

(11)を用いる事により、以下の2式のように書き直すことが出来る。

$$\begin{bmatrix} C & F & G \\ F^T & D & 0 \\ G^T & 0 & E \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \phi^E \\ \phi^C \\ \phi^B \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \alpha \\ \beta - B^T V_m \\ 0 \end{bmatrix} \quad (14)$$

$$V = \frac{\Delta t}{C_m} \left[\frac{1}{\beta} \left(-\{F^E\} + [K^E] \{ \phi^E \} \right) \right] + V_{old} \quad (15)$$

式(14)を解いた後、式(15)を用いて膜電位を更新する。これにより、連立方程式の未知数は細胞外電位のみとなり式(13)をそのまま解く場合に比べ、計算量の削減が可能となる。

B-2 計算の高速化手法

本解析の計算負荷は主に、1)式(14)の、巨大な連立一次方程式を解く。2)LR91モデルを計算する。の2つの部分から成っている。LR91モデルは、時空間的に無駄のない選択的な時間積分を行い、組み込み関数の部分を look up table に置き換える事により負荷の軽減を行った。連立一次方程式の解法には、複合メッシュを用いた並列化マルチグリッド(多重格子法)を採用した。また、この計算を実現するためには、高速通信の可能な並列計算機が必要となる。そのシステム構成については後述する。

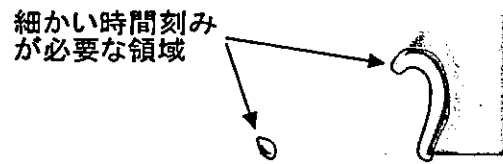
これらの高速化の工夫により、PC クラスタ (Pentium4 3.2GHz 120CPU) で1心周期の計算を40分程度で終了させることが可能となった。

B-2-1 選択型時間積分

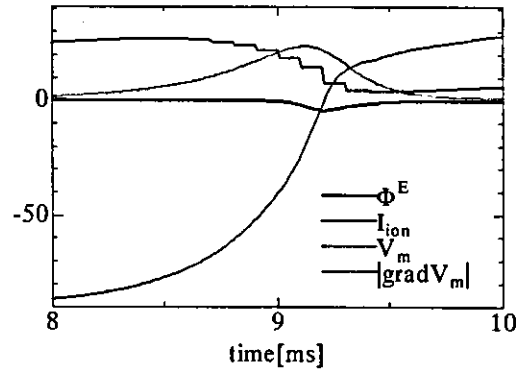
LR91モデルは、速いNaイオンチャネルの急峻な時間変化を捕らえるために脱分極相において、極めて細かい時間刻み(0.01[ms])で解析する事が必要となる。しかし、脱分極相は空間的には、極めて少ない領域に限られる(図4(a)参照)。そこで、以下のパラメータを用い脱分極領域の特定し、時間刻みに空間分布を持たせる事により、計算量の削減を行った。

$$|\text{grad } V_m| = \sum_{i=1}^{26} \frac{|V_m^i - V_m^j|}{\Delta x} \quad (14)$$

図4(b)に $|\text{grad } V_m|$ 、膜電位、細胞外電位、イオンの時刻歴を示す。脱分極に先立ち $|\text{grad } V_m|$ が上昇している事が分かる。そのため、 $|\text{grad } V_m|$ に閾値を設ける事により、脱分極領域の特定が可能となる。脱分極領域以外の領域においては、10倍の時間刻み(0.1[ms])とした。



(a) 脱分極領域



(b) $|\text{grad } V_m|$ 、膜電位、細胞外電位、イオンの時刻歴

図4 空間選択型時間積分

細胞外電位は、細胞内電位に比べ変動が小さいため、粗い時間刻みでも捉えることが出来る。そこで、ICD作動時のみ総ての時間刻み毎に細胞外電位を更新し(完全な bi-domain として取り扱い)、それ以外では、細胞外電位の更新は時々行うことにより計算の効率化を図る。図5は、細胞外電位の更新頻度(グラフ右上の数字は1秒当たりの更新回数を表す。)と電位時刻歴の関係を示す。本解析では100 [step] に一度、細胞外電位を更新するものとする。これにより連立方程式を解く回数を削減でき、計算量の大幅な削減が可能となる。解析の flow chart を図6に示す。

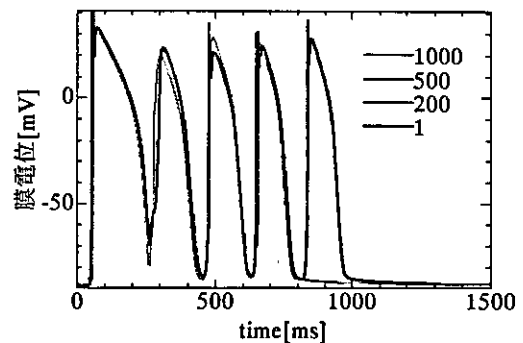


図5 時間選択型時間積分

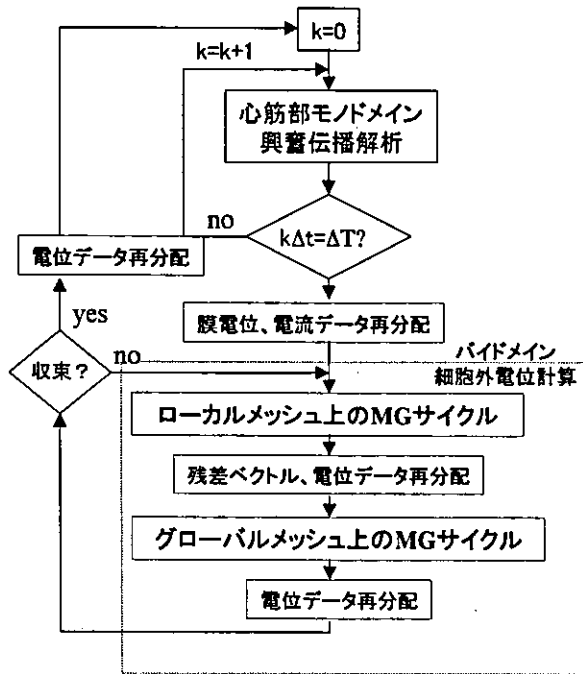


図6 flow chart

B-2-2 細胞外電位方程式の複合メッシュを用いた解法

細胞外部電位 ϕ^E の方程式

$$-\frac{\partial}{\partial x_i} \left(G_{ij}^E \frac{\partial \phi^E}{\partial x_j} \right) = I_f \quad (15)$$

を図7に示すように心臓を覆う細かいローカルメッシュ Ω_L と胸郭を覆う粗いグローバルメッシュ Ω_G からなる複合メッシュ上で有限要素法を用いて離散化することにより、計算量を節約する。



図7 ローカルメッシュ領域とグローバルメッシュ領域

心臓まわりのメッシュは、内部領域の細かいメッシュと一致させる必要があるのに対して、外側の胸郭に対しては、そのような粒度で電位を求める必要がないからである。複合メッシュ上の有限要素離散化で注意しなければならない点は、図8に示す異なるメッシュの接合部での細かいメッシュ側のぶら下がり節点の存在である。

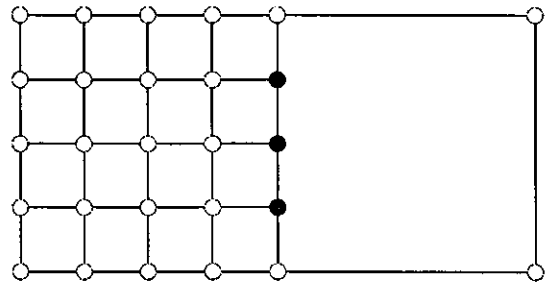


図8 ぶら下がり節点 (黒丸)

このような節点での値は、隣接する粗い要素上の形状関数により補間されるものとする。

$$\phi_L^E(p_L) = \phi_G^E(p_L), \quad p_L \in \partial\Omega_L \quad (16)$$

上記の制約条件のもと式(15)を有限要素離散化する。

$$\int_{\Omega} \frac{\partial \delta \phi^E}{\partial x_i} G_{ij}^E \frac{\partial \phi^E}{\partial x_j} d\Omega = \int_{\Omega} \delta \phi^E I_f d\Omega \quad (17)$$

ここで外部とは絶縁条件を仮定した。(17)は制約条件式(16)のもと、次の二式が同時に満たされることと等価になる。

$$\int_{\Omega_L} \frac{\partial \delta \phi_L^E}{\partial x_i} G_{ij}^E \frac{\partial \phi_L^E}{\partial x_j} d\Omega = \int_{\Omega} \delta \phi_L^E I_f d\Omega \quad (18)$$

$$\int_{\Omega_G} \frac{\partial \delta \phi_G^E}{\partial x_i} G_{ij}^E \left(\frac{\partial \phi_L^E}{\partial x_j} \Big|_{\Omega_L} + \frac{\partial \phi_G^E}{\partial x_j} \Big|_{\Omega_G \setminus \Omega_L} \right) d\Omega = \int_{\Omega} \delta \phi_G^E I_f d\Omega \quad (19)$$

ここで、式(19)の両辺に同じものを足すことにより、左辺をグローバルメッシュ変数のみの方程式に変更できる。

$$\int_{\Omega_G} \frac{\partial \delta \phi_G^E}{\partial x_i} G_{ij}^E \frac{\partial \phi_G^E}{\partial x_j} d\Omega = \int_{\Omega_L} \frac{\partial \delta \phi_G^E}{\partial x_i} G_{ij}^E \left(\frac{\partial \phi_G^E}{\partial x_j} \right) d\Omega + \int_{\Omega_L} \left(\delta \phi_G^E I_f - \frac{\partial \delta \phi_G^E}{\partial x_i} G_{ij}^E \left(\frac{\partial \phi_L^E}{\partial x_j} \right) \right) d\Omega$$

(20)

ここで、これらの式をマトリックス形式で表すと以下ようになる。

$$\mathbf{A}_L \mathbf{f}_L^E = \mathbf{I}_f \quad \text{on } \overset{\circ}{\Omega}_L \quad (21)$$

$$\mathbf{f}_L^E = \mathbf{I}_{LG} \mathbf{f}_G^E \quad \text{on } \partial\Omega_L \quad (22)$$

$$\mathbf{A}_G \mathbf{f}_G^E = \mathbf{I}_G \quad \text{on } \Omega_G \quad (23)$$

ただし、

$$\mathbf{I}_G = \begin{cases} \mathbf{A}_G|_{\Omega_L} \mathbf{f}_G^E + \mathbf{I}_{LG}^T (\mathbf{I}_f - \mathbf{A}_L \mathbf{f}_L^E) & \text{on } \Omega_L \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (24)$$

ここで、 $\overset{\circ}{\Omega}_L$ は、境界を含まない内部節点を、 \mathbf{I}_{LG} はグローバルメッシュの形状関数を用いたグローバル節点からローカル節点への補間写像を、 $\mathbf{A}_G|_{\Omega_L}$ は、グローバルメッシュ上の要素行列をローカルメッシュと重なる部分内で足し合わせた行列を表すものとする。ここで、式(24)右辺上段第二項の残差ベクトルは、ローカルメッシュの境界 $\partial\Omega_L$ 上の残差も含めたものであることに注意する必要がある。一方で、式(21)は、この境界を除いた内部の節点で残差がゼロになることを要求するものである。これらの行列方程式を解く手段として、次のような二段解法が自然に導入される。

(S1) 式(22)が満たされるように、 \mathbf{f}_G^E より $\partial\Omega_L$ 上の \mathbf{f}_L^E を定める。

