

200812019A

厚生労働省科学研究補助金

医療機器開発推進研究事業

---

---

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心  
不全患者の統合的デバイス治療の開発  
(H19-ナノ-一般-009)

---

---

平成20年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 杉町 勝

平成21(2008)年3月

厚生労働省科学研究補助金

医療機器開発推進研究事業

---

---

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心  
不全患者の統合的デバイス治療の開発  
(H19-ナノ-一般-009)

---

---

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 杉町 勝

平成 21 (2008) 年 3 月

# 目 次

1. 総括研究報告書	
分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発	1
国立循環器病センター研究所 杉町 勝	
2. 分担研究報告書	
分散型ナノ植え込み機器の微小回路試作に関する研究	8
国立循環器病センター研究所 杉町 勝	
分散型ナノ植え込み機器による呼吸異常の解析	18
国立循環器病センター研究所 高木 洋	
分散型ナノ植え込み機器による血圧波形の解析	26
国立循環器病センター研究所 宍戸 稔聡	
分散型ナノ植え込み機器による血行動態の解析	34
国立循環器病センター研究所 上村 和紀	
バイオニックナノインプラント・ナノペーシングシステムのための情報通信技術の研究開発	42
横浜国立大学大学院 河野 隆二	
バイオマイクロ燃料電池の開発	56
東北大学大学院 西澤 松彦	
3. 刊行物一覧	64
4. 論文別刷り	67

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発

主任研究者 杉町 勝（国立循環器病センター研究所 部長）

研究要旨：

微小ペースメーカ試作：PIC にて実現したデマンドペーシング機能を実現するため、PIC 内蔵アンプに代えて、高い同相信号除去比をもつ小型計装アンプの外付けした植え込み実験用の微小ペースメーカの試作を行った。連続動作 7 日間の動作を確認した。病態モニタ：運動時の周期性呼吸から呼吸調節系の異常を逆解析する手法を開発した。血行動態測定値から心不全の病態とともに心筋酸素消費量をモニタする方法を開発した。また末梢血圧波形から中枢血流の拡張期分散を最小化させる血管モデルのパラメータ推定法を開発した。

基盤技術：体内グルコース燃料電池の低い起電力を補うために、超撥水性材質による複数の電池間の絶縁方法を開発した。この方法では燃料の供給を止めることなく、同時に絶縁を確保することができた。超広帯域（UWB）無線の体内伝搬様式（吸収・伝搬）を動物実験により明らかにし、超広帯域無線による測距について検討した。

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
高木 洋	国立循環器病センター研究所 循環動態機能部
宍戸 稔聡	国立循環器病センター研究所 循環動態機能部
上村 和紀	国立循環器病センター研究所 循環動態機能部
河野 隆二	横浜国立大学大学院工学大学院 知的構造の創生部門
西澤 松彦	東北大学大学院工学研究科

担う。重症の慢性心不全は予後がきわめて不良であり決定的な治療法がない上に、医療費高騰の主たる原因である。

これまでの心不全治療の主体であった薬物治療に加え、有効性が認められた植え込みデバイスによる治療をもっと活用すべきと考えられている。

植え込み除細動器は突然死を抑制し、心室再同期装置はポンプ失調を改善し予後改善に寄与する。さらに申請者らが開発した迷走神経刺激による心不全の上流治療を統合することにより、慢性心不全のデバイス治療のさらなる効果が期待される。

しかしながら単一の植え込み装置でこれを実現するためには多数のリードが必要となり、信頼性が低下するとともに静脈閉塞など合併症を増加させる。

そこで本研究では、植え込み除細動器は除細動機能のみを行い、不整脈検知、心室再同

A. 研究目的

心疾患による死亡は先進各国では首位を占め、慢性心不全治療の確立が死亡減少の鍵を

期ペーシング、迷走神経刺激、モニタリングなどは分散型微小植え込み装置が機能を分担する、慢性心不全の統合的デバイス治療を開発する（図1）。

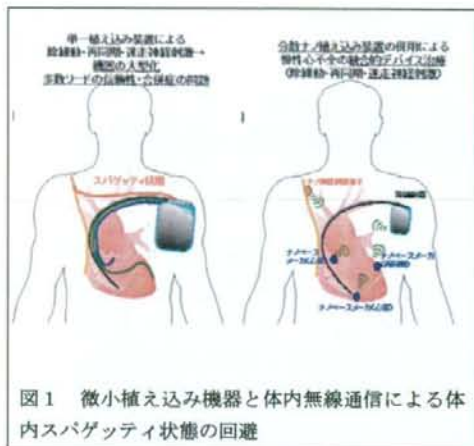


図1 微小植え込み機器と体内無線通信による体内スバググティ状態の回避

分散型植え込み機器の開発に本質的に必要な電源の微小化および生体内通信の基盤技術の開発を進めるとともに、実際の微小ペースメーカを試作して基盤技術の進展に備える。

## BC. 研究方法と結果

### BC-1. 微小ペースメーカの試作

本年度の研究では、PIC に不足している高同相信号除去比 (CMRR) の差動アンプ機能を計装アンプとして外付けする設計を行った。ボタン電池により7日間連続動作させることが可能であることを確認し、試作を行っている。今後、PIC と計装アンプをハイブリッド化し、微小ペースメーカを実現する検討を行う。

図2は PIC、計装アンプとボタン電池を組み合わせたデマンドペースメーカ試作の仕様であるボタン電池により7日間の連続動作をめざしている。

図3は、デマンドペースメーカ試作の概観を示すものである。PIC のサイズに比し、ま

だ試作としては大きいものの、防水加工を行うことによって植え込み動物実験に用いることができる（本試作は H21 年度初めに完成予定）。

仕様には示されていないが、PIC のプログラムに必要な端子と開発環境を接続することによって、PIC の再プログラムを行うことができる。

動物実験用ペースメーカ (消費電流量 0.98mAh以下)		
電源電圧	目標寿命	7日 (168時間以上)
	終止電圧	2.2V以上
ペーシング方式	VVIペーシング	
刺激パルス	パルス波形状	矩形波
	パルス振幅	MAX 3.0V
	パルス幅	10msec
	パルス周期	0.33sec (3Hz)
心電図の増幅率	500~600倍	
不応期	閾値以上の電圧を検知してから 0.1sec	
プログラム書込み	刺激条件・閾値設定等の変更が可能	
検知閾値	基準電位の±50%内で心電図波形を検知 (基準電位は電源電圧の1/2、電池電圧降下にもない基準電位も閾値も低下する。)	

