

- Sakamoto K, Sunagawa K. Quantitative synthesis of baroreflex on dynamic circulatory equilibrium: model based analysis and experimental validation. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
24. Saito T, Hirano M, Ide T, Sunagawa K, Hirano K. Rho kinase Plays a Key Role in the Vascular Intrinsic Clock System that Generates the Circadian Change in Smooth Muscle Contractility. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
 25. Ogawa K, Hirooka Y, Kishi T, Sunagawa K. AT1 receptor-activated toll like receptor 4 in the brainstem causes sympathoexcitation in mice with heart failure. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
 26. Nishihara M, Hirooka Y, Matsukawa R, Ito K, Kishi T, Sunagawa K. Chronic suppression of the oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla attenuates sympathoexcitatory inputs from the paraventricular nucleus of the hypothalamus in spontaneously hypertensive rats. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
 27. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Hoka S, Sunagawa K. Enhanced depressor and sympathoinhibitory response evoked by blockade of endogenous angiotensin-(1-7) into the rostral ventrolateral medulla in spontaneously hypertensive rats. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
 28. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Decreased endogenous ErbB2 in the brainstem is involved in the neural mechanisms of hypertension. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
 29. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem causes sympathoinhibition and decreases the mortality rate in Hypertensive rats. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
 30. Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Acquisition of brain Na sensitivity in mice with LVH via ENaCs through MR activation: possible involvement in salt-induced sympathetic activation and cardiac dysfunction. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
 31. Ide T, Ando M, Tsutsumi T, Hata Y, Sunagawa K. Vagal nerve stimulation as a novel strategy for cardiovascular disease.. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
 32. Hosokawa K, Funakoshi K, Sunagawa K. Bionic Baroreflex System Functionally Reinstates Native Baroreflex. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
 33. Hirooka Y. Central nervous system mechanisms involved in the pathogenesis of hypertension. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
 34. Funakoshi K, Hosokawa K, Sunagawa K. Baroreflex failure may play a major role in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. 19th International Conference of the Cardiovascular System Dynamics Society, 2010
 35. Sunagawa K. Baroreflex failure makes patients super susceptible to volume overload and predisposes patients to pulmonary edema in the absence of left ventricular systolic failure. 21th International Symposium on the autonomic nervous system, 2010.
 36. Sunagawa K. Baroreflex regulates arterial pressure by modulating vascular properties, not by modulating ventricular properties. 21th International Symposium on the autonomic nervous system, 2010.
 37. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Telmisartan inhibits sympathetic nerve activity through the inhibition of oxidative stress and increase in NO and GABA in the brain of hypertensive rats. XX World Congress of the International Society of Heart Research.
 38. Nishihara M, Hirooka Y, Sunagawa K. Reactive oxygen species in rostral

ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension by modulating paraventricular nucleus of hypothalamus. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association, 2010.

39. Nakagaki T, Hirooka Y, Ito K, Hoka S, Sunagawa K. Endogenous Angiotensin-(1-7) Activity in the Rostral Ventrolateral Medulla Is Enhanced in Spontaneously Hypertensive Rats via Sympathetic Nerve Activity. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association, 2010.
40. Matsukawa R, Hirooka Y, Nishihara M, Ito K, Sunagawa K. Neuregulin-1/ErbB pathway modulation of major neurotransmitters in the cardiovascular center is crucial for neural regulation of blood pressure -Possible involvement of Neuregulin-1/ErbB pathway in neural mechanisms of hypertension. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association, 2010.
41. Kishi T. Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem causes sympathoinhibition and decreases the mortality rate in Hypertensive rats. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association. 2010
42. Kishi T, Hirooka Y, Sunagawa K. Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem causes sympathoinhibition and decreases the mortality rate in Hypertensive rats. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association.
43. Kishi T. Autoimplantation of astrocytes into cardiovascular center of brainstem causes sympathoinhibition and decreases the mortality rate in Hypertensive rats. The 81th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association, 2010.
44. Fujino T, Ide T, Yoshida M, Hata Y, Takehara T, Onitsuka K, Tanaka A, Takazaki S, Nishida M, Kang D, Sunagawa K. Recombinant TFAM attenuates pathological hypertrophy of cardiac myocytes via inhibiting NFAT signaling. 7th ASMRM/Asian symposium of Mitochondrial Research and Medicine and 10th J-mit /Japanese Mitochondrial Research and Medicine.

G-3. 新聞報道

1. 次世代 ICD 共同開発。化学工業日報。

2010.4.20.

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

厚生労働省科学研究補助金
 (医療機器開発推進研究事業 (活動領域拡張医療機器開発研究事業))
 平成22年度分担研究報告書

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
 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、デバイス・ラグの原因について調査した。申請の遅れ(申請前ラグ)、審査の遅れ(申請後ラグ)の双方に多因子が関与していることが広く知られている。申請後ラグについては出来る対策から既に打たれており、かなり減少して来ているが、申請前ラグについては未着手の部分が多く植込み型治療機器に関しては深刻な問題となっている。「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」にも多くの class IV 機器が要望されている。本研究の対象機器は国産ではあるが同様の問題があり国内開発を目指すに当たって審査ができるだけスムーズに行われるように早い段階から産官学間の協業が必要である。

A. 研究目的

本邦での ICD 開発の障壁を抽出するために、デバイスラグにかかる問題点を調査した。

B. 研究方法

1. デバイスラグについて
2. ICD を含む治療機器に関して
 PMDA の調査結果、「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」への要望などを元に調査、考察した。

C. 研究結果

C-1. デバイスラグについて

海外で標準的に使える医療機器が本邦に導入されるまでかなりの遅れを生じている所謂デバイスラグは、内閣府「新成長戦略」2010年に要改善項目として記載されるほど重大な問題と認識されてきている。アメリカ商工会議所日本支部 (ACCJ) による「2008年デバイスラグ調査」に詳述されているように、その原因は多岐にわたる。同報告書には産側からの提言として官への要望が多数記載されているが、以下の項目については対応(一部部分的)がなされている。

- ・ 製品の安全性や有効性に影響しない一変を不要とする
- ・ 米国のモジュラー制度に類似したシステムを導入
- ・ 新規と後発の審査を分離する。3トラック制導入
- ・ 民間からの積極的な採用も含め審査員を大

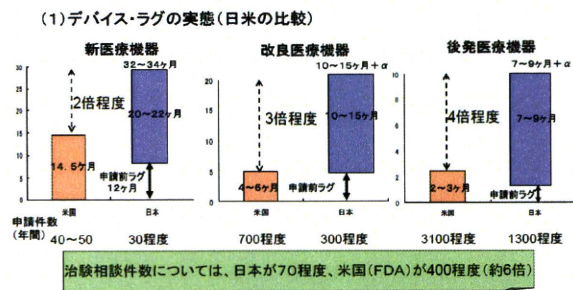
幅に増員

これらは 2009 年策定の医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 第2期中期目標・中期計画に医療機器審査迅速化、デバイスラグ解消の具体策として記載されている。

このような PMDA の取り組みが結果にどう反映して来ているかはまだ評価できる段階に無いが、これまでのラグに関する調査結果の変遷を検討することにより類推できる。

中野らは 2001-2007 年度に本邦で承認された日米で比較可能な 30 の医療機器についてデバイスラグを調べている(医機学 79:5:2009)。米国での申請に対する日本での申請の遅れ(申請前ラグ)が 29 ヶ月、審査期間の遅れ(申請後ラグ)が 20 ヶ月で総ラグとして 49 ヶ月にもなる。

2008 年「第2期中期計画に向けた論点について」に記載された PMDA 調査の「デバイス・ラグの実態(日米の比較)」(2003-2005 年度)では

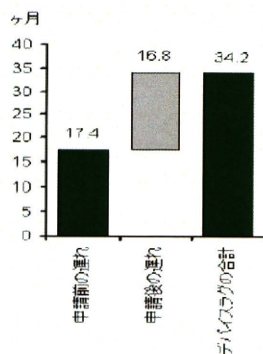


米国と比較し新医療機器申請前ラグが12ヶ月、

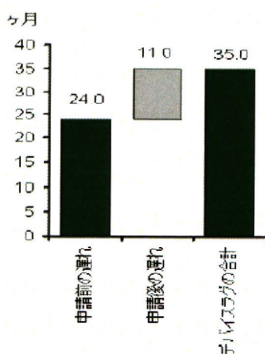
申請後ラグが 7 ヶ月程度と合わせて総ラグが 19 ヶ月程度となっている。

PMA相当製品

PMDA 調査



L.E.K. 調査



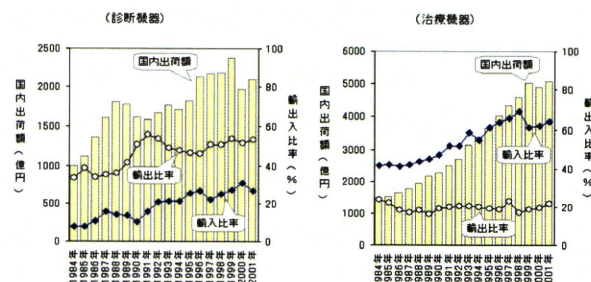
2008 年 ACCJ 調査報告 (図中”LEK”と記載) では 2006 年の PMDA 調査 (上記の同じ PMDA 調査から米国対応製品のみを集計していると思われる) と比較されている。この 2 年間の間に審査が速くなり申請後ラグが減少したかわりに、申請前ラグが増大し、結果的に総ラグがほぼ同じになったように見える。種々の要因により申請後から申請前にラグがシフトしたのみであると分析している。

