

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25560188

研究課題名(和文) 患者が自分で発作を止めることができる不整脈治療装置

研究課題名(英文) Arrhythmia control device controlled by the patients

研究代表者

山家 智之 (Yambe, Tomoyuki)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：70241578

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の開発目標は、世界で初めての「患者が自分で、服の上からでも発作を停止させることができる不整脈治療装置」である。完全埋め込み型病巣電子冷却装置と、患者が自分自身で体外から治療する経皮エネルギー伝送システム開発を行い、動物実験で、その効果を確認し、埋め込み型システムとしての基本性能と安定性、生体適合性試験を行い、最終的に効果を検証するところまでを目標に置いて研究を進めた。東日本大震災では、被災地の避難所での心血管イベント、不整脈発作が多発し治療に難渋した症例も多かった。そこで我々は患者が自分で心房細動の治療を行うことができる不整脈治療システムを発明し、特許を申請し研究を進め成果を得た。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is the development of the totally implantable arrhythmia control device, which will be controlled by the patients. In the Sendai quake, a lot of patients had arrhythmia and cardiovascular events. If we have arrhythmia control device, it will be good news for the patients.

Arrhythmia control device was invented in this grant and patent was offered to the patent office.

研究分野：人工臓器

キーワード：心房細動 ペルチェ素子 不整脈治療 人工臓器 完全埋め込み型不整脈治療装置

## 1. 研究開始当初の背景

東日本大震災では、被災地の避難所で不整脈発作が多発し、限られた環境と医療資源で治療に難渋した症例も多かった。

多くの患者が心房細動発作から脳梗塞を引き起こしており、このような症例は日常臨床でも散見する。

高齢者での心房細動などの頻脈性不整脈の有病率は高く、脳梗塞を合併すると、生命予後はもちろん、片マヒなどの合併症の発生により罹患後の生活の質 quality of life(QOL)に重大な影響をもたらす。

心房細動などの頻脈発作には、通常、頸動脈マッサージ治療やバルサルバ手技などの理学的な療法、薬剤による加療、電氣的除細動、カテーテルアブレーションによる治療、及び、開胸手術による治療などが治療のほう方法論の選択肢として試みられるが、残念ながらいずれも奏功せず、心房細動が慢性化する場合も多い。

固定化した慢性心房細動に対しては、通常、レートコントロール治療とワルファリンなどによる塞栓予防が治療として行われる。

我々は患者が自分で心房細動の治療を行うことができる電子冷却素子と経皮エネルギー伝送システムを組み合わせ「患者が服の上からでも治療できる頻脈発作治療装置」を発明し、特許を申請している。

すなわち、本研究の開発目標は、世界で初めての「患者が自分で、服の上からでも発作を停止させることができる不整脈治療装置」である。

そのために完全埋め込み型病巣電子冷却装置と、患者が自分自身で体外から治療する経皮エネルギー伝送システムの開発研究を行い、動物実験で、その効果を確認する。さらに、埋め込み型システムとしての基本性能と安定性、生体適合性試験を行う。研究の最終目標としては、動物実験によるフィージビ

リティスタディを施行するところまでを視野に置き、デバイス開発を目標に置いて研究を進める。そのために、本研究では、発作性心房細動や、上室性頻脈発作、そして心室性頻拍などの頻脈性発作に対する新しい治療法の選択肢としての埋め込み型デバイス開発を行い、動物実験でこの効果を確認し、各疾患群における効果を確認した後、動物試験を行い、企業化産業化を目指す。

高齢化と同時に世界中で罹患者が増えつつある心房細動のような頻脈発作を患者が自分でコントロールできれば、社会復帰にも直結し、医学的だけでなく社会的経済的にも大きな意義がある。

同時に、日本発のまったく新しい概念の治療デバイスとして知的財産権も積極的に申請を行う。

この研究開発によって、東日本震災被災地から発案された知的財産による国際貿易収支への貢献も視野に置く。

## 2. 研究の目的

本研究の開発目標は、世界で初めての「患者が自分で、服の上からでも発作を停止させることができる不整脈治療装置」である。

そのために完全埋め込み型の病巣電子冷却装置と、患者が自分自身で体外から治療する経皮エネルギー伝送システムとしての1次コイル、2次コイル、および、制御ユニット開発を目標に研究を行い、動物実験で、その効果を確認し、完全埋め込み型のシステムとしての基本性能と安定性、生体適合性試験を行う。最終的な目標としては、動物実験によるフィージビリティスタディなどから非臨床試験を進め、臨床前試験を施行して、ピボタルスタディを構成する臨床応用ができる段階のデータを整えるところまでを視野に置く。