図2 ボタン電池動作のデマンドペースメーカ試作の仕様

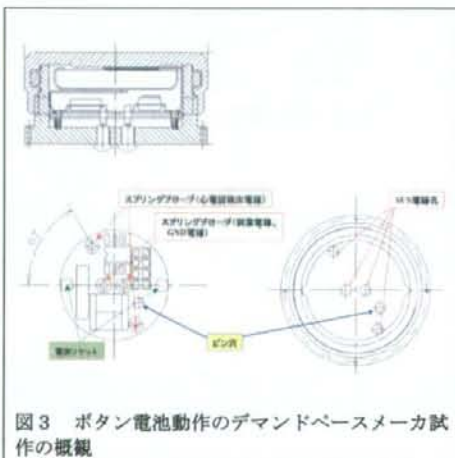


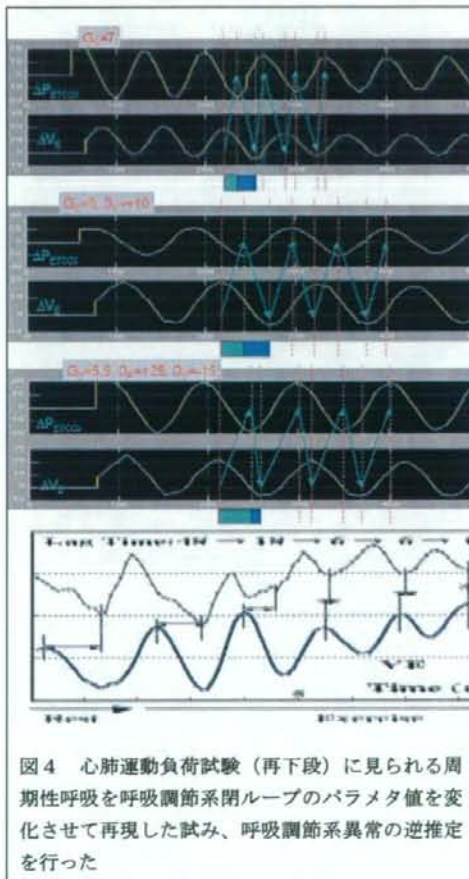
図3 ボタン電池動作のデマンドペースメーカ試作の概観

### BC-2. 呼吸曲線からの周期性呼吸の解析 (患者システム特性異常の逆解析)

重症慢性心不全に伴う運動時周期性呼吸の

データから患者の呼吸調節系の特性異常を逆解析する手法を開発した。

正常健康者で得られた実測の呼吸調節系の動特性をもとにシステムのモデルを構築し、呼吸変動の周期と分時換気量と血中  $\text{CO}_2$  分圧の変動の位相差に注目して、システムのパラメタを変化させることによって、心不全患者で見られる運動開始時の周期性呼吸を再現した。昨年度の成果と合わせて、呼吸調節系というシステムの異常を時々刻々とモニタできるようにした。



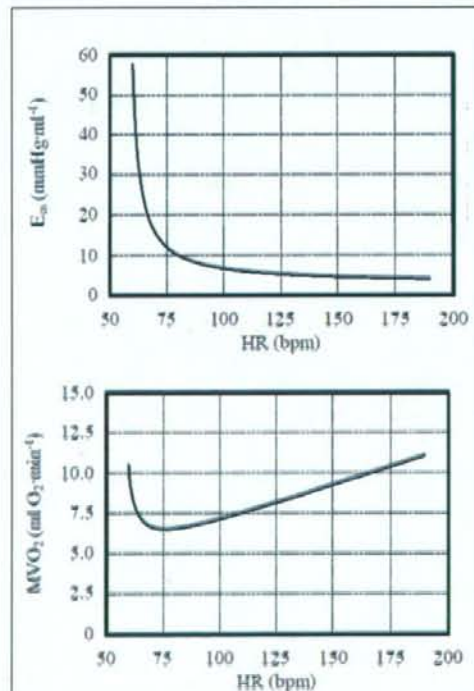
呼吸調節系の異常を逆推定した結果、分時換気量を増加させても血中  $\text{CO}_2$  分圧がすぐには減少しないという、予想外のメカニズムが関与している可能性が示された。心不全患者

の肺鬱血では血中  $\text{CO}_2$  分圧の絶対値に大きな変化はないものの、血中  $\text{CO}_2$  分圧のダイナミクスには変化が現れるのではないかとこの仮説を立て今後検討する必要があると考えられた。

### BC-3. 拡張循環平衡理論に基づく心不全病態パラメタモニタ

心不全の再入院を減らして医療資源を保持し、サステイナブルな医療を実現するためには、在宅医療の充実が必要である。

すでに、Guyton の循環平衡理論を拡張した Sunagawa の理論を用い、実測した心拍出量、左右心房圧、平均血圧から左右の心ポンプ機能 ( $S_L$ ,  $S_R$ )、有効全身循環血流量 ( $V_T$ )、体血管抵抗 ( $R_s$ ) を算出することが可能となった。



$$V_T = [CO + 19.61 P_{RA} + 3.49 P_{LA}] \times 0.129$$

$$S_R = CO / [\ln(P_{RA} - 1.39) + 0.19]$$

$$S_L = CO / [\ln(P_{LA} - 2.08) + 0.1]$$

$$R_S = [P_a - P_{RA}] / CO$$

本年度はさらに、これらの測定項目を用いることによって心筋酸素消費量を推定できるようになった。

$$R_S = (P_a - P_{RA}) / CO$$

$$S_L = CO / [\ln(P_{LA} + A_L) + B_L]$$

$$A_L = -2.08 \text{ mmHg}, B_L = 0.10$$

$$E_{es} = k \cdot S_L \cdot R_S \cdot HR / [HR - k \cdot S_L]$$

$$P_{es} = P_a$$

$$SV = CO / HR$$

$$V_{es} \cdot V_0 = P_{es} / E_{es}$$

$$EW = SV \cdot P_{es}$$

$$PE = (V_{es} - V_0) \cdot P_{es}$$

$$PVA = EW + PE$$

$$V_{O_2} = A \cdot PVA + B \cdot E_{es} + C$$

$$A = 1.8 \times 10^{-5} \text{ ml O}_2 \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{ml}^{-1}$$

$$B = 0.0018 \text{ ml O}_2 \cdot \text{beat}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{ml}$$

$$C = 0.01 \text{ ml O}_2 \cdot \text{beat}^{-1}$$

原疾患にかかわらずアンバランスとなっている、心不全での心筋の酸素需給を正常に戻す治療法を開発するには、心筋酸素消費量の継続的なモニタが必要である。

#### BC-4. 末梢血圧波形からの中樞血流波形の推定と血管モデルパラメタの推定

分散型微小植え込み装置によって測定される血圧波形の中から、そのわずかな変化を捕えるために反射波を定量化する解析法について検討してきた。しかし微小植え込み装置では中樞血圧波形が得られるとは限らないことから、末梢血圧波形からいったん中樞血圧波形を推定する解析法を検討した。

