

Rapid Pacing 機能を有する植込み型刺激装置の開発

佐藤 栄一*, 中島 繁雄**, 牧野 秀夫***,
黒田 秀雄†, 渡辺 邦芳†, 長谷川 雄司††

(平成 12 年 10 月 31 日受理)

Development of Implantable Stimulator for Rapid Ventricular Pacing

Eiichi SATO*, Shigeo NAKAJIMA**, Hideo MAKINO***,
Hideo KURODA†, Kuniyoshi WATANABE†, Yuji HASEGAWA††

We developed an implantable stimulator for rapid ventricular pacing to induce congestive heart failure. The stimulator is composed of an 8bit micro-controller (Microchip Technology, PIC16C873) as the core of control stage, an input-output stage, and a power supply stage. The total consumption current was 0.2mA or less. According to our calculation with a safety factor (0.5), it runs continuously for about 200 days. In the animal experiment using a mongrel dog, we implanted the stimulator, and then confirmed functions of rapid pacing and telemetry. And further more, we succeeded in inducing congestive heart failure by rapid ventricular pacing.

Key words: implantable stimulator, rapid pacing, heart failure

1. はじめに

心不全患者に対する治療法を確立するため、現在様々な研究・開発が進められている。試験段階においてその特性及び効果を評価するには、人為的に作成された心不全モデルを用いることが多く、モデル作成法としてこれまでに種々の提案がなされている¹⁻³⁾。特に 200 pacing/min(ppm)以上の高いレートで電氣的に心臓刺激を行う Rapid ペーシングは、他の方法と比較して装置管理が容易であり、短期間で作成が可能であると考えられている⁴⁻⁹⁾。この機能を実現する装置としては、1)体内植込みが可能である、2)植込み後も体外から刺激出力設定が容易に行えることが必要である。この条件を満足する刺激装置は既に数種類存在するものの(Medtronic, SX-5985 等)、国内の使用において制限が設けられているため、慢性動物実験における適用が困難となっている。我々はこれまでに、骨格筋による心臓補助を対象とする植込み型刺激装置の開発を進め、さらに Rapid ペーシング機能を含む装置も試作している¹⁰⁾。しかし、近年動物保護の観点から、実験用に育成された小型犬を使用することが多く、胸腔内あるいは腹腔内への植込みが新たな条件となっている。先に試作した植込み型刺激装置では、送信電力を抑える目的で通信可能距離が 30mm までに

*情報電子工学科 助手, ** 情報電子工学科 教授, ***新潟大学工学部情報工学科,

†信州大学医学部第2外科, †† (有)シーエムビー

制限されているため、胸腔内への植込みは困難であると予想される。そこで今回、通信距離を改善するためパルス位置変調方法を導入し、より汎用性を高めた植込み型刺激装置を開発した^{11,12)}。本研究では、植込み型刺激装置のシステム構成と慢性動物実験の結果を中心に述べる。

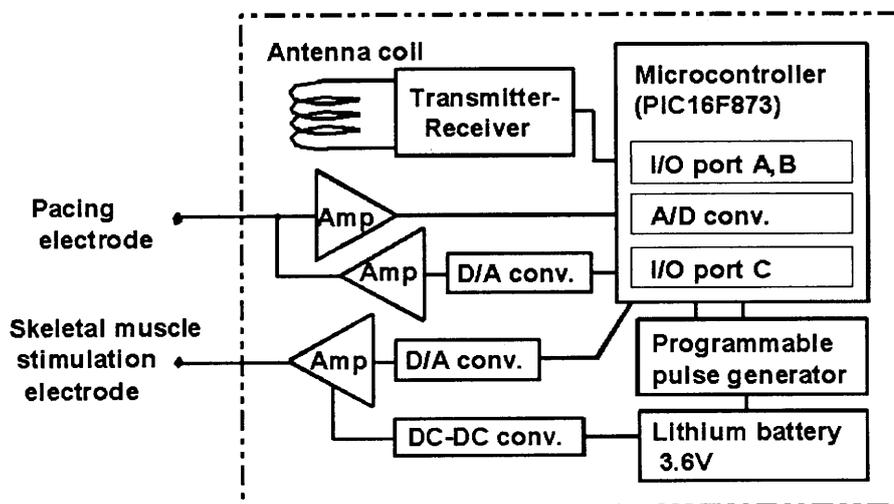


Fig.1 Block diagram of an implantable stimulator

2. 体内植込み型刺激装置のシステム構成

体内植込み型刺激装置のハードウェア構成を Fig.1 に示す。装置本体は 8 ビットマイクロコントローラ (Microchip Technology, PIC16F873) を中心とする制御部と入出力部、電源供給部より構成される。制御部のメインクロックにはプログラマブル発振器 (SEIKO EPSON, 8651B) を使用し、動作条件に応じた周波数の選択が可能となっている。特に心臓ペーシングを主体とする動作モードではクロック周波数を 20kHz に設定し、回路消費電力を抑えている。入出力部には、心臓や骨格筋に対する電気刺激出力と心電図波形入力及び体内外通信機能を実現するための回路を実装している。また、電源には塩化チオニル系リチウム電池 (Maxcell, ER17) を使用しており、骨格筋刺激に必要な高電圧を DC-DC コンバータ (Maxim, MAX761) より得ている。

