
除細動エネルギーを低減した 植込み型除細動器の研究

(課題番号 03650320)

平成4年度科学研究費補助金(一般研究(C))
研究成果報告書

平成5年3月

研究代表者 牧野秀夫

(新潟大学工学部情報工学科)

は し が き

植込み型除細動器は、心室細動による突然死を防ぐ唯一の電氣的治療装置であるが、その体積が日本人に植込むには大きすぎ、しかも寿命が3年と短いため、より一層の小型化が切望されている。そこで我々は、上記の問題を解決するために新しい刺激回路と刺激方式を考案し、実際に装置を製作して動物実験を行なってきた。具体的には、独自に刺激装置、細動検出用圧センサならびに刺激電極を開発し、急性動物実験を行なってその動作を確認した。次に、ペーシング機能を追加した除細動器を開発し除細動直後からの高出力ペーシングを可能とした。ここで用いたガラス状カーボン電極は、研究代表者が西ドイツ・リングスドルフ社と共同開発した抗血栓性セラミック電極であり、強力な除細動通電電流に対しても酸化膜形成や腐食の心配のない新しい電極である。さらに、実時間でより正確な不整脈検出を行う方法として、脳波分析等で用いられるインターバルヒストグラム法を応用し各種不整脈の分類が可能であることを示した。

以上の研究成果をふまえ、本一般研究(C)では平成2年度まで行った実験用除細動器システムの開発と信頼性向上のための不整脈認識法に関する研究に引続き、平成3年度から2年間にわたり実時間での不整脈検出および実験装置の植込み方法に関する基礎研究を行なった。平成3年度の研究では、動物実験において使用可能な不整脈認識回路を開発した。ここでは不整脈認識法について、インターバルヒストグラムを用いて基本周波数成分の変化を検出する実時間不整脈認識プログラムを開発した。さらに植込み型に応用可能なマイクロコンピュータを用いた認識装置を用いてその動作を確認した。次に平成4年度の研究では、実際に動物の体内に植込み可能な制御装置を作製し、最大4週間の植込み実験を行った。まず最初に、装置そのものの耐久性を確認するために種々の装置外装による植込みを試みた。さらに外部からの情報伝送のための少電力型伝送回路および細動発生時の心機能補助に最適な骨格筋刺激機能を新たに追加し、除細動エネルギーをより低減するための総合的な方式を確立することができた。

本報告では、除細動エネルギーを低減する新しい植込み型除細動器を開発するために有用な方法として考えられる、不整脈認識方法および装置の植込みと心補助のための骨格筋刺激機能について報告する。

研究組織

研究代表者：牧野秀夫（新潟大学工学部助教授）

研究分担者：石井郁夫（新潟大学工学部教授）

研究経費

平成3年度	1,600千円
平成4年度	300千円
計	1,900千円

研究発表

1) 学会発表

1. Hideo Makino, Ikuo Ishii, Arthur S. Slutsky: On-line fibrillation sensing program for implantable defibrillator using ECG interval histogram method. 13th Annual International Meetings of IEEE EMBS, Vol.13, No.2, 1991
2. 牧野秀夫, 高橋章, 石井郁夫: 植込み型除細動器のためのインターバルヒストグラムを用いた細動検出, 電子情報通信学会・MEとハイサイバネティクス研究会, MBE91-12, 1991
3. 佐藤栄一, 牧野秀夫, 石井郁夫, 篠原正典, 黒田秀雄, 深谷幸雄, 森本雅巳, 三田村好矩: 植込み型骨格筋刺激装置の開発, 平成4年度電子情報通信学会信越支部大会予行集, 1992
4. 佐藤栄一, 牧野秀夫, 石井郁夫, 黒田秀雄, 三田村好矩: 心補助のための植込み型骨格筋刺激装置の開発, 第32回日本ME学会大会 (1993年5月20日発表予定)

5. Makino, H., Sato, E., Shinohara, M., Kuroda, H., Fukaya, Y., Morimoto, M., Mitamura, Y.: An Implantable Skeletal Muscle Stimulator with a Vibration Sensor. 5th Asian-Pacific Symposium on Cardiac Pacing and Electrophysiology. (August 1-4, 1993 Makuhari, Chiba, Japan. 発表予定)