末梢血圧波形と中樞の血圧および血流波形との関係はパラメトリックな血管モデルでも単純かつ精度よく記述できる。

異なる患者や経時的な血行動態の状態変化により異なる、血管モデルの3つのパラメタ

(C・R、Zc/R、Td) をすべて最適化することは、昨年度の検討では困難であったが、本年度は中樞血流波形の拡張期分散を最小化することによって可能となった。しかし、残念ながら、本法で求めた中樞血圧波形は実測波形とかけ離れていた。

脈波伝搬時間を中枢末梢間の血圧立ち上がりの時間差から実測で求める方法、トノメトリ血圧の絶対値の不確定さを考慮する方法などを取り入れた方法を再検討する必要がある。

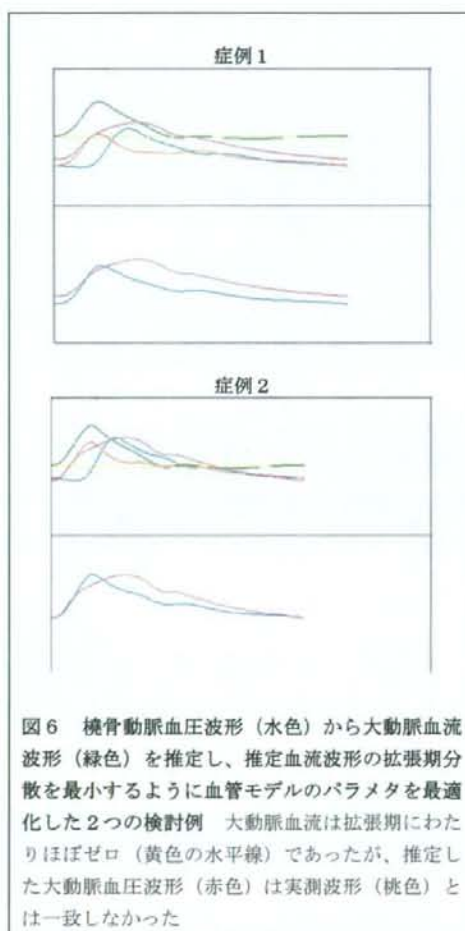


図6 橈骨動脈血圧波形（水色）から大動脈血流波形（緑色）を推定し、推定血流波形の拡張期分散を最小するように血管モデルのパラメタを最適化した2つの検討例。大動脈血流は拡張期にわたりほぼゼロ（黄色の水平線）であったが、推定した大動脈血圧波形（赤色）は実測波形（桃色）とは一致しなかった。

#### BC-5. バイオ燃料電池の直列接続の検討

Reactive ion etching 等の微細加工により

作製した微細突起アレイ（高さ 20  $\mu\text{m}$ ，直径 15  $\mu\text{m}$ ，間隔 15  $\mu\text{m}$ ）からなる超撥水領域 ( $\theta_c > 150^\circ$ ) を空気バルブとして利用したバイオ燃料電池の直列化システムを実証し、1 V 以上の開回路電圧を得ることができた。

この超撥水領域はほぼ自動で作動する空気バルブとして可逆的に機能し、バイオ燃料電池セル間のイオン絶縁を実現することで、それに伴う開回路電圧の変化を観測することができた。材料やセル構造の最適化によるバルブの安定駆動により、生体内でも利用可能な直列型バイオ燃料電池となることが期待できる。

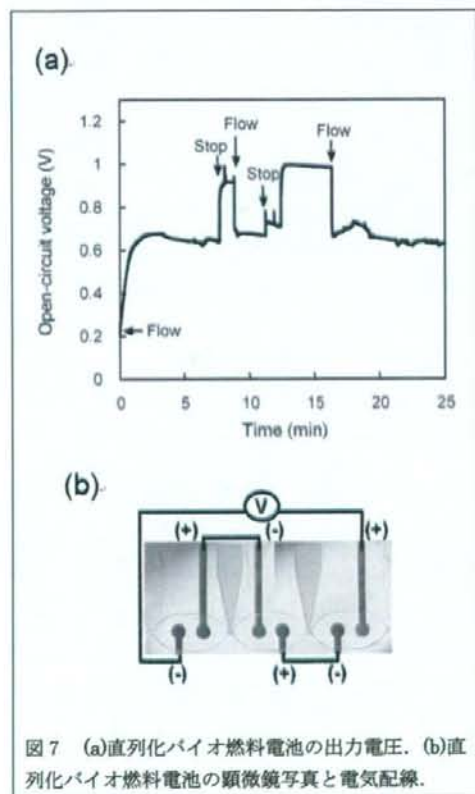


図7 (a)直列化バイオ燃料電池の出力電圧。(b)直列化バイオ燃料電池の顕微鏡写真と電気配線。

### BC-6 無線通信を用いた生体内埋め込み機器の位置推定法

体内埋め込みデバイスが体外外で通信する

とき、デバイスの位置推定を行うことが重要となる。位置推定自体を、無線通信を用いて行うことができる。位置情報は生体内での測定条件や生体情報そのものとして用いるほか、伝搬路特性の推定にも必要である。

本研究ではMRIやCTなどで生体内の組織分布が既知であり、さらに位置が既知である埋め込み機器（ノード）が4つ存在していることとして、他の埋め込み機器の位置推定を行う。本法では異なる組織での伝搬速度を段階的に推定して位置推定を行う。

第1段階では得られた生体内画像内において4ノードの内部領域の平均比誘電率を用い、平均伝搬速度を算出して、伝搬時間に基づく最小二乗法によりセンサ位置を推定する。

第2段階では第1段階で得られた推定位置を用い、分割した各領域内の平均比誘電率を用い、伝搬速度を算出しなおして、最小二乗法により位置推定を行う。

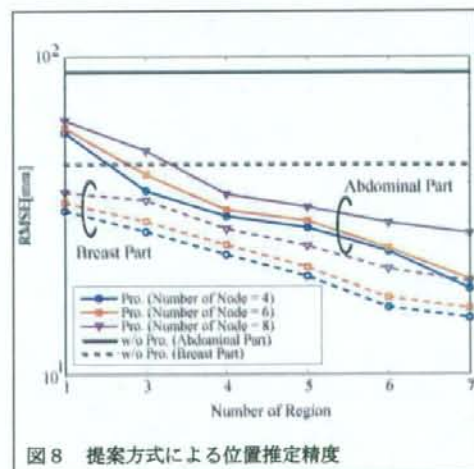


図8 提案方式による位置推定精度

分割領域数を(3×3)、(5×5)、(7×7)として性能評価を行ったところ、分割数を増加させることで位置推定精度が向上した(図8)。本検討では、提案した伝搬速度推定による位置推定法が推定しない場合と比べて推定精度を



向上できることを示した。

今後の検討課題としては、体内特有の問題である組織の境界での屈折などを考慮に入れた位置推定法の検討や心臓や肺・体の動きを考慮に入れた推定、3次元領域の拡張による推定を行っていくことが挙げられる。

## D. 考察

### D-1. 分散型微小植え込み機器

本研究の分散型微小植え込み機器の発想は以下のような過程で生み出された。慢性の重症疾患の治療では生体への植え込み機器が重要な役割を果たす。治療は間欠的に行うことでは十分な効果が期待できないため、連続的に行われる必要がある。これを長期間にわたって行う必要があることから植え込み機器による体内からの治療が必然となってくる。

植え込みは確かに侵襲的であるが、植え込んでしまえば長期に治療が可能であり全体的な侵襲性は大きくない。しかも機器をナノ機器化したり、経カテーテルや経内視鏡植え込みしたりすることによってさらに侵襲性を低下させることができる。治療の連続性や特異性においても薬物に遜色をとらない治療が可能となる。

植え込み治療機器による長期間の連続的な治療のためには治療機器の自律的な判断のもとに治療を行うことが避けられない。現在のところ、ペースメーカーやICDは自律動作する治療機器の代表である。種々の疾患に対し必要かつ最適な自律治療の論理を開発する必要がある。

本研究の分散型微小植え込み機器は自律動作の治療機器を具現化したものである。微小な上に分散して自律して治療を行う機器を開発するものであり、治療論理の進化により今後あらゆる疾患に応用できる可能性がある。

### D-2. 微小ペースメーカーとICD(植え込み型除細動器)との連携

ICDは重症心不全患者への予防的植え込みによってその予後を改善することが証明されている。しかしながらICDに他の複数の心不全治療の機能を搭載すると、装置が大型化したり、多数のリードが必要となって静脈閉塞などの副作用を起こして現実ではない。すでにICDにCRT機能を搭載する(CRT-D)ことによって、3本のリードが必要であり、これに迷走神経刺激や各種のモニタを搭載すると、体内に多数のリード数が必要になる。

高機能ICDでは微小ペースメーカーにCRT機能、迷走神経刺激機能、不整脈監視機能、病態モニタなどを分担させることができ、これらが実現すれば多数リードの信頼性の問題は解決することができる。現在微小ペースメーカーに適した不整脈監視のアルゴリズムを検討している。

私たちが、別途進行させている、ICD開発プロジェクトでもすでにこの点が問題点として顕在化しており、近い将来には抜本的な解決法が必要となってくる。本研究で開発中の分散型微小植え込み機器は、現時点ではまだ実現性は確立されていないものの、将来的には必ず必要となる技術であることは明らかである。

## E. 結論

微小ペースメーカー試作：PICにて実現したデマンドペーシング機能を実現するため、PIC内蔵アンプに代えて、高い同相信号除去比をもつ小型計装アンプの外付けした植え込み実験用の微小ペースメーカーの試作を行った。連続動作7日間の動作を確認した。

病態モニタ：運動時の周期性呼吸から呼吸調節系の異常を逆解析する手法を開発した。血行動態測定値から心不全の病態とともに心

筋酸素消費量をモニタする方法を開発した。  
また末梢血圧波形から中枢血流の拡張期分散を最小化させる血管モデルのパラメタ推定法を開発した。

基盤技術：体内グルコース燃料電池の低い起電力を補うために、超撥水性材質による複数の電池間の絶縁方法を開発した。この方法では燃料の供給を止めることなく、同時に絶縁を確保することができた。超広帯域(UWB)無線の体内伝搬様式(吸収・伝搬)を動物実験により明らかにし、超広帯域無線による測距について検討した。

#### F.健康危険情報

なし

#### G.研究発表

#### H.知的所有権の取得状況

(各分担報告書参照)

分散型ナノ植え込み機器を活用した慢性心不全患者の統合的デバイス治療の開発  
分散型ナノ植え込み機器の微小回路試作に関する研究

分担研究者 杉町 勝（国立循環器病センター研究所 部長）

研究要旨：

ICD や CRT 療法による臨床効果が広く認められるところになっている。私たちはこれらに加え、迷走神経刺激療法がさらに治療効果をあげる方法となりうることを示してきた。心不全においては、循環調節異常が病態の維持と進展に関与し、その是正は上流治療に結びつく。これまでに確立された薬物療法はこれに合致するものであるが、迷走神経の電気刺激も同様の動作原理に基づくものと考えられる。

これらの多種多様の治療法は併用すれば効果を增強させることができると考えられるが、実際にこれらを併用するためには、植え込み機器を分散して微小化してユニット化し、協調動作させる必要があると考えられる。

分散型微小植え込み機器の実現には、電源の微小化および生体内通信の基盤技術が必要であるが、本研究では、生体の電気刺激、信号取得を行う微小機器（デマンドペースメーカー）を試作した。

本年度の研究では、PIC に不足している高同相信号除去比（CMRR）の差動アンプ機能を計装アンプとして外付けする設計を行った。ボタン電池により 7 日間連続動作させることが可能であることを確認し、試作を行っている。今後、PIC と計装アンプをハイブリッド化し、微小ペースメーカーを実現する検討を行う。

#### A. 研究目的

心不全においては、種々の循環調節異常が病態の維持と進展に関与している。循環調節の是正は心不全の進行を抑制して予後を改善する。現在、確立された薬物療法（ $\beta$ 遮断薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬およびアンギオテンシン受容器遮断薬、アルドステロン拮抗薬）の多くはこのような原理に基づいている。

交感神経系とともに異常が認められる副交感神経系に関してはその異常を是正することは行われていなかった。私たちは、慢性心不

全に対し迷走神経の電気刺激を継続的に行い、その有効性を検討した。迷走神経活動の消退に対して、電気刺激を行うことによって重症心不全の進行を抑制し、また予後を改善することができたにおいて示した（ラットの重症心筋梗塞後心不全、図 1）。

同様の効果は薬理的に迷走神経を刺激することによっても得られることは、ラットにアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル）を投与することによっても得られた（結果未発表）。

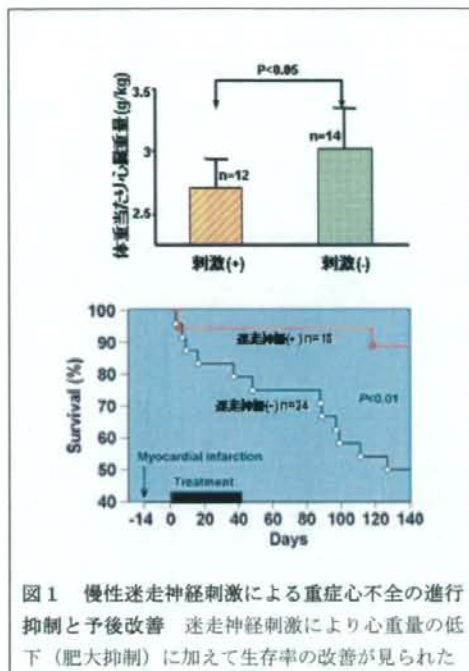


図1 慢性迷走神経刺激による重症心不全の進行抑制と予後改善 迷走神経刺激により心重量の低下（肥大抑制）に加えて生存率の改善が見られた

近年の ICD（植え込み型除細動装置）や心臓再同期療法の臨床上的効果に加え、迷走神経刺激療法はさらなる治療法を提供する。これらの治療法は治療原理が異なることから併用することが必要である。特に迷走神経治療には、他の2つの治療法にない心不全の上流治療（心不全の進行を防ぐ）として必須のものである。

これらの治療法を併用するためには、植え込み機器を微小化して分散動作させる必要がある。単一装置による統合的治療は多数のリードが必要（体内でのスパゲッティ状態）なことから非現実的である（図2）。

そこで、本プロジェクトでは生体内電源と生体内通信の基盤技術を開発するとともに、分散型微小植え込み装置に生体の電気刺激と信号取得を行う装置を開発する。最も基本的な機能素子としてデマンドペースメーカを試作した。

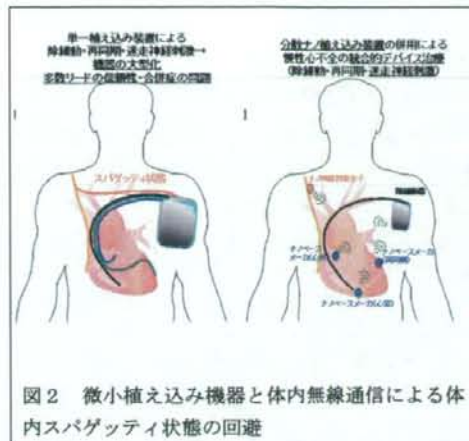


図2 微小植え込み機器と体内無線通信による体内スパゲッティ状態の回避

## B. 研究方法

### B-1. PICによるペーシング機能、デマンドペーシング機能の試作

ほぼすべての必要な機能単位が集積した（図3）PIC ワンチップマイコンを用いて試作を行った。

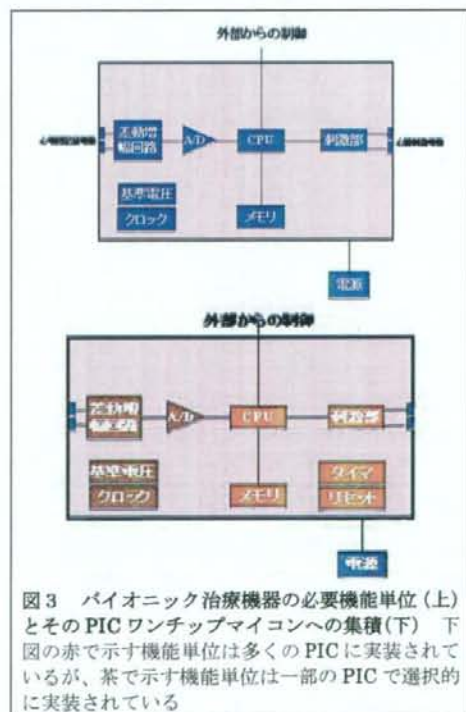


図3 バイオニック治療機器の必要機能単位（上）とそのPICワンチップマイコンへの集積（下） 下図の赤で示す機能単位は多くのPICに実装されているが、茶で示す機能単位は一部のPICで選択的に実装されている

多種の PIC の中から図 3 の条件に合致する PIC16F785 (Microchip) を選択した。図 4 は PIC16F785 に実装されている必要な機能単位を示す。図 3 下に示す機能単位がすべて実装されていた。SSOP 型のものを用いれば、7mm 角の回路によりペースメーカ機能が実現できる。

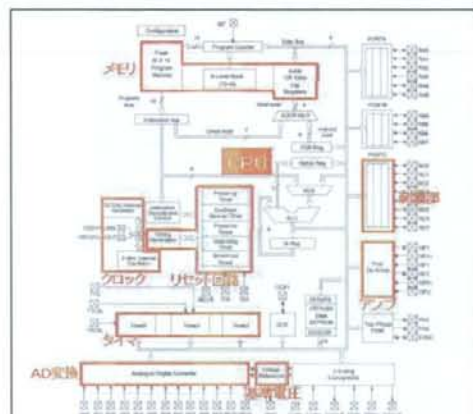


図 4 PIC16F785 に実装されている機能単位  
図 3 下の赤および茶で示す機能単位がすべて実装されている

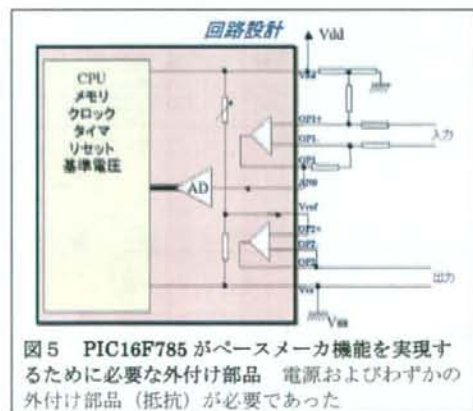


図 5 PIC16F785 がペースメーカ機能を実現するために必要な外付け部品 電源およびわずかの外付け部品 (抵抗) が必要であった

図 5 は必要な外付け部品を示したものである。電源とわずかな外付け部品 (チップ抵抗) によってペースメーカ機能、デマンドペースメーカ機能を実現した。ただし後述のように心電図入力アンプは外付けの計装アンプで実現す