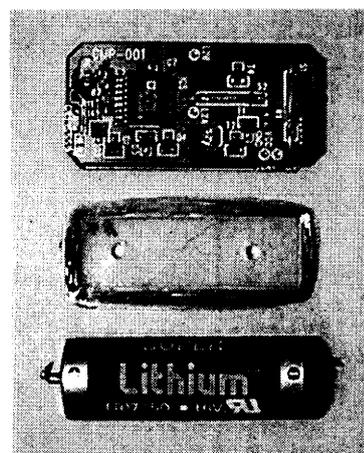


Fig.2 Electronic circuit, coil antenna and lithium battery in the implantable stimulator

Fig.2 に植込み型刺激装置の電子回路とコイルアンテナ、リチウム電池を示す。電子回路の外形は、縦 25mm×横 50mm×高さ 11mm となり、ABS 樹脂製ケースを含む重量は

60g となった。

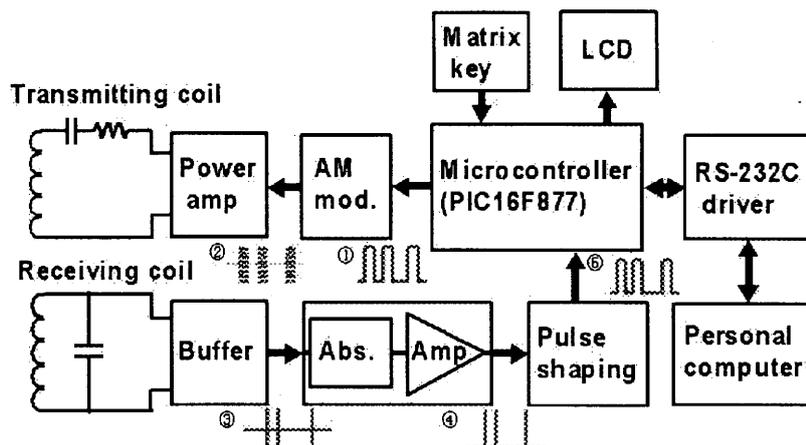


Fig.3 Block diagram of a programmer system

Fig.3 に体外通信装置（以下、プログラマー）のハードウェア構成を表す。プログラマーは、植込み型刺激装置の動作モードや各種パラメータの設定、取得データの読出しに利用される。プログラマーから植込み型刺激装置に送信されるコマンド及び設定データは、パルス振幅変調され送信コイルアンテナより出力される。一方、植込み型刺激装置からデータ送信を行うには、パルス位置変調方式を採用している。植込み型刺激装置の送信データの形式を Fig.4 示す。本方式では、量子化されたバイナリデータを 4 ビット毎に区切り、その大きさを 2 つのパルス間隔で表している。1 バイトデータの転送には、スタートパルスを含め 4 パルスが生成される (Fig.4-a)。また、3 バイトデータの転送に要するパルス数は 8 となり (Fig.4-b)、電力消費はこのパルス発生時に限定される。このため、搬送波を