2) 参考論文

1. Hideo Makino, Yoshiaki Saitoh, Masaru Yamazoe, Fumiaki Masani, Yoshinori Mitamura & Tomohisa Mikami: Catheter-type defibrillation electrode using glassy carbon : results of electrode implantation. Frontiers Med. Biol. Engng, Vol.2 No.2, 1990
2. Hideo Makino, Yoshiaki Saitoh, Yoshinori Mitamura and Tomohisa Mikami: Implantable Defibrillator with High-Output Pacing Function after Defibrillation, The Proceedings of the IEEE, 1988, 76-9 (1187-1193)

研 究 成 果

1. はじめに

植込み型除細動器は、重篤な不整脈に対する画期的な治療装置であり、日本心臓ペースング学会が行なったアンケート調査でも年間約400例の植込み症例が予測されている。しかし、本邦において植込み型除細動器の臨床応用はいまだ不十分な状況にある。その原因は、除細動器の生産の遅れにあるが、特に植込み型除細動器自体の大きさ、除細動に必要なエネルギー、装置の寿命さらに適応範囲を広げるためにカテーテル型とした場合の細動検出の信頼性の低下が挙げられる。こうした装置自体の問題が解決されれば、量産化によりその供給力は大幅に拡大することは確実である。そこで我々は上記の問題を解決するために、新しい刺激回路、刺激方式を考案し、実際に動物実験を行なうことにより各部分の動作を確認してきた。

以上の研究成果をもとに、平成3年度の研究では、本装置を実用化する上で是非とも必要な信頼性の高い不整脈認識方法を用いた検出回路を作製しその動作を確認した。さらに平成4年度は、装置植込みの際の外装ならびに電極の取付方法を検討するために、実験的には小型化が困難な除細動刺激出力部を除いた検出部、制御部、ペースング出力部を組込んだ装置を開発した。さらに情報伝送、心補助のための骨格筋刺激機能を追加した装置を用いて慢性動物実験を行い、上記機能を確認した。

以下、研究の内容について年度毎に大別できるため、それぞれの方法と結果について報告し、最後にシステム全体について考察する。

2. 不整脈認識方法

不整脈の発生を心電図に於けるR-R間隔、波高値等で判定する方法は、個人差の影響を受けやすいために信頼性の向上が非常に困難である。現在徐脈性不整脈に対する治療装置として確立している心臓ペースメーカーについても、いまだにセンシング不全の例は学会で報告されている。したがって、単一の時間領域で得られる情報から個人差の伴う不整脈を判断するには限界があり、こうした検出方法をそのまま植込み型除細動器に適用した場合は、センシング不全がそのまま患者の生命を脅かすことになる。そこで従来、心電図の専門家である医師が行なっている患者個人個人の時系列的な心電図波形の観察様式を、除細動器内に内蔵されているマイクロコン

コンピュータに記憶させることができれば、不整脈判定の信頼性を格段に向上させることができる。以上の考えをもとに、今回は動物実験により心筋虚血後の心房細動、心室頻脈さらに心室細動へと移行する不整脈の状態をマイクロコンピュータにより実時間で判定し、それらの時間的な関係から細動発生の予測あるいは判別を行うプログラム開発のための不整脈検出回路の開発を植込み可能な8ビットコンピュータおよび16ビットコンピュータを用いて行なった。

