

2009/2009A

厚生労働省科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

---

---

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  
(H19-ナノ-一般-009)

---

---

研究代表者 杉町 勝

平成 22 (2010) 年 3 月

厚生労働省科学研究費補助金

医療機器開発推進研究事業

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

---

---

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  
(H19-ナノ-一般-009)

---

---

研究代表者 杉町 勝

平成 22 (2010) 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研究	I
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	1
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	12
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行動態解析法の臨床応用	19
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	28
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	32
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	43
東北大学大学院 西澤 松彦	
3. 刊行物一覧	51
4. 論文別刷り	55

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：デマンドペーシング機能をもつ微小ペースメーカを PIC マイコンと高同相信号除去比の計装アンプの組み合わせによって試作した。試作を完了し、生食中での連続動作 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の臨床的有用性を詳細に検討した。血行動態測定値から心不全の病態をモニタする方法の臨床応用を検討した。また末梢血圧波形と末梢血流波形から心拍出量を推定する方法を開発した。

基盤技術：体内グルコース燃料電池の効率増加のため、メディエータを用いないアノードと空気極カソードを開発した。超広帯域（UWB）無線については物理層における誤り制御法などを検討した。誤り制御法は医療用における Hybrid ARQ と非医療用における FEC の組み合わせを検討した。

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

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

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担う。重症の慢性心不全は予後がきわめて不

する、慢性心不全の統合的デバイス治療を開発する(図1)。

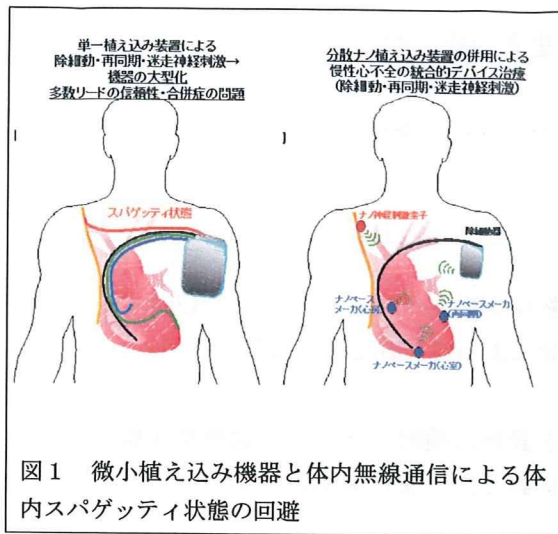


図1 微小植え込み機器と体内無線通信による体内スパゲティ状態の回避

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と評価

本年度は、PIC と計装アンプの組み合わせだけによって微小ペースメーカを試作し、どの程度までの小型化、省電力化が可能かを検

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
ペースング方式	VVI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1.2V、電池電圧降下にとま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様

討した。図2はそのために行った試作の仕様を示す。PIC、計装アンプともに SSOP 型のものを用いた。図3はデマンドペースメーカの詳細設計を示したものである。電源としてはボタン電池を用いた、PIC および計装アンプの消費電力、1週間の連続動作から必要な容量のものを選択した。

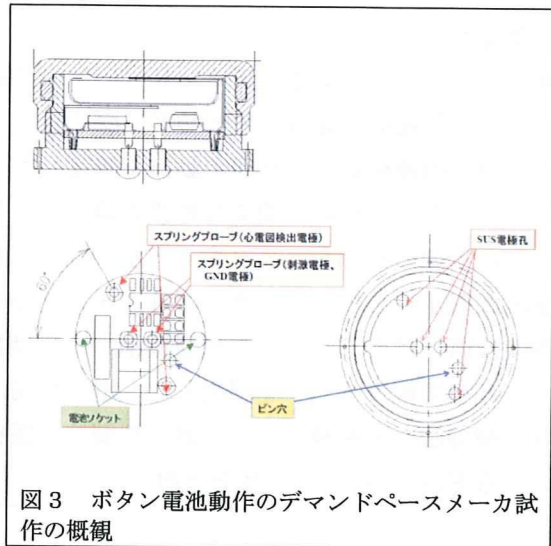


図4は試作したデマンドペースメーカの写真である。写真には示されていないが、ほぼ同じ大きさのボタン電池を基板に重ね合わせ、防水のためのパッキングを施した容器のふたをして動作させる(図3)。



この状態でこのペースメーカを生理食塩水

中で動作させたところ、1週間の動作時間の間にペースング電極が腐食した。そこで、ペースングのソフトウェアを変更（変更内容示さず）し、単相性刺激を正負の二相性刺激に変更した。変更したプログラムでこのペースメーカーを1週間にわたって連続動作させたところ、ペースング電極の腐食は認められなかった。また1週間にわたって防水性能は維持され、浸水することなくペースングを継続することができた。

図4の基板には2つのSSOP型IC（PIC＝PICマイコン、A＝計装アンプ）が示されるほかに、チップ抵抗、ペースングおよびセンシング電極用端子、電池用の端子、さらにコネクタ（CN）が示されている。コネクタは、PICマイコンの再プログラミング用のものであり、このコネクタにPICのプログラムを接続して、ペースング刺激電圧、頻度、パルス幅、センシング閾値の変更を行うことができた。

### BC-2.周期性呼吸の臨床的有用性

分散ナノ機器で得られる呼吸情報を用いて、周期性呼吸を定量化する方法と呼吸調節系の異常度を定量化する方法を開発してきた。分散ナノ機器装着者は重症の心不全を罹患しているため、本年度は呼吸モニタリングの臨床的有用性を詳細に検討した。

運動中の周期性呼吸の定量化は心肺運動負荷試験のデータを用いて行った。心肺運動負荷試験は自転車エルゴメータを用いて症候限界性に行い、ランプ状に負荷（10～25W／分）を漸増させた。解析対象は、国立循環器病センターの心臓リハビリテーション部門において、5年8ヶ月にわたり行われた心肺運動負荷検査4792例である。心肺運動負荷検査試験の担当医により、分時換気量の時系列データについて視覚的に明らかな振動が最低3周期認められる953試験に対し、以下の解

析を行った。

定量解析は、6秒ごとに得られる安静時～運動時の分時換気量（ $V_E$ ）を4分間集めてデータセットとし、フーリエ変換した。つぎにデータを30秒ずつずらしながら（最初の5点を捨て新しい5点を加えた新しいデータセットについて）フーリエ変換を繰り返した。すべてのフーリエ解析の結果（振幅スペクトル）を平均し、0.5～1.25回／分の周波数帯域の成分（振幅）が全帯域に占める割合を求め、運動時周期性呼吸の振幅の指標（OSC指数）とした（図5）。また周期性呼吸の周期は最も顕著な周期性呼吸（主として軽負荷時）の3周期から平均して求めた（図5）。OSC指数が40%以上のものを陽性として定義した。