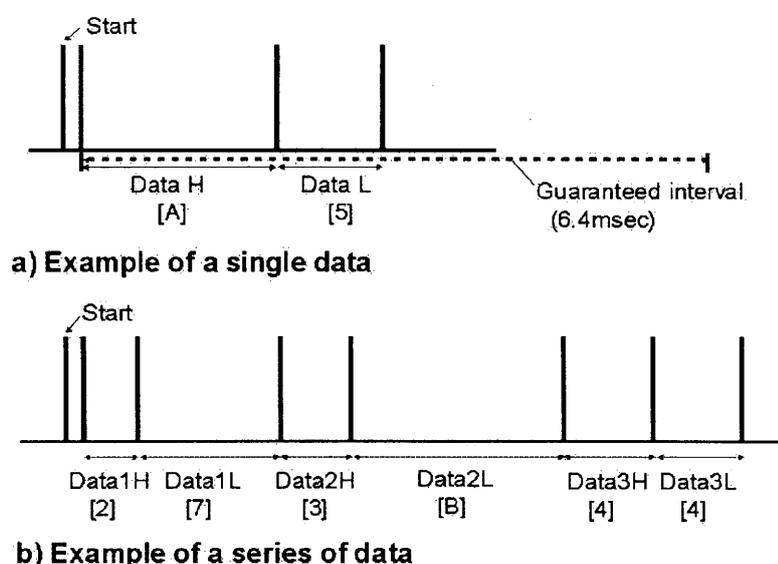


Fig.4 Formats of response in the implantable stimulator

用いて変調を行う通信方式に比べ送信電力を抑えることが期待できる。

3. 実験方法

植込み型刺激装置のプログラムパラメータを Table 1 に示す。今回の仕様では、充血性心不全モデルの作成を目的とし、Rapid Pacing Rate の設定が 250ppm から 350ppm まで可能になっている。実験では雑種成犬（体重 24kg）を使用して、ketamine hydrochloride(15mg/kg) で麻酔導入後、気管内挿管下に人工呼吸管理を行った。麻酔維持は、halothane(4%)によった。次に左開胸で心臓を露出し、心室壁にペーシング電極 (Medtronic, Model 6500) を取り付ける。また、同様の電極を不関電極として広背筋筋腹に縫着する。ペーシング電極及び不関電極の終端は、皮下を通して刺激装置に接続され、刺激装置は腹壁中のポケットに植込む。心臓ペーシングは、植込みから 1 週間後に 250ppm のレート設定で開始され、以後 5 週間の作動状態を観察する。また、心不全モデル作成に対する評価は、体重の変化、浮腫や腹水の発生及び神経体液の変化により行う。

Table 1 Program parameter in the implantable stimulator

Cardiac channel:	
-Rapid pacing rate	250 - 350 ppm
-Pulse voltage	0 - 3.6 V
-Pulse width	0.8 msec
Mode:	
1.	Rapid Pacing
2.	Telemetry
3.	Sleep

4. 結果及び考察

4-1. 植込み型刺激装置の回路消費電流

Table 2 は植込み型刺激装置の回路消費電流測定結果を示したものである。a)は刺激装置とプログラマー間で通信を確立する前の待機状態を表し、消費電流は 3.7mA となった。また、b)のパラメータコード転送時は 0.13mA となった。但し、b)の測定は、データ転送速度が平均 32bps となる条件で行われている。Fig.5 は刺激装置がデータ転送時に出力するパルスの発生頻度と回路消費電流の関係を示したものである。パラメータコードの送信は、データ量が少なく平均転送速度が低いため、実質的に 20Hz 以下のパルス発生に抑えられる。心電図波形データのリアルタイム転送には、1200bps の転送速度が要求されが、この測定結果より消費電流 0.5mA 以下での実現が可能と思われる。次に、Rapid ペーシ

Table 2 Current in the stimulator circuit

CPU control	Typical current [mA]
a)Communication stand-by	3.7
b)Data transmitting (parameter codes)	0.13
c)Stimulation (250ppm, 3.6V)	0.2
d)Sleeping	0.1

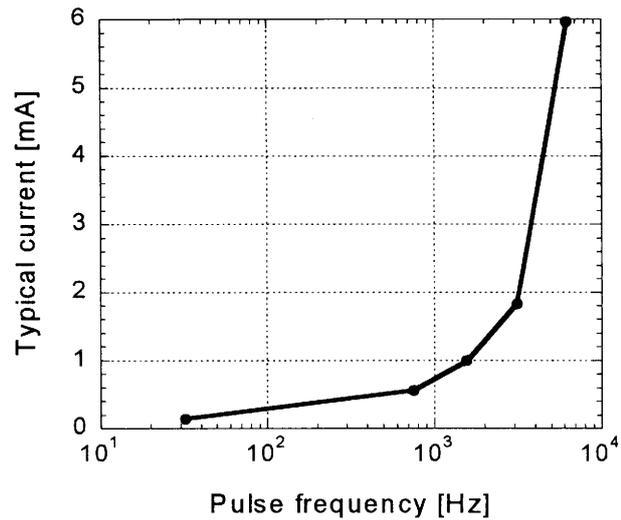


Fig.5 Current in the circuit vs. pulse frequency for transmitting data

ングの動作をレート 250ppm, 刺激電圧 3.6V に設定した場合について, 消費電流は 0.2mA 以下となった. したがって, 安全率 0.5 の計算ではリチウム電池 1 本の使用で 200 日間の連続動作が可能となり, 今回の植込み型刺激装置の仕様を満足する結果となった.

