

2009/3007A

厚生労働省科学研究補助金  
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

---

---

慢性心不全の予後を改善するため  
の非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD  
の実用化臨床試験  
(H20—活動—指定—007)

---

---

主任研究者：砂川 賢二  
(九州大学大学院医学研究院)

平成22(2010)年5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

平成21年度  
総括・分担研究報告書

---

---

慢性心不全の予後を改善するため  
の非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD  
の実用化臨床試験  
(H20-活動-指定-007)

---

---

主任研究者：砂川 賢二  
(九州大学大学院医学研究院)

平成22(2010)年5月

# 目 次

		頁
1.	総括研究報告書 九州大学大学院医学研究院	砂川 賢二 1
2.	分担研究報告書 九州大学大学院医学研究院 九州大学大学院医学研究院	砂川 賢二 11 富永 隆治
3.	分担研究報告書 九州大学病院	戸高 浩司 16
4.	分担研究報告書 国立循環器病センター研究所	杉町 勝 22
5.	分担研究報告書 国立循環器病センター研究所	稲垣 正司 25
6.	分担研究報告書 国立循環器病センター	鎌倉 史朗 28
7.	分担研究報告書 東京大学	久田 俊明 31
8.	分担研究報告書 東北大学	吉澤 誠 34
9.	分担研究報告書 オリンパス株式会社	高山 修一 41
10.	刊行物一覧	43
11.	論文別刷り	47



厚生労働省科学研究補助金  
(医療機器開発推進研究事業)

平成21年度総括研究報告書

慢性心不全の予後を改善するための非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD の実用化臨床試験

研究代表者 砂川 賢二 (九州大学大学院医学研究院循環器内科 教授)

研究要旨:

**研究の目的・必要性・背景:** 高齢人口の増加にともない、循環器疾患が爆発的に増加(日本: 3500 万人、世界: 10 億人)するなかで、最終像である慢性心不全が激増している。しかしながら、慢性心不全の5年生存率は 50%に満たず、新たな治療法の開発は人類の急務である。近年、植込型除細動装置(ICD)治療による慢性心不全の予後改善が報告され、機器治療に対する期待が高まっている。このような背景のなかで、我々は厚生科研(H15-19)の支援を受け、従前の ICD の限界を克服すべく、極めて高度な付加機能(①迷走神経刺激=細動なし、②即時診断=意識消失なし、③超低電力除細動=苦痛なし、④遠隔モニタ=状態不明なし)を有した次世代 ICD の開発を行ってきた。本研究はこの成果を基盤に、従前の ICD 機能を遙かに凌駕する安全安心な無痛性 ICD(超 ICD)を完成し、実用化に向けた臨床試験を行うことを目的とする。

**期待される成果:** 4つの付加機能は何れも従前の ICD の限界を克服する。特に、超低電力除細動は1ジュール以下(従前の 1/50)の除細動閾値を実現しており、覚醒下でも殆ど苦痛を感じないことが期待される。このような低侵襲化は患者の生命予後のみならず QOL の劇的な改善に資する。超 ICD の開発は、国民に最高品質で安全・安心な医療を提供する。国産機ゆえに内外価格差は解消し、医療費の低減に資する。さらに、超 ICD は欧米に寡占されている ICD 市場(1兆円)で、大きなシェアの獲得が期待され、我が国の医療機器産業の育成に大きく資する。

**研究計画・方法:** 5年計画である。初年度は①超低電力除細動を実現する電極とその低侵襲送達法の開発、②カスタム LSI を用いたデバイスの小型化、省電力化と長期慢性耐用を実現する。2~4年度は初年度に実現した機能を British Standards Institution 基準に準拠して試作し、③探索的研究および臨床試験の実施に十分な前臨床試験のための動物実験を系統的に行う。医薬品医療機器総合機構(PMDA)と頻りに情報を交換し、前臨床試験や承認に必要な実験データを蓄積する。5年度以降は④医師主導試験や高度医療制度の枠組みを用い First in man(FIM)試験を九州大学および国立循環器病センターの研究者が主導する。

**倫理面への配慮:** 企業との共同研究は九州大学臨床研究利益相反マネジメント委員会の承認を受ける。本開発に必要な動物実験は、九州大学では九州大学動物実験審査委員会の承認を受け、国立循環器病センターでは厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に従って実験動物委員会の承認を受け行う。First in man 臨床試験は、各々の施設で倫理審査委員会の承認を受けた後、ボランティアの完全な自由意思による同意に基づき、書面でのインフォームドコンセントを得て行う。

A. 研究目的

研究の目的・必要性・背景

高齢人口の増加にともない、循環器疾患が爆発的に増加(日本: 3500 万人、世界: 10 億人)するなかで、最終像である慢性心不全が激増している。しかしながら、慢性心不全の5年生存率は 50%に満たず、新たな治療法の開発は人類の急務である。近年、植込型除細動

装置(ICD)治療による慢性心不全の予後改善が報告され、機器治療に対する期待が高まっている。このような背景のなかで、我々は厚生科研(H15-19)の支援を受け、従前の ICD の限界を克服すべく、極めて高度な付加機能(①迷走神経刺激=細動なし、②即時診断=意識消失なし、③超低電力除細動=苦痛なし、④遠隔モニタ=状態不明なし)を有した次世



代 ICD の開発を行ってきた。本研究はこの成果を基盤に、従前の ICD 機能を遙かに凌駕する安全安心な無痛性 ICD (超 ICD) を完成し、実用化に向けた臨床試験を行うことを目的とする。

### 期待される成果

4つの付加機能は何れも従前の ICD の限界を克服する。特に、超低電力除細動は1ジュール以下(従前の1/50)の除細動閾値を実現しており、覚醒下でも殆ど苦痛を感じないことが期待される。このような低侵襲化は患者の生命予後のみならず QOL の劇的な改善に資する。

超 ICD の開発は、国民に最高品質で安全・安心な医療を提供する。国産機ゆえに内外価格差は解消し、医療費の低減に資する。さらに、超 ICD は欧米に寡占されている ICD 市場(1兆円)で、大きなシェアの獲得が期待され、我が国の医療機器産業の育成に大きく資する。

## B. 研究方法

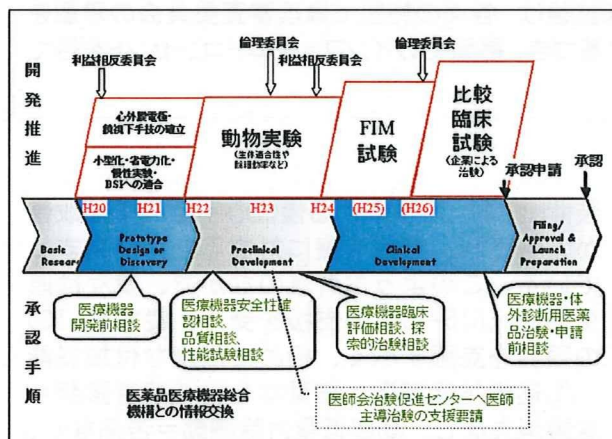
### 研究計画・方法の概要

本研究は5年計画で実行する。基本スケジュールはFDA推奨の開発計画(図)に沿う。研究目標は超 ICD の開発とその First in man(FIM)試験(臨床試験)を行うことである。そのため、1~4年次を超 ICD 開発やその植え込み手技開発などの臨床試験の準備に充て、5年目を臨床試験に充てる。

図の下段で示すように、頻回に医薬品医療機器総合機構(PMDA)と情報交換し、開発後の承認に遅滞が生じないようにする。当該課題はスーパー特区に採択されており、優先的な相談に道が開かれた。この制度を積極的に利用する。