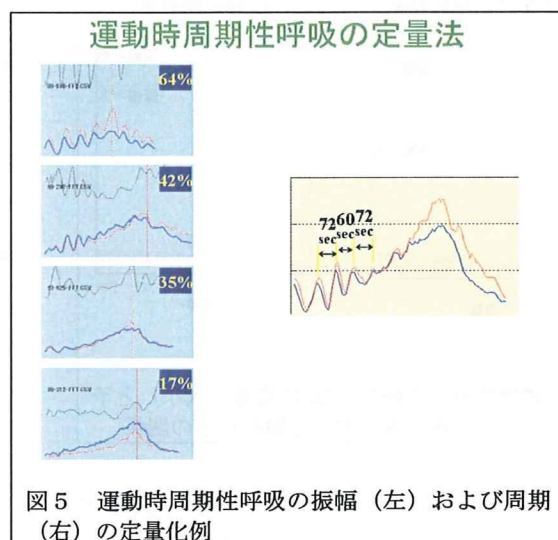


図5 運動時周期性呼吸の振幅（左）および周期（右）の定量化例

周期性呼吸の陽性例211例を対象として、周期性呼吸の振幅と予後の関係を調べた。OSC指数の中央値42にて高値群（振幅＝大）と低値群（振幅＝小）に分けて、平均36ヶ月にわたり予後を検討した。

さらに、周期性呼吸の陽性例の中で最もOSC指数の大きい50例を対象として周期性呼吸の周期と予後の関係を調べた（OSC指数があまり大きくない例では周期の算出が不正確になるため、OSC指数の大きい例に限定した）。周期性呼吸の周期の中央値67秒にて長

周期群（周期＝長）と短周期群（周期＝短）に分けて、平均 36 ヶ月にわたり全死亡率、心臓死亡率、心不全再入院率について予後を検討した。

図 6 は、周期性呼吸の振幅（OSC 指数）と予後の関係を示したものである。図 6 左に示すように、高値群では低値群に比し、心不全により再入院するリスクが有意に高い（ $p<0.001$ ）ことが明らかになった。また図 6 右に示すように、高値群では低値群に比し、心臓死のリスクが有意に高い（ $p=0.012$ ）ことが明らかになった。一方、全死亡については有意な差は示されなかった。

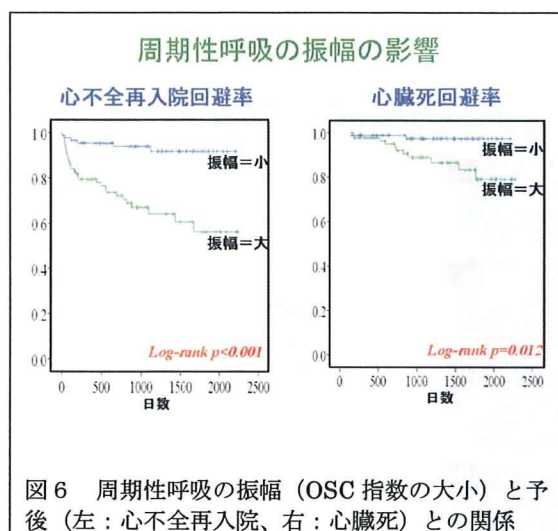


図 6 周期性呼吸の振幅（OSC 指数の大小）と予後（左：心不全再入院、右：心臓死）との関係

図 7 は、周期性呼吸の周期と予後の関係を示したものである。図 7 左に示すように、長周期群では短周期群に比し、全死亡のリスクが有意に高い（ $p=0.035$ ）ことが明らかになった。また図 7 右に示すように、長周期群では短周期群に比し、心臓死のリスクも有意に高い（ $p=0.048$ ）ことが明らかになった。一方、心不全による再入院については有意な差は示されなかった。

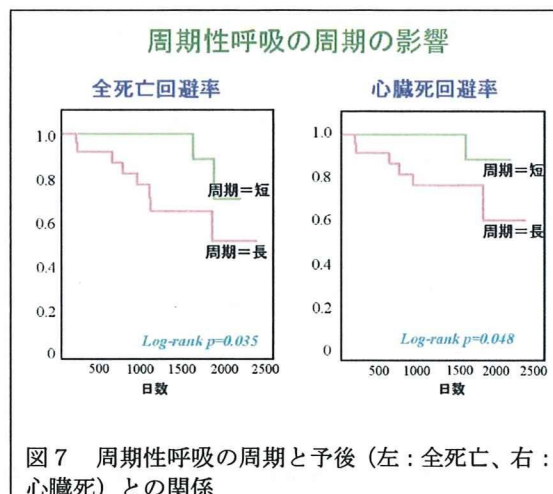


図 7 周期性呼吸の周期と予後（左：全死亡、右：心臓死）との関係

### 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

分散ナノ機器で得られる血行動態の測定値（左右心房圧、心拍出量、血圧）から、拡張循環平衡理論により心ポンプ機能、血管抵抗、総負荷血液量の循環器系特性の異常を連続算出する方法を開発してきた。本年度は、この方法による循環器系特性異常の連続算出法の臨床応用について検討を行った。

まず臨床で用いるための統合心拍出量曲線の定数を文献上の標準値（表 1）を使用して決定した。静脈還流平面の定数は文献上の標準値（表 2）を使用して決定した。

	右室	左室
$k$ ( $\text{ml}^{-1}$ )	0.023	0.033
$\alpha$ (mmHg)	0.35	0.35
$\beta$ (mmHg)	1.7	1.7
$\gamma$	1.5	1.5
$V_0$ (ml)	15	10

表 1 統合心拍出量曲線決定のための標準値

Burkhoff D et al. Am J Physiol. 1993; 265: H1819, Kass DA et al. Circulation. 1990; 81: 447, Ohno et al. Circulation. 1994; 89: 2241 より算出

	肺循環系	体循環系
コンプライアンス ( $\text{ml} \cdot \text{mmHg}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	0.3	2.3
血管抵抗 ( $\text{mmHg} \cdot \text{min} \cdot \text{ml}^{-1} \cdot \text{kg}$ )	0.035	0.110

表2 静脈還流平面決定のための標準値

Echt M et al. Circ Res. 1974; 40: 61, Burkhoff D et al. Am J Physiol. 1993; 265: H1819, GUYTON AC et al. Am J Physiol. 1957; 189: 609, Iida M et al. J Cardiol. 1996; 27: 21より算出 Circulation. 1994; 89: 2241より算出