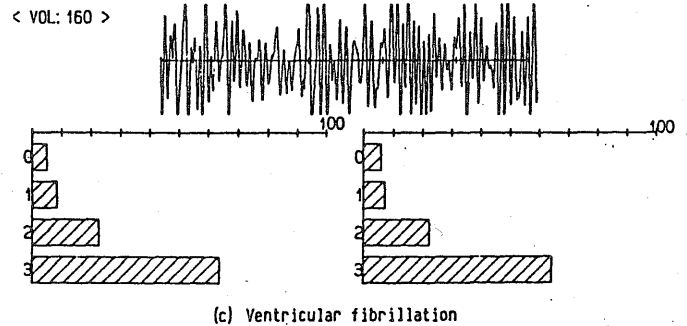
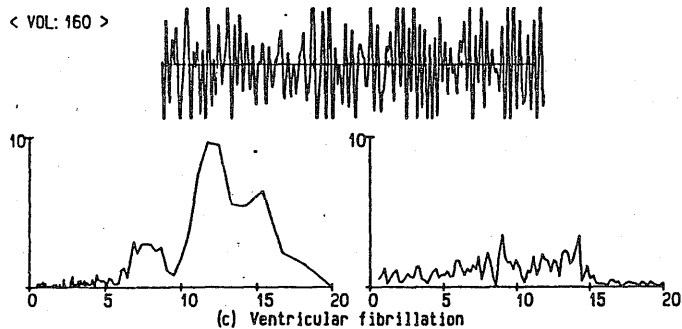
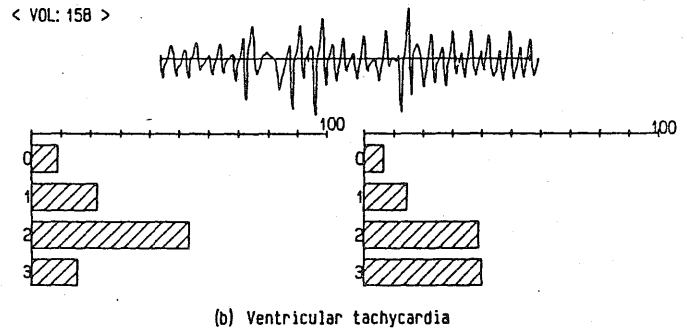
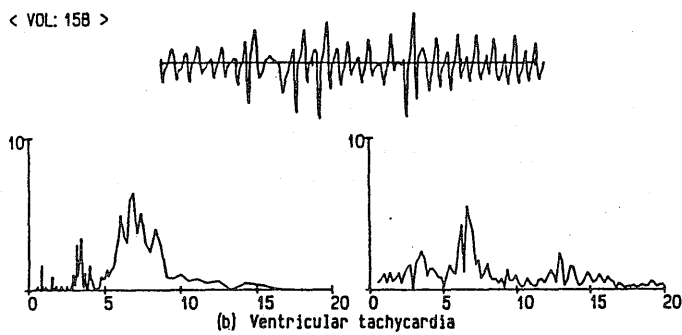
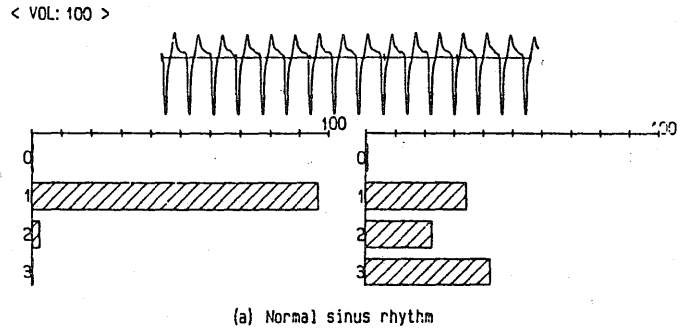
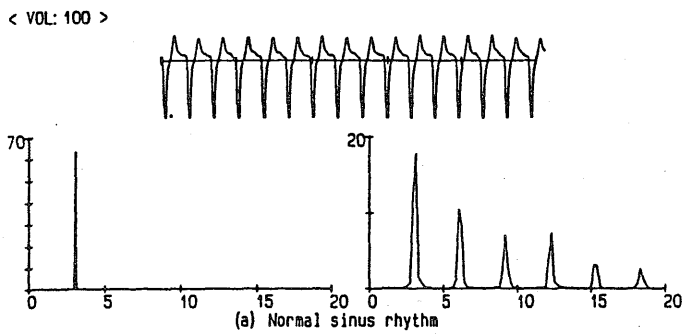
2-1 不整脈認識法及び認識回路

まず最初に、不整脈認識プログラムの開発に不可欠な心室細動波形を得るために、動物実験において従来の電気ショックではなく冠状動脈を徐々に結紮する方法を用いて心筋梗塞の状態を作りだし、頻脈から心室細動へ次第に移行する心不全の代表的過程を3時間にわたり計算機内に記録した。さらにFFTとほぼ同程度の精度で実時間で基本周波数成分抽出可能なインターバルヒストグラムを用いて不整脈認識プログラムを開発した。開発用コンピュータとしては、32ビットCPUを用いたパーソナルコンピュータ(IBM-PC/AT相当品)を使用した。次に、開発したアルゴリズムを用いた検出装置をシングルボード型の16ビットおよび8ビットマイクロコンピュータにより実現し、その動作を確認した(NEC V25 CPU, 東芝Z80互換CPU)。