このように直接比較できる新医療機器に限ると高々数十のサンプル数であり個別の事情によるばらつきが大きいのは否めないが、申請後ラグが短縮しつつあるのが見て取れる。

申請後ラグについては PMDA が中期目標にかかげて積極的な内部改革を行っていることによって今後も短縮の方向に向うと思われる。申請前ラグに関しては一般的に産側の要因が大きいとされ、市場性、治験コストなど社会的な合意も含めて学際的対策を講じる必要がある。

C-2. ICD を含む治療機器に関して

本邦は CT などの診断機器に関しては開発が盛んで輸出超過の状態にある。しかし治療機器に関しては参入リスクが高いとされて来たためか、海外の製品を輸入することが多く、輸入超過の状態が続いており、その差は年々広がっている。



国内機器メーカーが治療機器開発に慎重な理由として PL 法の解釈の問題なども挙げられているが、国民、患者のリスク容認の違いについても昨今指摘されている。

厚労省はデバイスラグ解消の一助として 2006 年に「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」を設定し、選定された海外既承認医療機器の国内早期承認を後押ししてきた。

上記のようなことを背景としてリスクの高い治療機器、植込み型 class IV の要望が多く、選定された大部分を占めている (別添 1)。このようなハイリスク機器は国内開発が困難であることを意味している。

この検討会議は元々海外で承認されていた機器のみが対象であったが、昨年「国内において開発中のもの」という条件がこの枠組みに新たに加えられた。まだこの新条件に基づく選定品はないが、純国産品として開発中である本研究の開発機器も理論的には条件を満たすことになる。

本機器に関してはスーパー特区の枠組みを活用し、PMDA と事前相談など密な連絡を行いながら開発を進めている段階である。

D. 考察

本邦における医療機器 (特に治療用) の開発は「デバイス・ラグ」が問題となっている。申請後ラグについては有効な対策が打たれつつあるが、申請前ラグについては対策が遅れている。本研究が対象とするような新規性の高い植込み型医療機器の国内開発には困難が伴うことが予想され、種々の対策、多方面からの援助、特に規制当局との密な打合せが重要である。

E. 結論

新規性の高い ICD を開発するに当たっては標準機器が持っている安全性、有効性を概略満たした上で、更なる有用性を示す必要がある。そのためには欧米の ICD 臨床試験で証明された効果と比較可能な臨床試験デザインを考案し、又、規制当局と評価する代理エンドポイントなどについて早い段階から機構相談の枠組みなどを利用して合意をしておく必要がある。

数少ない国産の植込み型治療機器として本邦で開発されていることが上市を遅らせる要因とならないように産官学が一致協力することが肝要である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

G-1. 論文

なし

G-2. 学会発表

戸高浩司、横井宏佳

Japan Endovascular Treatment Conference

2010、4/23-25、六本木ヒルズ

シンポジウム「インターベンション後の抗血小板療法の問題点を探る」

H. 知的所有権の取得状況

なし

別添1.「医療ニーズの高い医療機器の早期導入に関する検討会」選定品目

これまでの選定品目の現状(平成23年1月31日現在)

資料1

No.	医療機器等の名称	対象疾患及び使用目的等	評価	企業名	品目名	現状	希少疾患用医療機器	申請日	優先審査	承認日	備考
1	胸部大動脈ステントグラフト	胸部大動脈瘤	AA	ジャパコアテックス株式会社	コアTAG胸部大動脈ステントグラフトシステム	承認	-	H18.11.6	H18.3.5	H20.3.12	
2	運動器ステント	頸動脈狭窄症	AA	ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	運動器用フリスアイズ	承認	-	H18.5.28	H19.3.5	H19.9.28	
3	橋込み型補助人工心臓	末期重症虚血不全	AA	ニプロ株式会社	橋込み型補助人工心臓Heart Mate XVE LVAS	承認	H11.5.17	H18.2.27	*	H21.11.18	
				株式会社サメメディカル技術研究所	橋込み型補助人工心臓EVAH EART	承認	H18.7.8	H21.1.19	*	H22.12.8	
				テルモ株式会社	DuraHeart定心補助人工心臓システム	承認	H21.3.11	H21.9.17	*	H22.12.8	
				センチュリーメディカル株式会社	Janyik3000橋込み型補助人工心臓システム	審査中	H20.12.15	H22.1.29	*		
4	血管内血栓物質	脳梗塞、肺動脈血栓、動脈硬化、動脈出血、悪性腫瘍、脳腫瘍治療、硬膜動脈瘤、腎臓腫瘍、痔瘻出血等	AA	イーブイシリーズ株式会社	ONYX液体血栓システムLD	承認	-	H17.9.30	H18.3.5	H20.8.29	
				ジョンソン・エンド・ジョンソン株式会社	TruFit n-Butyl cyanoacrylate(n-BCAA)SolidMediaSystem	申請準備中					
				ビーワウンエースクラブ株式会社	ヒストアクリル	申請準備中					
5	小児の右重流出再建に用いる人工血管	小児における右重流出再建	AA	日本パトロニック株式会社	コンテグワ肺動脈用弁付コネクテッド	審査中	-	H20.3.21	H20.3.27		
6	小児の肺動脈不全症候群に用いる肺動脈正器具	肺動脈不全症候群	AA	シメス株式会社	VEPTRシステム	承認	-	H20.5.28	H20.8.2	H20.12.22	
7	カブセル内注液(小腸用)	消化管出血等	BA	ギボン・イメージング株式会社	ギボン血管造影システム	承認	-	H16.4.16	-	H19.4.29	
8	CYP450遺伝子多型体診断用医薬品	CYP450遺伝子多型の検査	BA	ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社	アンプリチップCYP450	承認	-	H19.2.5	H19.3.5	H21.5.12	
9	放射線治療装置	肺がん、乳がん、肝がん、膵がん、前立腺がん	BA	アキュレイ インコーポレイテッド	サイバーナイフII	承認	-	H17.10.31	H18.9.5	H20.8.12	
10	橋込み型ホルター心電計	原因不明の失神	BA	日本パトロニック株式会社	パトロニック Reveal DX	承認	-	H19.10.5	H19.10.25	H20.1.11	

※希少疾患用医療機器は優先審査対象
 AA: 疾病の重篤性が高く、当該医療機器等の医療上の有用性が高い。
 BA: 疾病の致命率は低いが日常生活に著しい影響がある疾病で、当該医療機器等の医療上の有用性が高い。
 AB: 疾病の重篤性は低く、日常生活に著しい影響がある疾病で、かつ既存の治療法等より優れている。
 BB: 疾病の致命率は低いが日常生活に著しい影響がある疾病で、既来で確率的に普及し、かつ既存の治療法等より優れている。