4-2. 慢性植込み実験

刺激装置を植込み 1 週間後に Rapid Pacing レート 250ppm で心臓ペースングを開始し, 2 週経過後にレートを 256ppm に変更した. 植込みから装置を摘出するまでの 6 週間, ペースング動作およびプログラマーとの通信動作に問題は無かった. また, 終了後に摘出した植込み型刺激装置のケースを開封し, 収納されていた電子回路及びリチウム電池を調べた結果, 回路と電池は再利用可能な状態にあることが確認された. また, Rapid Pacing 開始前と 6 週間後との間で犬の健康状態を比較した結果, 体重 4kg の増加や腹水及び足の浮腫が確認され, 心不全の症状が認められた. さらに 6 週間後の神経体液の分析を行った結果, Plasma renin activity(PRA)が 3.2 から 17.9ng/ml/h の増加, plasma epinephrine が 42 から 5,285pg/ml, plasma aldosterone が 100 から 2200pg/ml, plasma norepinephrine が 60 から 861pg/ml, plasma dopamine が 25 から 121pg/ml, atrial natriuretic peptide (ANP) が 28 から 250pg/ml と増加が顕著に観られた¹²⁾.

5. まとめ

充血性心不全モデルの作成を目的に Rapid ペースング機能を有する植込み型刺激装置を開発し, そのハードウェア構成を示した. 装置の回路消費電流は, 刺激出力時において 0.2mA 以下となり, 200 日間の連続動作が可能となった. 慢性動物実験では, 6 週間の植込みにより Rapid ペースング機能及び体内外通信機能の動作を確認した. さらに Rapid

ペーシング実施前と6週間後の状態を比較した結果、心不全の症状が認められ神経体液による評価においてもその兆候が顕著に現われた。以上の結果より、開発した植込み型刺激装置の心不全モデル作成への適用が可能であることが示された。

参考文献

- 1) Carpentier A, Chachques JC, Acar C, Relland J, Mihaileanu S, Bensasson D, Kieffer JP, Guibourt P, Tournay D, Roussin I, Grandjean PA.: Dynamic cardiomyoplasty at seven years, *J Thorac Cardiovasc Surg*, 106, 42-54, 1993.
- 2) Batista RJV, Verda J, Nery P, Bocchino L, Takeshita N, Bhayana JN, Bergsland J, Graham S, Houck JP, Salerno TA: Partial left ventriculectomy to treat end-stage heart disease, *Ann Thorac Surg*, 64, 634-638, 1997.
- 3) 大瀧義郎, 岡田昌義, 向井友一郎, 豊田喜哉: 慢性心不全モデル犬作成への挑戦, 第9回骨格筋の心臓への応用研究会論文集, 9, 21-23, 1998.
- 4) Patel HJ, Lankford EB, Polidori DJ, Pilla JJ, Plappert T, Sutton MSJ, Acker MA: Dynamic cardiomyoplasty: its chronic and acute effects on the failing heart, *J Thorac Cardiovasc Surg* 114, 169-178, 1997.
- 5) Riegger AJG, Liebau G.: The renin-angiotensin-aldosterone system, antidiuretic hormone and sympathetic nerve activity in an experimental model of congestive heart failure in the dog, *Clin Sci*, 62, 465-469, 1982.
- 6) Armstrong PW, Stopps TP, Ford SE, de Bold AJ.: Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure, *Circulation*, 74, 1075-1084, 1986.
- 7) Wilson JR, Douglas P, Hickey WF, Lanocce V, Ferrari N, Muhammed A, Reichek N.: Experimental congestive heart failure produced by rapid ventricular pacing in the dog: cardiac effects, *Circulation*, 75, 857-867, 1987.
- 8) Sasayama S, Asanoi H, Ishizaka S. Mechanics of contraction and relaxation of the ventricle in experimental heart failure produced by rapid ventricular pacing in the conscious dog, *Eur Heart J*, 12 (Suppl C), 35-41, 1991.
- 9) Moe GW, Angus C, Howard RJ, Parker TG, Armstrong PW. : Evaluation of indices of left ventricular contractility and relaxation in evolving canine experimental heart failure, *Cardiovasc Res*, 26, 362-366, 1992.
- 10) 佐藤栄一, 牧野秀夫, 黒田秀雄, 高野環, 渡辺邦芳, 天野純: 共振型通信機能を有する植込み型骨格筋刺激装置の開発, *医用電子と生体工学*, Vol.35, No.1, pp.64-70, 1997.
- 11) 佐藤栄一, 牧野秀夫, 黒田秀雄, 渡辺邦芳, 中島繁雄: 体内植込み型刺激装置におけるパルス位置変調方式の一検討, 第20回日本ME学会甲信越支部大会抄録, 2000.
- 12) 渡辺邦芳, 黒田秀雄, 篠原正典, 佐藤栄一, 牧野秀夫, 天野純: Rapid Pacing 法による心不全モデルの作成, 第38回日本人工臓器学会大会予稿集, 2000.