムの実証実験検討

提案するシステム構成で生体内と生体外との通信実験を実環境において行う。上記検討で試作を行った無線モジュールと PDA 型端末を用いた検証モデルを構築する。

また、生体内に植込んだ ICD と目標通信距離 2m 離れた生体外機器との通信実験を実環境において行う。通信実験用の機器として、ICD の筐体を模擬した金属筐体に無線データ通信機能のみを搭載したアンテナ評価機を用いる。

C 研究結果

C-1 無線通信システムに関する研究

C-1-1 通信方式／プロトコルの検討

前述の『体内植込み型医療用データ伝送システムの技術的条件』において、システムの要求条件は以下のようにある。

- ・使用周波数帯は 402～405MHz
 - ・占有帯域幅は 300kHz 以下
 - ・変調方式は ASK, FSK, PSK のいずれか
- | |
|-----------------------------------|
| ※ASK(Amplitude Shift Keying:振幅変調) |
| FSK(Frequency Shift Keying:周波数変調) |
| PSK(Phase Shift Keying:位相変調) |

I 占有帯域幅の検討

まず、技術的条件で想定している伝送レート 100kbps のときの、各変調方式の占有帯域幅をシミュレーションで確認した。なお、FSK については、占有帯域が狭く、かつ受信性能に劣化を起こさない“変調度=0.5”と設定した。変調度 0.5 の FSK は、MSK(Minimum Shift Keying)と呼ばれる。以