No.	医療機器等の名称	対象疾患及び使用目的等	評価	企業名	品目名	現状	希少疾患用医療機器	申請日	優先審査	承認日	備考
11	骨粗鬆症性椎体圧骨折等に用いる骨セメント	骨粗鬆症性椎体圧骨折、腰骨骨折、腰骨骨折、外傷性椎体圧骨折	BA	日本ストライカー株式会社	ストライカー骨移植専用骨セメント	承認	-	H20.9.18	H20.10.20	H21.12.24	
				パトロニックソファモアダネックス株式会社	KYPHON BKP 骨セメントHV-R	承認	-	H20.4.25	-	H22.2.5	
				オリンパスステルモバイオマテリアル株式会社	OSTEOPAL V	申請検討中					
12	放射線治療補助剤(放射線治療のための体内埋込み型腫瘍マーカー)	肺がん、乳がん、肝がん、膵がん、前立腺がん等	BA	オリンパスメディカルシステムズ株式会社	ディスプレイザブルゴールドマーカー	承認	-	H18.8.29	H18.7.27	H20.8.3	
				東洋メディック株式会社	放射線治療補助剤(放射線治療のための体内埋込み型腫瘍マーカー)	申請準備中					
				セチイ株式会社	VISICOIL マーカー プレロード	審査中	-	H21.12.24			
13	エキシマレーザーによる不具合リドの除去システム	不具合リドの除去	BA	ディービーエックス株式会社	エキシマレーザー心内リド除去システム	承認	-	H19.2.28	H19.3.5	H20.7.1	
14	尿失禁治療装置	尿失禁	BB	ガデリウス株式会社	NecControl Pelvic Floor Therapy System	開発中止					
15	放射線治療補助剤(放射線治療のための体内埋込み型腫瘍マーカー)	前立腺がん、乳がん等	BB	株式会社千代田テクノ	オンコススマートインロダクションセプト	承認	-	H21.8.8	-	H22.10.22	
16	関節置換人工骨	関節置換	BB	株式会社メディカルニューランドエイ	TMJ Joint Replacement System	申請準備中					
17	迷走神経刺激装置	難治性てんかん	BB	日本光電工業株式会社	迷走神経刺激装置 VNSシステム	承認	-	H20.11.11	H21.5.29	H22.1.8	
18	腰部内動脈ステント	腰部補助性の腰部内狭窄症(アテローム性動脈硬化等)	AA	ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社	Wingspan Stent System	申請準備中					
19	経皮経管留置血管回収用回収器	悪性腫瘍性の急性閉塞(8週間以内)	AA	センチュリーメディカル株式会社	Merolリトラバー	承認	-	H21.1.27	H21.2.23	H22.4.30	
				株式会社メデコス・ヒラタ	Panumbraシステム	審査中	-	H22.2.15			
20	循環神経ペースメーカー	先天性中脳性低体温症、後天性中脳性低体温症、高位頸椎損傷等による呼吸障害などの中枢性呼吸障害	AA			公募中					

※希少疾患用医療機器は優先審査対象
 AA: 疾病の重篤性が高く、当該医療機器等の医療上の有用性が高い。
 BA: 疾病の致命率は低いが日常生活に著しい影響がある疾病で、当該医療機器等の医療上の有用性が高い。
 AB: 疾病の重篤性は低く、日常生活に著しい影響がある疾病で、かつ既存の治療法等より優れている。
 BB: 疾病の致命率は低いが日常生活に著しい影響がある疾病で、既来で確率的に普及し、かつ既存の治療法等より優れている。

No.	医療機器等の名称	対象疾患及び使用目的等	評価	企業名	品目名	現状	希少疾病用医療機器	申請日	優先審査	承認日	備考
21	血管血柱用ビーズ	肝臓癌・子宮筋腫及びその他の悪性行性腫瘍、動脈硬化等	BA	日本化薬株式会社	Embospheres Microspheres	申請準備中					
				株式会社エーザイ	ポリビニルアルコールハイドロジェルマイクロスフィア	審査中		H22.12.16			
				株式会社テルモ・クリニカル・サブライ	球状多孔性物質	申請準備中					
				Celanova BioSciences, Inc.	Embozene Microspheres	申請準備中					
22	緑内障手術インプラント	既存の治療法が無効な緑内障	BA	エイエムオー・ジャパン株式会社	Beerveldt Glaucoma Implants	審査中	-	H22.3.31	H22.7.7		
23	抗ヘパリンPF4複合抗体測定装置	ヘパリン起因性血小板減少症	BA	三菱化学メディエンス株式会社	ヘパリン・PF4抗体「ミツピシ」	開発中止					
				アイ・エル・ジャパン株式会社	ヒモステアエルアキユスタ HT IgG/ヒモステアエルアキユスタ HT Ab	審査中		H22.11.26			
24	水晶体嚢拡張リング	難治性の白内障(Zinn小帯断裂、断裂)	BA	エイエムオー・ジャパン株式会社	Injecto Ring	開発中止					
25	消化管狭窄に対するステント	悪性腫瘍等による狭窄(十二指腸、大腸等)	BA	ポストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社	ウォールフレックス十二指腸用ステント	承認	-	H20.10.31	-	H21.11.10	
				ポストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社	ウォールフレックス 大腸用ステント	審査中	-	H21.9.30			
				センチュリーメディカル株式会社	Niti-S 胃十二指腸用ステント	審査中	-	H21.12.21			
				センチュリーメディカル株式会社	Niti-S 大腸用ステント	申請準備中					
				ソリューション株式会社	HANAROSTENT	開発中止					
				株式会社バイオラックスメディカルデバイス	SX-ELLA Stent Pyloroduodenal(Enterella)	申請検討中					
				株式会社バイオラックスメディカルデバイス	SX-ELLA Stent Colorectal(Enterella)	申請検討中					

※希少疾病用医療機器は優先審査対象
AA: 疾病の重症性が高く、当該医療機器等の医療上の有用性が高い。
BA: 疾病の致命率は低いが日常生活に著しい影響がある疾病で、当該医療機器等の医療上の有用性が高い。
AB: 疾病の重症性が高く、欧米で積極的に普及し、かつ既存の治療法等より優れている。
BB: 疾病の致命率は低いが日常生活に著しい影響がある疾病で、欧米で積極的に普及し、かつ既存の治療法等より優れている。

3

No.	医療機器等の名称	対象疾患及び使用目的等	評価	企業名	品目名	現状	希少疾病用医療機器	申請日	優先審査	承認日	備考
26	気管・気管支用ハイブリットステント	悪性気管・気管支狭窄(抜去可能な製品)	AB	スーガン株式会社	AERO Tracheobronchial Stent	申請検討中					
				原田産業株式会社	Silimet	評価中					
27	挿込み型心臓ペースメーカー心内臓挿込み型ペースメーカーリード	徐脈性不整脈(MRFI対応製品)	BB	日本メトロニック株式会社	メトロニック Advia MRI	審査中		H22.10.8			
28	体外式補助人工心臓装置	乳幼児・小児の重症心不全患者	AA	株式会社カルディオ	EXCOR Pediatric Ventricular Assist Device	申請検討中					
29	末梢血管用カバードステント	腸骨動脈、基太屈動脈における動脈硬化や外傷性または悪性腫瘍による血管狭窄に対する血管内治療	BB	ジャパン・ゴアテックス株式会社	ゴアバイアバーステントグラフトシステム	評価中					
				スミス・アンド・ニューフュー オーツベディックス株式会社	HA Coated Half Pin	申請検討中					
30	創外固定用金属ピン	四肢長骨、骨盤、距骨等の骨延長、偽関節、運動障害、骨折固定、骨髄軟骨組織の形成矯正、関節固定等(固定力が優れる製品)	BB	小林製薬株式会社・小林メディカルカンパニー	オーソフィックス創外固定HAコーティッドピン	申請検討中					
				バイオメット・ジャパン株式会社	ダイナフィックスHAコーティング体内固定用ピン	申請検討中					
				BA	メドエルジャパン株式会社	EAS Hearing Implant System	申請検討中				
31	人工内耳	低音域に聴覚能力を有する高音域聴覚の聴力低下を呈す聴覚障害(補聴器機能付製品)	BA	株式会社日本コクレア	Nucleus Hybrid System	申請検討中					
				BA	株式会社日本コクレア	Nucleus Hybrid System	申請検討中				
32	経口咽喉腫瘍手術器具	咽喉腫瘍(経口的咽喉腫瘍切除術)	BB			公募中					
33	咽喉内視鏡	唾石症(経皮的に唾石を摘出)	BA			公募中					
34	評価用カプセル	小腸の狭窄、狭小化が既知もしくは疑われるクローン病等の小腸疾患を有する患者	BB	ギボン・イメージング株式会社	Given AGILE Patency Capsule	審査中		H22.10.7			
35	カプセル内視鏡(大腸用)	大腸ポリプやその他の病変が疑われる患者	AB	ギボン・イメージング株式会社	PillCam COLON 2	申請準備中					
36	完全閉鎖式血液体外循環装置	皮膚T-細胞リンパ腫(同種造血幹細胞移植後のスクリッド拒絶反応性及び慢性GVHD(aGVHD及びcGVHD))	AB	株式会社アムコ	MacoPharma.THERAPLEXR-ECP	申請検討中					
				オーソ・クリニカル・ダイアグノスティクス株式会社	TherakolUVARKTS Photopheresis System TherakolCELLEX Photopheresis System	評価中					