### 臨床試験の準備(初年度~4年度)

初年度~2年度: 臨床試験に使用する超



ICD を完成させる。実用化に向けて ①小型化: 電池とコンデンサ以外の電子回路をカスタム LSI (ASIC) 化することによって、デバイスを植え込み可能な大きさに小型化する。②省電力: カスタム LSI 化することで省電力化する。③デバイスは、植え込み医療機器等の世界基準である British Standards Institution に準拠させる。

並行して超 ICD の画期的な機能である、超低電力除細動実現のための最適除細動電極のシミュレータによる設計とそれに基づく試作を行い、動物実験でその有効性を検証する。

除細動電極材質の選定およびデザイン、電極の送達法の開発およびその操作技術の開発が必要である。心室再同期機能も実現するため、最適同期部位の検索および再同期用電極と除細動用電極を両立させる内部機構を開発する。

3~4年度: 3年度は探索的研究によりデバイスの至適設計や動作条件を定め、4年度は決められたプロトコールにしたがって必要数の動物で有用性、安全性の試験を行い、その結果を系統的に蓄積する。動物にデバイスを長期に植え込み耐用性や安全性を確認する。頻回に医薬品医療機器総合機構と情報交換を行い、臨床試験の立ち上げが遅滞なく行われるように、実験データを蓄積する。

### 臨床試験(5年度以降)

First in man (FIM) 臨床試験を大学および国研研究者の主導により行う。臨床試験のプロトコールは植え込みデバイス、植え込む電極の形状や植え込み技術により左右される。そのため、プロトコールや必要症例数は前臨床試験(初年~4年度)の進捗状況を反映させ策定する。ICD 適応患者に超 ICD を単独で植え込むことに対する倫理的議論も積み重ねておく必要があり、倫理審査委員会に臨床試験プロトコールを早めに提示し、承認に向けての準備をする。

FIM 臨床試験は、医師主導治験や現在策定が進んでいる高度医療制度のいずれかの枠組みを用いる。制度の整備状況を勘案しながら、4年度の終わりまでに決定する。

### 研究体制・研究環境

九州大学砂川が総括する。研究開発を円滑に推進するために、H15~19年の厚生科研 ICD 開発課題で最も実績のあった企業、大学、国研の連携で組織を構成した。直接的な機器開発(超 ICD 本体、電極、電極の植え込みに必要な内視鏡)はオリンパス(高山)が担当する。オリンパス株式会社はデジカメに象徴されるように、超小型・低消費電力機器開発に実績を有して



り、当該開発部門における超 ICD デバイス開発環境は整っている。電極設計は高精度心臓シミュレータを用い東大（久田）が担当する。計算最適設計環境は整備されている。不整脈検出論理・心室再同期論理は東北大学（吉澤）が担当し、アルゴリズム開発環境は整っている。

#### 利益相反対策

企業との共同研究は九州大学利益相反マネジメント要項に準拠し、九州大学臨床研究利益相反マネジメント委員会の承認を受ける。

#### 動物愛護上の配慮

本開発に必要な探索的研究および前臨床試験に必要な動物実験は動物愛護法の精神に則り、九州大学においては九州大学動物実験審査委員会の承認を受け、国立循環器病センターにおいては厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針に準拠し行う。実験に際し、苦痛の軽減、必要動物の減少に努める。

#### 倫理面への配慮

First in man (FIM) 臨床試験は、前臨床試験の成績をもとに策定したプロトコールに対して、各実施機関の倫理審査委員会の承認を受けたのち、ボランティアの完全な自由意思による撤回可能な同意に基づき、書面でのインフォームドコンセントを得て行う。機器の動作不良を十分にバックアップできるプロトコールを策定する。

### C. 研究結果

当初予定に従って研究を推進した。以下に分担開発課題ごとの研究結果を示す。何れもほぼ予定どおりに進捗しているものと考えている。これらの実績が評価され、H20 年度に先端医療開発特区（スーパー特区）に採択された。

#### 不整脈高速検出アルゴリズムの実装

本研究では、著者らが先に提案した左右心室内心電図の 2 次元の統計的性質に基づいた致死性不整脈検出アルゴリズムの検出精度をさらに高めるために、従来の指標の他に新たに複数の種類の指標を追加して 14 個の指標を逐次的に求め、これらを説明変数とし検出結果を目的変数とする重回帰モデルを利用する方法を新しく提案した。また、本検出アルゴリズムのマイクロプロセッサへの実装化に関する検討を行った。5 匹のイヌを用いた不整脈誘発実験から得られた洞調律 (SR)、上室性不整脈 (SVT)、心室頻拍 (VT)、および心室細動 (VF) のデータに対して上述の方法を適用したところ、心調律を感度 79.9%以上、特異度 94.4%以上で検出した。さらに、平均 ROCA は 0.951 以上であった。不整脈検出に要した時間は SVT では約 1.2s、VT では

約 1.6s、VF では約 1s であり、致死性不整脈の早期検出が可能であることを確かめた。ただし、実装化について検討したところ、相関関数を利用するいくつかの指標の計算量が多いため、これらの高速化が実用化に必要であることが明らかとなった。

#### シミュレータによる電極の詳細設計

東京大学で開発したイヌ心臓除細動シミュレータを用い、オリンパス（株）と共に製品化に必要な諸条件を満足する電極設計ならびに通電波形の最適化を進めている。CAD データからシミュレータ用の入力データを効率的に作成する枠組みも完成し、オリンパス（株）がネットワーク経由で東大の計算機システムを利用して効率的にケーススタディを実施し結果を分析した。また今年度はシミュレータ関係では、Voxel メッシュで構成される心臓表面の段差に起因する計算誤差の影響を考察し、表面を平滑化するための要素技術を開発した。これにより今後更に高精度化なシミュレーションを行うことが可能となった。

#### 植込み型突然死防止装置の開発

無痛性除細動機能を実現するため、仕様を検討し、装置の開発を行った。過去開発してきた植込み型突然死防止装置 (ICD) 本体の構成を見直し、装置の小型化、低消費電力化を実現した。既存機能として VVI、DDD、GRT（両心室再同期療法）等の最新のペースメーカー機能、頻拍治療、除細動治療の各機能は使用どおりであることを確認した。

今年度は上記機能のうち、インピーダンス測定精度に着眼し、その精度向上に注力した。その結果、昨年度と比較し、格段に精度を向上することができた。

また、小型、低消費電力化に関しては、信号検出用 LSI の開発をすすめ、検証用チップが完成した。来年度は、この LSI の検証を行い、非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD 装置全体の小型、低消費電力化をさらに進めていく予定である。

#### 試作ペーシングリードの性能評価

両室ペーシングの実現に必要な不可欠な左室用ペーシングリードを試作し、その挿入操作性と安定性について市販されているリードと比較検討した。種々のリード body 径および先端形状の Over the wire 型 bipolar リードを試作した。麻酔下でイヌの右経静脈からペーシングリードを挿入し、左室心外膜側冠状静脈に留置し、挿入操作性および安定性を比較した。留置後、経時的にペーシング閾値を計測した。試作した左室用ペーシングリードが市販リードと同等以上の挿入操作性と安定性を持つことを確認した。



## デバイスサイクルの計画と調整 臨床試験の実行に関する研究

本邦での ICD 開発に係る問題点抽出のため、医療機器開発環境全般において米国との比較調査を行った。米国においても基礎研究の成果からプロトタイプ作成、非臨床試験、臨床試験、承認申請、上市に至る一連の行程が重要な隘路 (critical path) として認識され、種々の対策を規制当局側が考案している。これらの手法は本邦においても非常に有用と考えられる。又手法を移入するにあたっては国際整合化を考慮する必要があるが、2003 年来「実践による整合化 (Harmonization By Doing) 会議」により明らかにされてきた問題点、対策について Think tank West 2009 会議の結果を踏まえて調査・考察した。