(S2) 式(21)に基づきローカル領域内部の \mathbf{f}_L^E を更新する。

(S3) $\mathbf{f}_G^E|_{\Omega_L} = \mathbf{I}_{GL} \mathbf{f}_G^E$ よりローカル領域内部に含まれる節点上の \mathbf{f}_G^E の値を定める。このように更新した \mathbf{f}_G^E を別のベクトル \mathbf{f}_G^E に記憶しておく。ここで \mathbf{I}_{GL} は制限写像であり、ローカル節点上の値を恒等的に写像するものである。

(S4) 現在の \mathbf{f}_G^E 、 \mathbf{f}_L^E より式(24)の右辺を計算する。

(S5) 式(23)に基づき \mathbf{f}_G^E を更新する。

(S6) $\mathbf{f}_L^E = \mathbf{f}_L^E + \mathbf{I}_{LG} (\mathbf{f}_G^E - \mathbf{f}_G^E)$ により、 \mathbf{f}_L^E を修正する。

(S7) 収束すれば終了し、そうでなければ(S2)に戻る。

ここで、(S2),(S5)においては、各メッシュにおけるマルチグリッドソルバの1サイクルを適用する。これにより、複合メッシュ上でのマルチグリッドアルゴリズムが構成される。

以下では、各メッシュ上でのソルバとして開発したマルチグリッド法について述べる。マルチグ

リッド法を開発するにあたり、次の点に着目した。1) 伝導係数 G_{ij} が異なる物質の界面で不連続に大きく変化する。2) G_{ij} に対して繊維方向に沿った最大で10:1程度の異方性がある。3) プログラム実装の便宜上、胸郭外にも要素が存在するため、要素行列がゼロとなる要素が体外に存在することになる。上記3点のため、標準的なマルチグリッド法のアプローチでは良い収束性が期待できない。このような伝導係数の不連続な変化と異方性に耐える解法を実現するため、各レベルでの smoother として ILU 分解行列を用いることにした。これにより、Gauss Seidel smoother よりもより誤差ベクトルを滑らかにできるようになり、粗いレベルでの係数行列の構成に細心の注意を払う必要がなくなるからである。また、通常マルチグリッド法では、粗いメッシュ上の係数行列を作成する際に、すべてのメッシュ上で直接的に方程式の離散化を行うが、上記の問題点のためこれを合理的に行うことは不可能である。そこで、一番細かいメッシュ上では、重ね合わせ前の各要素上の要素行列を受け取ることにし、次の関係を再帰的に適用することにより、すべてのメッシュ上の要素行列を代数的に自動生成することにした。ここでは、粗い要素 e_H 上の要素行列 $\mathbf{A}[e_H]$ を形状関数より定まる粗いメッシュから細かいメッシュへの補間写像 \mathbf{I}_{hh} をもとに以下のように決める。

$$\mathbf{A}[e_H] = \mathbf{I}_{hh}^T \sum \mathbf{A}[e_{h,i}] \mathbf{I}_{hh} \quad (25)$$

ここで $\{e_{h,i}\}$ は、 e_H に含まれる細かい要素の集合である。ただし、胸郭境界の近傍や、ICD 電極近傍のようにどれかの細かい要素が欠ける場合には、計算領域外の節点値が奇与しないように補間写像 \mathbf{I}_{hh} を適当に調整する。また、グローバルメッシュのローカルメッシュと重なる部分に関しては、ローカルメッシュ上で上記の手続きにより計算された要素行列を用いるので、外部より与える必要はない。実際、この部分の要素は方程式の解になんら影響は与えない。なおローカルメッシュとグローバルメッシュの各方向の要素数であるが、グローバルメッシュに関しては、なるべく2の冪と小さな数の積になるように調整する必要がある。これは、本質的な制約にはならず、単にポクセルメッシュにおいて、無駄な計算領域が増えるだけである。さらに、ローカルメッシュに関しては、各方向の要素数が、二つのメッシュの要素サイズ比を約数に持てば十分である。なぜならば、二段解法の適用により、それよりも粗いモードの誤差は、グローバルメッシュ上のマルチグリッドサイクルにより削減できるので、ローカル

メッシュをグローバルメッシュよりも粗くする必要がないからである。二段解法において、グローバル、ローカル各メッシュ上の近似解法として適用するマルチグリッドサイクルは、以下のように再帰的に定義できる。

```
V-cyclek(Ah, φh, bh) {
  if (k.eq.1) then
    ILU(vc, Ah, φh, bh);
  else if then{
    ILU(v1, Ah, φh, bh); \*Pre-smoother*\
    rh = bh - Ahφh; \*残差計算*\
    bH = IhHTrh; \*制限写像*\
    V-cyclek-1(AH, φH, bH);
    uh = uh + IhHφH \*補間による修正*\
    Post-smoother ILU(v2, Ah, φh, bh);
  }
```

ここで、 k はメッシュレベルを示し、小さくなるほど粗くなり、レベル1が最も粗いメッシュに対応するものとする。ILU(v , A_h , ϕ_h , b_h)は初期値 ϕ_h 右辺 b_h に対してILU smootherを v 回反復することを意味する。本研究では、Pre-smoother, Post-smoother各々において1回の反復を行っている。但し、グローバルメッシュのもっとも粗いメッシュ上では、10回程度の反復を行っている。最後に、先に導入した複合メッシュ上の二段解法の収束性をより強固なものにするために考案した方法について述べる。先の二段解法ではもしメッシュの接合部近傍で伝導係数 G_{ij} が不連続に変化する箇所がある場合に、収束性が悪化する。しかし、幸い悪化の要因となる誤差モードの次元は小さいので二段階法を繰り返すのではなく、それをKrylov部分空間法の前処理演算として用いることにより、良い収束性（1回の反復で誤差が10分の1程度になる）を確保できる。しかし、先の離散化における行列や、二段解法に対応する前処理演算を抽出するのは、複雑であるので、それらを必要としない等価な収束加速法を開発した。それは、以前の反復解の列と、それらの残差ベクトルの列を記憶しておき、これらを用いて前処理付きGMRES法と数学的に等価（丸め誤差なしで計算したとすれば）な反復解を得るものである。今、 k 回目の反復を実行するものとする。まず、 $k-1$ 回目の反復解 ϕ_{k-1} に先の二段解法アルゴリズムを適用し、得られた解を $\tilde{\phi}_k$ とする。このとき、つぎのように表現される解の中からさらに最適解

ϕ_k を探索する。

$$\phi_k = \tilde{\phi}_k + \alpha_k(\tilde{\phi}_k - \phi_{k-1}) + \alpha_{k-1}(\phi_{k-1} - \phi_{k-2}) + \Lambda + \alpha_1(\phi_1 - \phi_0) \quad (26)$$

最適化の基準として残差ベクトルのL2ノルムを選択すると、次の小さな連立一次方程式が導かれる。

$$\begin{bmatrix} (r_i - r_{i-1}, r_j - r_{j-1}) \end{bmatrix}_{i,j} \begin{bmatrix} \alpha_1 \\ M \\ \alpha_k \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} (r_k, r_1 - r_0) \\ M \\ (r_k, r_k - r_{k-1}) \end{bmatrix} \quad (27)$$

ここで、 r_k は $\tilde{\phi}_k$ の残差ベクトル、 $r_i (i < k)$ は ϕ_i の残差ベクトルである。この更新後 r_k を ϕ_k の残差ベクトルに置き換えて、 $k+1$ 回目の反復に移る。これは前処理付きGMRES反復と等価であるが、計算効率と丸め誤差に対するロバスト性の面で劣るものである。しかし、収束までの反復数 k が数回で済むので、問題とならない。実装面においても、二段解法の末尾に解の修正アルゴリズムを付け加えるだけで良いので非常に簡単に埋め込むことができる。式(27)は前述のように非常に小規模であるので直接法で解いても支障をきたさない。

B-2-3 並列化について

胸郭モデルの解析では、ローカルメッシュのボクセル数を心筋における興奮伝播解析の粒度に合わせて240x262x224のサイズに、その外側の胸郭モデルを覆うグローバルメッシュを4倍粗くして、224x240x272のサイズに設定してシミュレーションを実行する。これを1台のPCで実行することは、メモリ要領の面からも不可能であるし、例えば可能であったとしても、実行時間が膨大になる。そこで、本研究室が所有する比較的大規模なPCクラスター(128CPU)を導入し、解析コードの並列化および、PCクラスターシステムの最適化を行った。

本研究のバイドメイン解析においては、フェーズに応じて、次の3種類の解析領域が存在する。1)心筋部(LRモデルの計算) 2)心筋を回りのローカルメッシュ(外部電位を求めるための二段解法の一段目) 3)胸郭を覆うグローバルメッシュ(外部電位を求めるために二段解法の二段目)。以上の3領域間では、重なり合う節点の間でデータの参照が発生するので、通信量をなるべく少なくするには、グローバルメッシュでの分割をローカルメッシュ、および心筋部においても引き継ぐのが良い。しかし、各領域における計算負荷の分散を考えると、非常に効率が悪い。そこで、フェーズ

が変化するときの通信量を犠牲にしても、各フェーズにおける計算負荷を均等に分割する方法を採用した。なお、心筋部のLR計算におけるデータ分割は、ローカルメッシュの中で心筋部に含まれるボクセルのみの接続情報を並列実行時の初期の段階で並列領域分割ツールp-METISに入力し、得られた分割情報に従ってローカルメッシュの規則的分割と、心筋部のp-METISによる分割間のデータ通信用リストを作成し、それを用いて以降のフェーズ切り替えの際の通信を行うようにした。

ローカルメッシュ、グローバルメッシュは、規則的なボクセルメッシュであるので、その上のマルチグリッド法を並列化する際は、図9に示すような規則的な分割を採用した。

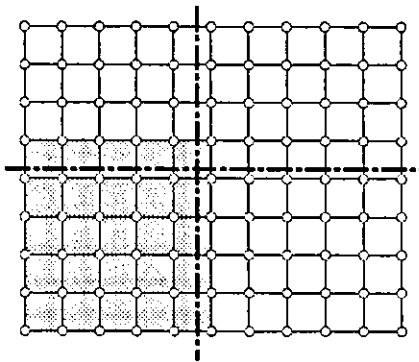


図9 節点分割と、対応する要素分割

ここで最初に分割するのは節点の集合であり、それを重なり無しに行う。次に与えられた節点分割に対して、図9の影部分のように担当節点上の剛性行列（自分が担当する節点に対応する行データ）が単独でアセンブルできるよう担当領域内の節点を含むすべての要素を自分のデータとして持たせることにする。このとき、要素分割に対しては重なりが生じる。マルチグリッドサイクルでは、先に示したように粗いメッシュ上で再帰的に同じ作業を繰り返す。メッシュのレベルが変化するときの補間写像や制限写像でのデータ通信量を極力少なくするために、細かいレベルでの節点分割を、粗いレベルにおいて引き継ぐようにした。実際、このようにすると補間写像、制限写像においても、行列ベクトル積と同様に現在のレベルで、外側一層分の節点データを近傍領域を担当するプロセッサから受け取るだけで良い。次に、並列化に際して問題となるのは、ILU smootherである。ILU smootherは、前進後退代入演算により構成され、ここでは辞書式番号に従って回りの節点上の最新値を参照しながら計算が進められる。したがって、部分領域ごとにこの代入演算を並列化することは不可能である。しかし、本来の目的は近似的に解いて、誤差をなめらかにすることにあるので、アルゴリズムを忠実に並列化する必要はない。