### 3. 研究の方法

本研究における開発目標は、世界で初めての新しい治療方法である「患者が自分で服の上からでも治療できる頻脈発作停止装置」である。そのために、体内埋め込み部として、ペルチェ電子冷却素子を用いた埋め込み型病巣冷却システム及びコントロールデバイス、体外から局所に電力を供給する1次コイル、及び、体外ユニットの開発研究を行う。更に動物実験でその安全性、治療効果について研究を試みる。

そのために初年度は左心房、右心房に接触させることができるペルチェ素子による冷却デバイスの開発研究を行い、経皮エネルギー伝送2次コイルとコントロールロジックのデバイス開発を試みる。並行して1次コイル及び体外ユニット開発を行い、体外から2次コイルに電力を輸送して、心房細動などの不整脈発作を停止させる方法論開発を行いつつ、小型化へ向けたリファインを行う。

初年度中に、動物実験結果が確定できるように準備を開始する。

動物実験倫理委員会の厳正な審査の後、平均日本人男性とほぼ同じ体重を保持する山羊を用い、全身麻酔下に開胸手術を行い、心房表面を露出させて、直流通電など様々な方法論により、心房細動発作を誘発させる。

誘発した心房細動に対し、心房の表面冷却による心房細動停止効果を確認する。心房の冷却部位を比較し、左心房、右心房の冷却効果の比較も行う。心房細動停止効果が確認された後、最適な冷却温度についても研究を行う。

具体的には、ペルチェ素子の通電時間、目標温度設定などについて、熱伝達の計算シミュレーションを行い、心房内に血流が存在する場合でも目標とする心房筋組織病巣が、最適に冷却され、組織障害を起こさないための通電時間、冷却時間について研究し、コント

ロールロジックとして二次コイル、制御回路、ペルチェ素子の最適設計を目指す。

埋め込みシステムの全体は生体親和性の高いシリコン樹脂で被覆されるので安全性についても研究を進め、また1次コイルから送る電力の開発研究を行い、最終的には服の上からでも電力輸送できるシステム開発を目指す。最終的にはポケットに入れて持ち歩けるレベルの大きさをもつ小型軽量のデバイス開発を視野に置く。

そのために二年度以降は初年度に完成された完全埋込型システムの動物実験を行い、システムの安全性、耐久性などの評価を行う。具体的には、成山羊を用いて開胸手術を行って心房表面に電極を装着し、心房細動を誘発できる実験システムを作成する。

これと同時に、心房表面に装着したペルチェ冷却素子に組み合わせた通電による心房細動停止効果を確認する。

最終的には、心房細動に対して、ジソピラミドなど1a群、あるいは1c群などの抗不整脈薬剤による薬剤加療とペルチェ素子による病巣冷却と比較検討を行い、システムの有効性の比較検討を行う。治療法の異なる動物実験なのでダブルブラインドは不可能だが、効果の比較検討を行うことを視野に置き、並行して、胸腔鏡と、心嚢穿刺カテーテルでも装着可能なシステム開発を目指して、ペルチェ素子の小型化と通電回路のカテーテル内蔵型を目指して開発を進め、ペースメーカーと同様の手技で挿入できるシステム開発を視野に置いて研究開発を進める。

### 4. 研究成果

ペルチェ素子による電子冷却効果を用いた世界でも初めての不整脈治療装置の開発に成功し、知的財産も申請し、動物実験において、実験的に誘発された心房細動の治療効果の検討を行い、システムの開発に成功し、

心房細動の停止効果を確認した。

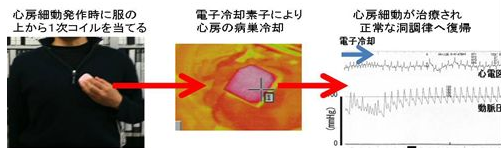


図1 心房細動発作停止装置の効果

本研究における発明は「患者が服の上からでも自分で発作を治療できる頻脈発作治療装置」であり、患者が自分自身で、服の上からでも、心房細動などの頻脈発作を治療する装置であるが、このような発明は内外に例がない斬新なアイデアなので、特許を申請し、動物実験に成功した。