2-2 結果

図1に動物実験における心電図データとその判定結果を示す。図左は、3種類の不整脈に対するインターバルヒストグラム出力を折れ線グラフで表示したものであり、図右は棒グラフで表示したものである。それぞれのグラフでは、左側がインターバルヒストグラム、右側がFFTによる検出結果である。入力に使用した心電図は雑種成犬の右心室内に留置したカテテル電極から誘導した波形であり、冠状動脈を徐々に結紮することにより、実験開始後約1時間半から心室頻脈、続いて心室細動の状態が観察された。同時に、検出装置本体に取付けたLED表示部においても、それぞれの状態に対応した不整脈表示が確認された。判定基準となる周波数成分比率は、それぞれ洞調律2~4Hz 70%以上, 頻脈4~8Hz 20%以上, 心室細動8~20Hz 25%以上と定め、入力される心電図データに対し5秒間隔に1秒

以内の処理時間で判定結果が出力されることを確認した。さらに期外収縮が発生する場合も、2~4Hzの周波数成分パターンに変化が現れることを確認した。



(折れ線グラフ表示)

(棒グラフ表示)

図 1 動物実験結果 1
(不整脈検出)

表 1 不整脈判定基準

Output	0.5-2 Hz	2-4 Hz	4-8 Hz	8-20 Hz
NSR 1		over 70%	under 15%	under 10%
NSR 2		over 40%	under 30%	under 10%
VT	under 30%		over 20%	under 20%
VF	under 10%			over 35%

(周波数帯番号)

No.	Frequency
0	0.5 - 2 Hz
1	2 - 4 Hz
2	4 - 8 Hz
3	8 - 20 Hz

3 植込み型装置の基礎実験

今回は新たに開発した植込み型装置本体に、実験的に作製が困難な除細動出力部を除く不整脈検出機能，デマンドペーシング機能を組み込み、さらに心補助のための骨格筋刺激機能として、センサ入力機能と同期刺激機能を組込んだ。ここで骨格筋刺激による心補助法について簡単に説明する。この刺激方式は、フランスのCarpentierらにより開発された骨格筋を用いた新しい補助循環システムであり、1985年から臨床応用も試みられている。さらに重篤な心不全患者に対する治療手段として、本邦においても心臓移植に代わる方法として感心が高まっている。そこで我々は、この機能を植込み型除細動器内部に追加することにより、細動発生時の循環動態を改善し除細動エネルギーを低減する目的でその具体的方式を検討した。今回の研究においては、植込み型刺激装置内部の改良および骨格筋の疲労状態の検出とその刺激制御に対する基本的な回路を作製し、植込み型除細動器の慢性実験の過程でこれらの機能の実現も同時に試みた。

次に以下、植込み型装置構成と動物実験結果について述べる。

3-1. 方法

植込み実験に使用した装置のハードウェア構成を図2に示す。装置本体は、8ビットマイクロコンピュータを中心とする制御部，入出力部及びプログラム信号入力部から構成される。基本動作は心臓ペーシングおよび骨格筋刺激であり、さらに骨格筋の疲労を考慮して、心臓と骨格筋の同期刺激機能，デマンドペーシング機能(VVI)，外部センサの信号入力機能を含む。また、不整脈認識機能と除細動刺激機能を追加するための出力ポートを備える。

基本的動作を確認するための急性動物実験では、通常のパーシング動作の確認の他に心補助効果を実現するために、骨格筋刺激実験も平行して行った。実験では雑種成犬4頭において有茎広背筋フラップを作成し、容量100mlの弁付きポンプに巻き付けた。刺激電極は胸背神経とそれより10cm遠位側の二ヶ所に縫着する。また、ポンプの球心方向の加速度を検出するために、衝撃センサ(村田製作所:PKS1-4A1)をポンプ広背筋フラップの間に挿入した。

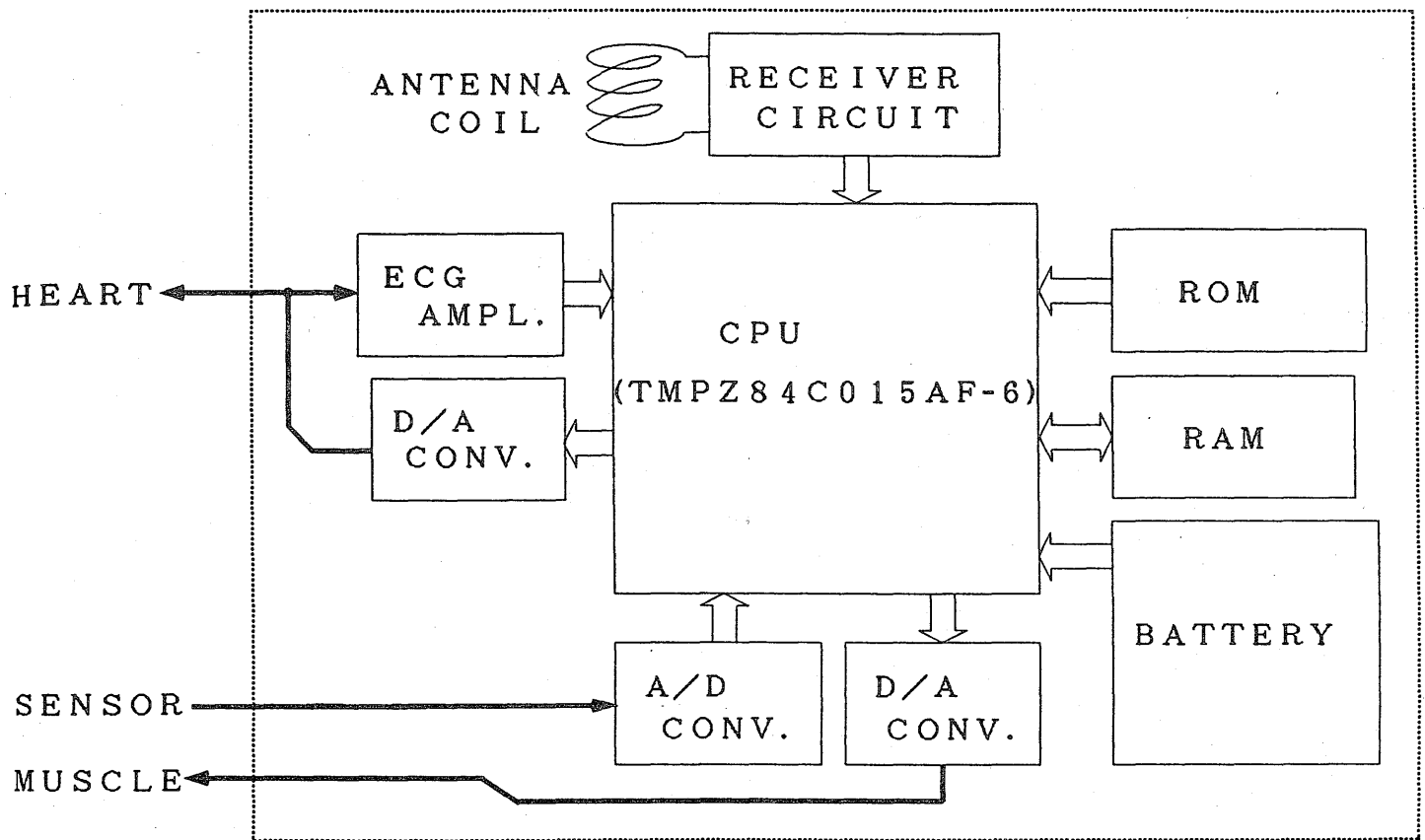


図 2 装置の構成

3-3. 実験結果

心室と骨格筋の同期刺激機能ならびにデマンドペーシング機能についての動作結果を図3, 図4に示す。図3は、心補助のための骨格筋刺激出力波形であり、外部からのプログラム信号によりパルス数と刺激レートが変更されている。図4は、心室同期刺激とデマンドペーシングの実験結果である。同図において、a)は刺激比率を2:1に設定した場合であり、b)はプログラマにより刺激比率を4:1とした結果である。双方ともR波に対する同期刺激動作が確認された。c)は同時にデマンドペーシングを行った例であり矢印の部分でデマンド機能が確認された。

次に、筋疲労測定のための衝撃センサ出力は、Peak-Peak値について刺激開始1分後の値を100%とした場合、3分後には $76 \pm 15\%$ 、5分後には $76 \pm 2\%$ 、10分後には $63 \pm 16\%$ 、15分後には $62 \pm 20\%$ と変化し、ポンプ出力との間に相関が見られた。

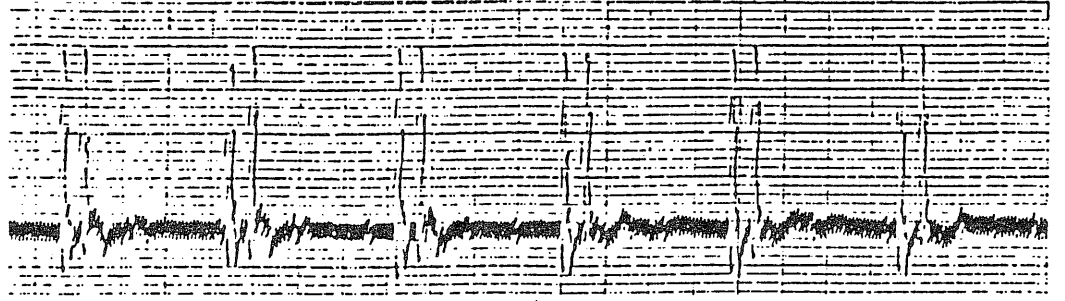
4 考察・まとめ

以下に、不整脈認識法および植込み型装置に関してまとめる。

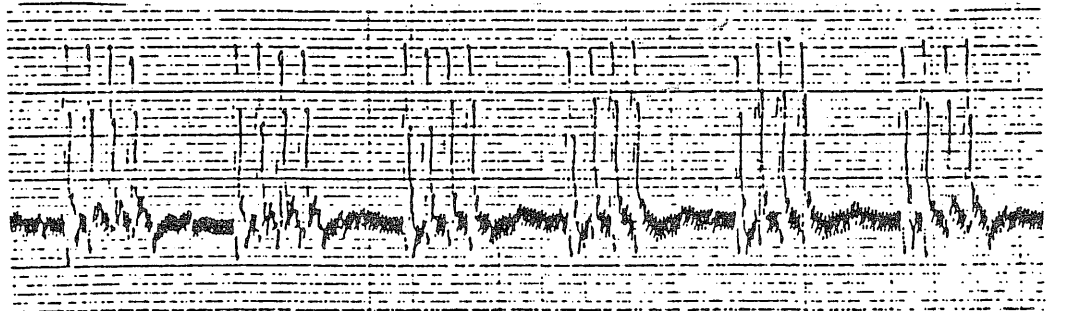
最初に不整脈認識方法では、心電図に対しインターバルヒストグラムを用い周波数成分の変化を実時間で検出する不整脈認識プログラムを開発した。さらに、そのプログラムを植込み可能なサイズの電池駆動型認識装置に組み込み動作を確認した。

今回用いた不整脈認識方式は、実時間で基本周波数成分を検出するために有利な方法である。現在、心電図処理のための計算プログラムは統計的処理手法を中心に様々なものが提案されているが、植込み型除細動器に使用するマイクロプロセッサの処理能力からは、振幅変化に対する確率密度関数が実用化されているに過ぎない。また数値演算プロセッサを必要な期間のみ使用する方式も考えられるが、消費電力と大きさの点で未だ問題が残る。そこで本研究では、不整脈認識のために基本周波数成分を実時間で検出・表示する装置を開発した。今後さらに慢性動物実験を行い、この装置に対して時系列的な状態変化を記録したデータベースを組み込み、種々の不整脈に対する認識能力と個人差に適應するプログラムの開発を行なう予定である。

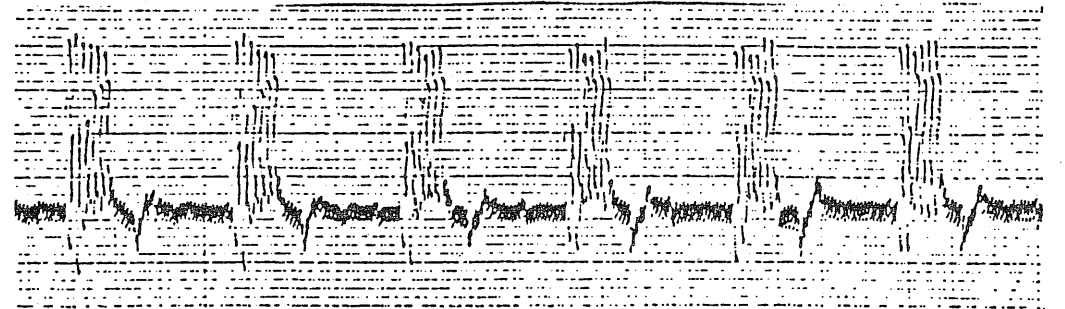
80 /min
10 Hz
2 beat



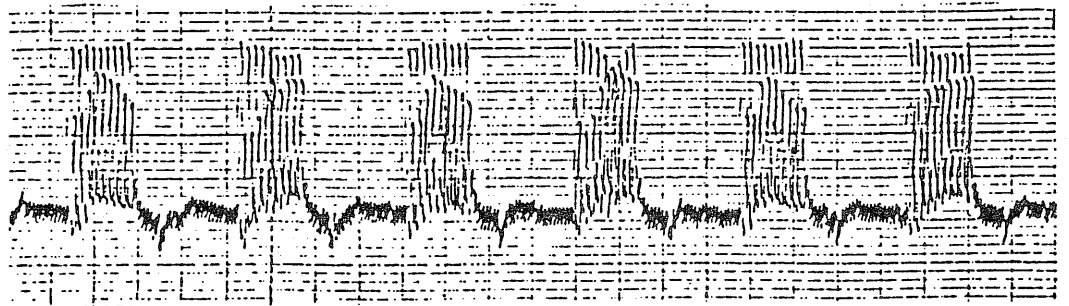
80 /min
10 Hz
4 beat



80 /min
30 Hz
6 beat



80 /min
30 Hz
9 beat



60 /min
30 Hz
2 beat

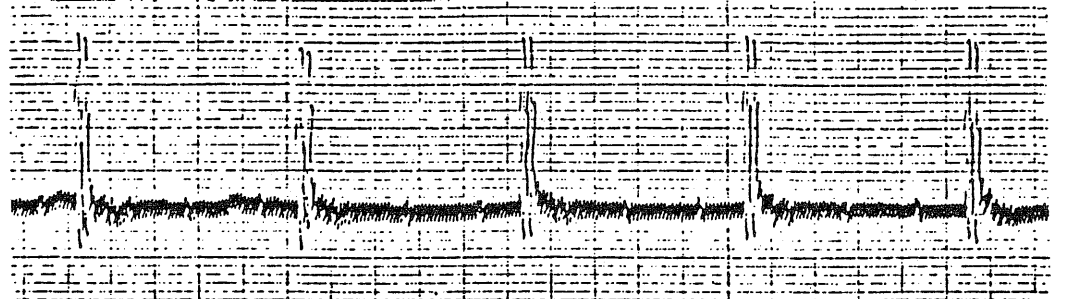
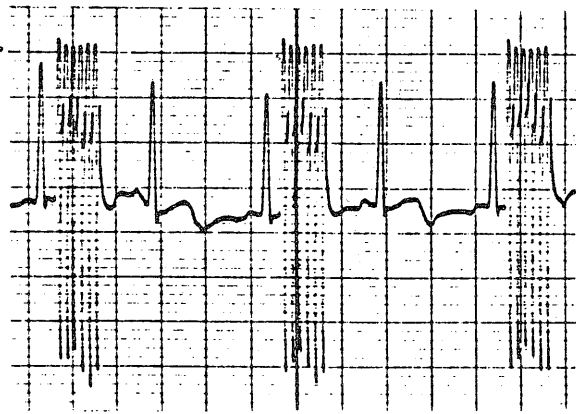
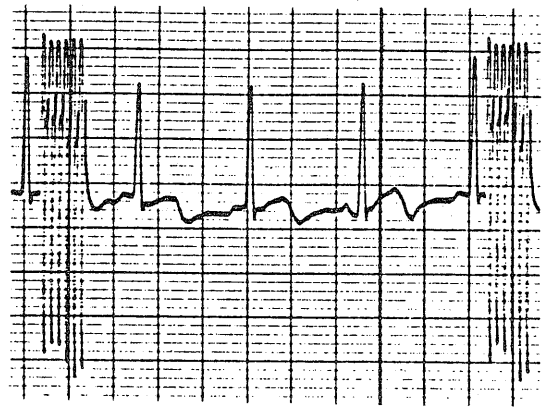