※希少疾病用医療機器は優先審査対象
AA: 疾病の重症性が高く、当該医療機器等の医療上の有用性が高い。
BA: 疾病の致命率は低いが日常生活に著しい影響がある疾病で、当該医療機器等の医療上の有用性が高い。
AB: 疾病の重症性が高く、欧米で積極的に普及し、かつ既存の治療法等より優れている。
BB: 疾病の致命率は低いが日常生活に著しい影響がある疾病で、欧米で積極的に普及し、かつ既存の治療法等より優れている。

4

厚生労働科学研究費補助金
(医療機器開発推進研究事業)
平成22年度分担研究報告書

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
迷走神経の薬理的刺激（ドネペジル投与）による生存率改善に関する研究（分担課題名）

分担研究者 杉町 勝（国立循環器病研究センター 研究所 部長）

研究要旨：

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生存率について検討した。ドネペジル投与でも重症心不全の生存率改善効果が見られたが、迷走神経の電気刺激に比べてその効果は限定的であった。差異の理由、中枢作用に重要性については今後の検討が必要である。

A. 研究目的

実用化に向け試作機の前臨床試験を行っている植込み型除細動器には、迷走神経の電気刺激装置を搭載している。迷走神経の電気刺激療法は慢性心不全の進行自体を抑制することで不要な除細動を減らし、治療の質の向上を目指している。その結果、神経の電気刺激は重症心不全ラットの生命予後を劇的に改善した。

同様の迷走神経刺激を薬物治療によって行った例はこれまでにないが、コリンエステラーゼ阻害薬のひとつであるドネペジルには同様の心不全進行抑制作用があることが明らかになった。本年はさらにその予後改善作用について検討し、電気刺激による場合との比較を行った。

B. 研究方法

B-1. 動物実験

動物実験は8週令のSDラット66匹で行った。慢性心不全ラットは、ハロセン麻酔下で広範な（左室周長の40%以上）心筋梗塞を作成して14日後まで飼育することによって得た。ラットを2群に分け、うち1群（D群、35匹）にはドネペジルを飲水に混入して投与した。一日の飲水量を仮定し、飲水中の薬剤濃度は、一日の薬剤投与量が計算上すでに約10%の除脈効果があることが知られている量（5mg/kg/day）となるように設定した。他群には水のみを投与（C群、31匹）した。

B-2. 評価項目

生存率は梗塞作成後20週後（薬剤投与開始後18週後）まで検討した。

同様の方法で作成した梗塞後8週目の慢性

心不全ラット23匹（D群13匹、C群10匹）で、ハロセン麻酔下でラットの血行動態（心拍出量、左室拡張末期圧、左室±dp/dt_{max}）を測定後、採血してノルエピネフリン、BNPを測定した。

（倫理面への配慮）

動物実験は、国立循環器病センターの実験動物委員会の審査・承認を受け、「動物の保護及び管理に関する法律」（昭和48年10月1日法律第105号）、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」（昭和55年3月27日総理府告示第6号）を遵守し、国立循環器病センター実験動物管理施設の指針に従って行った。

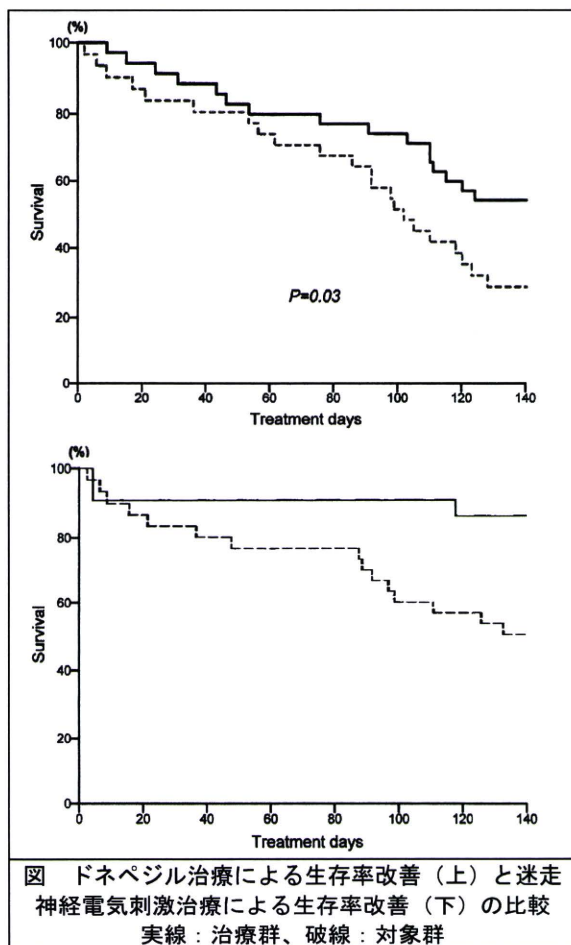
C. 研究結果

C-1. 生存率

生存率曲線を図に示す。140日後のD群の生存率は54%、C群の生存率は29%であった（ $p=0.03$ ）。

C-2. 血行動態

D群ではC群に比し、心拍出量が29%増加、（78→101 mL・min⁻¹・kg⁻¹）左室拡張末期圧が6 mmHg 減少（27→21 mmHg）、左室±dp/dt_{max}は18%増加した。



C-3. 血中因子

D群ではC群に比し、梗塞サイズの差異はなかったが、血中BNP濃度が31%減少していた。

D. 考察

D-1. 生存率：迷走神経の電気刺激との比較

図で示すように迷走刺激の電気刺激に比し、ドネペジルの生存率改善効果は限定的であった。しかしながら対照群においてもドネペジル治療研究の方で生存率が低い。実験者の習熟に伴い、より重症の心不全に至る広範囲心筋梗塞を効率よく作成できるようになったのが一因と考えられる。ただし心筋梗塞範囲（周長より計算）は電気刺激治療研究では51%（群間差なし）、ドネペジル治療研究では53%（群間差なし）とわずかな差であった。広範囲心筋梗塞ではこのようなわずかな差異でも心不全の重症度としては大きなちがいになる可能性はあると考える。

D-2. 中枢作用と末梢作用

迷走神経の電気刺激では下行性、上行性両方の線維が刺激されるので、生存率に対する効果には中枢作用も含まれている。実際に食塩水の

摂取やAVPの血中濃度の変化を伴っていた。

ドネペジルは中枢へと移行し、そのアルツハイマー病薬としての作用を発揮する。ドネペジルの効果には中枢作用、末梢作用の双方が含まれていると考えられる。さらに交感神経および迷走神経の神経節におけるシナプス伝導を増強していることも考えられる。今後脳内投与などによる検討が必要である。

E. 結論

迷走神経刺激を薬理的に模擬したドネペジル投与でも重症心不全の生存率改善効果が見られた。迷走神経の電気刺激に比べてその効果は限定的であったが、差異の理由については不明である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. 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; 1: 2498-2501.
2. Kamiya A, Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M. Parallel resetting of arterial baroreflex control of renal and cardiac sympathetic nerve activities during upright tilt in rabbits. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010; 298: H1966-H1975.
3. Kawada T, Li M, Kamiya A, Shimizu S, Uemura K, Yamamoto H, Sugimachi M. Open-loop dynamic and static characteristics of the carotid sinus baroreflex in rats with chronic heart failure after myocardial infarction. J Physiol Sci. 2010; 60: 283-298.
4. Uemura K, Zheng C, Li M, Kawada T, Sugimachi M. Early short-term vagal nerve stimulation attenuates cardiac remodeling after reperfused myocardial infarction. J Card Fail. 2010; 16: 689-699.
5. Mizuno M, Kawada T, Kamiya A, Miyamoto T, Shimizu S, Shishido T, Smith SA, Sugimachi M. Dynamic characteristics of heart rate control by the autonomic nervous system in rats. Exp Physiol. 2010; 95: 919-925.
6. Sunagawa K, Sugimachi M. Development

of artificial bionic baroreflex system. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2010; 1: 3446-3448.

7. Kawada T, Shimizu S, Kamiya A, Sata Y, Uemura K, Sugimachi M. Dynamic characteristics of baroreflex neural and peripheral arcs are preserved in spontaneously hypertensive rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2011; 300: R155-R165.