ここでは、部分領域境界での誤差もなるべく滑らかにするために、1層のオーバーラップ領域をとって各部分領域で独立にILU smootherを適用し、得られた解を自分の担当領域に制限するようにした。数値実験では、この1層のオーバーラップにより、1 PCで実行した場合と同様の収束性が維持できることがわかった。

最後に並列実行時のファイルへの書き込みの最適化について述べる。ICDのシミュレーションでは、一定間隔のタイムステップごとに例えば全メッシュ上の全細胞外電位データをファイルに書き出す。データ書き込みにおいては、Myrinetとは分離されたギガビットで構成されるネットワークが用いられる。書き込まれるデータ量が膨大であり、一つのファイルサーバーで各プロセッサが計算したデータを受け取るために、初期の実装では、計算に要する時間と同じくらいの時間をデータ書き込みに要した。そこで図10に示すように、ファイル書き込み用のプロセッサを計算プロセスとは別に一つ確保して、計算とファイルへの書き出しが並行して実行されるように実装した。

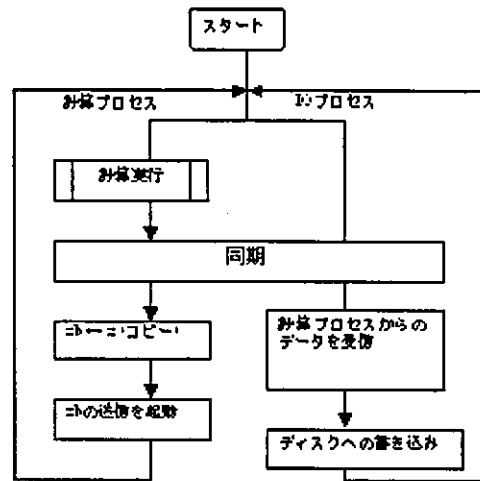


図10 計算とファイル出力の同時実行

実装においては、MPIのグループ機能を活用し、計算プロセスとIOプロセスに全プロセスを分けた。グループ機能を用いることにより、計算プロセス側のデータ通信の際、そのグループ分けに対応するcommunicatorを指定するだけで、すべてのプロセス間のやり取りを、グループ内だけに制限することができ、もとのプログラムを変更しなくても良いからである。計算プロセスにおいて、書き出す配列データxが準備できると、IOプロセスとの間で同期をとり、その後で、xを送信バッファ用の配列データxbにコピーする。ここで、同期をとることにより、受信側での書き込み準備が整っていることが確定し、特にこれば前ステップでの送信バッファの内容がすでに受信側にすべて送り終わっていることを意味する。その後、送信

側では、MPI_isendを用いて送信動作を起動し、次の計算に移る。MPI_isendを用いることにより送信は、計算のバックグラウンドで行われ、送信動作終了の待ち時間を節約することができる。さらに、計算時においても、計算プロセス内でデータ通信が生じるが、先に起動された送信コマンドが、送信口を占有することがないようにMPIが実装されているので、計算が問題なく進むようになっている。この際、xの内容は既に送信バッファxbに写されているので、新たなデータが書き込まれても支障をきたさない。受信側では、すべての計算プロセスからのデータを、プロセス番号に従って順にMPI_recvで受け取っていく。MPI_recvの終了は、受信動作の完了を意味する。すべてのデータを受け取った後、そのデータをファイルに書き出し、書き出し終了後、次のステップの同期点において計算プロセスと待ち合わせる。

B-2-4 データ通信ネットワークの選定作業

本研究ではシミュレーション1ケースあたりにかかる時間を1時間以内に抑えることを目標に、アルゴリズムの最適化および、並列化を進めた。我々の見積もりでは、これを達成するために、100CPU程度のPCクラスタを用いる必要があった。このように、CPU数が比較的大きくなるため、通信ネットワークの性能が非常に重要となった。実際初期に導入したHUBでは、マルチグリッド法の並列性能が8CPU程度で伸びなくなる問題点が出てきた。そこで、本プロジェクトにおいて初期に開発したバイドメイン解析における細胞内外の電位を同時に求める並列マルチグリッドコードをベンチマークコードとして、いくつかのネットワーク機器の性能評価を行った。表2に、これらのネットワーク機器でPCを接続した場合のマルチグリッドアルゴリズムの実行時間を表す。メッシュサイズは192x192x192であり、ベンチマークコードは細胞内外の両ドメインを同時に解くソルバであるので、細胞外電位のみを解く場合に比べ同じ規模のメッシュに対して二倍以上の時間を要する。このベンチマーク問題では、収束までに48CPUで8回、96CPUで10回の反復回数を要した。

表2 各種ネットワーク機器でのマルチグリッドソルバの実行時間

	Blade 4000	HP48	Bigiron	Myrinet
48CPU	14.0	17.9	5.8	4.7
96CPU	29.8		3.6	3.3

ここで、Blade 4000, HP48, Bigironは、通常のインターネット通信で用いられるTCP-IPプロトコル用のHUBであり、その中でBigironは高性能の機種である。一方、MyrinetはMyrinet社がPCクラスタのネットワーク用に開発したものであり、特殊な

通信プロトコルと太いネットワークを提供するものである。

上記マルチグリッドによるベンチマークでは、Blade4000やHP48では、すでに48CPUにおいて、輻輳からくる大幅な性能劣化が見られる。一方で、Bigironは96CPUでもMyrinetにあまり劣らない性能を示している。しかし、BigironとMyrinetの導入価格に大きな差がないこと、さらに複合メッシュ上の二段解法のようにデータが一つのCPUに集中して送られられるアプリケーションでは、Bigironにおいても輻輳の問題が顕著になることが判明した。例えば図11のように、2つのメッシュ上で9つのPCへのデータ分割が決められたとすると、ローカルメッシュからグローバルメッシュへのデータ再分配において、多くのデータがプロセス4に集中する。

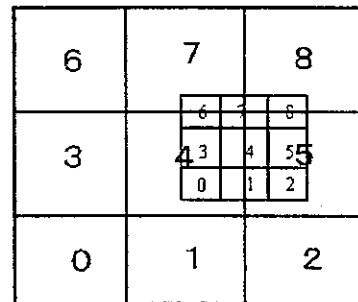


図11 ローカルメッシュとグローバルメッシュでの領域分割

図12は、実際のICDシミュレーションに近い規模を有する3次元メッシュでこのようなローカル領域からグローバル領域へのデータ再分配にかかる時間をBigironにおいて測定したものである。ここでは、100回この操作を繰り返し、そのときにかかった時間(秒)が棒グラフで表されている。これを見ると、速い場合には通信が0.01秒以下で終了しているにもかかわらず、50%以上を占める遅い場合には、0.2秒から0.25秒もの時間を要している。

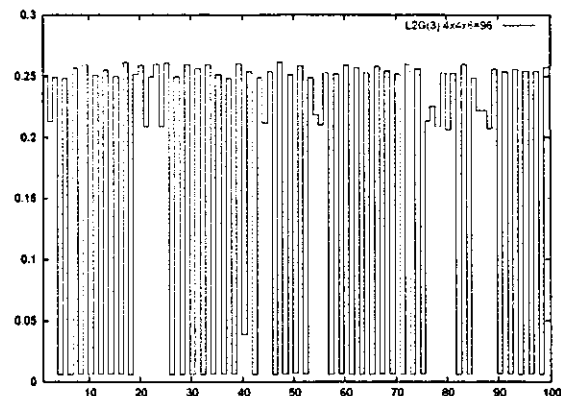


図12 ローカルからグローバルへのデータ再分配時に要した時間

検討の結果、この現象は以下のような理由で発生しており、これはTCP-IPプロトコルにおいて、避けることのできない問題であることが判明した。TCP-IPプロトコルでは、一つのメッセージは複数のパケットに分割され通信される。各パケットには、シリアル番号が付いている。データの送り手は、これら分割されたパケットを順に送信する。受け手側は、パケットを無事受け取ることができれば、送り手に受信完了のackを返す。しかし、もし受け取ったパケットのシリアル番号に飛びがあれば、どこかで間のパケットが消失した（パケットロス）ことになるので、送り手に再送要求を出す。このように再送要求が届く場合は、図のような大きな性能劣化にはならないが、もし最後のパケットが失われた場合、受け手側からの再送要求は届かない。一方、送り手側でも最後のパケットに対するackを待ち続けるのであるが、0.2秒程度待ってもackが届かない場合に初めて再送を自動的に開始する。この0.2秒の待ち時間は本研究のアプリケーションにとって致命的である。その後の調査で、この現象は、このようなフェーズ切り替えに限らず、例えば先のマルチグリッドアルゴリズムにおいて、残差計算の際の A_n による行列ベクトル積でも、頻度の差こそあれ起こっていることが判明した。図13は、96CPUで192x192x192のサイズのメッシュを分割したときに行列ベクトル積で必要となる通信を10000回実行し、各々の通信に対して測定した時間をプロットしたものである。この場合も、先と同様に遅い場合は、0.2秒程度の時間を要していることがわかる。これは、現状の問題サイズにおいて、行列ベクトル積の演算時間の10倍以上に相当する時間である。同様の通信は、補間写像、制限写像、ILU smootherでも実行されるので、この減少が起こる確率は、決して小さくはない。我々の実験では、頻度の差こそあれ、50台以上になるとBigironのような高性能のHUBでもこのような現象がある確率で起こり、それが並列性能を明らかに劣化させることを観測した。一方で、Myrinetでは、通信経路を占有した状態でデータ通信がなされるので、パケットロスが生じず、このようなack待ちによる時間の浪費が発生することはない。以上のような理由から我々は、Myrinetを採用することにした。

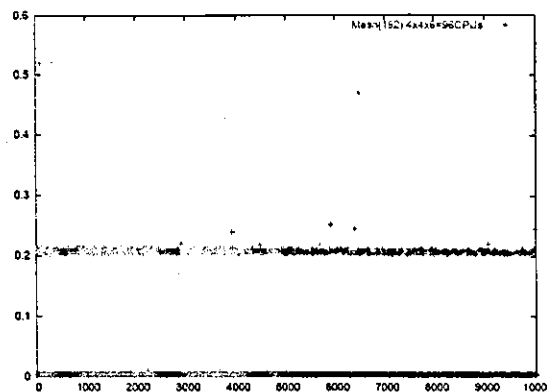


図13 行列ベクトル積実行時の境界層データ通信でも生じる輻輳

B-3 有限要素モデル化

B-3-1 心臓の有限要素モデル化

心臓の有限要素モデルは、成人男性より取得したCT画像を基にして作成した。CT画像を3次元構成した後、心臓の表面データを抽出し、これを用いて0.44[mm]のボクセル有限要素メッシュを作成した(図14参照)。本研究では、心筋繊維方向の設定を効果的に行うために、既に当研究室で考案済の「電位ポテンシャル法」を用いた。これはラプラス方程式に適切な境界条件を与えて解く事により不規則な形状に対し、便宜的な座標を設定する方法である。この問題の場合、心室の内側を1、外側0の境界条件を与えてラプラス方程式を解く事により心臓モデルの各節点に0~1までのパラメータを与えそれに基づいて繊維方向を設定した。この方法に従い、図15に示すようにa)内層から外層へ90°~-60°まで繊維方向を線形的に変化させたモデル b) P. Hunterの公開している犬の心筋繊維方向データをマッピングしたモデルの2種類の心筋繊維モデルを作成した。ここでは、1)の繊維モデルの結果を示す。なお右左心室壁(中隔を含む)の心筋中層にM cellを分布させ、内、外層から中層までAPDが連続的に変化するように細胞モデルの特性を調節した。心臓解析で用いた物性値、解析条件を表3に示す。興奮の伝播速度は、繊維方向、繊維直交方向にそれぞれ、0.825[m/s]、0.207[m/s]であった。左心室内外壁間の伝播時間差は、30[ms]であった。これらの速度は実際の心臓の興奮伝播速度と一致する。