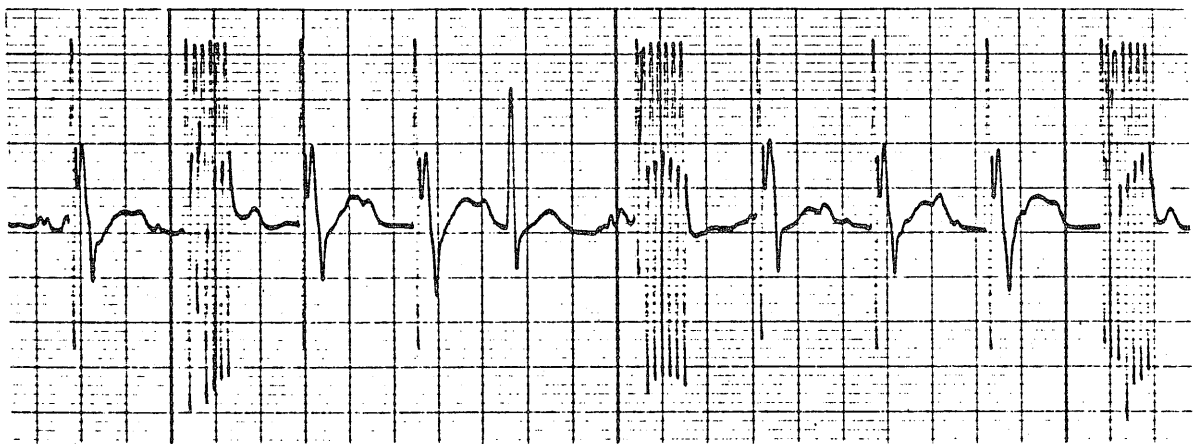
圖 3 動物實驗結果 2
(骨格筋刺激)



a) ratio 2:1



b) ratio 4:1



c) ratio 4:1 & demand pacing

図 4 動物実験結果 3
(同期刺激とデマンドペーシング)

次に、除細動エネルギーの実質的な低減に役立つ骨格筋による心補助機能について考察する。心室細動発生時の心臓マッサージの効果については、既に臨床的に広く認められており、この動作を自動的に体内で実現することができれば、より確実な除細動が可能となる。本研究では、この機能を従来の植込み型除細動器の大きさを変えずに実現し、さらに通常的心室ペーシングと組合わせた同期刺激機能を動物実験により確認した。また、基本装置を用いた慢性動物実験を行い、現在までに8頭の雑種成犬に対し最大30日の動作を確認している。また、骨格筋の疲労状態の推定については、今後さらに動物実験を行い検討する予定である。

以上、不整脈検出、植込み型装置開発と動物実験ならびに骨格筋刺激機能の実現と、除細動エネルギーを低減した植込み型除細動器実現のための重要な項目について研究を行い、それぞれについて満足のいく結果が得られた。

5 あとがき

本研究成果報告書は、除細動エネルギーを低減した植込み型除細動器を開発するための基礎研究の研究成果をまとめたものである。研究の性格上、動物実験結果等は従来行なってきた研究成果も含めて全体のまとめとした。今後さらに重点的に研究を進める部分としては、慢性実験における不整脈認識方式の改良と総合的な不整脈治療手段の確立が挙げられる。特に、植込み型除細動器は万一誤動作した場合には死に至る危険があるため、その信頼性の確保には特段の注意が必要である。こうした観点から本研究では、心電図処理における実時間不整脈検出法についても基礎研究を進め、今後の不整脈認識に大きく役立つ基礎的な測定システムを開発した。

今後はさらに本システムを改良し、各患者の心電図変化を長時間観察しながら細動検出パラメータを自動調整することのできるエキスパートシステムに発展させて細動判定の信頼性を大幅に改善すると同時に、刺激に関しても心臓ペーシング、骨格筋ペーシングおよび除細動刺激を効果的に組合わせた総合的な不整脈治療装置を開発する予定である。