臨床開発の隘路における問題点は日米に共通するものが多いが、本邦においては特に医療機器メーカーの事業規模から克服すべき障害は相対的に大きくなる。規制当局との早期からの情報交換を経て開発戦略に関して適切なフィードバックを得ることが重要と考えられる。

### 低侵襲な電植え込み

低侵襲に電極を植え込むことが可能であった。神経電極の装着は可能であったが、刺激効果を持続させることに問題があった。

### 心機能に与える効果

電極を植え込むことによる、心機能への影響を左心室の圧容積関係で評価した。その結果、電極の植え込みは心機能に有意な影響を与えないことが明らかになった。

### ICD を取りまく新しい診断法および治療法に関する調査研究

ICD および CRT が生命予後を改善することが明らかとなり、その植え込み件数は急激に増加している。現在、これらの植込み型機器に心不全患者の病態を連続的にモニタする機能を負荷して患者管理に利用する試みが盛んに行なわれている。病態モニタの手法としては、圧センサによって心内圧を直接計測する手法、心内電極と本体間で胸郭インピーダンスを計測し肺うっ血の指標として評価する手法が行なわれている。現在、これらの心不全病態モニタ機能によって得られたデータを心不全患者管理に利用することの有効性を検証する大規模臨床試験が複数進行中である。高精度な計測機能の開発とともに、計測情報を有効に活用する手法の開発を合わせて行う必要があると考えられる。

### 迷走神経刺激の機序説明: ドネペジルと $\alpha 7$ ニコチン型受容器遮断薬を用いた研究

試作 ICD に搭載予定の迷走神経刺激治療は、

慢性心不全の進行を抑制して生命予後を劇的に改善する。迷走神経刺激作用のあるドネペジルに同様の効果があることから、ドネペジルを使用し、そのターゲットの  $\alpha 7$  ニコチン性受容器を遮断して効果を検討した。受容器抑制により血行動態、血中因子、組織学的変化のいずれもドネペジルの効果が消失し、 $\alpha 7$  ニコチン性受容器の関与が大きいことを示唆した。

## D. 考察

### 研究の必要性

循環器疾患が爆発的に増加するなかで、最終像である慢性心不全も激増している。患者数は欧米では 1150 万人、わが国でも 100 万人を超える。医学の進歩により心不全の生命予後は改善してきたが、現在でも 5 年生存率は 50% に満たず、新たな治療法の開発は急務である。一方、植え込み型デバイス (ICD) は低心機能患者の予後を改善する。しかしながら、従前の ICD は心室細動の抑制はできず、意識消失を防ぐこともできない。その上、大電力除細動を行うため、誤動作の際の著しい苦痛があり、患者の QOL は極端に悪い。申請者はこれまで厚生科研の支援を受け、従前の ICD の限界を克服する超 ICD の開発を行ってきた。本研究はその実用機を開発し、First in Man (FIM) 臨床試験を行うことを目的とする。

### 直接的な研究成果の意義

当該研究で開発する超 ICD は独自機能を搭載することにより、致死的不整脈を治療するのみならず、従前の ICD の大電力除細動にともなう患者の苦痛と不安を一掃する。重症心不全患者を救済するとともに、QOL の劇的な改善に資することができ、その医学的インパクトは計りしれない。

### 厚生労働行政としての意義

超 ICD の開発は、国民に最高機能で安全・安心な治療を提供することを可能にする。さらに国産機ゆえに内外価格差が解消され、医療費の低減にも資することから、厚労省が推進する研究に相応しい。

### 間接的・社会的成果

当該研究で開発される超 ICD は超低電力除細動化技術等の他者の追従を許さない画期的な機能を有している。そのため、現在欧米の機器により寡占されている世界の心不全治療機器市場 (現在 1 兆円) に、わが国が大きなシェアを獲得することができる。このように付加価値の高い医療機器開発は、国内の医療機器産業の育成に直結し、国家的戦略である科学技術立国を実現するものである。

## E. 結論

高齢者人口が爆発的に増加するなかで、その主要な死因となってきた心不全の予後の改善は世界的な急務である。本研究は我が国が培ってきたこれまでの先端医学研究を駆使して、植込み型治療機で心不全の生命予後の改善を目指す画期的な研究である。まだ、2年次を終えたばかりであるが、順調に開発は進んでいる。スーパー特区に採択されたことも、実績が評価されたことを意味している。

当該報告書は公開が原則になっていることから、知財に関連する情報は割愛してあることを理解いただきたい。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文

1. Hirooka Y, Sagara Y, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress and central cardiovascular regulation. - Pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects -. *Circ J.* 74: 827-835, 2010.
2. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ogawa K, Sunagawa K. Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 55: 291-297, 2010.
3. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Sympathoinhibition induced by centrally administered atorvastatin is associated with alteration of NAD(P)H and Mn superoxide dismutase activity in rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 55: 184-190, 2010.
4. 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.* 60: 67-74, 2010.
5. Seo K, Inagaki M, Nishimura S, Hidaka I, Sugimachi M, Hisada T, Sugiura S. Structural heterogeneity in the ventricular wall plays a significant role in the initiation of stretch-induced arrhythmias in perfused rabbit right ventricular tissues and whole heart preparations. *Circ Res.* 106: 176-184, 2010.
6. Shimizu S, Shishido T, Une D, Kamiya A, Kawada T, Sano S, Sugimachi M. Right ventricular stiffness constant as a predictor of postoperative hemodynamics in patients with hypoplastic right ventricle: a theoretical analysis. *J Physiol Sci.* 60: 205-212, 2010.
7. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Shishido T, Mizuno M, Kamiya A, Yamazaki T, Sano S, Sugimachi M. In vivo direct monitoring of interstitial norepinephrine levels at the sinoatrial node. *Auton Neurosci.* 152: 115-118, 2010.
8. Akiyama T, Yamazaki T, Kawada T, Shimizu S, Sugimachi M, Shirai M. Role of Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels in catecholamine release from in vivo rat adrenal medulla. *Neurochem Int.* 56: 263-269, 2010.
9. Kapplinger JD, Tester DJ, Alders M, Benito B, Berthet M, Brugada J, Brugada P, Fressart V, Guerchicoff A, Harris-Kerr C, Kamakura S, Kyndt F, Koopmann TT, Miyamoto Y, Pfeiffer R, Pollevick GD, Probst V, Zumhagen S, Vatta M, Towbin JA, Shimizu W, Schulze-Bahr E, Antzelevitch C, Salisbury BA, Guicheney P, Wilde AA, Brugada R, Schott JJ, Ackerman MJ. An international compendium of mutations in the SCN5A-encoded cardiac sodium channel in patients referred for Brugada syndrome genetic testing. *Heart Rhythm.* 7: 33-46, 2010.
10. Wu J, Shimizu W, Ding WG, Ohno S, Toyoda F, Itoh H, Zang WJ, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Nademanee K, Brugada J, Brugada P, Brugada R, Vatta M, Towbin JA, Antzelevitch C, Horie M. KCNE2 modulation of Kv4.3 current and its potential role in fatal rhythm disorders. *Heart Rhythm.* 2: 199-205, 2010.
11. Aizawa Y, Kohsaka S, Suzuki S, Atarashi H, Kamakura S, Sakurai M, Nakaya H, Fukatani M, Mitamura H, Yamazaki T, Yamashita T, Ogawa S; J-RHYTHM Investigators. Comparison of antiarrhythmics used in patients with paroxysmal atrial fibrillation: subanalysis of J-RHYTHM Study. *Circ J.* 4: 71-76, 2010.
12. Takayama S, Seki T, Sugita N, Konno S, Arai H, Saijo Y, Yambe T, Yaegashi N, Yoshizawa M, Nitta S. Radial Artery Hemodynamic Changes Related to



- Acupuncture. *EXPLORE* 6: 100-105, 2010.
13. 戸高浩司:Q33.急性期後入院中にどのように経口薬を導入していくのか、佐藤直樹編、「救急・集中治療」22巻1・2号 p201-9 徹底ガイド 心不全 Q&A —プレホスピタルから慢性期まで—、総合医学社, 2010
  14. 戸高浩司、砂川賢二:心臓の負荷と仕事、診療に活かす心機能評価、北風政史編、羊土社 p53-59、2010
  15. 戸高浩司、砂川賢二：肥大型心筋症、Ca拮抗薬。「循環器治療薬ハンドブック」、北風政史編、中外医学社、p536-41, 2010
  16. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Atorvastatin improves the impaired baroreflex sensitivity via anti-oxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of SHRSP. *Clin Exp Hypertens*. 31: 698-704, 2009.
  17. Sunagawa K. Bionic autonomic neuromodulation revolutionizes cardiology in the 21st century. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009: 2043-2045, 2009.
  18. Takeda K, Ichiki T, Narabayashi E, Inanaga K, Miyazaki R, Hashimoto T, Matsuura H, Ikeda J, Miyata T, Sunagawa K. Inhibition of prolyl hydroxylase domain-containing protein suppressed lipopolysaccharide-induced TNF-alpha expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29: 2132-2137, 2009.
  19. Kishi T, Yamada A, Okamatsu S, Sunagawa K. Atorvastatin might improve ventricular electrostability and decelerate the deterioration of renal function in patients with heart failure and diabetes mellitus. *J Cardiol*. 53: 341-348, 2009.
  20. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Cilnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex sensitivity in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens*. 31: 241-249, 2009.
  21. Kubo M, Egashira K, Inoue T, Koga J, Oda S, Chen L, Nakano K, Matoba T, Kawashima Y, Hara K, Tsujimoto H, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Therapeutic neovascularization by nanotechnology-mediated cell-selective delivery of pitavastatin into the vascular endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29: 796-801, 2009.
  22. Kimura S, Egashira K, Chen L, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Morishita R, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Nanoparticle-mediated delivery of nuclear factor kappaB decoy into lungs ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Hypertension*. 53: 877-883, 2009.
  23. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Acquisition of brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathoexcitation and cardiac dysfunction in mice with pressure overload. *Circ Res*. 104: 1004-1011, 2009.
  24. Tian Q, Miyazaki R, Ichiki T, Imayama I, Inanaga K, Ohtsubo H, Yano K, Takeda K, Sunagawa K. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-6 expression by telmisartan through cross-talk of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma with nuclear factor kappaB and CCAAT/enhancer-binding protein-beta. *Hypertension*. 53: 798-804, 2009.
  25. Koga J, Matoba T, Egashira K, Kubo M, Miyagawa M, Iwata E, Sueishi K, Shibuya M, Sunagawa K. Soluble Flt-1 gene transfer ameliorates neointima formation after wire injury in flt-1 tyrosine kinase-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29: 458-464, 2009.
  26. Inoue T, Ide T, Yamato M, Yoshida M, Tsutsumi T, Andou M, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Time-dependent changes of myocardial and systemic oxidative stress are dissociated after myocardial infarction. *Free Radic Res*. 43: 37-46, 2009.
  27. Sugimachi M, Sunagawa K. Bionic cardiology: exploration into a wealth of controllable body parts in the cardiovascular system. *IEEE Rev Biomed Eng*. 2: 172-186, 2009.
  28. 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*. 297: H53-H58, 2009.
  29. 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*. 296: H1666-H1674, 2009.
  30. 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.* 73: 851-859, 2009.
31. 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.* 59: 447-455, 2009.
  32. 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.* 85(15-16): 597-601, 2009.
  33. 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.* 119: 2568-2577, 2009.
  34. 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 node. *Auton Neurosci.* 148: 44-49, 2009.
  35. Sugai TK, Yoshizawa M, Abe M, Shimizu K, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K. Preliminary study on the detection of cardiac arrhythmias based on multiple simultaneous electrograms. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009: 2498-2501, 2009.
  36. Sugimachi M, Kawada T. Coronary artery volume noninvasively measured with multislice computed tomography. Definition, accuracy and implication. *Circ J.* 73: 1395-1396, 2009.
  37. Sugimachi M, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Feedback control of multiple hemodynamic variables with multiple cardiovascular drugs. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009: 2030-2032, 2009.
  38. Sugimachi M, Sunagawa K, Uemura K, Kamiya A, Shimizu S, Inagaki M, Shishido T. Macroscopic two-pump two-vasculature cardiovascular model to support treatment of acute heart failure. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009: 2365-2368, 2009.
  39. Kurita T, Ueda S, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Aihara N, Miyazaki S, Kamakura S. Destructive device removal - sparks and deletion of therapy history from an implantable cardioverter defibrillator. *Int Heart J.* 50: 823-827, 2009.
  40. Shimizu W, Moss AJ, Wilde AA, Towbin JA, Ackerman MJ, January CT, Tester DJ, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Kaufman ES, Hofman N, Noda T, Kamakura S, Miyamoto Y, Shah S, Amin V, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S. Genotype-phenotype aspects of type 2 long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 54: 2052-2062, 2009.
  41. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, Ogawa S, Okumura K, Tsuchihashi K, Sugi K, Makita N, Hagiwara N, Inoue H, Atarashi H, Aihara N, Shimizu W, Kurita T, Suyama K, Noda T, Satomi K, Okamura H, Tomoike H; Brugada Syndrome Investigators in Japan. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2: 495-503, 2009.
  42. Yokokawa M, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W. Neurally Mediated Syncope as a Cause of Syncope in Patients with Brugada Electrocardiogram. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 28: 186-192, 2009.
  43. Nagai T, Kurita T, Satomi K, Noda T, Okamura H, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Kobayashi J, Kamakura S. QRS prolongation is associated with high defibrillation thresholds during cardioverter-defibrillator implantations in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J.* 73: 1028-1032, 2009.
  44. Ogata K, Kandori A, Watanabe Y, Suzuki A, Tanaka K, Oka Y, Takaki H, Kanzaki H, Nakatani S, Miyatake K, Watanabe S. Repolarization spatial-time current abnormalities in patients with coronary heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol.* 32: 516-524, 2009.
  45. Ohno S, Toyoda F, Zankov DP, Yoshida H, Makiyama T, Tsuji K, Honda T, Obayashi K, Ueyama H, Shimizu W, Miyamoto Y, Kamakura S, Matsuura H, Kita T, Horie M. Novel KCNE3 mutation reduces repolarizing potassium current and associated with long QT syndrome. *Hum*



Mutat. 30: 557-563, 2009.

46. Okada J, Washio T, Hisada T. Study of efficient homogenization algorithms for nonlinear problems Approximation of a homogenized tangent stiffness to reduce computational cost. *Comput Mech.* 2009.
47. Yambe T, Imachi K, Shiraishi Y, Yamaguchi T, Shibata M, Kameyama T, Yoshizawa M, Sugita N. Baroreflex sensitivity of an arterial wall during rotary blood pump assistance. *Artif Organs.* 33: 767-770, 2009.
48. Abe M, Yoshizawa M, Sugita N, Tanaka A, Chiba S, Yambe T, Nitta S. Estimation of blood pressure variability using independent component analysis of photoplethysmographic signal. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 1: 348-351, 2009.
49. 戸高浩司、砂川賢二:日本循環器学会「循環器診療における検査・治療機器の使用、保守点検に関するガイドライン」Ⅲ. 各論 1. 非侵襲的診断機器 3) 運動負荷検査装置 *Circ J* 73 supp III, 1259-66, 2009
50. 戸高浩司:急性冠症候群に対する抗血栓薬一わが国における新しい抗血栓薬の必要性は? :開発の現状 特集「急性冠症候群治療の最前線を知る」、野々木宏編、「Heart View」Vol. 13, No. 11 p1272-8、メジカルビュー社, 2009
51. 戸高浩司、砂川賢二: 圧負荷を治す。「重症心不全の予防と治療」、北風政史編、中外医学社、pp 322-27, 2009
2. 学会発表
1. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Brain salt sensitivity in mice with LVH is enhanced via Rho-kinase pathway through ENaC activation. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
2. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. Ras-activated caspase 3-dependent apoptosis through MAPK and p53 in RVLM increases sympathetic nerve activity in SHRSP. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
3. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Araki S. Increased oxidative stress in cardiovascular center of brain stem causes sympatho-excitation in dietary-induced obesity rat. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
4. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ito K, Araki S, Sunagawa K. Caspase 3-dependent neural cell apoptosis and telomere-dependent senescence are activated in the cortex and brainstem in dietary-induced obesity rat. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
5. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. Atorvastatin reduces sympathetic nerve activity through the inhibition of Rac1/NAD(P)H oxidase and upregulation of Mn-SOD in SHRSP. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
6. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. Sympatho-inhibitory effect of atorvastatin due to anti-senescence and attenuation of impaired neuprogenesis in RVLM of SHRSP. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
7. Araki S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Koga Y, Konno S, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Aldosterone and salt induces hypertension associated with increased oxidative stress in the brain of apolipoprotein E knockout mice. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
8. Sunagawa K. Bionic autonomic neuromodulation revolutionizes cardiology in the 21st century. *EMBC* 2009
9. Abe M, Yoshizawa M, Sugita N, Tanaka A, Chiba S, Yambe T, Nitta S: Estimation of blood pressure variability using independent component analysis of photoplethysmographic signal, *Proc of 31st Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 1, 348-351, 2009
10. Sugai TK, Yoshizawa M, Abe M, Shimizu K, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K: Preliminary study on the detection of cardiac arrhythmias based on multiple simultaneous electrograms, *Proc of 31st Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 1, 2498-2501, 2009
11. Uemura K, Zheng C, Li M, Sugimachi M. Early short-term vagal nerve stimulation attenuates myocardial structural remodeling after reperfused myocardial infarction *The 36th International Union of Physiological Societies*, 2009
12. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Telmisartan decreases sympathetic nerve activity via reduction in oxidative stress through the blockade of AT<sub>1</sub> receptor in the vasomotor center in dietary-induced

- obesity rat. American Heart Association Scientific Sessions 2009
13. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Angiotensin II-activated caspase 3-dependent apoptosis in the RVLM contributes to sympathoexcitation through the activation of Ras/MAPK/ERK pathway. American Heart Association Scientific Sessions 2009
  14. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. The reduction of brain sigma-1 receptor contributes to sympathetic hyperactivation in heart failure. American Heart Association Scientific Sessions 2009
  15. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Left ventricular hypertrophy enhances the expression of mineralocorticoid receptor and epithelial Na channels in the brain and leads to salt-sensitive sympathetic hyperactivation and left ventricular dysfunction. American Heart Association Scientific Sessions 2009
  16. Todaka K. The Future of HBD: Japan Academic view. Japan-US Harmonization By Doing (HBD) West 2009 Meeting, July 16-17, 2009. FDA White Oak Campus 10903 New Hampshire Avenue Silver Spring, MD 20993, USA
  17. Ando M, Ide T, Sunagawa K. Vagal Nerve Stimulation during Ischemia-Reperfusion (I/R) Reduces the Infarct Size and Ameliorates Subsequent Left Ventricular (LV) Dysfunction/Remodeling. 第 74 回日本循環器学会総会
  18. Sakamoto T, Yoshida M, Murayama Y, Chishaki A, Sunagawa K: Arterial pressure destabilization in patients with cervical spinal cord injury requires tailored therapeutic strategies depending upon the post injury period. 第 74 回日本循環器学会総会
  19. Sakamoto T, Todaka K, Nishizaka M, Sunagawa K: Sildenafil improves exercise tolerance in patients with refractory heart failure through ameliorating right ventricular afterload mismatch. 第 74 回日本循環器学会総会
  20. Hosokawa K, Kawada T, Ando M, Tanaka A, Sakamoto T, Onitsuka K, Murayama Y, ide T, Sunagawa K. Electrical Afferent Vagal Stimulation Markedly Inhibits Sympathetic Nervous Activity Irrespective of Baroreflex Activation without Lowering Blood Pressure. 第 74 回日本循環器学会総会
  21. Koga Y, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. MAPK/ERK pathway plays a major role in redox sensitive signal transduction in the RVLM of SHRSP. 第 74 回日本循環器学会総会
  22. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Ras/p38 MAPK/ERK-activated caspase 3-dependent apoptotic pathway in rostral ventrolateral medulla increases sympathetic nerve activity in hypertensive rats. 第 74 回日本循環器学会総会
  23. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Intracerebroventricular-infusion of atorvastatin reduces sympathetic nerve activity by inhibition of Rac1/NAD(P)H oxidase and upregulation of MnSOD in SHRSP. 第 74 回日本循環器学会総会
  24. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Enhanced brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathetic hyperactivation and deterioration of cardiac function in mice with LVH. 第 74 回日本循環器学会総会
  25. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Atorvastatin attenuates telomere-dependent and independent neural cell senescence in the cardiovascular center in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. 第 74 回日本循環器学会総会
  26. Araki S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Koga Y, Konno S, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Aldosterone and salt induces hypertension associated with increased oxidative stress in the brain of apolipoprotein E knockout mice. 第 74 回日本循環器学会総会
  27. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Koga Y, Araki S, Sunagawa K. Increased oxidative stress in cardiovascular center of brain stem causes sympatho-excitation in dietary-induced obesity rat. 第 74 回日本循環器学会総会
  28. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Koga Y, Araki S, Ito K, Sunagawa K. Caspase 3-dependent neural cell apoptosis and telomere-dependent senescence are activated in the cortex and brainstem in



dietary-induced obesity rat. 第 74 回日本循環器学会総会

29. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Neuregulin-1/erbB signaling in the rostral ventrolateral medulla of brainstem contributes to neural regulation of blood pressure. 第 74 回日本循環器学会総会
30. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Reduction of ErbB receptors in the brainstem contributes to neural mechanisms of hypertension. 第 74 回日本循環器学会総会
31. Ohishi S, Takaki H, Hashimoto S, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Aihara N, Sugimachi M, Kamakura S. Magnetocardiography (MCG) can predict clinical response to cardiac resynchronization therapy (CRT). 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会
32. Inagaki M, Hirabayashi S, Seo K, Hisada T, Sugimachi M. Mechanisms of Stretch-Induced Arrhythmias: A Multiphysics Simulation Study of Mechanoelectric Feedback. 第 74 回日本循環器学会総会
33. Kamakura S. How to Manage Asymptomatic Patients with a Brugada-pattern ECG. 第 74 回日本循環器学会総会
34. Kamakura S, Shimizu W, Noda T, Aiba T, Aihara N, Suyama K, Okamura H, Yamada Y, Yamagata K, Kawata H. Clinical Diagnosis and Management in Patients with Brugada Syndrome. 第 74 回日本循環器学会総会
35. 上村和紀、稲垣正司、清水一夫、根本和人、杉町勝 除細動器・心臓再同期装置に組み込み可能な、心拍出量モニターシステム 第 48 回日本生体医工学大会
36. 上村和紀、鄭燦、李梅花、杉町勝 迷走神経を、3 日間電気刺激するだけで冠再灌流された心筋梗塞後の心臓のリモデリングを改善できる 第 48 回日本生体医工学大会
37. 高木洋、杉町勝、鎌倉史郎 心磁計測による心筋興奮伝導異常の検出 第 24 回日本生体磁気学会大会

### 3.新聞報道 なし

## H. 知的所有権の取得状況

1. 砂川賢二、井手友美  
循環器疾患治療用電気刺激装置及び循環器疾患の治療方法  
出願日：2010 年 3 月 19 日  
出願番号：PCT/JP2010/002016
2. テルマ・ケイコ・スガイ、吉澤誠、阿部誠、清水一夫  
不整脈信号検出方法および不整脈信号検出装置  
出願日：2009 年 8 月 31 日  
出願番号：特願 2009-199980

慢性心不全の予後を改善するための非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD の実用化臨床試験  
低侵襲電極植え込み技術の開発および電極の心機能へ与える影響の評価

分担研究者 富永 隆治 (九州大学大学院医学研究院循環器外科 教授)  
分担研究者 砂川 賢二 (九州大学大学院医学研究院循環器内科 教授)

研究要旨:

高齢人口の増加にともない、循環器疾患が爆発的に増加(日本:3500万人、世界:10億人)するなかで、最終像である慢性心不全が激増している。しかしながら、慢性心不全の5年生存率は50%に満たず、新たな治療法の実用化は人類の急務である。近年、植込型除細動装置(ICD)治療による慢性心不全の予後改善が報告され、機器治療に対する期待が高まっている。このような背景のなかで、我々は厚生科研(H15-19)の支援を受け、従前のICDの限界を克服すべく、極めて高度な付加機能(①迷走神経刺激=細動なし、②即時診断=意識消失なし、③超低電力除細動=苦痛なし、④遠隔モニタ=状態不明なし)を有した次世代ICDの開発を行ってきた。本研究はこの成果を基盤に、従前のICD機能を遙かに凌駕する安全安心な無痛性ICD(超ICD)を完成し、実用化に向けた臨床試験を行うことを目的とする。

本分担研究は、現在開発中の超低電力除細動のための低侵襲な電極植え込み技術の開発および電極の心機能へ与える影響を評価することを目的とする。

A.研究目的

循環器疾患が爆発的に増加(日本:3500万人、世界:10億人)するなかで、最終像である慢性心不全も激増している。患者数は欧米では1150万人を数え、毎年55万人が死亡している。わが国でも患者数は100万人を超える。医学の進歩により心不全の生命予後は改善してきたが、現在でも5年生存率は50%に満たず、新たな治療法の実用化は急務である。

一方、植え込み型デバイス(ICD)は低心機能患者の予後を改善する。しかしながら、従前のICDは心室細動の抑制はできず、意識消失を防ぐこともできない。その上、大電力除細動を行うため、誤動作の際の著しい苦痛があり、患者のQOLは極端に悪い。申請者はこれまで厚生科研の支援を受け、従前のICDの限界を克服する超ICDの開発を行ってきた。本研究はその実用機を開発し、First in Man (FIM) 臨床試験を行うことを目的とする。

現在、超低電力除細動のための電極を開発中であるが、如何に優れた電極が開発されても、電極そのものが心機能に悪影響を与える可能性がある。さらに全身状態不良の患者に対し低侵襲な方法で安全かつ確実にその電極を装着できなければ治療法として確立しえない。本分担研究は低侵襲電極植え込み技術の開発と、電極の

心機能へ与える影響を評価することを目的とする。

B.研究方法

1. 低侵襲電極植え込み法の実用化に関する研究  
成犬(体重15kg)を用いた。ペントバルビタール(100mg)静注にて導入し、気管内挿管を行った。イソフルレン吸入にて維持麻酔とした。上大静脈右側背部の迷走神経を鈍的に剥離した後、右肋骨弓下より右胸腔内に挿入した迷走神経刺激電極を迷走神経に装着した。次に右経静脈を切開し、経静脈的に従来型の除細動リードを挿入した。

電極の低侵襲植え込み技術に関しては、知財と直接関連するため、具体的な内容は非公開とする。

2. 電極植え込みの心機能に与える影響評価

超音波測長計(ソノマイクロメーター)を左心室の長軸と短軸に装着し、心室容積を測定した。心室圧はカテ先血圧計を左室内に挿入し測定した。左心室の収縮機能および拡張機能を収縮末期および拡張末期圧容積関係で評価した。



## C. 研究結果

### 1. 低侵襲な電極植え込み

種々の工夫をすることで、低侵襲に電極を植え込むことが可能であった。

神経電極の低侵襲装着も可能であったが、刺激効果を持続させるためには、電極の形状のみならず、刺激の電気的な条件の最適化が必要であるものと思われた。

### 2. 心機能に与える効果

電極を植え込むことによる、心機能への影響を左心室の圧容積関係で評価した。その結果、電極の植え込みは心機能に有意な影響を与えないことが明らかになった。

## D. 考察

### 1. 低侵襲な電極植え込み

犬は胸腔の左右径が小さく、かつ体型が小型であるため、低侵襲な電極植え込みは容易でなかった。ブタは大型であるが、心臓操作により容易に心室細動をきたすため、今後も犬を用いて、植え込み手技を開発する必要がある。

迷走神経刺激電極を迷走神経に装着する手技は比較的容易であった。しかしながら、実際に刺激はできず、後日電極を調べたところ、リードが電極と接触部分で短絡していた。装着操作中に鉗子で把持した際に破損した可能性がある。

### 2. 心機能に与える効果

左心室の圧容積関係という、最も信頼性の高い評価法を用いた。その結果、除細動電極の植え込みでは、収縮機能も拡張機能も有意な変化が起きないことが示された。

## E. 結論

今回、迷走神経刺激電極および超低電力除細動電極を低侵襲で植え込むための動物実験を行った。犬を使用することの解剖学的なデメリットはあるものの技術的には十分可能である。電極による心機能への影響は有意ではない。

今後、手術器具の開発を行うと共に、動物実験の経験を積むことにより、安全確実な低侵襲電極植え込み法を確立する。

今後は慢性犬にて装着後の除細動閾値の変化や局所の炎症所見等の変化を経時的に観察することとする。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### G-1. 論文

1. Hirooka Y, Sagara Y, Kishi T, Sunagawa K. Oxidative stress and central cardiovascular regulation. - Pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects -. *Circ J.* 74: 827-835, 2010.
2. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ogawa K, Sunagawa K. Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension.* 55: 291-297, 2010.
3. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Sympathoinhibition induced by centrally administered atorvastatin is associated with alteration of NAD(P)H and Mn superoxide dismutase activity in rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 55: 184-190, 2010.
4. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Atorvastatin improves the impaired baroreflex sensitivity via anti-oxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of SHRSP. *Clin Exp Hypertens.* 31: 698-704, 2009.
5. Sunagawa K. Bionic autonomic neuromodulation revolutionizes cardiology in the 21st century. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2009: 2043-2045, 2009.
6. Takeda K, Ichiki T, Narabayashi E, Inanaga K, Miyazaki R, Hashimoto T, Matsuura H, Ikeda J, Miyata T, Sunagawa K. Inhibition of prolyl hydroxylase domain-containing protein suppressed lipopolysaccharide-induced TNF-alpha expression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 29: 2132-2137, 2009.
7. Takeda K, Takemoto M, Mukai Y, Seto T, Ohwaki K, Kaji Y, Chishaki A, Sunagawa K. Bundle branch re-entry ventricular tachycardia in a patient with myotonic dystrophy. *J Cardiol.* 53: 463-466, 2009.
8. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Cilnidipine inhibits the sympathetic nerve activity and improves baroreflex sensitivity in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens.* 31: 241-249, 2009.
9. ubo M, Egashira K, Inoue T, Koga J, Oda S, Chen L, Nakano K, Matoba T, Kawashima Y, Hara K, Tsujimoto H, Sueishi K,