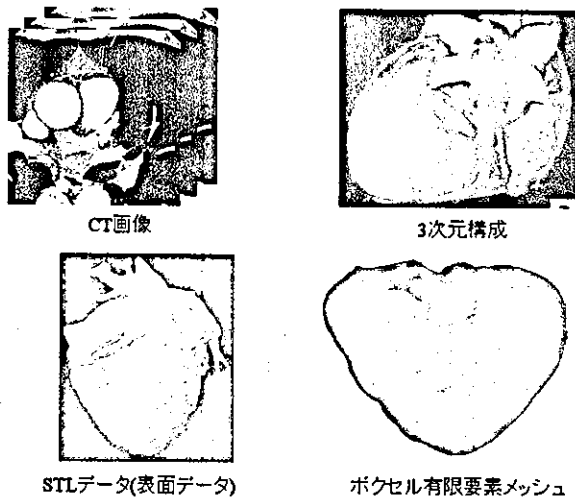
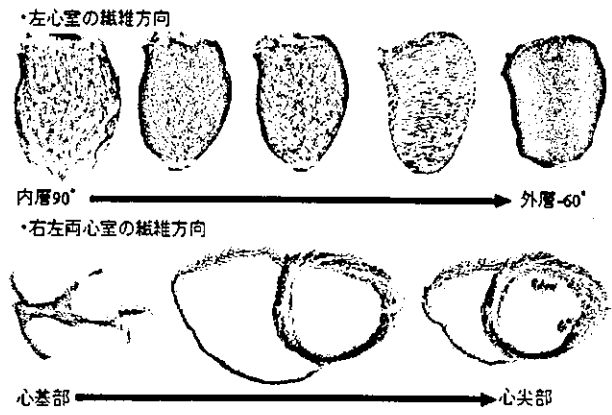
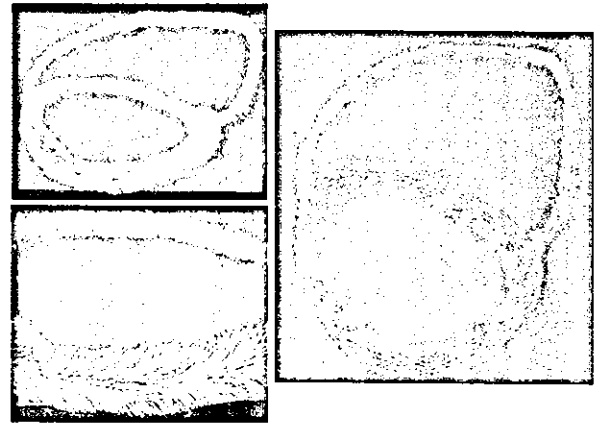


図14 心臓の有限要素モデル化



(a) 内層から外層へ90°~-60°まで繊維方向を線形的に変化させたモデル



(b) Hunterらのデータをマッピングしたモデル
図15 心筋繊維方向

表3 心臓解析において用いた物性値、解析条件

心筋伝導率(細胞外)[S/m]	3.D0, 6.D0, 3.D0
心筋伝導率(細胞内)[S/m]	0.07D0, 0.5D0, 0.07D0
Cm	1.0[μ F/cm ²]
β	1400[1/cm]
dx:メッシュサイズ	0.44[mm]
dt:時間刻み(脱分極時)	0.01[ms]
dt(その他)	0.1[ms]

B-3-2 トルソの有限要素モデル化

トルソ領域は、Visible Human Projectのデータを用いて1.76[mm]のボクセル有限要素メッシュを用いて分割した。モデルでは、図16に示すように骨格、筋肉、肺、肝臓など主要な臓器は異なる構造としてモデル化した。各々の伝導率は、文献^{[6][7]}を参考に設定した(表4参照)。計算規模は図17に示す。心臓領域(local mesh)とトルソ領域(global mesh)は既述のように複合メッシュを用いた並列化マルチグリッド法により連成する。

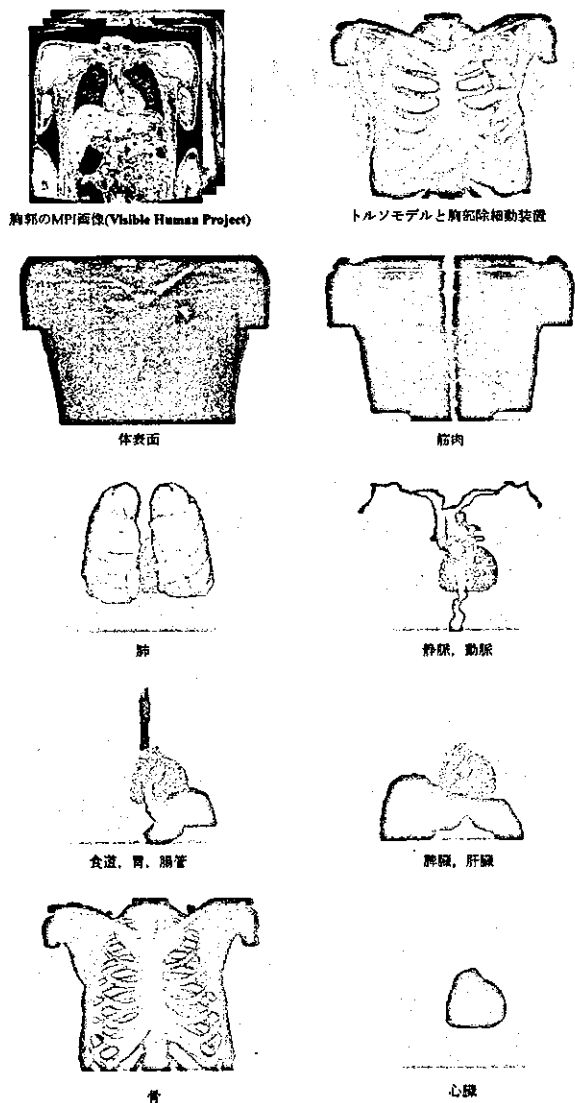
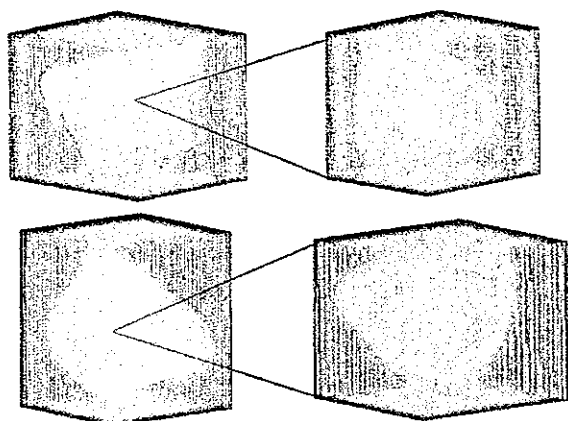


図 16 トルソの有限要素モデル化



トルソモデル 14,803,425節点 両心室モデル14,396,625節点
合計28,593,600節点

図 17 複合メッシュと計算規模

表 4 トルソ各部位の伝導率(S/m)

血液	7.8D0
胸部, 心臓電極	1.D1
体内	0.5D0
筋肉	2.56D0
肺	0.83D0
動脈, 静脈	6.8D0
食道, 胃, 腸管	2.D0
脾臓, 肝臓	1.67D0
骨	0.06D0
心房部(血液含む)	7.D0

C. 研究結果

C-1 心電図

最初にシミュレータを用いて正常拍動時の興奮伝播を解析した。心室の内壁に一樣に興奮の伝播の極めて速い層(伝導率 5.0(S/m))を設ける事によりプルキンエ繊維を模擬し、左心室内膜の一部に刺激を加えた。心臓、トルソ表面の電位分布を図 18、体表面において観測した第 2 誘導心電図を図 19 に示す。刺激伝導系をモデル化していないことから、P 波は模擬できないが実際の心電図波形を概ね再現できた。また、中隔に M cell を設置しない場合には、T 波の逆転現象が観測された事から、中隔での M cell の存在が示唆された。心室細動時の心臓、トルソ表面の電位分布を図 20、第 2 誘導心電図を図 21 に示す。心室細動の発生には、crossfield stimulation 法を用いた。まず、第一の刺激(S1)を右心室外膜に与えて平面興奮波を発生させ、その興奮波に直交し、不応領域を一部含むように第二の刺激(S2)を与えることによって、不応期による一方向性の伝導ブロックが生じ、spiral wave となる。つまり、S2 によって生じた興奮波の一部が S1 による不応領域によって伝播を妨げられ、興奮波に特異点(興奮波の前面と後面が交差する点)ができることで spiral wave が発生する。spiral wave は時間が経つにつれ、徐々に分裂、微細化し心室細動へと発展した。概ね実際の現象を再現できた。

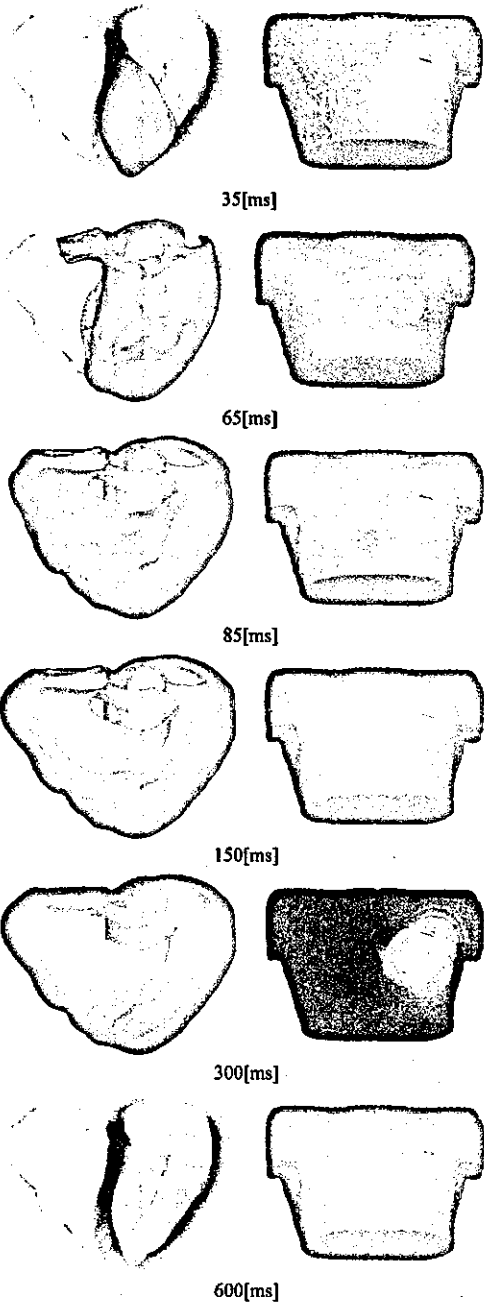


図 18 正常拍動時の心臓，トルソ表面の電位分布 (時間は刺激後の経過時間を示す。)