これらより臨床用の定数は以下の値に定めた。

$$A_R = -1.13 \text{ mmHg}$$

$$B_R = 1.11$$

$$A_L = -1.13 \text{ mmHg}$$

$$B_L = 1.13$$

$$G_S = 19.37 \text{ ml/min/kg/mmHg}$$

$$G_P = 2.53 \text{ ml/min/kg/mmHg}$$

$$W = 0.12 \text{ min}$$

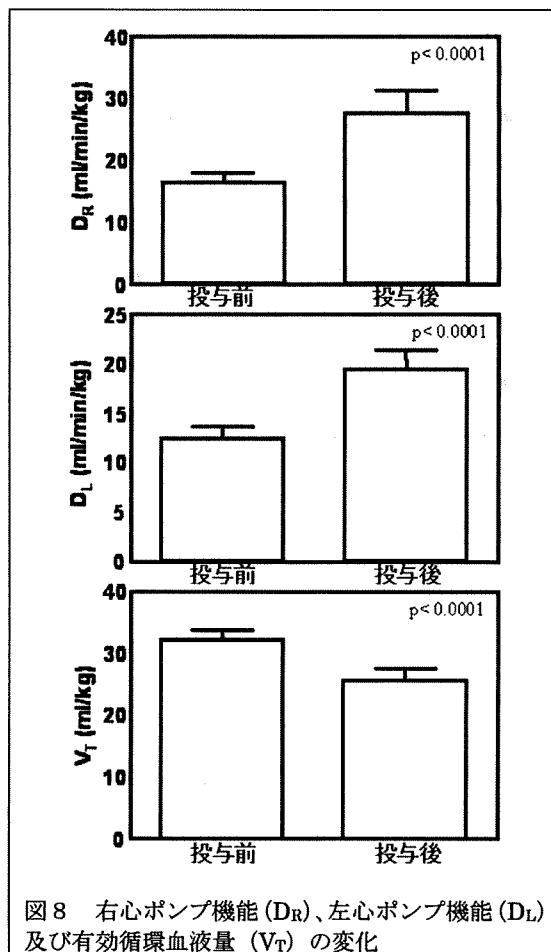
次に、ミルリノン静注投与による循環器系特性の変化を検討した。ミルリノン静注投与を受けた患者（22例）の背景を表3に示す。

	n = 22
男性(%)	77
年齢(歳)	49 ± 17
基礎疾患	
拡張型心筋症	13
虚血性心筋症	2
肥大型心筋症(拡張相)	2
その他	5
投薬内容	
利尿剤(%)	100
β遮断剤(%)	50
ACE阻害剤・ARB(%)	91
ジギタリス製剤(%)	82
経口強心剤(%)	27
アミオダロン(%)	18

表3 患者背景

非代償性鬱血性心不全の急性増悪時のミルリノン静注は、心拍数：投与前 91 ± 6 bpm、投与後 90 ± 5 bpm とほとんど変化させなかった。また、平均血圧は 83 ± 3 mmHg から 79

± 3 mmHg と 5%低下した ( $p < 0.05$ )。心拍出量は 3.45 ± 0.35 l/min から 4.86 ± 0.49 l/min へ有意に増加した ( $p < 0.0001$ )。右房圧は 11 ± 1 mmHg から 7 ± 1 mmHg へ、平均肺動脈圧は 38 ± 2 mmHg から 30 ± 2 mmHg へ、肺動脈楔入圧は 27 ± 1 mmHg から 19 ± 2 mmHg へいずれも有意に低下した ( $p < 0.0001$ )。



これらから算出した右心ポンプ機能 ( $D_R$ ) は 16 ± 2 ml/min/kg から 28 ± 4 ml/min/kg へ約 70% の有意な増加を認めた ( $p < 0.0001$ 、図 8 上)。左心ポンプ機能も 12 ± 1 ml/min/kg から 19 ± 2 ml/min/kg へ約 60% の有意な増加を認めた ( $p < 0.0001$ 、図 8 中)。体血管抵抗は 1925 ± 174 dyne · sec · cm<sup>-5</sup> から 1360 ± 120 dyne · sec · cm<sup>-5</sup> へ、肺血管抵抗は 290 ± 38



dyne・sec・cm<sup>-5</sup>から206±11 dyne・sec・cm<sup>-5</sup>へいずれも約30%程度有意な低下を認めた(図9)。有効循環血液量は32±2 ml/kgから25±2 ml/kgへ約20%の有意な減少を認めた(p<0.0001、図8下)。

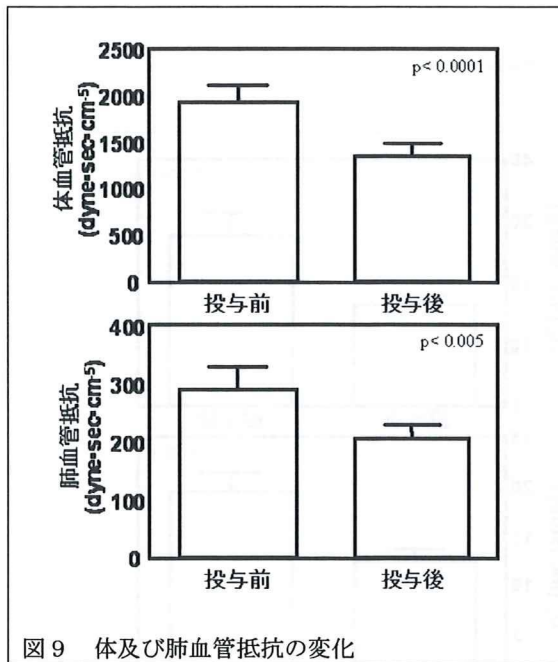


図9 体及び肺血管抵抗の変化

#### BC-4. 末梢血压波形と末梢血流波形からの心拍出量の推定

BC-3 で得られる循環器系特性の解析には、心拍出量の測定が必要であるが、比較的簡便に得られる末梢の血压波形と血流波形から心拍出量を推定する方法を開発した。

大動脈基部の動脈圧と血流の関係を3要素ウインドケッセルモデルで近似すると、動脈圧(P)と血流(Q:すなわち心拍出量)の関係は微分方程式により次式で表される。

$$\frac{dP}{dt} = \frac{R_p + R_c}{R_p C} Q + R_c \frac{dQ}{dt} - \frac{P}{R_p C} \quad \text{式1}$$