具体的には、患者が「どうき」等の発作を感じたら、持ち歩くことができる経皮エネルギー伝送システムの1次コイルを、服の上から患部に接触させる。すると、2次コイルに電力が供給され、病巣患部が冷却され、患者は正常な洞調律に復帰する。1次コイルのエネルギーはバッテリーで供給され、患者自身で簡単に携帯でき、緊急時に治療することができる世界最初の埋め込み型デバイスであり、電子冷却素子を用いた体内埋め込み型デバイスは内外に報告がないので、新しい治療法の創出へ向けた、世界で初めての全く新しいチャレンジであり、完成すれば、多くの頻脈性発作の患者にとって大きな福音となる。

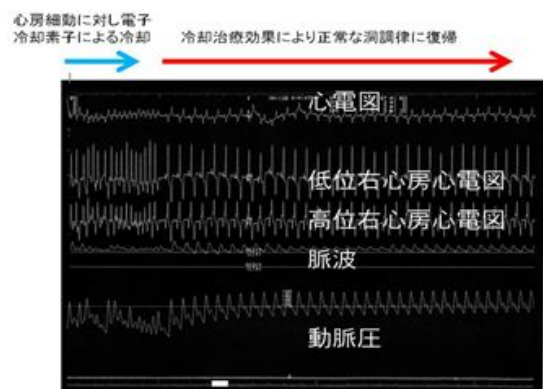


図2 心房細動停止効果の心内心電図による確認

頻脈性不整脈発作を持つ患者は特に高齢者では特に多く、生活の妨げになるだけでなく、左心房内血栓が形成されると脳梗塞の発作に直結し、生命予後だけでなく QOL を大きく妨げることになる。薬剤抵抗性の不整脈にはカテーテルアブレーションや開心手術も考慮されるが、手術にはリスクもあり、再発例もまれではない。

本研究計画により、「患者が服の上からでも治療できる新しい頻脈性発作治療」のための埋め込み型デバイス治療というこれまでに内外に例がない全く新しい原理の治療方法論の開発に成功し、特許も申請した。

計画通り、動物実験で効果を確認した後に、埋め込み型デバイスの小型化に着手し、電子冷却素子をコンパクトに進めている

このアプローチの方法論が完成すれば、ペースメーカーと同等の簡便な手術で、埋め込み手術を行うことが可能になるので、新しい治療の選択肢として卓越した成果が期待でき、将来性が高いものと期待される

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 17 件)(全件査読有)

1. *Sensorless cardiac phase detection for synchronized control of ventricular assist devices using nonlinear kernel regression model.* Hirohashi Y, Tanaka A, Yoshizawa M, Sugita N, Abe M, Kato T, Shiraishi Y, Miura H, Yambe T. *J Artif Organs*. 2016 Jan 13. [Epub ahead of print]
2. *Fundamental analysis and development of the current and voltage control method by changing the driving frequency for the transcutaneous energy transmission system.* Miura H, Yamada A, Shiraishi Y, Yambe T. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2015