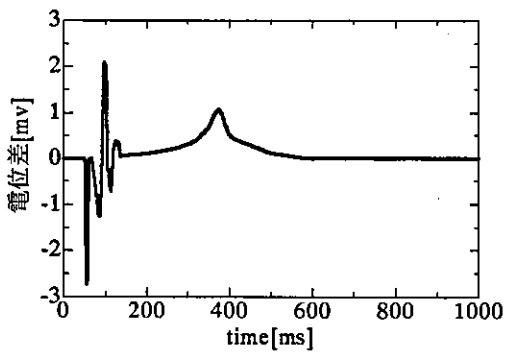


図 19 正常拍動時の第 2 誘導心電図

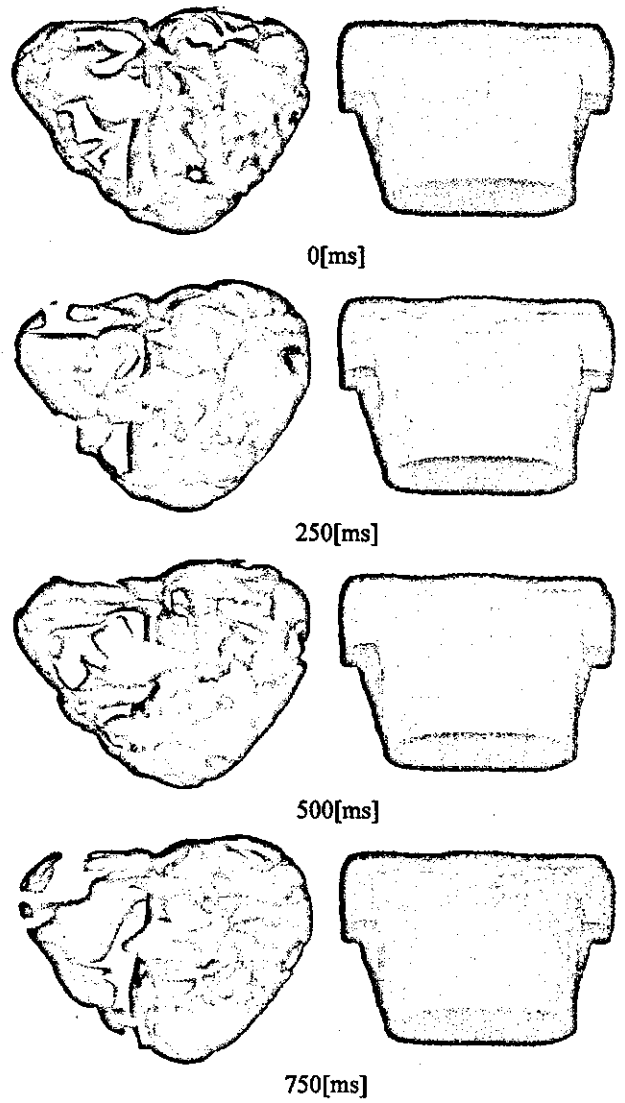


図 20 心室細動時の心臓，トルソ表面の電位分布 (時間は経過時間を示す。)

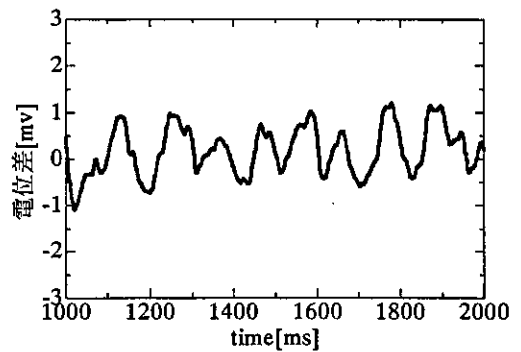


図 21 心室細動時の第 2 誘導心電図

C-2 Virtual electrode

除細動装置により細胞外領域に点刺激が与わると、刺激点近傍に脱分極領域と過分極領域が同時に出現する。この仮想電極(Virtual electrode)と呼ばれる現象は、催細動(細動を停止させる目的で印加した電気刺激が新たな細動を誘発してしまう現象)の要因の一つと考えられており、除細動を考えるうえで決して無視できない現象と考えられている。Virtual electrodeに続く興奮伝播ダイナミクスとしては、刺激開始直後から興奮伝播するmake興奮と、刺激の終了直後から興奮伝播するbreak興奮が知られている。図22には再分極相への陰極点刺激によるCathode break興奮の解析例を示す。1点に刺激を与えたにも関わらず、脱分極領域が心筋繊維方向に分離して2つ発生している事が分かる。また、それぞれの興奮波が2つの興奮波面を形成し一時的に4つの興奮波面の存在が確認できる。また、図23には、除細動の際にVirtual electrodeにより、実際に催細動が発生した場合の解析例を示す。通常は、図22のように2つ発生する興奮波の一方が、不応期により発生を妨げられたため、非対称の興奮波と成っている事が分かる。そのため興奮波の相殺が起こらず、spiral reentryへと発展した。

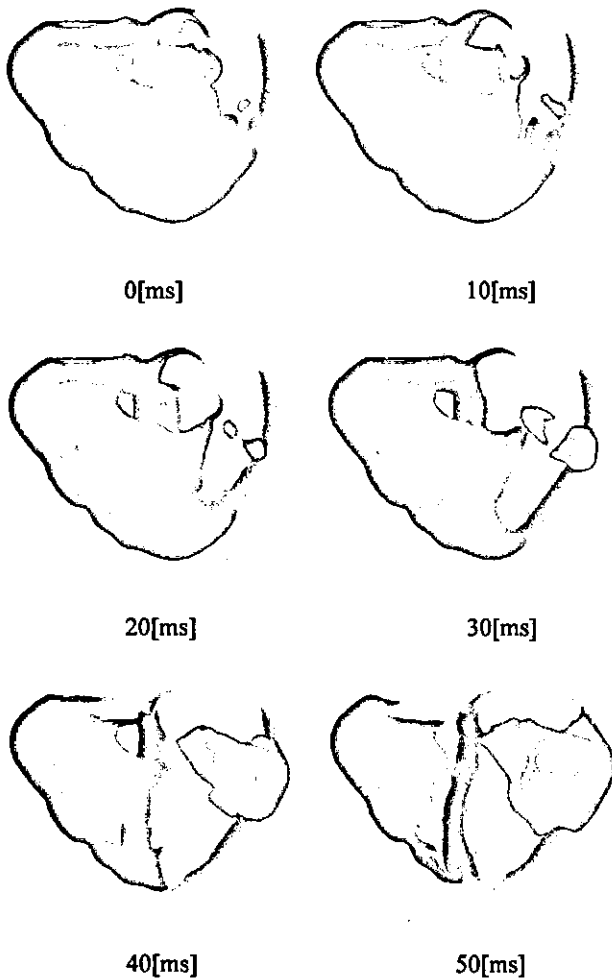


図22 Virtual electrode (Cathode break 興奮)

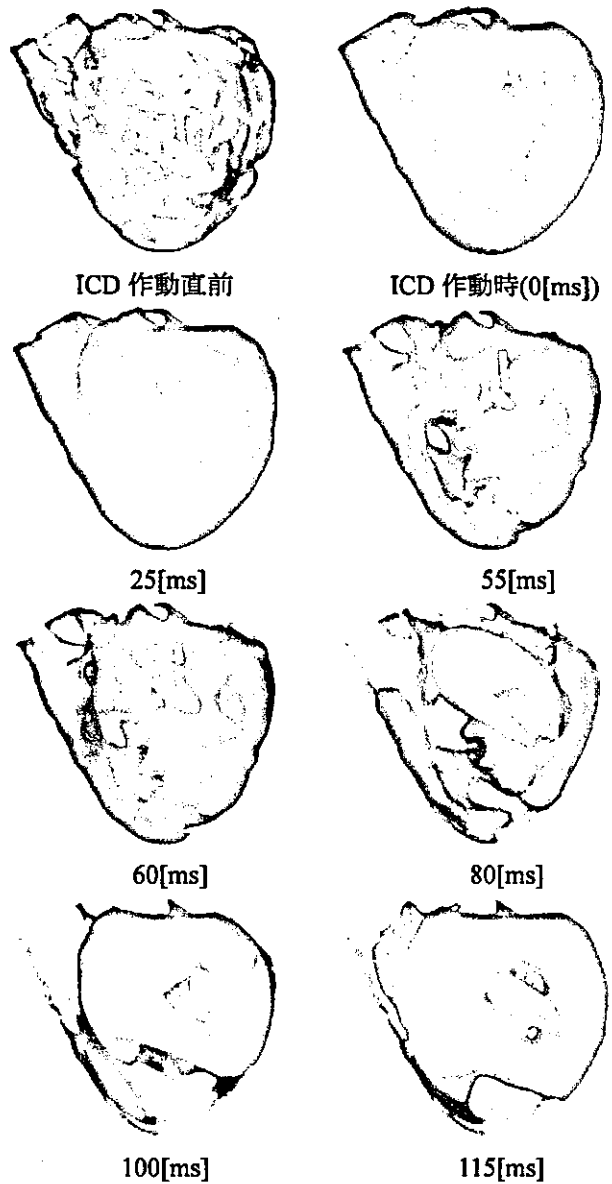


図23 Virtual electrode に起因する再細動

C-3 除細動解析

左心室内に電極を設置し、十分に発達した心室細動に対し、除細動を行った。電圧は、Mono-phasicで10[ms]の間、500[V]、1000[V]の2種類を付加した。解析結果の1例を図24、25に示す。1000[V]では、除細動に成功したが500[V]では、失敗した。これは、結果の1例であり、どのタイミングで除細動を行っても同じ結果になるとは限らないが、付加電圧が大きい方が、除細動が成功する確率が高いという傾向は確認できた。この傾向は、定量的にも実際の現象とほぼ一致する。1000[V]の電位差を付加した方では、電極周辺の広い範囲において脱分極をしたままの領域が存在する事が分かる。これは、ICDにより加えられた高電位差により細胞が損傷しElectroporationが発生した事を示しており、より低エネルギーでの除細動が望まれる。低エネルギーにより、高い確率で除細動を行

う上での設計指標の一例として、トルソ内の電位勾配に注目した例を図 26 に示す。心室外膜に高い電位勾配が付加されるほどそこから脱分極が起こる確率が高まる事が知られている。付加電圧が小さい程電位勾配が小さくなっていることが確認できる。現在の電極配置では、左心室の心外膜の一部において電位勾配が低くなる傾向にある事が分かった。電極の位置を変えることにより、均一な電位勾配を心臓に付加することができれば、より効率的な除細動が可能になると考えられる。

D. 結論

CT 画像を基にしたヒト左右両心室と心房、各組織、器官からなるトルソを接続した有限要素モデルを構成し、マルチグリッド法、選択型時間積分などを適用する事により、ICD 設計の実用に耐え得る高精度かつ高速な除細動シミュレータを開発した。正常な興奮伝播に対するシミュレーションでは心電図を再現した。またスパイラルウェーブを発生させ ICD 作動時の除細動現象を観察した。除細動成功時と失敗時のトルソ内電位勾配に関する比較を行い知見を得た。仮想電極現象を再現し分析を行った。

G. 参考文献

- [1] Luo CH., Rudy Y. *Circ. Res.*, Vol.68(1991) p.1501-26.
- [2] Wesseling P., *An Introduction to Multigrid Methods*, John Wiley & Sons, (1992)
- [3] A.L.Hudgin, A.F.Huxley. *J. Physiol.*, (1952) p.500-544
- [4] Luo C.H., et al., *Circ. Res.* Vol.74(1994), pp.1071-1096
- [5] Krassowska W: *PACE* 1995;18:1644-1660.
- [6] *IEEE Transactions on biomedical engineering* vol.42 No.2(1995) p,185-192
- [7] *IEEE Transactions on biomedical engineering* vol.42 No.6(1995) p,572-578

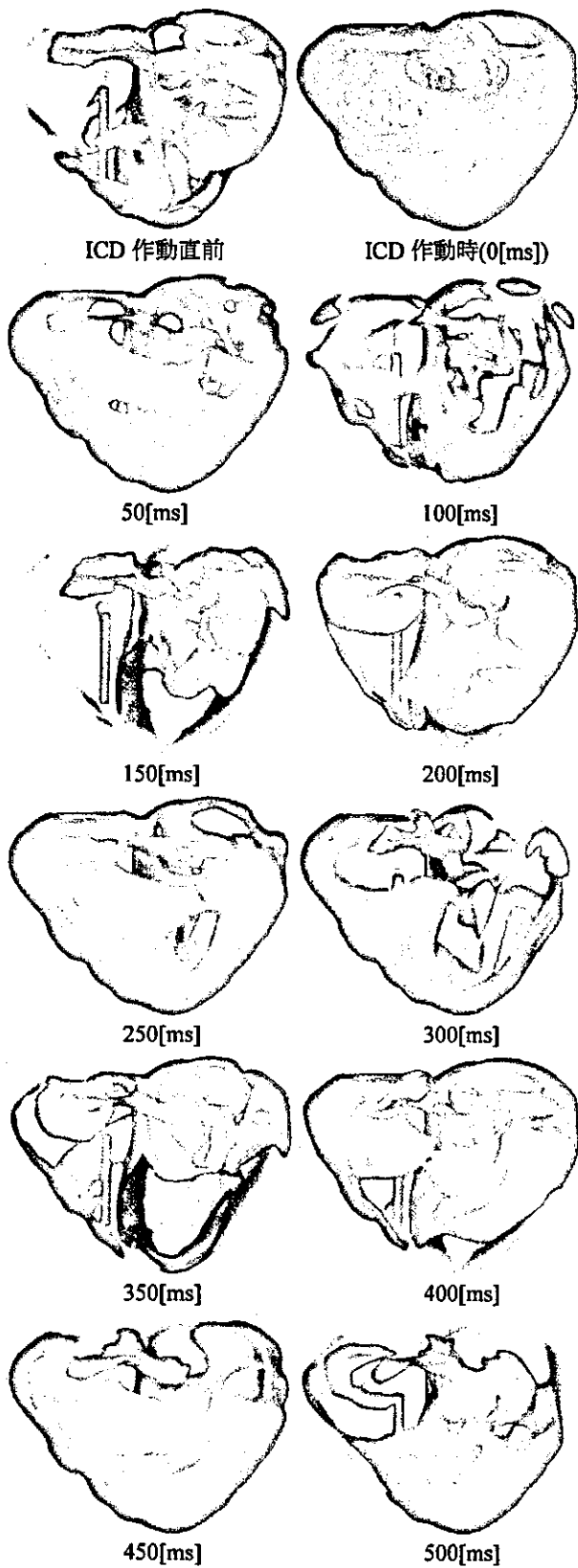
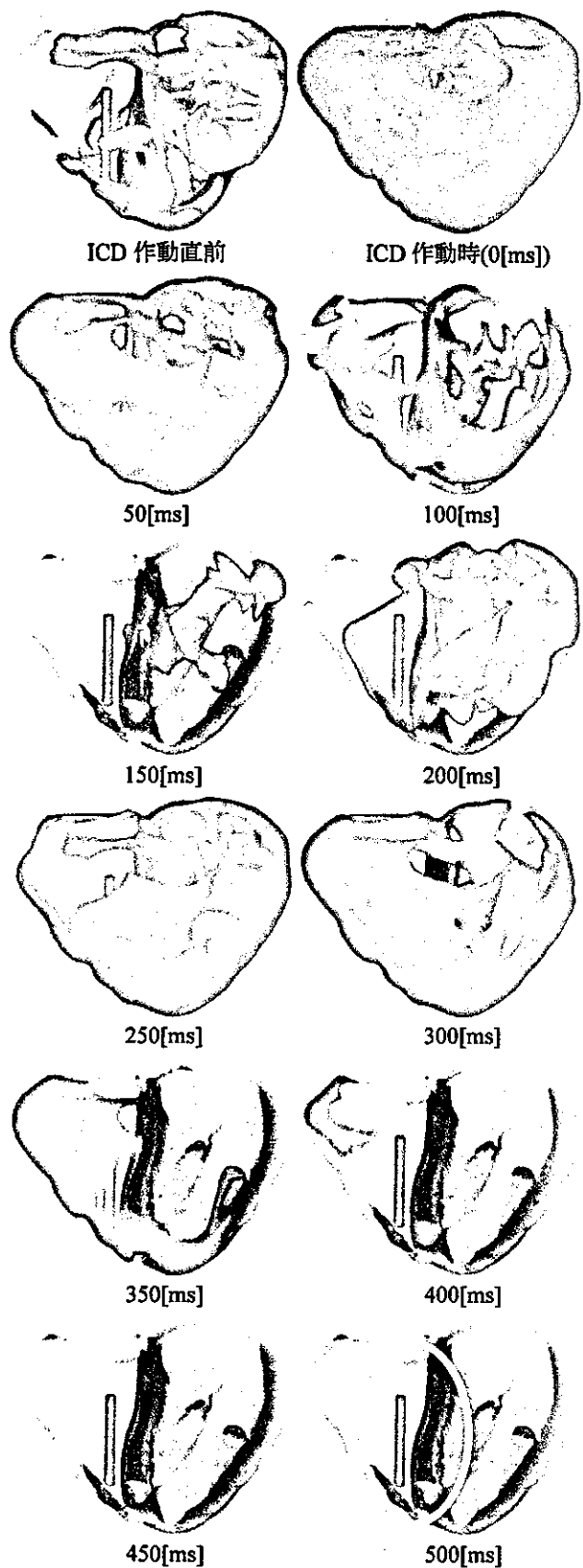
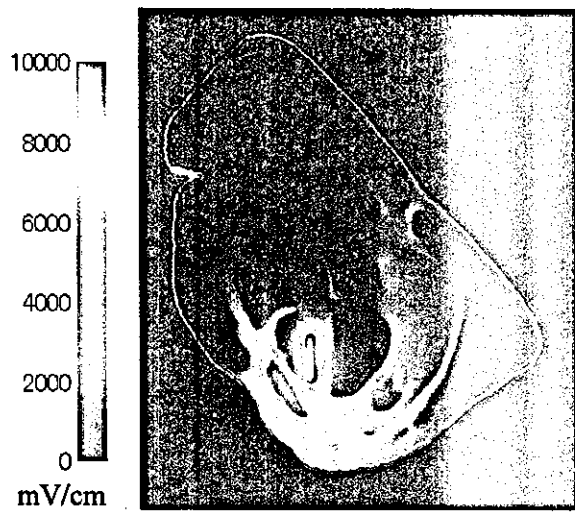


図 24 除細動解析(付加電圧:500V)

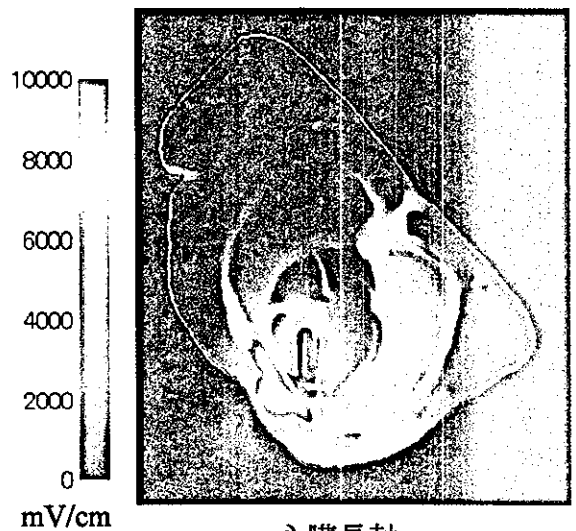


Electroporation

図 25 除細動解析(付加電圧:1000V)



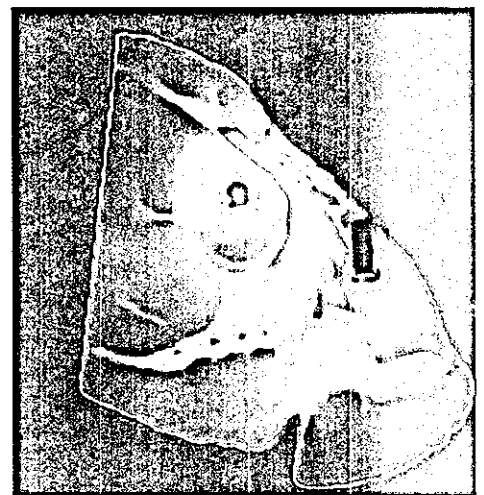
心臓長軸



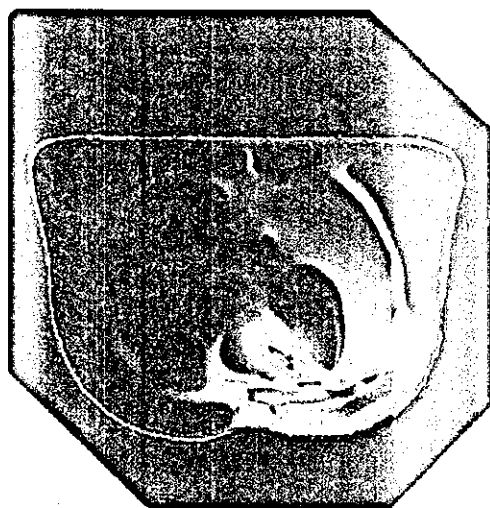
心臓長軸



心臓短軸

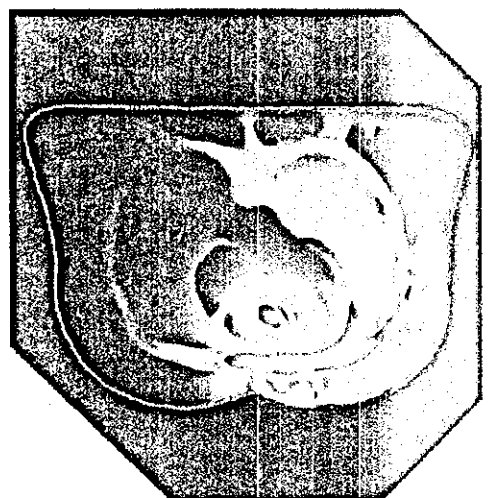


心臓短軸



体断面

(a) 除細動失敗時(付加電圧:500V)



体断面

(b) 除細動成功時(付加電圧:1000V)

図 26 除細動成功時と失敗時のトルソ内電位勾配に関する検討

植込み型突然死防止装置の開発
効果的な除細動法の開発：心室スパイラル・リエントリーの制御

分担研究者 児玉 逸雄（名古屋大学環境医学研究所 教授）

研究要旨：

低エネルギー除細動法を新たに開発することを目的として、心筋再分極遅延と心筋の局所的冷却による心室スパイラル・リエントリーの制御について、ウサギ灌流心二次元標本の活動電位光学マッピングにより検討した。遅延整流Kチャンネル抑制による活動電位再分極遅延は、心室スパイラル・リエントリーの興奮前面と終末部との相互作用の機会を増して、興奮波の分裂を促進するとともに、リエントリーの不規則なさまよい運動を増大させたが、リエントリーの持続を抑制した。したがって、心筋再分極遅延は mother rotor の成立を妨げて頻拍や細動の停止・予防効果を発揮するが、興奮波分裂による multiple wavelet タイプの細動への移行を促進すると考えられた。一方、心室筋の一部に可逆的冷却を加えると、スパイラル・リエントリーの旋回中心が冷却領域の周辺部に定在化した。この定在化したリエントリーは、冷却領域へ弱い通電を加えることにより停止させることができた。心筋局所冷却と冷却領域への直流通電の組み合わせは新たな低エネルギー除細動法となり得ることが示唆された。

A. 研究目的

心臓突然死の原因不整脈である心室細動や心室頻拍に対する現在最も有効な治療法は、電気的除細動器の植え込みである。しかし、現在臨床的に用いられている植込み型除細動器（ICD）は、心臓全体を高電界強度で被う通電方法を用いているため、コンデンサーに充電するまでに時間を要し意識消失が避けられないこと、高電圧通電に伴って心筋細胞膜の一過性破壊（electroporation）が生じて心筋収縮・拡張障害や催不整脈作用をもたらすこと、さらに通電に伴う衝撃や意識下での作動による不安などにより患者の（QOL）が低下することなど、様々な問題点があることが指摘されている。これらの問題を解決するため、低エネルギー通電による新たな除細動法の開

発が望まれている。

心室細動・頻拍の発生および維持には、渦巻き型興奮旋回（スパイラル・リエントリー）が重要な役割を果たすことが示されている。本研究では、低エネルギー除細動法の開発に向けた研究の一環として、スパイラル・リエントリーのダイナミクスを高分解能光学マッピングを用いて詳細に解析し、それを制御する方法を新たに考案することを目的とする。

今年度の研究では、薬物による心筋活動電位再分極遅延と心臓の局所的冷却が心室スパイラル・リエントリーに与える影響を明らかにし、その制御の可能性について、ウサギ灌流心二次元標本を用いて実験的に検討した。

B. 研究方法

B-1. 高速ビデオカメラを用いた心筋活動電位高分解能マッピングシステム

昨年度の研究で作成した光学マッピングシステムでは、画像データの諧調に制限があり(256階調、8bit)、詳細な活動電位波形変化の観察が困難であった。本年度は、1,024階調(10bit)の画像データを取得することができる高速デジタルビデオカメラ(FASTCAM-MAX, Photron)を用いたシステムを新たに作成した。このビデオカメラでは、256x256画素の画像を30-15,000fpsの速度で撮影することが可能であるが、通常は1,000fps(1.0ms間隔)で撮影を行った。したがって、時間分解能は1.0ms間隔、空間分解能は0.12mm/画素(30x30mmの領域を撮影した場合)である。

ウサギ摘出心臓をLangendorff灌流し、膜電位感受性色素(Di-4-ANEPPS)で染色し、高輝度発光ダイオード(中心波長500nm)の励起光を心臓に照射した。左心室前面の活動電位蛍光シグナル(波長600nm以上)画像を高速ビデオカメラを用いて撮影し、オフラインで画像処理を行って、興奮伝播・消退および活動波形変化について解析した(図1)。心筋収縮抑制には2,3-butanedione monoxime(BDM, 15mM)を用いた。

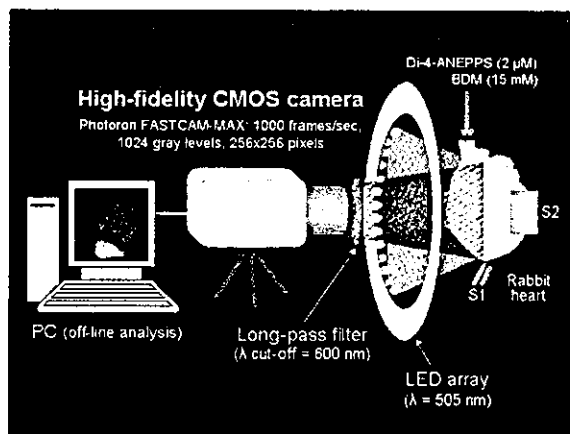


図1. 心筋活動電位光学マッピングシステム

B-2. ウサギ二次元動脈灌流心筋標本

心室のスパイラル・リエントリーが常に心表面から観察することができるように、ウサギの摘出心臓の左心室心内膜側を凍結して、心外膜下心筋(厚さ約1mm)のみを残存させた二次元標本を作成した。

心尖部から基本刺激を与え、基本刺激活動電位の受攻期に、左右両心室を挟むように設置した通電用電極から、20V単相性直流通電を加えて(cross-field刺激)、心室スパイラル・リエントリーによる心室頻拍を誘発した。

B-3. 心臓の局所的冷却

あらかじめ0°Cに冷却したステンレス製の冷却プローブ(直径10mm)を左心室前面に15秒間密着させて、心室筋の一部に局所的な冷却を加えた。この操作により、二次元灌流心標本では冷却領域の心室温度が2-5°C低下することを、赤外線サーモグラフィーで確認した(図2)。

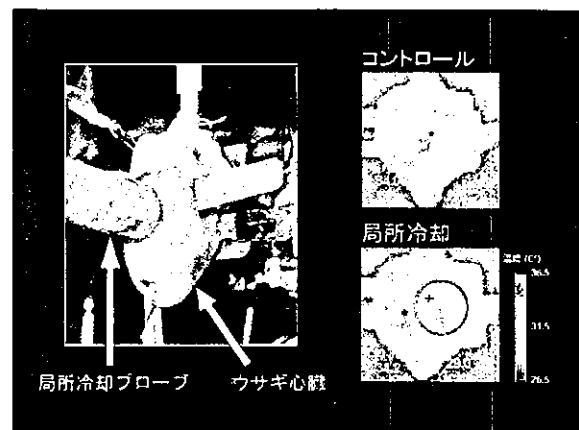


図2. ステンレス製冷却プローブによる心臓局所冷却

一部の実験では、透明アクリル板に組み込んだ冷水(15°C)灌流装置(直径10mm)を用いて心筋の局所冷却を行った(図3)。心筋局所冷却が基本刺激活動電位と心室スパイラル・リエントリーのダイナミクスに対してどのような影響を与えるのかを心筋活動電位光学マッピングを用いて観察した。

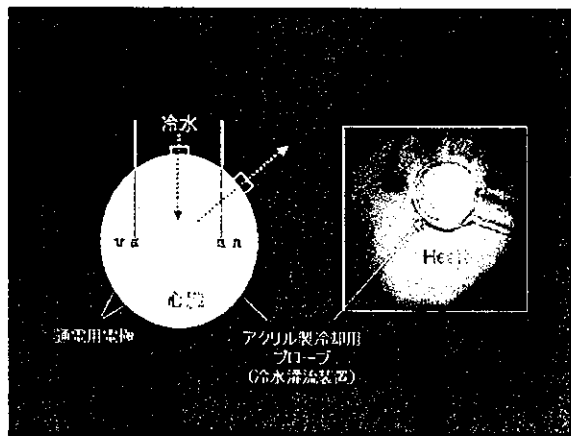


図 3. 冷水灌流装置による心臓局所冷却
(倫理面への配慮)

動物実験は、「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)に基づき、当該施設の動物委員会で承認された方法で行った。適切な麻酔剤を用い動物の苦痛の軽減に努めた

C. 研究結果

C-1. 心筋再分極遅延薬(nifekalant)による心室スパイラル・リエントリーの制御

C-1.1. Nifekalant が定常刺激活動電位波形と興奮伝導速度に及ぼす作用

左心室前面の 1 点から刺激(刺激間隔 220, 400 および 800 ms)を加え、nifekalant $0.1 \mu\text{M}$ が定常刺激による心室筋活動電位波形と興奮伝導速度に及ぼす影響について観察した。心室筋の活動電位波形は左室前面の 16 点から同時に記録した(図 4)。Nifekalant を添加すると、活動電位持続時間がほぼ均一に延長し、その延長の程度は刺激頻度が増すほど減少する逆頻度依存性を示した(図 5 左)。左心室 16 点における活動電位持続時間の最大較差値(APD dispersion、最大値と最小値との差)は nifekalant 添加前後で有意な変化を認めなかった(図 5 右)。

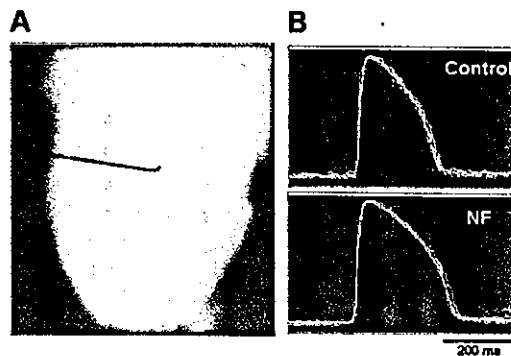


図 4. Nifekalant 添加前後の活動電位波形

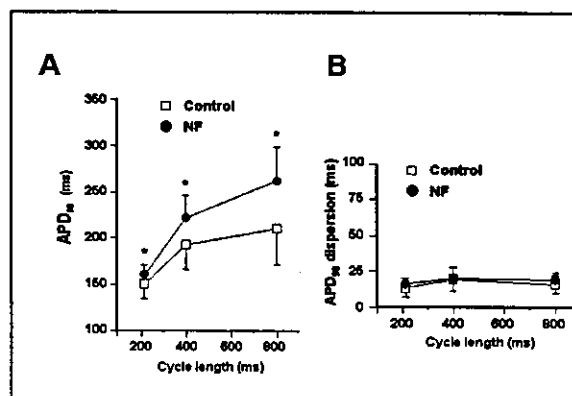


図 5. Nifekalant が定常刺激活動電位持続時間に及ぼす作用

刺激部位から心筋線維方向に沿う L(longitudinal) 方向と、それに直交する T(transverse) 方向における伝導速度を計測した。Nifekalant は各刺激頻度における L 方向と T 方向の興奮伝導速度に対して有意の変化を与えなかった。

これらの結果より、nifekalant は心室筋興奮伝導速度には影響を与えず、活動電位再分極を遅延させることが確かめられた。

C-1.2. Nifekalant が心室頻拍の持続に及ぼす作用

薬物添加前のコントロール状態で、基本刺激活動電位の受攻期に cross-field 刺激を加えると、スパイラル・リエントリーによる心室

頻拍が誘発された。心室頻拍の開始から数秒間は、心電図 (ECG) や活動電位シグナル波形が一拍毎に変化する多形性(polymorphic)を呈したが、その後は単形性(monomorphic)に移行して、持続した。薬物添加前の心室頻拍は比較的長時間にわたり安定して持続することが多く、115 例中の 20 例(17%)で 30 秒以上持続した (表 1)。

一方 nifekalant 0.1 μM 添加後の心室頻拍では、ECG と活動電位シグナル波形は多形性を示し、安定した単型性に移行することはなく、数秒間で自然停止することが多かった。Nifekalant 添加後に誘発された心室頻拍では 30 秒以上持続したものの割合は 5% (66 例中 3 例)であった (表 1)。以上より、nifekalant はスパイラル・リエントリーによる心室頻拍の持続時間を短縮することが判明した。

Effects of nifekalant on VT duration		
	VT (>3 beats)	Sustained VT (>30 s)
Control	115	20 (17.4%)
Nifekalant 0.1 μM	66	3 (4.5%)