るように変更する必要があった。ここでの検討には、心電図シミュレータからの出力を、外部の差動アンプを用い 1000 倍に増幅して用いた。

## B-2. ペーシング機能、デマンドペースメーカ機能のための PIC プログラミング

図 6 にペースメーカ機能を実現するためのソフトウェアの概略、図 7 にコーディング例を示す。PIC のプログラムによってデマンドペースメーカが実現できた。

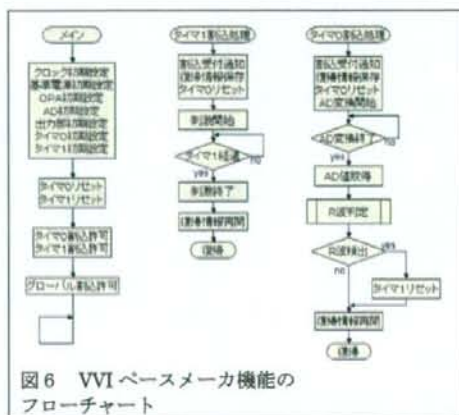


図 6 VVI ペースメーカ機能のフローチャート



図 7 VVI ペースメーカ機能のプログラム例

## B-3. 心電図の増幅に関する検討

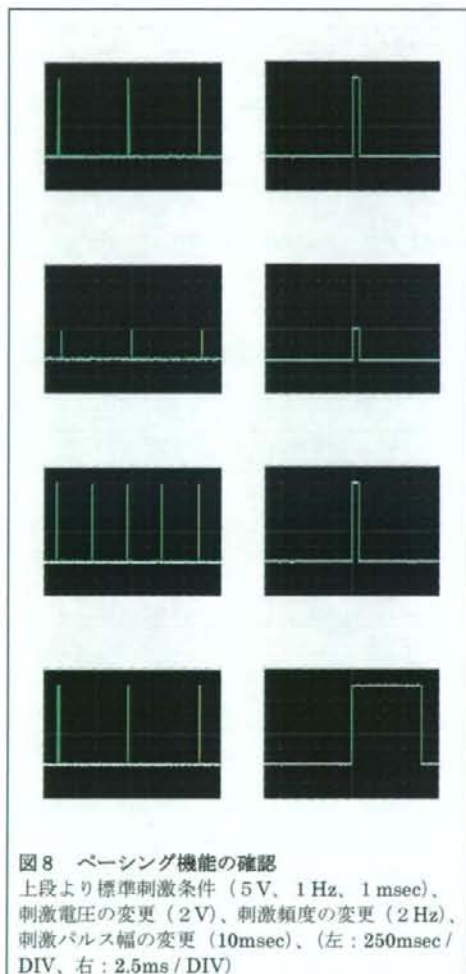
まず、PIC 内蔵のアンプで心電図シミュレータの出力信号を増幅することを試みた。しかし PIC 内蔵のアンプの同相信号除去比 (CMRR) は十分ではなかったため、同相信号除去比の高い計装アンプを選定して、外部

接続した。

## C. 研究結果

### C-1. ペーシング機能

図8はペーシング機能の確認を行ったものである。刺激電圧、刺激頻度、刺激パルス幅の各々を独立に変更できることが示された。

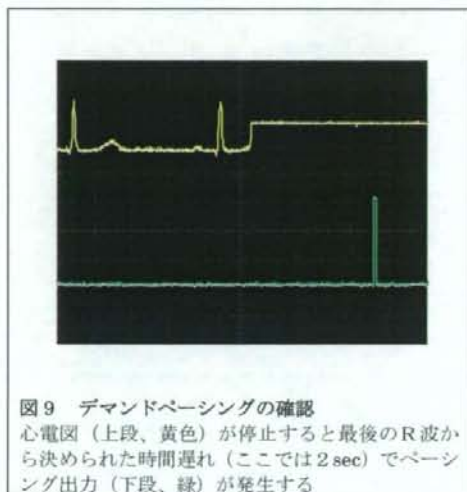


### C-2. デマンドペーシング機能

図9はデマンドペーシング機能を確認したものである。心電図シミュレータの信号を1000倍に差動増幅して心電図信号源として

用いた。

図に示すように心電図 (上段、黄色線) が入力されている間はペーシング出力はなく (下段、緑色線)、心電図が停止して最終のR波から決められた時間遅れ (2sec) の後にペーシング出力が発生した。



### C-3. 心電図の増幅に関する検討

C-2の検討では、心電図シミュレータからの出力を、外部の差動アンプを用い1000倍に増幅して検討した。当初の計画では、PICに内蔵のアンプを心電図増幅に用いる予定であったため、PIC内蔵のアンプで心電図シミュレータの出力信号を増幅することを試みた。

計測の結果、心電図シミュレータからの出力の有無にかかわらず、心電図に大きなノイズが重畳していた。ノイズも含めて心電図と誤認するために、心電図シミュレータのスイッチをオフにしても終始ペーシング出力が発生することはなかった。PIC内蔵のアンプは十分な増幅率を有するものの、同相信号除去比 (CMRR) は十分ではないことが明らかになった。

そこで新たに、PIC以外に同相信号除去比の高い計装アンプを選定して、2つのICを用いてデマンドペーシング機能を実現させるこ

とを計画した。計装アンプとしては、を選定した。図10は計装アンプによる心電図シミュレータ波形の増幅例、図11は同じアンプによる体表面心電図の増幅例である。

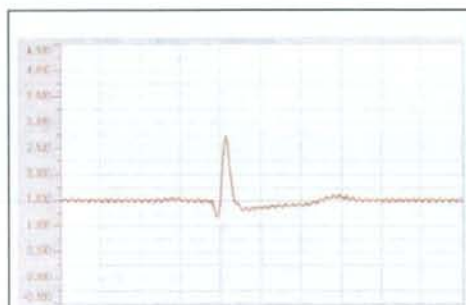


図10 計装アンプによる心電図シミュレータ波形の増幅例



図11 計装アンプによる体表面心電図の増幅例

なおPIC内蔵アンプはペースング出力の増幅のために用いることにした。

#### C-4. ボタン電池動作の植え込み実験用ペースング装置の試作

図12はPIC、計測アンプとボタン電池を組み合わせたデマンドペースメーカー試作の仕様であるボタン電池により7日間の連続動作をめざしている。

図13は、デマンドペースメーカー試作の概観を示すものである。PICのサイズに比し、まだ試作としては大きいものの、防水加工を行うことによって植え込み動物実験に用いることができる(本試作はH21年度初めに完成

予定)。

動物実験用ペースメカ (消費電流量: 0.98mAh以下)		
電源電圧	目標寿命	7日 (168時間以上)
	終止電圧	2.2V以上
ペースング方式	VV1ペースング	
刺激パルス	パルス波形	矩形波
	パルス振幅	MAX 3.0V
	パルス幅	10msec
	パルス周波	0.33sec (3Hz)
心電図の増幅率	500~600倍	
不応期	閾値以上の電圧を検知してから 0.1sec	
プログラム書込み	刺激条件・閾値設定等の変更が可能	
検知閾値	基準電位の±50%内で心電図波形を検知 (基準電位は電源電圧の1/2、電池電圧低下にともない基準電位も閾値も低下する。)	