- Aug;2015:1319-22.
3. *Effect of valsalva in the pulmonary prosthetic conduit valve on hemodynamic function in a mock circulatory system.* Tsuboko Y, Shiraishi Y, Yamada A, Yambe T, Matsuo S, Saiki Y, Yamagishi M. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015 Aug;2015:278-81.
  4. *Initial Acute Animal Experiment Using a New Miniature Axial Flow Pump in Series With the Natural Heart.* Okamoto E, Yano T, Shiraishi Y, Miura H, Yambe T, Mitamura Y. *Artif Organs.* 2015 Aug;39(8):701-4. doi: 10.1111/aor.12558.
  5. *Hemodynamics of a functional centrifugal-flow total artificial heart with functional atrial contraction in goats.* Shiga T, Shiraishi Y, Sano K, Taira Y, Tsuboko Y, Yamada A, Miura H, Katahira S, Akiyama M, Saiki Y, Yambe T. *J Artif Organs.* 2016 Mar;19(1):8-13.
  6. *Development of a thermodynamic control system for the Fontan circulation pulsation device using shape memory alloy fibers.* Yamada A, Shiraishi Y, Miura H, Hashem HM, Tsuboko Y, Yamagishi M, Yambe T. *J Artif Organs.* 2015 Sep;18(3):199-205. doi: 10.1007/s10047-015-0827-z. Epub 2015 Apr 18.
  7. *Discrimination ability and reproducibility of a new index reflecting autonomic nervous function based on pulsatile amplitude of photoplethysmography.* Kano Y, Yoshizawa M, Sugita N, Abe M, Homma N, Tanaka A, Yamauchi T, Miura H, Shiraishi Y, Yambe T. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2014:1794-800.
  8. *Numerical analysis of hemodynamic changes in the left atrium due to atrial fibrillation.* Koizumi R, Funamoto K, Hayase T, Kanke Y, Shibata M, Shiraishi Y, Yambe T. *J Biomech.* 2015 Feb 5;48(3):472-8.
  9. *Expansion capsules for diet control with artificial organ technology.* Yambe T, Shiraishi Y, Miura H, Sugita N, Yoshizawa M. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;2013:5739-42.
  10. *Interbeat control of a ventricular assist device for variable pump performance.* Tanaka A, Moriya A, Yoshizawa M, Shiraishi Y, Yambe T. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;2013:5735-8.
  11. *A new control method depending on primary phase angle of transcutaneous energy transmission system for artificial heart.* Miura H, Saito I, Sato F, Shiraishi Y, Yambe T, Matsuki H. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;2013:5723-6.
  12. *Controlling methods of a newly developed extra aortic counter-pulsation device using shape memory alloy fibers.* Hashem MO, Yamada A, Tsuboko Y, Miura H, Homma D, Shiraishi Y, Yambe T. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;2013:2740-3.
  13. *Hemodynamic effects of pressure-volume relation in the atrial contraction model on the total artificial heart using centrifugal blood pumps.* Shiga T, Kuroda T, Tsuboko Y, Miura H, Shiraishi Y, Yambe T. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;2013:1815-8.
  14. *Peristaltic hemodynamics of a new pediatric circulatory assist system for Fontan circulation using shape memory alloy fibers.* Yamada A, Shiraishi Y, Miura H, Yambe T, Omran MH, Shiga T, Tsuboko Y, Homma D, Yamagishi M. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2013;2013:683-6.
  15. *Preliminary validation of a new magnetic wireless blood pump.* Kim SH, Ishiyama K, Hashi S, Shiraishi Y, Hayatsu Y, Akiyama M,

Saiki Y, Yambe T. *Artif Organs*. 2013 Oct;37(10):920-6.

16. *Transcutaneous communication system using the human body as conductive medium: influence of transmission data current on the heart.* Okamoto E, Kikuchi S, Miura H, Shiraishi Y, Yambe T, Mitamura Y. *Biomed Mater Eng*. 2013;23(1-2):155-62. 」
17. *Effect of a bearing gap on hemolytic property in a hydrodynamically levitated centrifugal blood pump with a semi-open impeller.* Kosaka R, Nishida M, Maruyama O, Yambe T, Imachi K, Yamane T. *Biomed Mater Eng*. 2013;23(1-2):37-47.

〔学会発表〕(計 112 件)

山家智之、血圧制御のための健常成山羊の腎交感神経計測、第 28 回マイクロニューログラフィ学会、2015 年 6 月 20 日、山形大学(米沢)

山家智之、本態性高血圧治療を目的とした腎神経活動制御のための埋込型腎神経冷却装置の基礎検討、第 53 回日本人工臓器学会大会、2015 年 11 月 20 日、東京ドームホテル(東京)

Tomoyuki Yambe、Preliminary approach for controlling sympathetic nervous activity by cooling、2nd Biomedical Symposium、2015 年 11 月 16 日、Macquarie University (シドニー・オーストラリア)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称：模擬心房を備える血液循環模擬装置、血液循環模擬装置を用いた人工臓器の試験方法

発明者：山家智之、他

権利者：東北大学

種類：特許

番号：特開 2016-2438(P2016-2438A)

出願年月日：平成 26 年 6 月 19 日(2014.6.19)

国内外の別：国内

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山家 智之(YAMBE, TOMOYUKI)

東北大学・加齢医学研究所・教授

研究者番号：70241578

(2)研究分担者

白石 泰之(SHIRAISHI, YASUYUKI)

東北大学・加齢医学研究所・准教授

研究者番号：00329137

三浦 英和(MYURA, HIDEKAZU)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：50451894

吉澤 誠(YOSHIKAWA, MAKOTO)

東北大学・加齢医学研究所・助教

研究者番号：60166931