VT: ventricular tachycardia

表 1. Nifekalant 添加前後の心室頻拍持続時間

C-1.3. Nifekalant が心室スパイラル・リエントリーに及ぼす作用

図 6 に薬剤添加前の心室頻拍中の心表面興奮伝播過程を示す。この例では、機能的ブロックライン (黄色のライン) の周囲を時計方向に旋回するスパイラル・リエントリーが認められる。コントロールにおけるスパイラル・リエントリーでは、そのブロックラインの位置と長さ、旋回経路や興奮周期は比較的

安定していた。ブロックライン両端で興奮波が向きを変える pivot point 付近では、局所的な興奮伝導遅延が認められ、その活動電位波形は比較的緩やかな立ち上がりを示した(b, d)が、興奮波が pivot point をターンした後の部分(a, c)では、活動電位は立ち上がり速度が再び増加した。ブロックライン上(e)では、互いに反対方向へ伝播する興奮波からの電気緊張効果のため、活動電位の phase shift を伴う振幅の小さな二峰性電位 (double potential) が観察された。

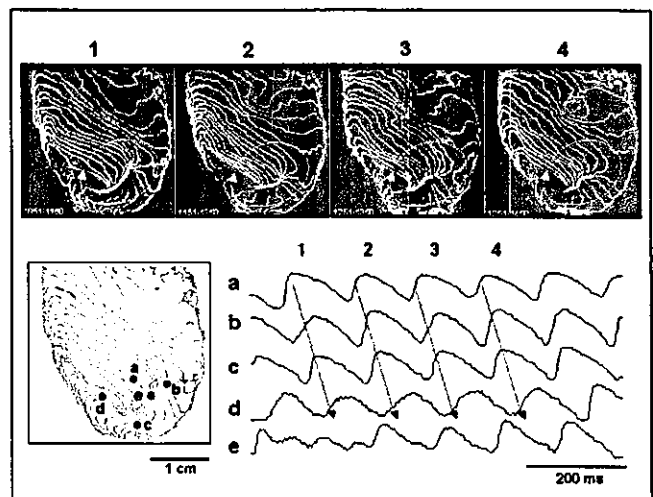


図 6. 薬物添加前の心室スパイラル・リエントリー

Nifekalant 添加後に誘発されたスパイラル・リエントリー (図 7) では、コントロールと比べて機能的ブロックラインの長さが著しく延長し、ブロックラインの形状や旋回経路が一拍ごとに大幅に変化した (無秩序なさまよい運動 chaotic meandering)。このような旋回経路の変化に伴って、リエントリーの旋回周期にも、一拍ごとに変化していた。活動電位波形では、旋回の pivot point と活動電位の立ち上がり速度に関する関係はコントロールと同様に保たれていたが、不規則な旋回経路の変化を反映して、局所的な伝導遅延や伝導途絶が多く認められた。

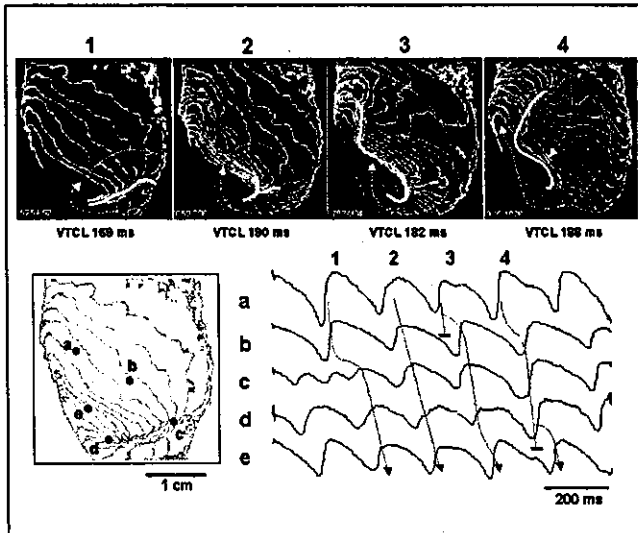


図 7. Nifekalant 添加後の心室スパイラル・リエントリー

C-1.4. Nifekalant 作用下のスパイラル・リエントリーにおける興奮前面と再分極終末部との相互作用

薬物添加によるリエントリー・ダイナミクスの変化を詳細に解析するため、front-tail map (興奮波の脱分極前面(wave front)と再分極終末部(wave tail)を併せて表示) と、膜電位 phase map (活動電位シグナルを位相に置き換えて表示) を作成した。Phase map では、位相特異点 (phase singularity: 全ての phase がその周りに集まっている点) がスパイラル・リエントリーの旋回中心に一致して認められる。

コントロールにおけるスパイラル・リエントリーでは、脱分極前面がそれ自身の再分極終末部を追いかけるようにして旋回が持続し、脱分極前面と再分極終末部との間には excitable gap に相当する狭い間隙が常に存在していた。

Nifekalant 添加後のスパイラル・リエントリーでは、旋回経路や旋回周期が不規則に変化するため、旋回の途中で脱分極前面が再分極終末部と相互作用する現象 (front-tail interaction) がしばしば認められた。

興奮前面と再分極終末部との相互作用がスパイラル・リエントリーの旋回中心から比較

的離れた領域で起こった場合には、興奮波の分裂が生じて、新たなスパイラル・リエントリーが形成された (図 8A)。Phase map では興奮波の分裂に伴って一对の位相特異点が出現し、その点を中心として新たな旋回が開始した。

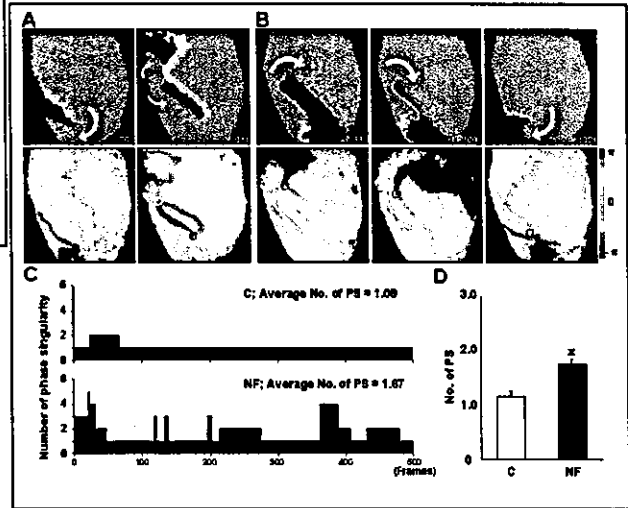


図 8. スパイラル・リエントリー興奮波の興奮前面と再分極終末部との相互作用 (Nifekalant 作用下)

一方、スパイラル・リエントリーの旋回中心に近い領域における興奮前面と再分極終末部との相互作用では、新たに位相特異点が形成されることなく、スパイラル・リエントリーの旋回中心が離れた部位に突然移動したように見える現象が観察された (図 8B)。このような旋回中心のジャンプが生じると、リエントリーの旋回経路や周期が突然大幅に変化するため、スパイラル・リエントリーのダイナミクスは一層不安定となる。

図 8C は心室頻拍中に観察領域内に認められる位相特異点の数の変化を、nifekalant 添加前後で比較した一例を示す。コントロールでは観察領域内には 1 個の位相特異点のみを認めることがほとんどであったが、nifekalant 添加後には、位相特異点の増加がしばしばみられ、複数の位相特異点が同時に存在することが多かった。7 例の心臓における心室頻拍では、

観察領域内に認められる位相特異点の数は、コントロールの 1.1 から nifekalant 添加後 1.7 まで増加した (図 8D)。

以上のように、nifekalant はスパイラル・リエントリー興奮波の興奮前面と再分極終末部との相互作用を増し、興奮波の分裂と旋回の不安定化をもたらすことが明らかになった。

C-1.5. Nifekalant 作用下のスパイラル・リエントリーの停止機序

前述したように、本研究では nifekalant は心室頻拍の持続時間を短縮したが、この現象が、薬物によるスパイラル・リエントリーの修飾とどのように関わっているかを明らかにするため、リエントリーの停止直前のリエントリー・ダイナミクスを詳細に解析した。

薬物添加前のコントロールでは、スパイラル・リエントリーの停止は旋回方向の異なる二つの旋回中心 (位相特異点) が互いに衝突して旋回中心が消滅するパターンが多くみられた (6/7 例) (図 9A)。活動電位波形では、二つの旋回経路の共通路で伝導途絶が起こりスパイラルが停止した。

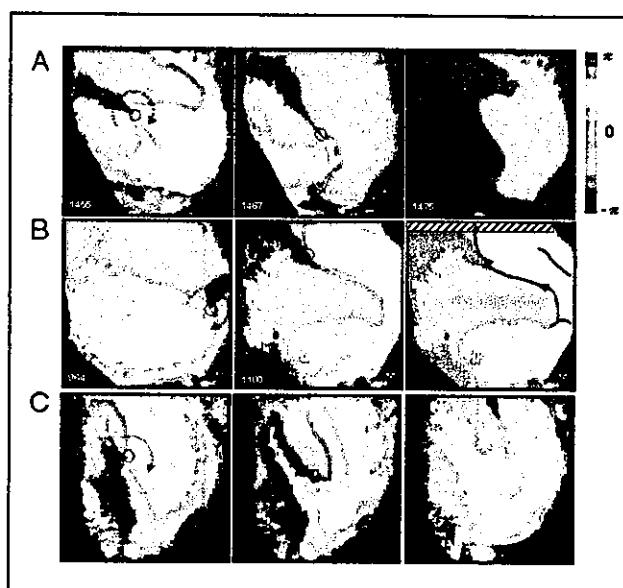


図 9. コントロール (A) と nifekalant 存在下 (B, C) におけるスパイラル・リエントリーの停止パターン

Nifekalant 存在下のスパイラル・リエントリーでは、不規則なさまよい運動や旋回中心の突然の移動がしばしば起こり、旋回中心が房室弁輪部 (図 9B の斜線の領域) の非興奮領域と衝突することによりスパイラル・リエントリーが停止するパターンが 15 例中 9 例で認められた (図 9B)。一方、残り 6 例では、スパイラル・リエントリーの旋回中心の周囲が、それ自身の不応期領域で囲まれて興奮間隙が消失することにより、リエントリーが停止するパターンがみられた (図 9C)。この現象は、旋回周期の不規則な変動やそれに伴う活動電位持続時間の変動によって、再分極終末部が局所的に進行しない領域ができることが関与している可能性が考えられるが、その詳細については、更に検討することが必要である。

C-2. 心筋局所冷却による心室スパイラル・リエントリーの制御

C-2.1. 心筋局所冷却が定常刺激活動電位波形と興奮伝導速度に及ぼす作用

0°C にあらかじめ冷却した直径 10 mm のステンレス製冷却プローブをウサギ心室筋二次元灌流心の左心室表面に 15 秒間接触させ、心筋の温度を 2-5°C 低下させた後、プローブを速やかに除去して、左心室の活動電位蛍光シグナルを撮影すると、冷却を加えた領域の活動電位持続時間が平均 30-40% 延長した (図 10)。冷却していない領域における活動電位持続時間の変化はごくわずかであった。局所冷却に伴う活動電位波形の変化は、冷却終了から約 5 分経過すると、冷却前の状態にまで回復し、冷却の効果が可逆的であることが確認された。興奮伝導速度は局所的冷却を加えると、ごくごく軽度低下した。冷水灌流による局所冷却装置を用いた場合にもほぼ同様の結果が得られた。