G-2. 学会発表

1. Toru Kawada, Meihua Li, Shuji Shimizu, Atsunori Kamiya, Kazunori Uemura, Toshiaki Shishido, Hiromi Yamamoto, Masaru Sugimachi. Rapid baroreflex neural arc compensates for blunted arterial pressure response to sympathetic nerve activity in chronic heart failure rats 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会
2. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Toshiaki Shishido, Atsunori kamiya, Masashi Inagaki, Mikiyasu Shirai, Masaru Sugimachi. Medetomidine, an α_2 -adrenergic agonist, directly activates cardiac parasympathetic nerve 第 74 回日本循環器学会総会・学術集会
3. 川田 徹、清水 秀二、神谷 厚範、宍戸 稔聡、杉町 勝 心筋梗塞ラットにおける迷走神経を介する交感神経活動抑制の欠如 第 87 回日本生理学会大会
4. 李 梅花、稲垣 正司、鄭 燦、川田 徹、上村 和紀、宍戸 稔聡、杉町 勝 急性期からの迷走神経の慢性電気刺激は心筋梗塞ラットの致死性不整脈と心臓リモデリングを抑制する 第 31 回日本循環制御医学会総会
5. 川田 徹、清水 秀二、神谷 厚範、宍戸 稔聡、佐田 悠輔、杉町 勝 Dynamic characteristics of the arterial baroreflex in spontaneously hypertensive rats 第 49 回日本生体医工学会大会
6. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Atsunori Kamiya, Toshiaki Shishido, Shunji Sano,

Mikiyasu Shirai, Masaru Sugimachi. Medetomidine, an α_2 adrenergic agonist enhances acetylcholine release from cardiac vagal nerve endings through central action. ESC Congress 2010

7. Atsunori Kamiya, Toru Kawada, Shuji Shimizu, Masaru Sugimachi. Slow head-up tilt causes lower activation of muscle sympathetic nerve activity: loading speed-dependence of orthostatic sympathetic activation in humans CSDS 2010
8. 佐田 悠輔、川田 徹、杉町 勝 高血圧に伴う動脈圧反射系の変化—圧反射系への介入治療に与える影響— 第 25 回生体・生理工学シンポジウム
9. 杉町 勝 長期の迷走神経刺激による慢性心不全の進行抑制 第 63 回日本自律神経学会総会
10. 杉町 勝 迷走神経刺激による心不全治療 第 48 回日本人工臓器学会大会
11. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Takashi Sonobe, Atsunori Kamiya, Toshiaki Shishido, Takeshi Tokudome, Hiroshi Hosoda, Mikiyasu Shirai, Kenji Kangawa, Masaru Sugimachi. Centrally administered ghrelin enhances acetylcholine release from cardiac vagal nerve endings AHA 2010

G-3. 新聞報道

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

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
迷走神経治療効果の評価 (分担課題名)

分担研究者 稲垣 正司 (国立循環器病研究センター研究所 室長)

研究要旨：

迷走神経刺激による心不全治療の安全性および治療効果の評価を GLP に準拠して行うために、ミニプタを用いた心筋梗塞(虚血再灌流)後心不全モデルの作成と迷走神経刺激の可否を検討した。抗不整脈薬の投与によって、経皮的冠動脈形成術用バルーンカテーテルを用いてミニプタの心筋梗塞(虚血再灌流)モデルを安定して作成することが可能であった。しかしながら、左冠動脈前下行枝第1分枝直下の閉塞では梗塞領域が小さく、重症心不全を作成できなかった。ミニプタにおいても麻酔下の迷走神経刺激によって心拍数を低下させることが可能であったが、覚醒下の迷走神経刺激では副反応が出現し心拍数を低下させる強度での刺激は困難であった。

A. 研究目的

本プロジェクトでは、従来の ICD を凌駕する突然死防止効果がある植込み型機器を開発している。第一期 ICD プロジェクトにおいて、神経刺激機能付き両室ペーシング機能付き ICD (CRT-D) の試作機を完成させている。昨年度までに、房室ブロックや左脚ブロックなどの病態モデルを用いて覚醒下で試作機の徐脈治療機能の評価と試作ペーシングリードの評価を終えている。本年度は、大型動物を用いた心筋梗塞後心不全モデルにおいて、迷走神経刺激による心不全治療効果の評価を開始した。開発機器の臨床導入に向けて、安全性および治療効果の評価を GLP 準拠の第三者施設で行う予定であるが、国内の安全性評価施設ではミニプタを用いて安全性試験が行われている。このため、本研究ではミニプタにおいて心筋梗塞(虚血再灌流)後心不全モデルを作成し、迷走神経刺激の可否を確認した。

B. 研究方法

B-1. 経皮的冠動脈形成術 (PTCA) 用バルーンカテーテルを用いたミニプタ虚血再灌流モデルの作成

体重 20kg~25kg のミニプタをキシラジンにて麻酔導入後、イソフルレン吸入麻酔下にて実験を行った。右大腿動脈に 6Fr のシースを挿入、冠動脈用ガイディングカテーテルを用い、冠動脈造影を施行した。次に PTCA 用ガイドワイヤーを左冠動脈前下行枝 (LAD) に留置し、PTCA 用バルーンカテーテルを LAD 第一分枝直下または直上で拡張して LAD を閉塞した。左冠動脈造

影を施行してバルーン拡張部位より遠位の血流が完全に遮断されていることを確認し、90 分間バルーンを拡張したまま留置した。90 分後に左冠動脈造影を行い、側副血行路が出現していないことを確認した後、バルーンを収縮させて再灌流を行った。(図 1)

虚血前、再灌流直後、再灌流 60 分後、再灌流 120 分後に、1 か月後、3 か月後に心臓超音波検査および心臓カテーテル検査を行った。



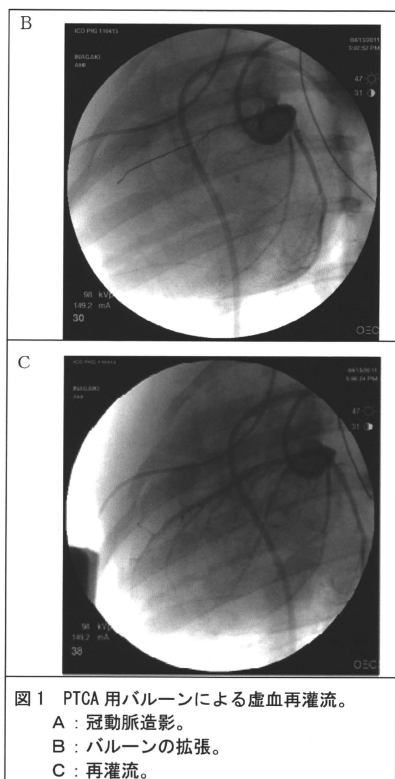


図1 PTCA用バルーンによる虚血再灌流。

- A : 冠動脈造影。
- B : バルーンの拡張。
- C : 再灌流。

B-2. ミニブタにおける迷走神経刺激

体重 20kg~25kg のミニブタをキシラジンにて麻酔導入後、イソフルレン吸入麻酔下にて迷走神経刺激システムの植え込みを行った。右第4肋間から開胸し、縦隔内の右迷走神経を露出して試作した迷走神経刺激電極を装着した。試作した神経刺激装置を用い先の電極と接続し、電極間インピーダンスの測定後、電気刺激が可能であることを確認し、側腹部に植込み術を行った。植え込み時に麻酔下で、電気刺激（刺激頻度：10~20Hz、刺激強度：2~17V、パルス幅：50~400 μ s）に対する心拍応答を確認し、術後1週間後に覚醒下で電気刺激による副反応を調べた。

（倫理面への配慮）

動物実験は、国立循環器病研究センターの実験動物委員会の審査・承認を受け、「動物の保護及び管理に関する法律」（昭和48年10月1

日法律第105号）、及びこの法律を受けた「実験動物の飼育及び保管等に関する基準」（昭和55年3月27日総理府告示第6号）を遵守し、国立循環器病研究センター実験動物管理施設の指針に従って行った。

C. 研究結果

C-1. ミニブタ虚血再灌流モデル

抗不整脈薬の事前投与なしではLADのバルーン閉塞により約5分後に心室細動が100%誘発され、体外式除細動器によって除細動することはできなかった。このため、虚血60分前よりアミオダロンおよびリドカインの持続投与を行い、心室細動の発生率を16.7%（6例中1例）に低減することができた。LAD第一分枝直上で閉塞した方が心筋梗塞巣を大きくできたが、3例では2例が術後3日以内に死亡した。LAD第一分枝直下で閉塞した2例では心筋梗塞巣はやや小さかったが急性期死亡はなかった。LAD第一分枝直下で閉塞した2例では3ヶ月間経過観察を行った。心臓超音波検査上、心尖部領域を中心として無収縮領域を認め、心筋梗塞が作成できたことが確認できた。また、心エコー図検査からの心機能評価では、左室短縮率や前壁の収縮期壁厚増加率は低下したが、左室拡張末期径に変化は見られなかった。3ヵ月後の心臓カテーテル検査では、1例は左室拡張末期圧の上昇（9.5mmHgから21.8mmHg）を認めたが、1例は変化を認めなかった。