- Tominaga R, Sunagawa K. Therapeutic neovascularization by nanotechnology-mediated cell-selective delivery of pitavastatin into the vascular endothelium. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 29: 796-801, 2009.
10. Kimura S, Egashira K, Chen L, Nakano K, Iwata E, Miyagawa M, Tsujimoto H, Hara K, Morishita R, Sueishi K, Tominaga R, Sunagawa K. Nanoparticle-mediated delivery of nuclear factor kappaB decoy into lungs ameliorates monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Hypertension.* 53: 877-883, 2009.
  11. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Acquisition of brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathoexcitation and cardiac dysfunction in mice with pressure overload. *Circ Res.* 104: 1004-1011, 2009.
  12. Tian Q, Miyazaki R, Ichiki T, Imayama I, Inanaga K, Ohtsubo H, Yano K, Takeda K, Sunagawa K. Inhibition of tumor necrosis factor-alpha-induced interleukin-6 expression by telmisartan through cross-talk of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma with nuclear factor kappaB and CCAAT/enhancer-binding protein-beta. *Hypertension.* 53: 798-804, 2009.
  13. Koga J, Matoba T, Egashira K, Kubo M, Miyagawa M, Iwata E, Sueishi K, Shibuya M, Sunagawa K. Soluble Flt-1 gene transfer ameliorates neointima formation after wire injury in flt-1 tyrosine kinase-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 29: 458-464, 2009.
  14. Inoue T, Ide T, Yamato M, Yoshida M, Tsutsumi T, Andou M, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Time-dependent changes of myocardial and systemic oxidative stress are dissociated after myocardial infarction. *Free Radic Res.* 43: 37-46, 2009.
- G-2.学会発表
1. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Brain salt sensitivity in mice with LVH is enhanced via Rho-kinase pathway through ENaC activation. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
  2. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. Ras-activated caspase 3-dependent apoptosis through MAPK and p53 in RVLM increases sympathetic nerve activity in SHRSP. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
  3. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Araki S. Increased oxidative stress in cardiovascular center of brain stem causes sympatho-excitation in dietary-induced obesity rat. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
  4. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ito K, Araki S, Sunagawa K. Caspase 3-dependent neural cell apoptosis and telomere-dependent senescence are activated in the cortex and brainstem in dietary-induced obesity rat. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
  5. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. Atorvastatin reduces sympathetic nerve activity through the inhibition of Rac1/NAD(P)H oxidase and upregulation of Mn-SOD in SHRSP. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
  6. Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. Sympatho-inhibitory effect of atorvastatin due to anti-senescence and attenuation of impaired neurogenesis in RVLM of SHRSP. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
  7. Araki S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Koga Y, Konno S, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Aldosterone and salt induces hypertension associated with increased oxidative stress in the brain of apolipoprotein E knockout mice. *EXPERIMENTAL BIOLOGY* 2009
  8. Sunagawa K. Bionic autonomic neuromodulation revolutionizes cardiology in the 21st century. *EMBC* 2009
  9. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. Telmisartan decreases sympathetic nerve activity via reduction in oxidative stress through the blockade of AT<sub>1</sub> receptor in the vasomotor center in dietary-induced obesity rat. *American Heart Association Scientific Sessions* 2009
  10. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Angiotensin II-activated caspase 3-dependent apoptosis in the RVLM contributes to sympathoexcitation through the activation of Ras/MAPK/ERK pathway. *American Heart Association Scientific Sessions* 2009
  11. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. The reduction of brain sigma-1 receptor contributes to sympathetic hyperactivation

- in heart failure. American Heart Association Scientific Sessions 2009
12. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Left ventricular hypertrophy enhances the expression of mineralocorticoid receptor and epithelial Na channels in the brain and leads to salt-sensitive sympathetic hyperactivation and left ventricular dysfunction. American Heart Association Scientific Sessions 2009
  13. Ando M, Ide T, Sunagawa K. Vagal Nerve Stimulation during Ischemia-Reperfusion (I/R) Reduces the Infarct Size and Ameliorates Subsequent Left Ventricular (LV) Dysfunction/Remodeling. 第 74 回日本循環器学会総会
  14. Sakamoto T, Yoshida M, Murayama Y, Chishaki A, Sunagawa K : Arterial pressure destabilization in patients with cervical spinal cord injury requires tailored therapeutic strategies depending upon the post injury period. 第 74 回日本循環器学会総会
  15. Sakamoto T, Todaka K, Nishizaka M, Sunagawa K : Sildenafil improves exercise tolerance in patients with refractory heart failure through ameliorating right ventricular afterload mismatch. 第 74 回日本循環器学会総会
  16. Hosokawa K, Kawada T, Ando M, Tanaka A, Sakamoto T, Onitsuka K, Murayama Y, ide T, Sunagawa K. Electrical Afferent Vagal Stimulation Markedly Inhibits Sympathetic Nervous Activity Irrespective of Baroreflex Activation without Lowering Blood Pressure. 第 74 回日本循環器学会総会
  17. Koga Y, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Araki S, Konno S, Sunagawa K. MAPK/ERK pathway plays a major role in redox sensitive signal transduction in the RVLM of SHRSP. 第 74 回日本循環器学会総会
  18. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Ras/p38 MAPK/ERK-activated caspase 3-dependent apoptotic pathway in rostral ventrolateral medulla increases sympathetic nerve activity in hypertensive rats. 第 74 回日本循環器学会総会
  19. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Intracerebroventricular-infusion of atorvastatin reduces sympathetic nerve activity by inhibition of Rac1/NAD(P)H oxidase and upregulation of MnSOD in SHRSP. 第 74 回日本循環器学会総会
  20. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Enhanced brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathetic hyperactivation and deterioration of cardiac function in mice with LVH. 第 74 回日本循環器学会総会
  21. Kishi T, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Ito K, Sunagawa K. Atorvastatin attenuates telomere-dependent and independent neural cell senescence in the cardiovascular center in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. 第 74 回日本循環器学会総会
  22. Araki S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Koga Y, Konno S, Yasukawa K, Utsumi H, Sunagawa K. Aldosterone and salt induces hypertension associated with increased oxidative stress in the brain of apolipoprotein E knockout mice. 第 74 回日本循環器学会総会
  23. Konno S, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Koga Y, Araki S, Sunagawa K. Increased oxidative stress in cardiovascular center of brain stem causes sympatho-excitation in dietary-induced obesity rat. 第 74 回日本循環器学会総会
  24. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Koga Y, Araki S, Ito K, Sunagawa K. Caspase 3-dependent neural cell apoptosis and telomere-dependent senescence are activated in the cortex and brainstem in dietary-induced obesity rat. 第 74 回日本循環器学会総会
  25. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Neuregulin-1/erbB signaling in the rostral ventrolateral medulla of brainstem contributes to neural regulation of blood pressure. 第 74 回日本循環器学会総会
  26. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Reduction of ErbB receptors in the brainstem contributes to neural mechanisms of hypertension. 第 74 回日本循環器学会総会
- G-3.新聞報道  
なし