図12 ボタン電池動作のデマンドペースメーカー試作の仕様

仕様には示されていないが、PICのプログラムに必要な端子と開発環境を接続することによって、PICの再プログラムを行うことができる。

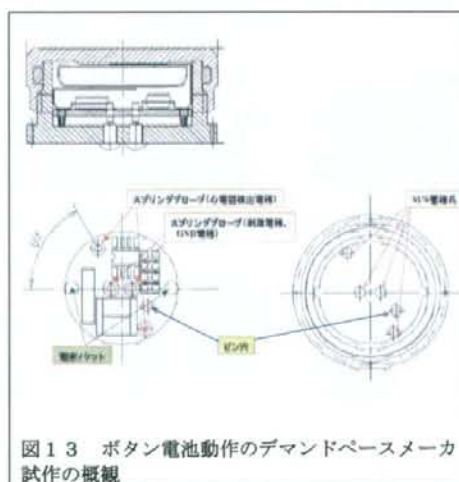


図13 ボタン電池動作のデマンドペースメーカー試作の概観

#### D. 考察

##### D-1. PICと計装アンプによるデマンドペースメーカーの試作

本研究ではすでに昨年度、PICマイコンによってデマンドペースメーカーの主たる機能が実現できることを示した。初期計画では、PIC

に電源と数個の外付けチップ抵抗を付け加えるだけで、ペースメーカーとして動作させることを計画したが、内蔵アンプの同相信号除去比 (CMRR) は十分でなかった。

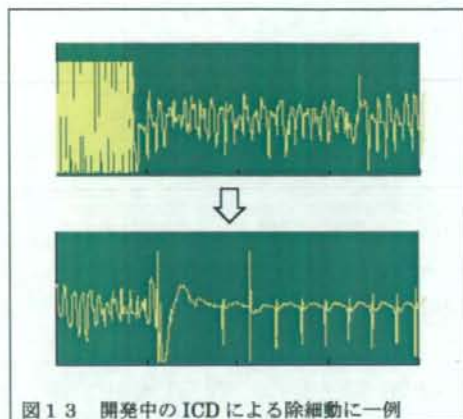
そこで外部に高 CMRR 計装アンプを追加して、電池動作の試作を行っている。今回の試作は、十分な小型化に至らなかったが、超小型計装アンプと PIC を組み合わせてハイブリッド化することにしても、微小ペースメーカーが可能である。ハイブリッド IC の開発については今後検討を行う。

#### D-2. 微小ペースメーカーと ICD (植え込み型除細動器) との連携

ICD は重症心不全患者への予防的植え込みによってその予後を改善することが証明されている。しかしながら ICD に他の複数の心不全治療を搭載すると、装置が大型化したり、多数のリードが必要となって静脈閉塞などの副作用を起こして現実ではない。すでに ICD に CRT 機能を搭載する (CRT-D) ことによって、3本のリードが必要であり、これに迷走神経刺激や各種のモニタを搭載すると、体内に多数のリード数が必要になる。

高機能 ICD では微小ペースメーカーに CRT 機能、迷走神経刺激機能、不整脈監視機能、病態モニタなどを分担させることができ、これらが実現すれば多数リードの信頼性の問題は解決することができる。現在微小ペースメーカーに適した不整脈監視のアルゴリズムを検討している。

私たちが、別途進行させている、ICD 開発プロジェクトでも (図 1 4) すでにこの点が問題点として顕在化しており、近い将来には抜本的な解決法が必要となってくる。本研究で開発中の分散型微小植え込み機器は、現時点ではまだ実現性は確立されていないものの、将来的には必ず必要となる技術であることは明らかである。



#### E. 結論

ICD や CRT 療法による臨床効果が広く認められるところになっている。私たちはこれらに加え、迷走神経刺激療法がさらに治療効果をあげる方法となりうることを示してきた。心不全においては、循環調節異常が病態の維持と進展に関与し、その是正は上流治療に結びつく。これまでに確立された薬物療法はこれに合致するものであるが、迷走神経の電気刺激も同様の動作原理に基づくものと考えられる。

これらの多種多様の治療法は併用すれば効果を增强させることができると考えられるが、実際にこれらを併用するためには、植え込み機器を分散して微小化してユニット化し、協調動作させる必要があると考えられる。

分散型微小植え込み機器の実現には、電源の微小化および生体内通信の基盤技術が必要であるが、本研究では、生体の電気刺激、信号取得を行う微小機器 (デマンドペースメーカー) を試作した。

本年度の研究では、PIC に不足している高同相信号除去比 (CMRR) の差動アンプ機能を計装アンプとして外付けする設計を行った。ボタン電池により 7日間連続動作させることが可能であることを確認し、試作を行っている。今後、PIC と計装アンプをハイブリッド



化し、微小ペースメーカーを実現する検討を行う。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 論文

1. Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Uemura K, Kamiya A, Sugimachi M. Angiotensin II disproportionately attenuates dynamic vagal and sympathetic heart rate controls. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 (in press).
2. Takahama H, Minamino T, Asanuma H, Fujita M, Asai T, Wakeno M, Sasaki H, Kikuchi H, Hashimoto K, Oku N, Asakura M, Kim J, Takashima S, Komamura K, Sugimachi M, Mochizuki N, Kitakaze M. Prolonged targeting of ischemic/reperfused myocardium by liposomal adenosine augments cardioprotection in rats. *J Am Coll Cardiol*. 2009; **53**: 709-717.
3. Uemura K, Sunagawa K, Sugimachi M. Computationally managed bradycardia improved cardiac energetics while restoring normal hemodynamics in heart failure. *Ann Biomed Eng*. 2009; **37**: 82-93.
4. Kashihara K, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Wavelet-based system identification of short-term dynamic characteristics of arterial baroreflex. *Ann Biomed Eng*. 2009; **37**: 112-128.
5. Yamamoto H, Kawada T, Kamiya A, Kita T, Sugimachi M. Electroacupuncture changes the relationship between cardiac and renal sympathetic nerve activities in anesthetized cats. *Auton Neurosci*. 2008; **144**: 43-49.
6. Mizuno M, Kamiya A, Kawada T, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Sugimachi M. Accentuated antagonism in vagal heart rate control mediated through muscarinic potassium channels. *J Physiol Sci*. 2008; **58**: 381-388.
7. Miyamoto T, Kawada T, Yanagiya Y, Akiyama T, Kamiya A, Mizuno M, Takaki H, Sunagawa K, Sugimachi M. Contrasting effects of presynaptic alpha2-adrenergic autoinhibition and pharmacologic augmentation of presynaptic inhibition on sympathetic heart rate control. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; **295**: H1855-H1866.
8. Kawada T, Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Shimizu S, Mizuno M, Li M, Sugimachi M. Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial myoglobin release. *Life Sci*. 2008; **83**: 490-495.
9. Yamamoto K, Kawada T, Kamiya A, Takaki H, Shishido T, Sunagawa K, Sugimachi M. Muscle mechanoreflex augments arterial baroreflex-mediated dynamic sympathetic response to carotid sinus pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; **295**: H1081-H1089.
10. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M.

Upright tilt resets dynamic transfer function of baroreflex neural arc to minimize the pressure disturbance in total baroreflex control. *J Physiol Sci*. 2008; 58: 189-198.

11. Sugimachi M, Kawada T, Yamamoto H, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K. Modification of autonomic balance by electrical acupuncture does not affect baroreflex dynamic characteristics. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2008; 2008: 1981-1084.