C-2. ミニブタにおける迷走神経刺激による心拍数低下効果

5例に迷走神経刺激システムの植え込みを行った。全例で迷走神経刺激により心拍数が低下した。刺激頻度：10Hz、パルス幅：100 μ sの条件で心拍数を10%低下させるのに必要な刺激電圧は $8.6 \pm 5.3V$ （3~17V）であった。覚醒下で刺激を行うと、刺激頻度：10Hz、パルス幅：100 μ sでは2~3Vの刺激強度で咳などの副反応が発生した。覚醒下で迷走神経刺激により副反応無しに心拍数を10%低下させることができたのは5例中1例のみであった。

D. 考察

現在、急性心筋梗塞に対しては再灌流療法が積極的に行われている。このため、よりヒトの心筋梗塞後心不全に近い動物モデルを作成するために、冠動脈の側副血行路の少ないミニブタを用いて、虚血再灌流後心不全モデルの作成を試みた。PTCA用バルーンカテーテルを用いて、低侵襲的にかつ選択的に心筋梗塞領域を作成することが可能であった。本研究では、急

急性期死亡が比較の少なくなかつ慢性期に左室リモデリングを検討できる程度の重症度の心筋梗塞モデルを作成する必要がある。LAD 第一分枝直上での閉塞により心筋梗塞範囲は広範囲とすることができるが、不整脈によるものと思われる急性期死亡率が高かった。また、LAD 第一分枝直下での閉塞では、急性期死亡が少ないものの、心筋梗塞の範囲が局限されたモデルとなつてしまい、慢性期に重症心不全にはならなかった。今後、抗不整脈薬の投与や ICD 植え込みにより LAD 第一分枝直上閉塞時の急性期死亡を減少させるか、虚血時間の延長や左回旋枝の閉塞、複数回の心筋梗塞作成などを行い、慢性期に梗塞部位の同定及び梗塞量を病理組織学的に検討を行い、急性期死亡が少なくなかつ慢性期にある程度の重症心不全となるモデルを確立する必要がある。

迷走神経刺激システムでは、覚醒下の迷走神経刺激でミニブタではイヌに比べ副反応が強く出現することが明らかとなった。今後、神経刺激電極の改良、刺激条件、徐々に刺激強度を上げるなどの刺激方法の工夫などによって副反応の出現を防止できるかどうかを検討する必要がある。

E. 結論

GLP に準拠して安全性試験および治療効果の評価を行うために、ミニブタを用いた心筋梗塞後心不全モデルの作成および迷走神経刺激システムの評価を開始した。ミニブタを用いた心筋梗塞後心不全モデルについては、梗塞領域の大きさなどに課題を残すが安定して作成することが可能となった。ミニブタにおける迷走神経刺激に関しては刺激に伴う副反応が大きく、今後、刺激部位や電極等の改善が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. 阿部誠、テルマ・スガイ・ケイコ、吉澤誠、山家智之、清水一夫、後藤萌、稲垣正司、杉町勝、砂川賢二。重回帰分析を用いた致死性不整脈検出アルゴリズムに関する検討。生体医工学 2010; 48:577-583.

G-2. 学会発表

1. 李 梅花、稲垣 正司、鄭 燦、川田 徹、上村 和紀、宍戸 稔聡、杉町 勝 急性期からの迷走神経の慢性電気刺激は心筋

梗塞ラットの致死性不整脈と心臓リモデリングを抑制する 第 31 回日本循環制御医学学会総会

2. Shuji Shimizu, Tsuyoshi Akiyama, Toru Kawada, Masashi Inagaki, Atsunori Kamiya, Toshiaki Shishido, Shunji Sano, Mikiyasu Shirai, Masaru Sugimachi. Medetomidine, an alpha2 adrenergic agonist enhances acetylcholine release from cardiac vagal nerve endings through central action. ESC Congress 2010

G-3. 新聞報道

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

厚生労働科学研究費補助金
(医療機器開発推進研究事業)
平成22年度分担研究報告書

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
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 (分担課題名)

分担研究者 鎌倉史郎 (国立循環器病研究センター 不整脈科 部長)

研究要旨:

ICD 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、これらの機器の植え込み対象患者の多くが低心機能症例であるが、低心機能症例では高エネルギー通電による心筋傷害によって予後を悪化させる可能性が示されている。これまでに通電波形の工夫により除細動エネルギーを低減させる試みがなされてきた。二相性通電波形の導入により、除細動エネルギーは大きく低減した。その後多くの通電波形が研究されたが、二相性通電の除細動エネルギーをさらに大きく改善するには至っておらず、臨床に導入されてはいない。二相性通電による除細動エネルギーを大幅に改善する通電波形を開発することができれば、現在の ICD 治療を大きく変革すると考えられる。

A. 研究目的

植え込み型除細動器 (ICD) は 1970 年に Mirowski らによって考案され、1980 年に初めて臨床応用された。ICD は 1995 年に以降に施行された種々の大規模臨床試験で他の治療法を凌ぐ生命予後延長作用が確認されている。その結果、欧米では突然死の 1 次予防、2 次予防のいずれにおいても、ICD 植え込みは低心機能例のほとんどでクラス 2a 以上の適応となっている。また近年になって、心不全と突然死の両者を予防する目的で心室再同期治療 (両室ペースメーカー) 機能を有する除細動器 (CRT-D) が開発され、ICD と同等の頻度で植え込まれている。最近では ICD や CRT-D の植え込み対象患者の多くが低心機能症例であるが、ICD による高エネルギー通電は、痛みなどの苦痛の原因となるばかりでなく、これらの低心機能症例では高エネルギー通電による心筋傷害によって予後を悪化させる可能性が示されている。このため、除細動に必要なエネルギーを低減するために様々な工夫がこれまでに行われてきた。本研究で開発を進めている機器においても、低エネルギーで除細動可能な無痛性 ICD の開発を目指している。

本研究では、先行研究の結果を踏まえて効率的に機器開発を行うために、通電波形の工夫による除細動エネルギーの低減の歴史と現状を調査した。

B. 研究方法

OVID/MEDLINE(1966~2010 年)、医学中央

雑誌(1983~2010 年)を用いて、植え込み型の心機能モニタ装置に関して記述した代表的な論文を抽出するとともに、2010 年度の日本循環器学会、日本不整脈学会、日本心電学会、アメリカ心臓学会学術集会の発表から、最新の情報を調査した。

本研究は主として文献および学会発表に基づく研究であるため、倫理面の問題はないと考えられる。

C. 研究結果

除細動エネルギーを低減するための通電波形の工夫として、二相性波形の導入と最適化、二相性波形以外の通電波形の開発が行われてきた。

C-1. 二相性通電波形の開発と最適化

当初 ICD では単相性通電波形が使用されていたが、1985 年頃より二相性通電波形によってより低いエネルギーでの除細動が可能であることを示す動物実験や臨床報告が多くなされた。動物では、Dixon らが心外膜パッチ電極を用いた実験で二相性波形により除細動閾値が $3.1 \pm 1.2\text{J}$ から $1.6 \pm 0.5\text{J}$ に低減できることを示している (Circulation 1987)。ヒトでは、Bardy らが経静脈リード電極を用いた研究で二相性波形により除細動閾値が $34.3 \pm 10.4\text{J}$ から $3.4 \pm 11.1\text{J}$ に低減できることを示している (Circulation 1991)。他の報告でも二相性波形は単相性波形と比較して 30~50%除細動エネルギーを低減できることが示されている。また、すべての形状の二相性波形が単相性波形より

も優れているわけではなく、第一相と第二相の最適な長さは電極インピーダンスと ICD のコンデンサ容量によって決まることが示されている。最近の ICD では、第一相の長さと同様の長さを設定できる機種も出ている。

二相性通電が単相性通電よりも低いエネルギーで除細動できる機序は完全には明らかとなっていないが、いくつかの仮説が提唱されている。①コンディショニング効果や第1相で陽極の近くにあった心筋が第2相によって脱分極されることによって、二相性通電では単相性通電と比較して多くの領域を興奮させることができること、②細胞膜に過剰に帯電した電荷を取り除く効果や相対不応期の心筋を興奮させることがないことによって、細動の再誘発を防止することが関与していると考えられている。

G-2. 二相性通電波形以外の通電波形の開発

二相性通電波形以外の通電波形として三相性通電波形が代表的である。Dixon ら (Circulation 1987) と Chapman ら (J Am Coll Card 1988) は、三相性波形は単相性波形よりは除細動エネルギーが小さいが、二相性波形よりは大きなエネルギーを必要とすることを報告している。一方、Huang ら (Circulation 2000) は、ICD のコンデンサ容量が大きい場合には、二相性波形より三相性波形が優れる場合があることを報告している。