H.知的所有権の取得状況

1. 砂川賢二、井手友美

循環器疾患治療用電気刺激装置及び循環器疾患の治療方法

出願日：2010年3月19日

出願番号：PCT/JP2010/002016

慢性心不全の予後を改善するための非侵襲で安全・安心な無痛性 ICD の実用化臨床試験  
デバイスサイクルの計画と調整 臨床試験の実行に関する研究

分担研究者 戸高 浩司 九州大学病院 循環器内科 特任准教授

**研究要旨：**

本邦での ICD 開発に係る問題点抽出のため、医療機器開発環境全般において米国との比較調査を行った。米国においても基礎研究の成果からプロトタイプ作成、非臨床試験、臨床試験、承認申請、上市に至る一連の行程が重要な隘路 (critical path) として認識され、種々の対策を規制当局側が考案している。これらの手法は本邦においても非常に有用と考えられる。又手法を移入するにあたっては国際整合化を考慮する必要があるが、2003 年来「実践による整合化 (Harmonization By Doing) 会議」により明らかにされてきた問題点、対策について Thinktank West 2009 会議の結果を踏まえて調査・考察した。

臨床開発の隘路における問題点は日米に共通するものが多いが、本邦においては特に医療機器メーカーの事業規模から克服すべき障害は相対的に大きくなる。規制当局との早期からの情報交換を経て開発戦略に関して適切なフィードバックを得ることが重要と考えられる。

**A. 研究目的**

本邦での ICD 開発に纏わる問題点を抽出するために、GHTF (global harmonization task force 医療機器規制国際整合化会議) 加盟地域である日米欧加豪の中で規制制度の似通っている日米の比較調査を行った。

**B. 研究方法**

- 1. 米国 FDA での取り組みに関する研究
- 2. 国際調和に関する研究

「実践による整合化 (HBD) 会議」の成果、現況を 2009 年 7 月 16-17 日に FDA White Oak Campus で開催された Thinktank West 会議での議論を中心に調査、考察した。

**C. 研究結果**

1. FDA の取り組みと本邦の比較  
米国においても基礎科学の進展に比して医薬品・医療機器開発に必要な応用科学が追いついておらず臨床段階で開発が失敗し、その結果研究開発費の増大とリスクの上昇を招き、開発段階が新薬等の Critical Path、隘路となっているとの強い危機感が持たれた。それに対して 2004 年 FDA が Critical Path Initiative と題する対策を提案している。

図 1. Critical path の増大

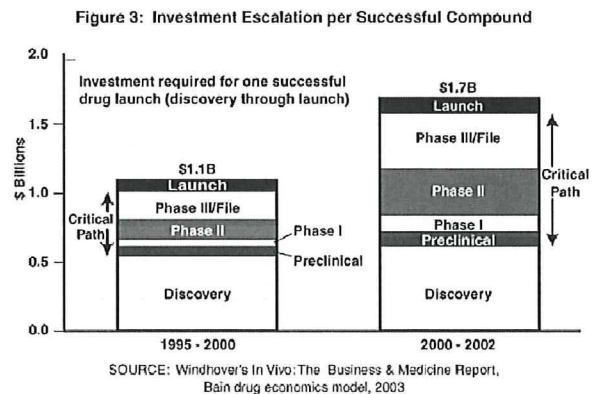
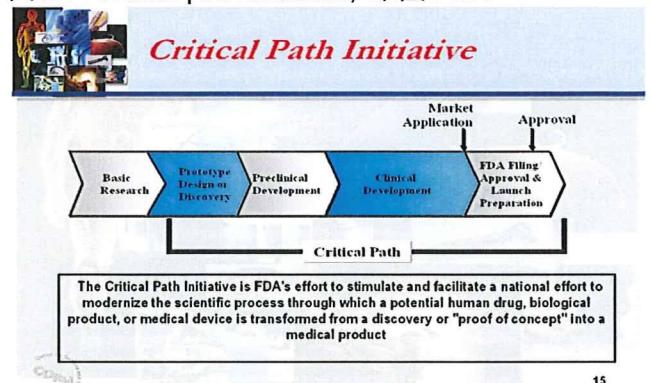


図 1 のように新薬の例ではあるが米国においても 90 年代後半に比べて臨床開発部分のコストが増大しており、期間も延長 (非表示) している。

図 2. Critical path initiative, 米国 FDA





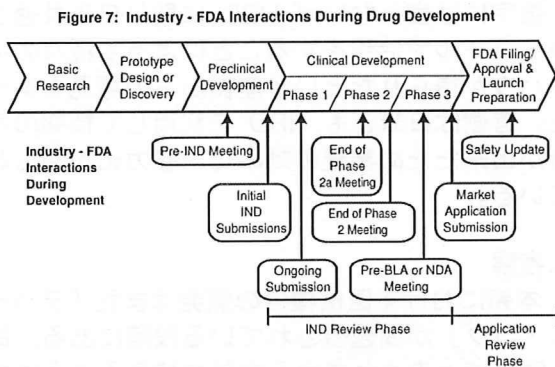
critical path の部分を拡大すると図2のようにプロトタイプの作成から規制当局への承認申請までの期間に相当する。本邦で実用化の隘路として"devil river"及び"death valley"と呼ばれる期間(図3)に相当しており本邦特有の現象ではないことが分かる。

図3. 本邦での開発隘路



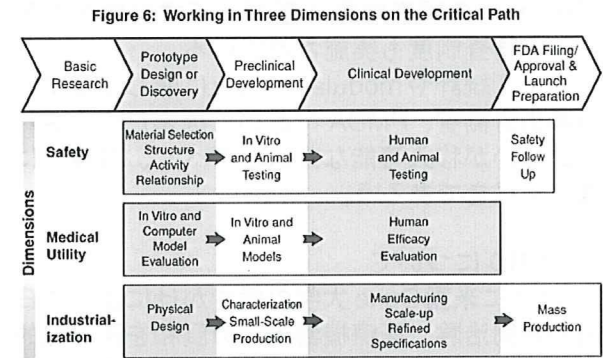
これに対し FDA は図4のようにきめ細かな時相(医薬品の例)ごとの無料相談を実施している。

図4. きめ細かな FDA の無料相談制度



本邦においてはこれ程体系的な分析・対策はされていないが、PMDA、医薬品医療機器総合機構が審査の迅速化については積極的に取り組んでおり、具体的な工程表のもとでかなりの短縮に成功している。治験相談についてはH19年度に医療機器の相談の種類が大幅に拡充され、別添1のように、有料ではあるもののFDAのような細やかな助言が可能な体制となっている。

図5. Critical pathにおける3切面



FDAの報告書では各時点における安全性、有効性、応用化の3切面があり時機を逸さない適切な工程が強調されている。具体的な方法論としては例示してあるのみであるが、新しいバイオマーカーの活用、ベイズ理論による統計、臨床試験デザインの工夫、コンピュータシミュレーションなどが提案されている。

図6. 医療機器開発の特殊性(医薬品との比較)

Medical Device Critical Path

Medical devices are different

Drugs	Devices
Pure molecules	Complex components
Toxicology	Biocompatibility
Short half-life	Durable Equipment
Long market life	Rapid product cycles
Drug interactions	Device Malfunction
Wrong Drug / Dose	User Error
Clinically studied	Bench studied
Good Manufacturing Practices (cGMP)	Quality Systems (ISO 9000)

図6は医療機器開発・承認審査の特殊性をFDA医療機器部門であるCDRHが指摘したものである。薬と異なり、医療機器はピンセットから人工心臓まで種類が非常に多岐にわたっており、医薬品のような型にはまった手法(例えば毒性、薬物動態試験)を用い得ないことが多い。

臨床試験については無作為化が難しくサンプルサイズが小さくなりがちな医療機器においてベイズ統計が特に有用である。FDA, CDRHが臨床試験デザインの工夫に応用するように2010年にガイダンスを発表している。Adaptive designやBayesian subgroup analysis、マルコフ連鎖モンテカルロ法の利用等について詳述されている。

2003年にはmodular reviewのガイダンス(別添2参照)がCDRHより発表されており、臨床