## G-2. 学会発表

1. Masaki Mizuno, Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Masaru Sugimachi. Muscarinic potassium channels play a significant role in the negative chronotropic response with or without background sympathetic tone. *Experimental biology 2008*
2. 川田 徹、李 梅花、杉町 勝 電気鍼を利用した血圧制御システムの開発 第29回日本循環制御医学会総会
3. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、佐藤 隆幸、杉町 勝 アンジオテンシンII受容体拮抗薬（ロサルタン）とアセチルコリンエステラーゼ阻害薬（ドネペジル）の併用投与による心筋梗塞後重症心不全ラットの心機能、心臓リモデリングの改善作用 第29回日本循環制御医学会総会
4. 杉町 勝 複雑ネットワーク理論は複雑な生物系の解明に必須である 第47回日本生体医工学会大会
5. 神谷 厚範、杉町 勝 自律神経活動をモニター且つ刺激するマルチ電極MEMS神経装置の開発 第47回日本生

体医工学会大会

6. 畝 大、清水 秀二、宍戸 稔聡、杉町 勝、吉鷹 秀範、杭ノ瀬 昌彦 冠動脈バイパス術中に測定されたグラフト血流は何を意味するのか？ 第47回日本生体医工学会大会
7. 水野 正樹、神谷 厚範、川田 徹、宍戸 稔聡、杉町 勝 交感神経緊張はムスカリン K<sup>+</sup>チャンネルによる徐脈作用の迅速性に影響を及ぼさない 第47回日本生体医工学会大会
8. 清水 秀二、宍戸 稔聡、川田 徹、水野 正樹、日高 一郎、上村 和紀、神谷 厚範、杉町 勝 Ebstein 奇形における右房化右室が2心室修復術後の心機能に与える影響 第47回日本生体医工学会大会
9. 川田 徹、清水 秀二、水野 正樹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 血圧制御のための電気鍼の刺激強度調節システムの開発 第47回日本生体医工学会大会
10. Shuji Shimizu, Toshiaki Shishido, Toru Kawada, Shunji Sano, Masaru Sugimachi. Presence of PA to PV regurgitation minimally affects postoperative hemodynamics of Norwood procedure: A theoretical analysis with valved RV-PA conduit. *43<sup>rd</sup> Annual Meeting of The Association for European Paediatric Cardiology*
11. Masaru Sugimachi, Toru Kawada, Hiromi Yamamoto, Atsunori Kamiya, Tadayoshi Miyamoto, Kenji Sunagawa. Modification of autonomic balance by electrical acupuncture does not affect baroreflex dynamic characteristics. *30<sup>th</sup> Annual International Conference*

of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society

12. 川田 徹、日高 一郎、宍戸 稔聡、杉町 勝 神経刺激と循環調節 第23回 生体・生理工学シンポジウム
13. Kazunori Uemura, Masaru Sugimachi, Toshiaki Shishido, Atsunori Kamiya, Shuji Shimizu, Kenji Sunagawa. Theoretical and experimental demonstration of minimizing  $O_2$  consumption under preserved hemodynamics in heart failure. *XVII<sup>th</sup> Cardiovascular System Dynamics Society*
14. Toshiaki Shishido, Kazunori Uemura, Yuichi Baba, Tomoko-Sugiyama Kato, Kazuhiko Hashimura, Yoshio Yasumura, Masaru Sugimachi. It is possible to predict hemodynamic response to phosphodiesterase 3 inhibitor in patients with heart failure? *XVIII<sup>th</sup> Cardiovascular System Dynamics Society*
15. Motoaki Ibuki, Hiroshi Takaki, Shogo Oishi, Takuya Taniguchi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi. Slower periodic  $V_{O_2}$  oscillations during exercise indicate worse clinical status and poorer prognosis of patients with heart failure. *American Heart Association 2008*
16. Takuya Taniguchi, Hiroshi Takaki, Motoaki Ibuki, Ryo Namikawa, Shogo Oishi, Rika Kawakami, Teruo Noguchi, Yoichi Goto, Masaru Sugimachi. Is the extent of exercise  $V_{O_2}$  oscillations related to the severity and prognosis of heart failure? *American Heart Association 2008*
17. Kinya Seo, Masashi Inagaki, Satoshi Nishimura, Ichiro Hidaka, Masaru Sugimachi, Toshiaki Hisada, Seiryō Sugiura. Structural heterogeneity of the ventricular wall modulates the globally applied stretch to impose different strain condition to local myocardium and evoke focal excitation. *American Heart Association 2008*
18. 水野 正樹、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 ラット交感および迷走神経刺激に対する動的心拍数応答 第101回近畿生理学談話会
19. 清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、水野 正樹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 心臓マイクロダイアリス法による心房アセチルコリン濃度の定量化 第101回近畿生理学談話会
20. 李 梅花、鄭 燦、川田 徹、稲垣 正司、上村 和紀、宍戸 稔聡、秋山 剛、杉町 勝 Blockade of  $\alpha_7$ -nicotinic acetylcholine receptors attenuates cardio-protective effects of donepezil in rats with extensive myocardial infarction 第73回日本循環器学会総会・学術集会
21. 上村 和紀、鄭 燦、李 梅花、杉町 勝 Early short-term vagal nerve stimulation improves left ventricular function and attenuates myocardial structural remodeling after reperfused myocardial infarction 第73回日本循環器学会総会・学術集会
22. 清水 秀二、秋山 剛、川田 徹、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 In vivo direct monitoring of postganglionic vagal nerve activity on the sinoatrial

node 第73回日本循環器学会総会・学術集会

23. 山本 裕美、川田 徹、宮崎 俊一、杉町 勝 Cardiac acceleration relative to renal inhibition in sympathetic nerve activities during electroacupuncture 第73回日本循環器学会総会・学術集会
24. 谷口 琢也、高木 洋、伊吹 宗晃、中西 道郎、川上 利香、野口 輝夫、後藤 葉一、杉町 勝 More pronounced exercise  $V_{O_2}$  oscillations are associated with poorer prognosis 第73回日本循環器学会総会・学術集会
25. 谷口 琢也、高木 洋、伊吹 宗晃、中西 道郎、川上 利香、野口 輝夫、後藤 葉一、杉町 勝 The presence of previous cerebral infarction in vertebrobasilar system may exacerbate ventilatory oscillations during exercise in patients with heart failure 第73回日本循環器学会総会・学術集会
26. 伊吹 宗晃、高木 洋、大石 醒悟、谷口 琢也、川上 利香、中西 道郎、野口 輝夫、後藤 葉一、杉町 勝 Slower periodic  $V_{O_2}$  oscillations during exercise indicate poorer prognosis of patients with heart failure 第73回日本循環器学会総会・学術集会
27. 山田 憲明、高木 洋、野口 輝夫、後藤 葉一、伊吹 宗晃、川上 利香、中西 道郎、杉町 勝、塘 義明 Abnormal ventilatory and oxygen kinetics to exercise in patients with arteriosclerosis obliterans (ASO) 第73回日本循環器学会総会・学術集会

### G-3. 新聞報道

なし

### H. 知的所有権の取得状況

なし