Kidwai らは、二相性波形の立ち上がりを鈍らせた Rounded waveform によりピーク電圧を低減できることを報告しているが、除細動エネルギーの低減は 6.9% にとどまった (J Electrocardiol 2002)。また、Shorofsky らも ascending ramp waveform によりピーク電圧を 34% 低減できることを報告しているが、除細動エネルギーを低減することはできていない (Heart Rhythm 2005)。その他にも、Staped waveform、sequential biphasic waveform、rapid biphasic switching などの通電波形が報告されているが、ピーク電圧を低減できたとしても除細動エネルギーを低減させることはできていない。

D. 考察

ICD は生命予後におよぼすその有効性が確認され、広く臨床で使用されている。低心機能症例における突然死の1次予防効果が示されて後、特に低心機能症例に対する植え込みが増加している。高エネルギーショックによる心筋傷害は低心機能患者にとっては時に致命的になり、より低エネルギーの通電による除細動法

の開発が望まれている。ICD では当初は単相性波形通電による除細動が行われていたが、二相性波形通電の導入により約 40% の除細動エネルギーの低減がもたらされた。その後もより低エネルギーで除細動可能な通電波形の研究がなされてきたが、その効果が確立された通電波形はなく、臨床導入にされるには至っていない。今後、二相性通電波形に替わる効率的な通電波形を開発することができれば、現在の ICD 治療を大きく変革するとともに、ICD および CRT-D の市場を独占することが可能となると考えられる。

E. 結論

無痛性 ICD の開発のため、除細動エネルギーを低減させるための通電波形の工夫について調査し、今後の機器開発計画に反映させた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kurita T, Kamakura S, Shimizu W. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. J Am Coll Cardiol. 2010 ;56:1576-84.
2. Kandori A, Ogata K, Miyashita T, Takaki H, Kanzaki H, Hashimoto S, Shimizu W, Kamakura S, Watanabe S, Aonuma K. Subtraction magnetocardiogram for detecting coronary heart disease. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2010 ;15:360-8.
3. Kawata H, Noda T, Kurita T, Yamagata K, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Isobe M, Kamakura S. Clinical effect of implantable cardioverter defibrillator replacements: when should you resume driving after an implantable cardioverter defibrillator replacement? Circ J. 2010 ;74:2301-7
4. Takigawa M, Noda T, Kurita T, Aihara N, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Kamakura S. Predictors of electrical storm in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy—how to stratify the risk of electrical storm. Circ J. 2010;74:1822-9.

5. Itoh H, Shimizu W, Hayashi K, Yamagata K, Sakaguchi T, Ohno S, Makiyama T, Akao M, Ai T, Noda T, Miyazaki A, Miyamoto Y, Yamagishi M, Kamakura S, Horie M. Long QT syndrome with compound mutations is associated with a more severe phenotype: a Japanese multicenter study. *Heart Rhythm*. 2010 ;7:1411-8.
6. Nagai T, Satomi K, Noda T, Okamura H, Yamada Y, Shimizu W, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Kurita T. Relationship between oral amiodarone and inappropriate therapy from an implantable cardioverter defibrillator. *Circ J*. 2010;74:1302-7.
7. Matsuyama TA, Ishibashi-Ueda H, Ikeda Y, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Shimizu W, Aihara N, Kamakura S, Inoue S. The positional relationship between the coronary sinus musculature and the atrioventricular septal junction. *Europace*. 2010 ;12:719-25.
8. Watanabe H, Makiyama T, Koyama T, Kannankeril PJ, Seto S, Okamura K, Oda H, Itoh H, Okada M, Tanabe N, Yagihara N, Kamakura S, Horie M, Aizawa Y, Shimizu W. High prevalence of early repolarization in short QT syndrome. *Heart Rhythm*. 2010 ;7:647-52.
9. 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*. 2010;7:199-205.
10. 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*. 2010 ;21:186-92.
2. Oishi S, Satomi K, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Suyama K, Shimizu W, Takaki H, Aihara N, Kamakura S: Atrial tachyarrhythmias exacerbate heart failure in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : a report from long-term observational study of 74 Asian cases. *ESC* 2010
3. Makimoto H, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W: Role of vagal reactivation early after strenuous exercise on ST-segment elevation and prognosis in patients with Brugada syndrome. *ESC* 2010
4. Kawakami S, Takaki H, Sato H, Shimizu W, Kamakura S, Sugimachi M: A novel magnetocardiographic approach for estimating the whole ventricular activation with use of 3-directional recordings. *AHA* 2010
5. Kamakura T, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, Aiba T, Satomi K, Aihara N, Kamakura S: Patients with Non-type 1 Brugada-pattern ECGs show clinical profiles similar to Brugada Syndrome in the inferolateral early repolarization syndrome. *AHA* 2010
6. Kawata H, Noda T, Makimoto H, Doi A, Yokoyama T, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W: Clinical characteristics of idiopathic ventricular fibrillation with early repolarization and response of early repolarization to Sodium Channel Blocker: Comparison to Brugada Syndrome with ventricular fibrillation. *AHA* 2010
7. Makimoto H, Kamakura S, Aihara N, Noda T, Nakajima I, Yokoyama T, Doi A, Kawata H, Yamada Y, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Shimizu W: Clinical impact of the number of extrastimuli and minimal coupling interval in programmed electrical stimulation in patients with Brugada Syndrome. *AHA* 2010

G-2. 学会発表

1. Sato H, Takaki H, Oishi S, Shimizu W, Kamakura S, Sugimachi M: Magneto cardiography(MCG) can detect electrophysiological abnormalities associated with idiopathic ventricular fibrillation(IVF). *ESC* 2010

G-3. 新聞報道

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

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
 シミュレーションによる電極の詳細設計 (分担課題名)

分担研究者 久田 俊明 (東京大学新領域創成科学研究科 教授)

研究要旨:

本事業では、不整脈を早期に誤診断なく検出するため、心室に設置した電極間で測定されるインピーダンスの時刻歴変化から、致死性不整脈発生の判定を試みている。ここでは心臓シミュレータにより同様のインピーダンス測定の数値解析を行い、電極配置の最適化を行う事を目的とする。今回はその前段階として、心筋インピーダンスの周波数依存性に関する検討を行い、従来のバイドメインモデルの問題点を示すと共に筋肉の周波数依存性のメカニズムを明らかにした。

A. 研究目的

不整脈の早期検出は、患者の不整脈の苦痛を最小限にするに留まらず、低エネルギー除細動の実現のためにも重要な技術である。心電図を用いた従来の検出法では、上室性不整脈と致死性不整脈の判別が不完全であり、誤作動の発生が問題になっている。そこで本事業では、心室に設置した電極間でインピーダンスからの心室容積の測定を行い、その時刻歴変化から致死性不整脈を検出する試みを進めている。我々の担当課題は心臓シミュレータ (<http://www.sml.k.u-tokyo.ac.jp/>) を用いて同様のインピーダンス測定の有要素解析を行い、電極配置の最適化を行う事にある。これにより、インピーダンス時刻歴の合理的な理解が可能になると共に、動物実験の効率化も図れる。今年度はその前段階として、心筋インピーダンスの周波数応答に関する検討を行った。

B. 研究方法

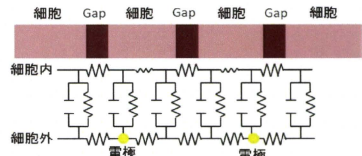
心筋は入力電流(電圧)の周波数に依存して抵抗を変える事が知られている[1]。心筋の周波数応答に関する基礎的な検討を行うため図B-1に示すような1次元モデルを用いて解析を行った。電極を細胞外領域に設置し様々な周波数の交流電流において電位差を観測する事より、インピーダンスの周波数応答を調べる。また、細胞内部分とGap結合部の伝導率比を変えて電気抵抗分布の影響を観察する。支配方程式は次のバイドメインモデルである。

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{R} \right) = I_{stim} - \frac{\partial}{\partial x} \left(G^I \frac{\partial \phi^I}{\partial x} \right)$$

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + \frac{V}{R} \right) = -I_{stim} + \frac{\partial}{\partial x} \left(G^I \frac{\partial \phi^I}{\partial x} \right)$$

$$V = \phi^I - \phi^E$$

ここでV: 膜電位、 ϕ^I : 細胞内電位、 ϕ^E : 細胞外電位である。またCm: 膜容量は1.0[uF/cm²]、 β : 単位体積当たりの膜面積は2000.0[1/cm]、R: 細胞膜の抵抗は10.0[k Ω cm²]とする[2]。上式を有限要素法で離散化し、メッシュ刻みは100[μ m]で25細胞分(50mesh)をモデル化し、時間刻みは1[μ s]とした。細胞内外での抵抗 G^I, G^E を表1のように変化させた。条件Aは一般のバイドメインモデルのように細胞内を均質体とした場合、BはGap結合と細胞内領域の組織不均一性を考慮した場合である。