その式を拡張期にわたって積分すると、

$$R_p C = \frac{A_d}{P_{es} - P_{ed}} \quad \text{式2}$$

が得られ、収縮期(駆出期)にわたって積分すると、

$$P_{es} - P_{ed} = \frac{R_p + R_c}{R_p} \frac{SV}{C} - \frac{A_s}{R_p C} \quad \text{式3}$$

が得られる。ここでAsとAdはそれぞれ収縮期(駆出期)および拡張期における動脈圧の積分である。式2のRpCを式3へ代入すると、

$$(P_{es} - P_{ed}) \times \left(1 + \frac{A_s}{A_d}\right) = \left(\frac{R_p + R_c}{R_p}\right) \cdot \frac{SV}{C} \quad \text{式4}$$

式4の左辺は動脈圧波形から求められ、これをΔPとおく。右辺のカッコ内は特性インピーダンスと末梢動脈抵抗の比により決定されるが、この比は同一個体内では一定であると報告されているので、これを1/kとおくと、式4は以下のように変形できる。

$$\frac{SV}{\Delta P} = k \cdot C \quad \text{式5}$$

式5より動脈のコンプライアンスCが分かればΔPは血压波形から算出できるので、相対的SVがわかり、SVが分かれば心拍数を掛け合わせることで心拍出量(CO)は算出できる。

式5の動脈コンプライアンスCを、侵襲の低い方法で推定した。大動脈圧波形(橈骨動脈圧から推定)と大腿動脈血流量波形(時間遅れを補正)およびこれらの時間微分値を式1に当てはめて、近似算出される大腿動脈のコンプライアンスCfと、動脈コンプライアンスCが相関すると仮定し、その関係から動脈コンプライアンスを推定した。

雑種成犬18頭を用い、麻酔下に大腿動脈のドップラー流速(SCPD-10, プライムテック)、橈骨動脈圧を測定した。心拍出量のgold standardは大動脈基部に装着した血流(Transonic)の積分により求めた。

低分子デキストラン投与による容量負荷、脱血による容量減少、特異的徐脈薬投与と心房ペーシングによる心拍数変化、血管拡張剤(nitroprusside)投与による後負荷減少、強心剤(dobutamine)投与による心機能増強、血管収縮剤(noradrenarine)投与による後負荷増加、ベータ遮断薬(propranolol)投与および冠動脈塞栓による心機能低下、を施行し

て心拍出量を大きく変化させデータを採用した。

6例において、 $SV/\Delta P(=k \cdot C)$ と  $C_f$  は全例で良好な相関を示し、対数関数により近似できた。コンプライアンスの圧依存性から、 $C_f$  を収縮末期圧( $P_{es}$ )で補正すると、有意ではないが相関は改善した。 $SV/\Delta P(=kC)$ と  $C_f/P_{es}$ の関係は6例において、以下の標準対数関数で近似できた。

$$\frac{SV}{\Delta P} = A \cdot \left( \ln \left( \frac{C_f}{P_{es}} \right) + 11.648 \right)$$

これより、1時点においてCOを実測し、個体固有の定数Aを校正すれば、 $\Delta P$ 、 $C_f$ 、 $P_{es}$ は実測できるのでSV、COを算出できる。

図10にCOの推定精度を検討したBland-Altman解析結果を示す。推定されたCOestは実測値と良好に一致していた。1例Dog5において推定誤差が大きかったものの、平均誤差は-20ml/minで、平均%errorは27%と良好であった。

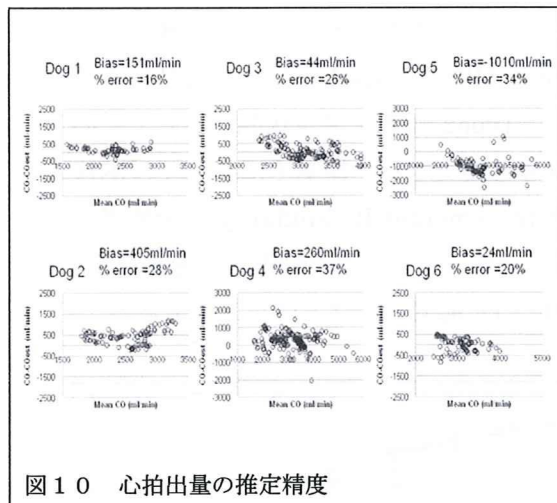


図10 心拍出量の推定精度

### BC-5. バイオ燃料電池のためのアノードとカソードの改良

アノード評価: GDHは、グルコースの酸化と共に補酵素である $NAD^+$ を $NADH$ へと還元する。従って、連続的にグルコースの酸化を電極で行うためには、 $NADH$ の $NAD^+$ への回

復が必要となる。 $NADH$ の酸化を行うために、いままではメディエータ( $VK_3$ )とジアフォラーゼを用いていたが、これらを不要にするために、KB(ケッチェンブラック)電極の表面処理を行うことで $NADH$ 酸化が改善するか検討した。メディエータが不要なアノードを開発し評価した。

図11上にサイクリックボルタメトリーを用いて測定した $NADH$ 酸化の電流・電位曲線を示す。本測定は、1 mM  $NADH$ 溶液中で、異なるワーキング(GC電極、KB修飾電極、活性化したKB電極)を用いて行った。通常、 $NADH$ の酸化は、図11上挿入図に示されているように、過電圧(0.4 V vs Ag/AgCl)を必要となり、また最大電流は6 nAと小さい。この問題に対し、我々はKBを電極表面に修飾することで、電流値の問題を解決した。また、KB表面を混酸処理することで、過電圧の問題を解決した。結果、従来のGC電極と比較して電流値を10倍大きくさせることに成功し、なおかつ酸化電位をトータル0.5 V負にシフトさせることに成功した。

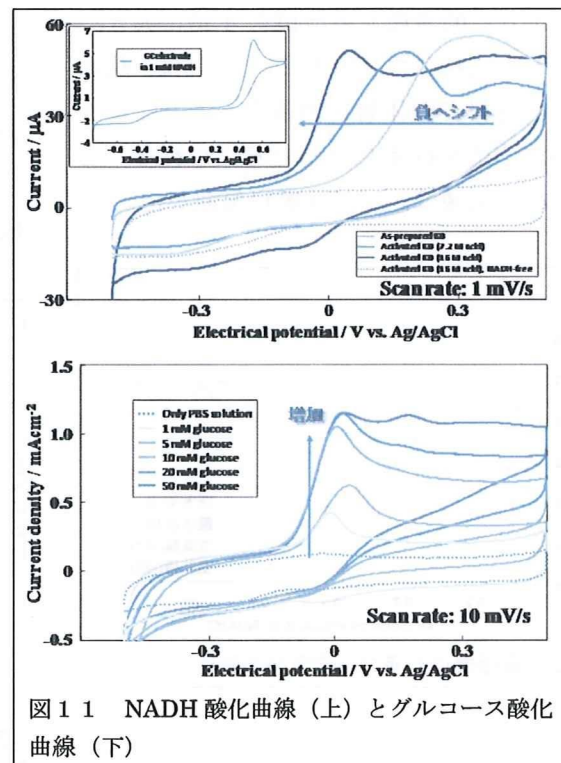


図11  $NADH$ 酸化曲線(上)とグルコース酸化曲線(下)

この電極に対して酵素を修飾した電極でのサイクリックボルタモグラム (図 1 1 下) では、グルコース濃度の増加と共に、酸化電流は増加し、20 mM 以上で飽和した。電極表面に固定した酵素の活性が維持されていることがわかり、最大電流として 11 mA/cm<sup>2</sup> (0 V) を得ることに成功した。

カソード評価：カソードで効率的なプロトン酸化を行うために、空気極を用いることを検討した。空気極は、大気中からの酸素、溶液からのプロトン、酵素の活性中心からなる気体・液体・固体の三相界面を構築する。固体層への液体の浸透が増すと気体の浸透が抑制されることになるため、液体と気体の浸透度はトレードオフの関係にある。また、固体層の厚みも重要になる。酸素還元電流は、固体層の厚みの広がりや抑えられているほど高い電流値を示す。固体層が薄くなったことにより、固体層への気体の浸透度が増えたためと考えられる。

さらに PTFE を含むケッチェンブラックによって、酵素が固定された固体層を被覆することにより、酸素還元電流値を 4 倍に大きくすることに成功した (図 1 2)。これは、疎水性を含む材料で固体層を被覆することにより、溶液の浸透度を抑えたためと考えられる。このような空気極は、バイオ燃料電池が抱える

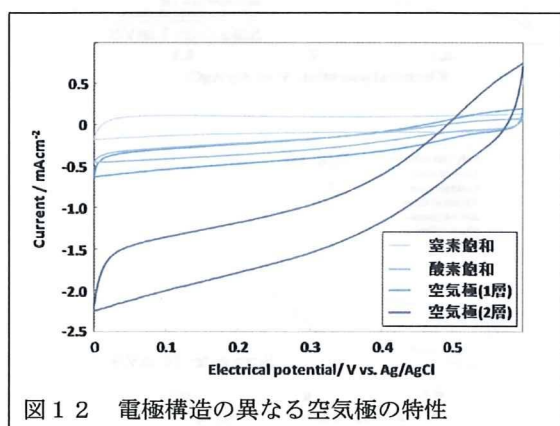


図 1 2 電極構造の異なる空気極の特性

課題の一つとされていたカソードが電池出力を律速していた問題を解決するものである。

### BC-6 無線通信物理層における誤り制御法：医療用における Hybrid ARQ と非医療用における FEC の組み合わせ

複数の通信が生体内外で同一時刻、同一場所において行われる場合でも、それぞれの品質を保証するために種々の誤り制御が必要である。併用する非医療用通信と医療用通信では必要条件が異なるために、異なる誤り制御を用いることになる。非医療用に関しては FEC (Forward Error Correction) 方式を用いることが適切であるが、医療用に関しては Hybrid ARQ (Automatic Retransmission Request) 方式を検討した。FEC においては誤り訂正符号を付加する。Hybrid ARQ とは、FEC と ARQ の組み合わせであり、FEC による訂正ができない場合は、正しい信号が受信できるまで再送要求を出すという処理である。

Hybrid ARQ の Type1 は同一の符号により再送し、Type2 はチャネル状態に応じてその都度符号を変更する。提案法において、本検討では Incremental Redundancy 法を使用する。これは再送ごとに誤り訂正符号を長くし、段階的に訂正能力を上げていく方式である。

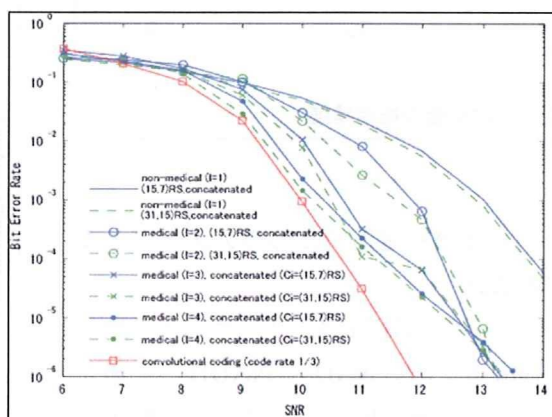


図 1 3 医療用と非医療用での BER 評価

図13および図14はHybrid ARQとFECと比較した場合のBERとスループットの評価である。医療用では、非医療用に対して3dB程度BERが改善した。スループットは医療用では最大1Mbps、非医療用では最大2Mbpsの通信速度を達成した。

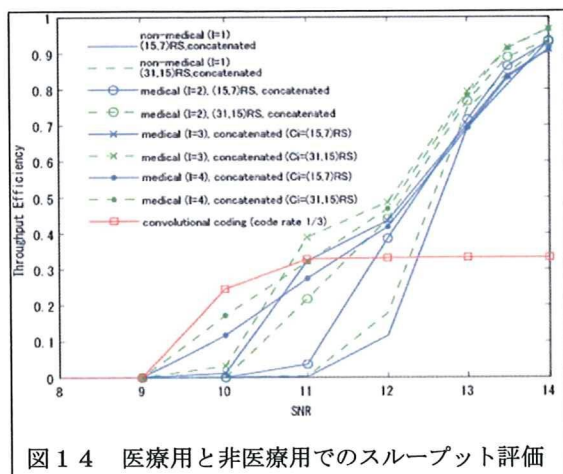


図14 医療用と非医療用でのスループット評価

## 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。

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

微小ペースメーカ試作：デマンドペーシング機能をもつ微小ペースメーカをPICマイコンと高同相信号除去比の計装アンプの組み合わせによって試作した。試作を完了し、生食中での連続動作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の臨床的有用性を詳細に検討した。血行動態測定値から心不全の病態をモニタする方法の臨床応用を検討した。また末梢血圧波形と末梢血流波形から心拍出量を推定する方法を開発した。

基盤技術：体内グルコース燃料電池の効率増加のため、メディエータを用いないアノードと空気極カソードを開発した。超広帯域(UWB)無線については物理層における誤り制御法などを検討した。誤り制御法は医療用における Hybrid ARQ と非医療用における FEC の組み合わせを検討した。

## 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増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、昨年度的设计（PIC と計装アンプによる構成）に基づき試作した微小ペースメーカーの評価を行った。体外での評価では、単相性刺激では生食中の連続刺激により電極が腐食した。電荷をバランスした二相性刺激により腐食を抑制できた。生食中での耐水性、7日間連続動作を確認した。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

慢性心不全は、種々の原因による心疾患の進行した状態であり、進行とともに予後不良となることが知られている。近年、高齢化により心不全患者は増加し、また心疾患治療の開発により重症化した患者が増加している。

心不全に対しては、多くの治療法が開発され併用されている。現在の主流は薬物治療であるが、その治療戦略は心機能の直接是正による症状の短期的な改善から、心不全の病態である悪循環状態に深く関与している神経体液性因子の是正による長期予後の改善に変化

してきた。その結果としてアンギオテンシン変換酵素阻害薬、 $\beta$ 遮断薬、アルドステロン拮抗薬、アンギオテンシン受容器遮断薬などの薬剤が開発され、多くの大規模臨床試験によって予後改善効果が認められている。

しかしながら薬剤治療による心不全の予後改善効果には、現時点で限界があり、近年、植え込みデバイスによる治療法に注目が集まっている。すでに ICD（植え込み型除細動器）は、致死的不整脈の徴候の有無にかかわらず心不全患者で用いることにより生命予後が改善することが示されている。また CRT（心臓

再同期) 機能をもつペースメーカを使用することにより左心室の同期性を改善させ、心不全患者の運動能力の向上や再入院の抑制などの効果が認められている。

しかしながら、ICD や CRT は薬物治療の現在の戦略である「悪循環状態に関与する神経体液性因子の是正による長期予後の改善」(上流治療) を実現するデバイス治療ではない。ICD は致死的不整脈が発生してからそれを停止する最下流の治療であり、また CRT も「心機能是正による症状改善」に近い。

そこで私たちは、上流治療を実現するデバイス治療を開発した。神経体液性因子の異常には、その基礎に循環調節機構の異常が関係している。循環調節機構の異常は、交感神経系の過活動と迷走神経系の消退によって特徴づけられる。そこで薬物治療のターゲットがすべて交感神経系の過活動と関連したものであったことを考慮し、新しいデバイス治療として、迷走神経系の消退を是正するものを候補とした。私たちは、ラット心筋梗塞後の慢性重症心不全に対し迷走神経の長期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を示した(図1)。現在、同様の効果を薬理的に再現する(アセチルコリンエステラーゼ阻害薬、ドネペジル) 検討も行っているが、電気刺激に比し効果は少ない。

前述のように ICD 機能、CRT 治療と迷走神経電気刺激は治療原理が異なることから併用することが可能であり、併用によって最も治療効果があげられるものと期待される。

これらの治療法を併用する場合に、単一装置による治療では植え込み装置も大きくなり、多数のリードが必要(体内でのスパゲッティ状態)になる(図2)。

そこで、本プロジェクトでは、植え込み機器を微小化して分散動作させる戦略のもとに、

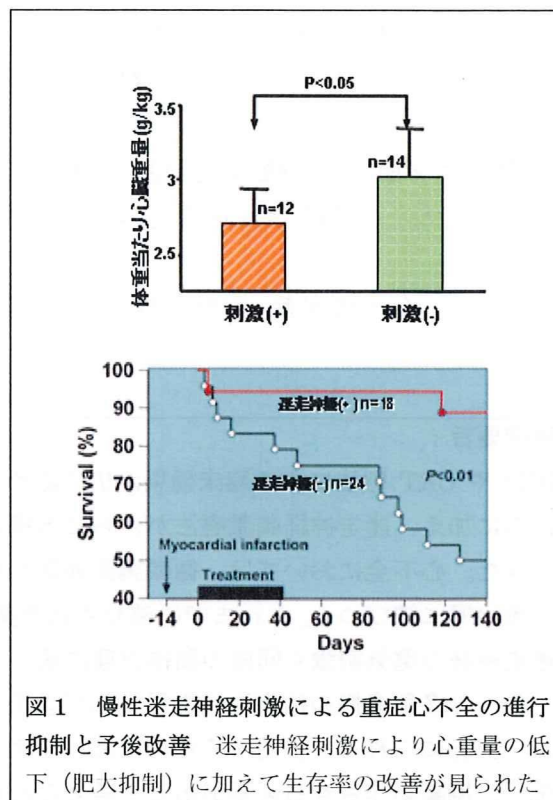


図1 慢性迷走神経刺激による重症心不全の進行抑制と予後改善 迷走神経刺激により心重量の低下(肥大抑制)に加えて生存率の改善が見られた

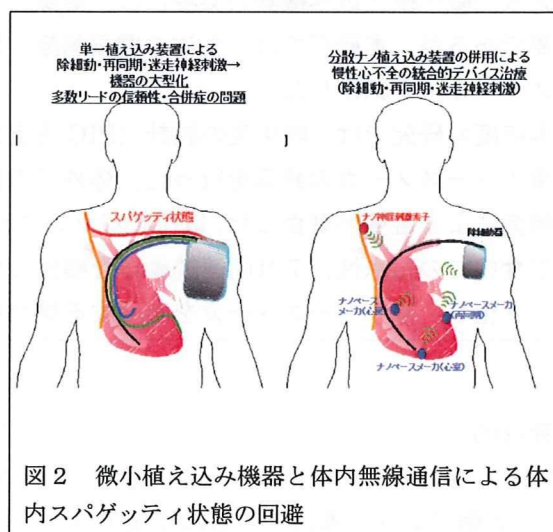


図2 微小植え込み機器と体内無線通信による体内スパゲッティ状態の回避

そのために必要となる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、微小植え込み装置の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。本分担課題では微小植え込みデマンドペースメーカを試作してその機能を評価した。

## B. 研究方法

### B-1. PIC および計装アンプによるデマンドペースメーカーのハードウェアの概略設計

PIC マイコン (PIC16F785、Microchip) の種々の機能単位をできる限り利用して (図3)、デマンドペースメーカーを設計試作した。当初、外付け部品としてはチップ抵抗のみが必要と考えたが、PIC 内蔵アンプの同相信号除去比 (CMRR) が十分でなかったため、同相信号除去比の高い計装アンプを外部接続する必要があった。PIC 内蔵アンプはペーシング出力の増幅のために用いた。

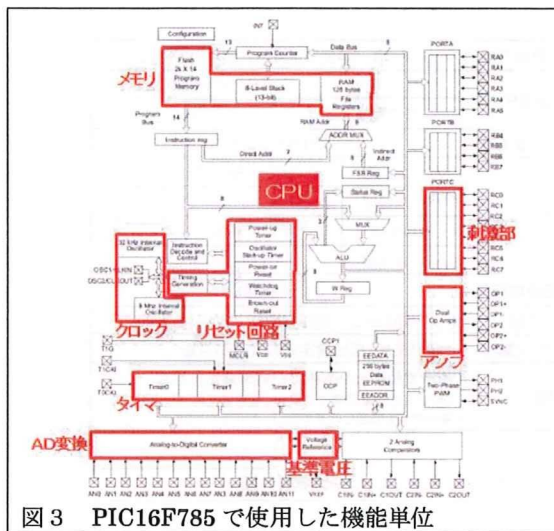


図3 PIC16F785 で使用した機能単位

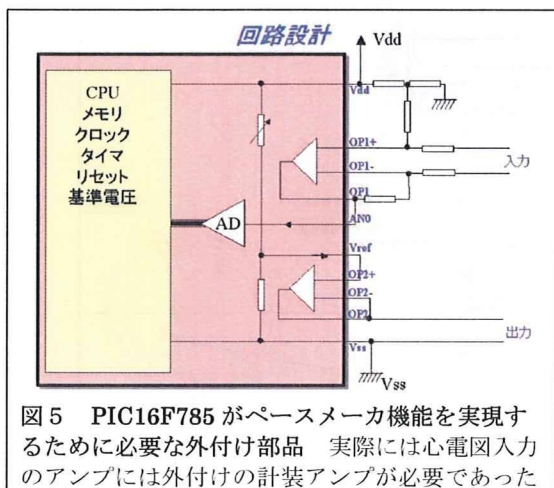


図5 PIC16F785 がペースメーカー機能を実現するために必要な外付け部品 実際には心電図入力のアンプには外付けの計装アンプが必要であった

PIC の内蔵アンプによる増幅 (1000 倍) では、CMRR が十分でないために、心電図の有

無にかかわらず、心電図に大きなノイズが重畳した。ノイズを誤認するため、心電図波形の有無にかかわらず、ペーシングが出力しなかった。図6および図7はそれぞれ、用いた計装アンプによる心電図シミュレータ波形の増幅例、対表面心電図の増幅例であり、十分は信号雑音比があり、心電図波形の認識が可能であることが確認された。

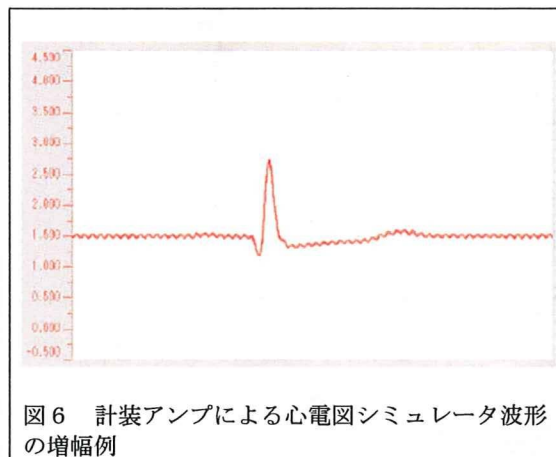


図6 計装アンプによる心電図シミュレータ波形の増幅例

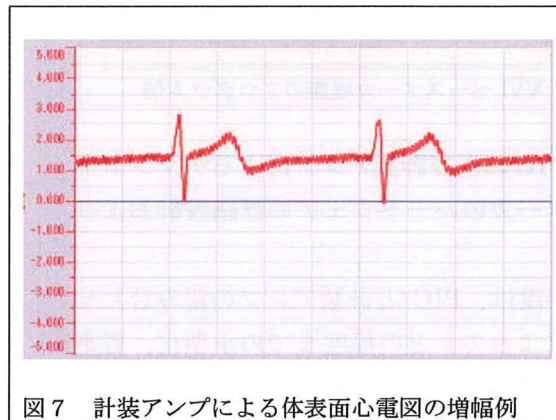


図7 計装アンプによる体表面心電図の増幅例

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

図8にペースメーカー機能を実現するためのソフトウェアの概略をフローチャートによって、図9にソフトウェアのコーディング例を示す。後述のように、PIC のプログラムによってデマンドペースメーカー機能が実現できた。ペーシング刺激電圧、頻度、パルス幅、センシング閾値は変更可能であるが、現時点ではプログラム自体の書き換えが必要である。





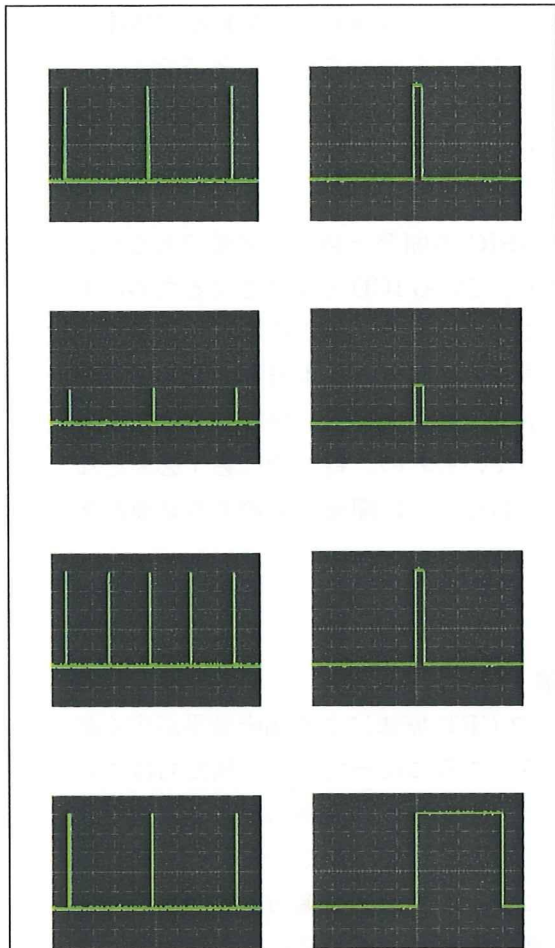


図10 ペーシング機能の確認  
 上段より標準刺激条件 (5V、1Hz、1msec)、  
 刺激電圧の変更 (2V)、刺激頻度の変更 (2Hz)、  
 刺激パルス幅の変更 (10msec)、(左: 250msec /  
 DIV、右: 2.5ms / DIV)

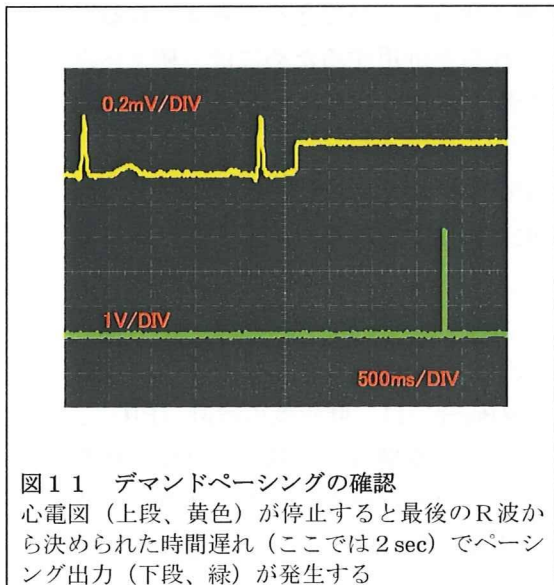


図11 デマンドペーシングの確認  
 心電図 (上段、黄色) が停止すると最後のR波から  
 決められた時間遅れ (ここでは2sec) でペーシ  
 ング出力 (下段、緑) が発生する

### C-3.デマンドペースメーカーの試作結果

図12は試作したデマンドペースメーカーの  
 写真である。写真には示されていないが、ほ  
 ぼ同じ大きさのボタン電池を基板に重ね合わ  
 せ、防水のためのパッキングを施した容器の  
 ふたをして動作させる (図9)。



図12 試作したデマンドペースメーカー  
 PIC=PIC マイコン、A=計装アンプ、CN=再プ  
 ログラミング用のコネクタ

この状態でこのペースメーカーを生理食塩水  
 中で動作させたところ、1週間の動作時間の  
 間にペーシング電極が腐食した。そこで、ペ  
 ーシングのソフトウェアを変更 (変更内容示  
 さず) し、単相性刺激を正負の二相性刺激に  
 変更した。変更したプログラムでこのペー  
 スメーカーを1週間にわたって連続動作させ  
 たところ、ペーシング電極の腐食は認められ  
 なかった。また1週間にわたって防水性能は  
 維持され、浸水することなくペーシングを  
 継続することができた。

図12の基板には2つのSSOP型IC (PIC  
 =PIC マイコン、A=計装アンプ) が示され  
 るほかに、チップ抵抗、ペーシングおよびセ  
 ンシング電極用端子、電池用の端子、さら  
 にコネクタ (CN) が示されている。コネク  
 タは、PIC マイコンの再プログラミング用  
 のものであり、このコネクタにPICのプ  
 ログラマを接続して、ペーシング刺激電  
 圧、頻度、パルス幅、センシング閾値の  
 変更を行うことができた。

## 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、すでに一昨年度からはじめたハードウェアの概略設計やソフトウェアの設計に基づいて、また昨年度からはじめたハードウェアの詳細設計に基づいて、デマンドペースメーカーの詳細設計を行った。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たものの、センシング機能を実現するための心電図アンプはPIC内蔵アンプではなく、同相信号除去比 (CMRR) の高い計装アンプを外付けする必要がある。

今回の試作は、十分な小型化に至らなかった。ひとつの要因は容量の大きな電池が必要であったことである。小型化にはICの省電力化が必要である。汎用のICでは大幅な省電力化を進めるのは難しいことから、今後、後述のようにASICの利用を検討する必要がある。だが、一方で、IC自体を小型化するためにはICチップの小型化とともにパッケージングを工夫することによって小型化を検討する必要がある。実際に、今回はPICマイコンICと計装アンプICを組み合わせて試作を行ったが、これらのICをハイブリッド化することを今後検討する。

### 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。

前述のようにデマンドペースメーカーの小型化にはASICの開発と利用が必要であるが、別途開発しているICDと連携させるためにも、ICDのために開発するASICを利用することが現実的と考えられる。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していないものの、将来的に必ず必要となる技術であるために開発を継続する必要がある。

## 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。

これらの多種多様な治療法は併用すれば効果を増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、昨年度的设计(PICと計装アンプによる構成)に基づき試作した微小ペースメーカーの評価を行った。体外での評価では、単相性刺激では生食中の連続刺激に

より電極が腐食した。電荷をバランスした二相性刺激により腐食を抑制できた。生食中での耐水性、7日間連続動作を確認した。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. Akiyama T, Yamazaki T, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M, Shirai M. Role of Ca(2+)-activated K(+) channels in catecholamine release from in vivo rat adrenal medulla. *Neurochem Int*. 2009; (in press).
2. Kamiya A, Kawada T, Shimizu S, Iwase S, Sugimachi M, Mano T. Slow head-up tilt causes lower activation of muscle sympathetic nerve activity: loading speed dependence of orthostatic sympathetic activation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; **297**: H53-58.
3. 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; **296**: H1666-1674.
4. Kawada T, Shimizu S, Yamamoto H, Shishido T, Kamiya A, Miyamoto T, Sunagawa K, Sugimachi M. Servo-controlled hind-limb electrical stimulation for short-term arterial pressure control. *Circ J*. 2009; **73**: 851-859.
5. Kawada T, Kamiya A, Li M, Shimizu S, Uemura K, Yamamoto H, Sugimachi M. High levels of circulating angiotensin II shift the open-loop baroreflex control of splanchnic sympathetic nerve activity, heart rate and arterial pressure in anesthetized rats. *J Physiol Sci*. 2009; **59**: 447-455.
6. Kawada T, Akiyama T, Shimizu S, Kamiya A, Uemura K, Li M, Shirai M, Sugimachi M. Detection of endogenous acetylcholine release during brief ischemia in the rabbit ventricle: a possible trigger for ischemic preconditioning. *Life Sci*. 2009; **85**: 597-601.
7. Okazaki Y, Zheng C, Li M, Sugimachi M. Effect of the cholinesterase inhibitor donepezil on cardiac remodeling and autonomic balance in rats with heart failure. *J Physiol Sci*. 2010; **60**: 67-74.
8. Sasaki H, Asanuma H, Fujita M, Takahama H, Wakeno M, Ito S, Ogai A, Asakura M, Kim J, Minamino T, Takashima S, Sanada S, Sugimachi M, Komamura K, Mochizuki N, Kitakaze M. Metformin prevents progression of heart failure in dogs: role of AMP-activated protein kinase. *Circulation*. 2009; **119**: 2568-2577.
9. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Yamazaki T, Kamiya A, Mizuno M, Sano S, Sugimachi M. In vivo direct monitoring of vagal acetylcholine release to the sinoatrial