図B-1 不均一性を取り込んだ動的バイドメインモデル

	A	B
細胞内	1.74	17.4
Gap結合部	1.74	0.174
細胞外	6.25	6.25

表1 細胞内外の伝導率[mS/cm]

C. 研究結果

印加電流周波数を 0.2[kHz]、2[kHz]、20[kHz]と変化させた場合の電極間インピーダンスの時刻歴を図 C-1 に示す。条件 A では周波数による変化は見られないが、条件 B では実験 [1] と同様に、高周波において低下する様子が確認できた。

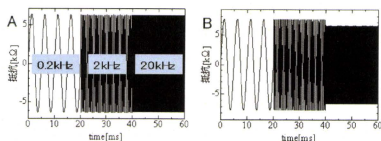


図 C-1 インピーダンスの時刻歴

D. 考察

図 D-1 に条件 B 周波数 20kHz における細胞内外の電流分布を示す。伝導率の低い Gap 結合部分には電流が殆ど流れていないのに対し、細胞膜を通過するループ状の電流が発生している。また細胞外電流について見ると、位相・振幅に分布を生じていることが分かる。例えば図 D-1 (D) の時刻付近では赤矢印が最大値をとっているが、それらに挟まれた区間では図 D-1 (E) の時刻付近ですっと小さな最大値をとる。この電流の不均一性は周波数によって変化し心筋インピーダンスの周波数依存性の原因となっている。

これを実際的心筋細胞に対応付けると図 D-1 (F) の赤線のように細胞膜を通過する電流が支配的であり、細胞内から細胞内へ流れる青線の電流は殆ど発生していない事に対応する。このように心筋インピーダンスの周波数依存性には細胞スケールでの伝導率の不均一性が大きな影響を及ぼしており、一般のバドメインモデル(条件 A)のように心筋を均質な連続体と近似する手法では表現できない事が明らかとなった。これは影響の大小はあるが ICD 等的心筋に対する外部刺激一般に対して言える問題である。しかし、細胞レベルの不均一性を取り込んだモデルにより心臓全体の 3 次元解析を行う事は計算負荷とモデル化の観点から容易ではなく、本事業では、当面は実用的な静的モデルにより電極配置の検討を行うものとする。

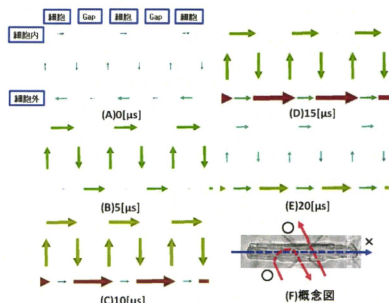


図 D-1 細胞内外の電流の可視化

E. 結論

心筋インピーダンスの周波数応答に関して検討を行った。従来のバドメインモデルの問題点を示すと共に、周波数依存性のメカニズムを明らかにした。

本研究は主に東京大学新領域創成科学研究科・岡田純一特任講師によってなされた。

文献

1. Marc D. Feldman et al., Am J Physiol Heart Circ Physiol 279:1411-1420, 2000.
2. Muzikant AL, Henriquez CS, IEEE Trans Biomed Eng. 1998 ;45(4):449-62.

G. 研究発表

G-1. 論文

1. 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, pp.176-184, 2010
2. 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, 46 (2), pp. 247-258, 2010
3. Washio T, Okada J, Hisada T, A Parallel Multilevel Technique for Solving the Bidomain Equation on a Human Heart with Purkinje Fibers and a Torso Model, SIAM Review, 52(4), pp.717-743, 2010
4. 平林 智子, 岡田 純一, 鷺尾 巧, 杉浦 清了, 久田 俊明, 力学・電気化学効果を考慮した心筋細胞モデル化に関する検討,

日本機械学会論文集 A, 76(772), pp. 1806
—1815, 2010

- Washio T, Hisada T, Convergence Analysis of Inexact LU-type Preconditioners for Indefinite Problems in Incompressible Continuum Analysis, JJIAM, 28(1), pp.89-117, 2011
- Okada J, Washio T, Maehara A, Momomura S, Sugiura S, Hisada T, Transmural and apicobasal gradients in repolarization contribute to T wave genesis in human surface ECG, AJP-Heart and Circulatory Physiology, Published online before print April 2011, doi: 10.1152/ajpheart.01241.2010

G-2. 学会発表

- 鷺尾巧, 久田俊; 不定値問題での前処理行列とクリロフ部分空間法の組み合わせについての考察, 第15回計算工学講演会論文集, 15(1), pp. 175-178, 九州, May 2010
- 細井 聡, 鷺尾 巧, 門岡良昌, 久田俊明; 非圧縮拘束条件付き有限要素ソルバーのILU前処理におけるスレッドレベル並列化に関する検討, 第15回計算工学講演会論文集, 15(1), pp. 183-186, 九州, May 2010
- 岡田純一, 松井優樹, 杉浦清了, 久田俊明; 有限要素法による心臓超音波エコーシミュレータの開発, 第15回計算工学講演会論文集, 15(1), pp. 383-386, 九州, May 2010
- 杉浦清了, 岡田純一, 鷺尾巧, 渡邊浩志, 久田俊明; テーラーメード医療への応用可能な心臓シミュレータの開発, 第58回循環力学研究会, 東京, May 2010
- Masumoto S, Fukano H, Iwanami S, Yamashita H, Hisada T, Sugiura S, Micromechanical measurement by laser optical tweezer revealed anisotropy in the stiffness of rat ventricular myocytes, The 20th World Congress ISHR, Kyoto, (poster), May 2010
- Washio T, Okada J, Sugiura S, Hisada T. HPC techniques for a heart simulator, VECPAR'10 High Performance Computing for Computational Science, pp. 28-29, Berkeley, June 2010
- Okada J, Washio T, Hisada T. Study of efficient homogenization algorithms for nonlinear problems-A multi-scale approach to biomechanical problems, WCCM/APCOM2010, p. 29, Sydney, July 2010
- Sugiura S, Okada J, Washio T, Watanabe H, Hisada T. UTHeart, a Multi-Scale, Multi-Physics Heart Simulator for clinical application, 6th World Congress on Biomechanics, p. 267, Singapore, Aug. 2010
- 杉浦清了, 岡田純一, 鷺尾巧, 渡邊浩志, 久田俊明; 心臓シミュレータを活用した新しい循環器医学の展望, 第58回日本心臓病学会学術集会 教育講演14, 東京, Sept. 2010
- Hatano A, Okada J, Washio T, Hisada T, Sugiura S. Juxtaposition of mitochondria to the Ca²⁺ release site is crucial for the cardiac energy balance -A3-D simulation study of cardiomyocyte-, CSDS2010, p. 48, Fukuoka, Sept. 2010
- Sugiura S, Washio T, Okada J, Watanabe H, Hisada T. UTHeart, a Multi-Scale, Multi-Physics Heart Simulator, CSDS2010, p. 90, Fukuoka, Sept. 2010
- Seo K, Inagaki M, Hidaka I, Sugimachi M, Nishimura S, Okada J, Washio T, Watanabe H, Hisada T, Sugiura S. Effect of stretch on ventricular arrhythmia, Cardiac MEC and Arrhythmias 2010, (poster), Oxford, Sept. 2010
- Hosoi A, Washio T, Okada J, Kadooka Y, Nakajima K, Hisada T. A Multi-Scale Heart Simulation on Massively Parallel Computers, SC10, pp. 1-11, New Orleans, Nov. 2010
- 鷺尾 巧; 心臓の血流シミュレーションについて, 第8回現象数理若手シンポジウム, 東京, Jan. 2011
- 杉浦清了; 臨床応用を目指した心臓シミュレータの開発, 第8回心筋会 特別講演, 東京, Feb. 2011
- Watanabe H, Sugiura S, Hisada T. The looped heart does not save energy by maintaining the momentum of blood flowing in the ventricle, 16th FEF11, p. 223, Munich, Mar. 2011
- Watanabe H, Sugiura S, Hisada T. Fluid-structure Interaction finite element analysis on the relationship between left ventricular pump function and fiber structure within the wall, CMBE11, pp. 188-191, Washington, Mar. 2011

G-3. 新聞報道

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし