

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

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  $\Omega_L$  と胸郭を覆う粗いグローバルメッシュ  $\Omega_G$  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。

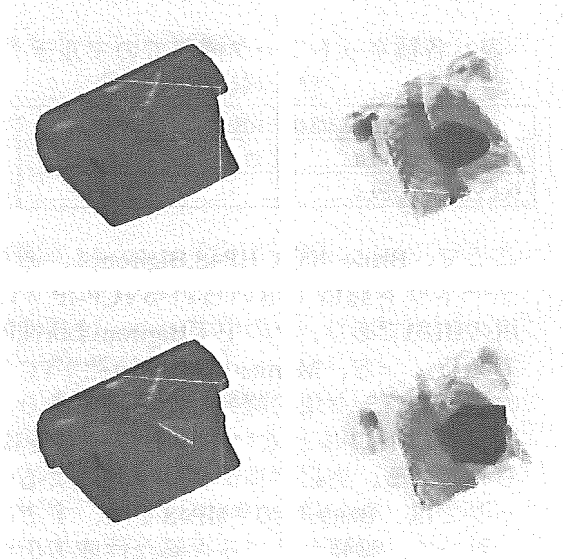


図7 ローカルメッシュ領域とグローバルメッシュ領域

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。

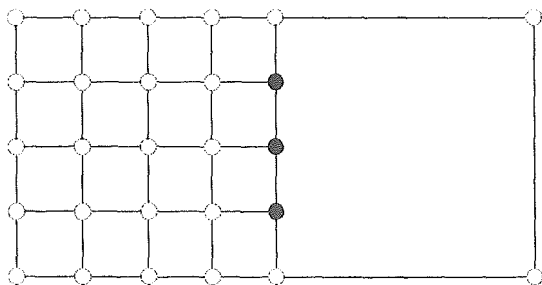


図8 ぶら下がり節点 (黒丸)

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)を変分原理に基づき

有限要素離散化した。

離散化後の数値解法においては、グローバル、ローカル各メッシュ上においてマルチグリッド解法を用い、さらに式(16)より導かれる関係式に基づきFull Approximation Scheme(FAS)を適用して異なるメッシュ間の方程式を連成させ、効率的に解く方法を開発した。

### 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、メモリ容量の面からも不可能であるし、例え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の二段解法の二段目)。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による分割の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。

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9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。

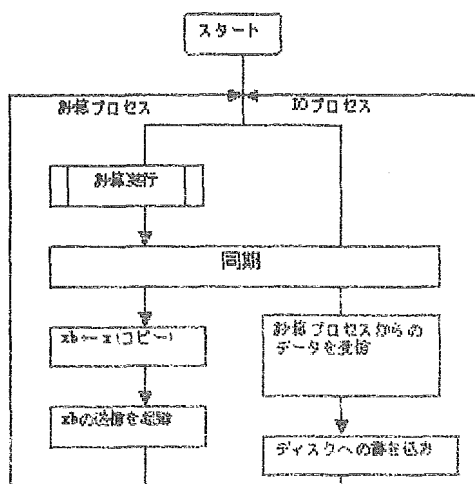


図9 計算とファイル出力の同時実行

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。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。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、いくら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。

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に集中して送りつけ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、Myrinetを採用することにした。

### 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10参照)。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11に示すように

a)内層から外層へ  $90^\circ \sim -60^\circ$  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.

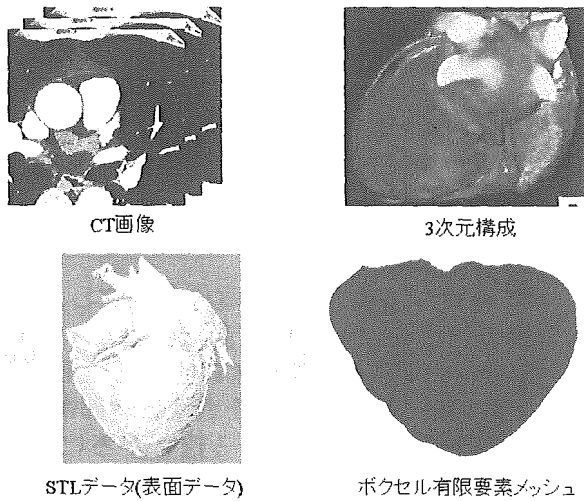
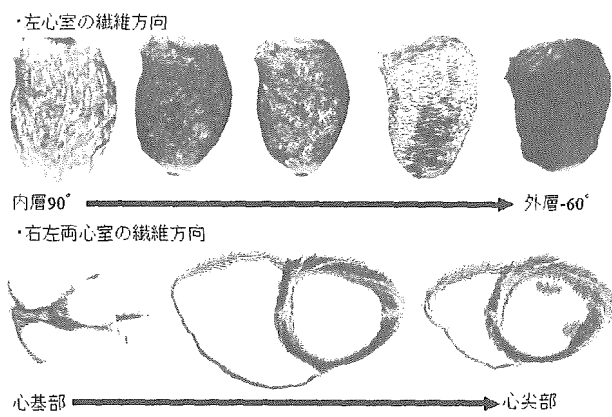
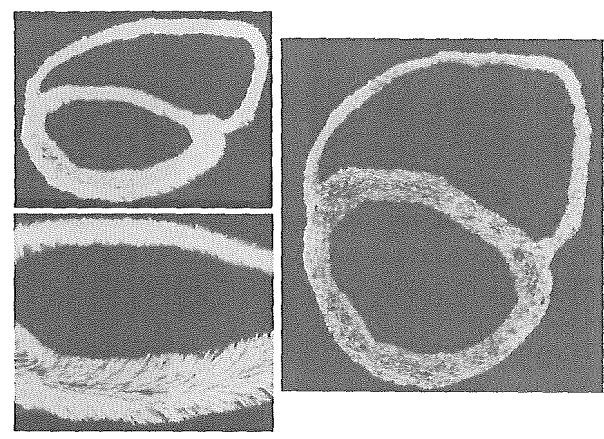


図 10 心臓の有限要素モデル化



(a) 内層から外層へ  $90^\circ \sim -60^\circ$  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 11 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]	1.2D0, 6.D0, 1.2D0
Cm	$1.0[\mu F/cm^2]$
$\beta$	$1400[1/cm]$
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 12 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<sup>[5][6]</sup>を参考に設定した(表 4 参照). 計算規模は図 13 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.

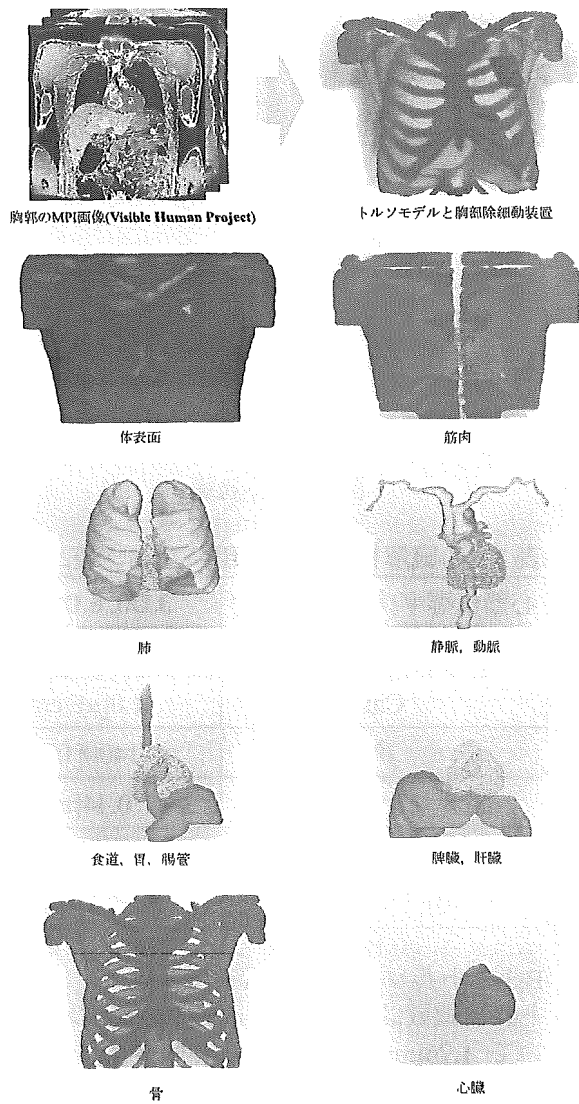


図 12 トルソの有限要素モデル化

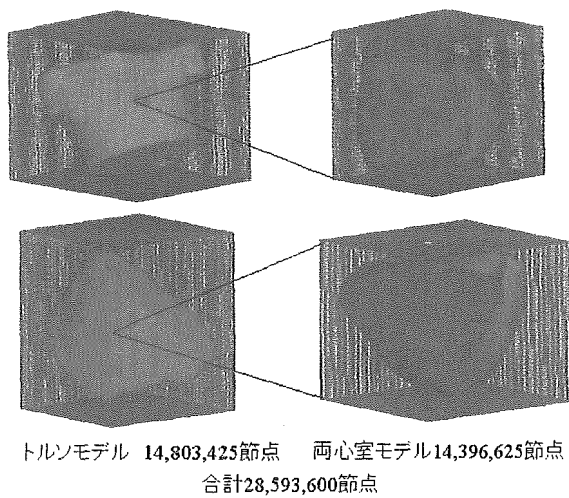


図 13 複合メッシュと計算規模

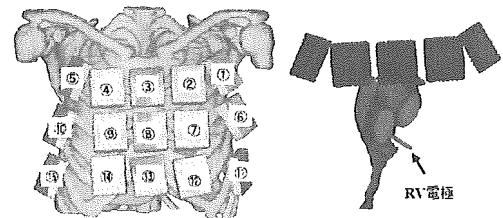
表 4 トルソ各部位の伝導率(S/m)

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

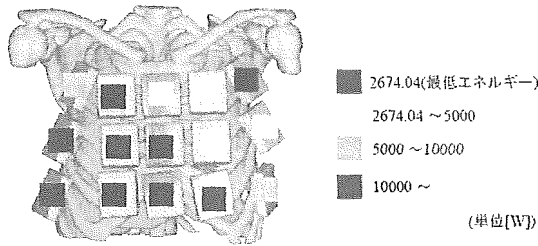
#### C-1 従来型 ICD の電極配置をベースとした静電場解析による最適化

図 14 に示すように RV 電極を固定し、前面胸部電極の位置を 15 通りに変化させた。図中の表は 5V/cm の電位勾配を 95%以上の心表面で実現するための最小電圧と仕事を表す。胸部電極位置は左脇の下が最適でそこから遠ざかるにつれ除細動閾値は増加する傾向にあることが分かった (図 15)。



	除細動閾値	
	負荷電圧[V]	エネルギー[W]
Case1: RV⇔1	0.407296E+03	0.267404E+04
Case2: RV⇔2	0.442668E+03	0.322509E+04
Case3: RV⇔3	0.337762E+03	0.450814E+04
Case4: RV⇔4	0.780105E+03	0.100701E+05
Case5: RV⇔5	0.735362E+03	0.900413E+04
Case6: RV⇔6	0.465963E+03	0.331328E+04
Case7: RV⇔7	0.529521E+03	0.492359E+04
Case8: RV⇔8	0.991866E+03	0.152699E+05
Case9: RV⇔9	0.107120E+04	0.183198E+05
Case10: RV⇔10	0.850797E+03	0.120659E+05
Case11: RV⇔11	0.868278E+03	0.883984E+04
Case12: RV⇔12	0.100991E+04	0.125984E+05
Case13: RV⇔13	0.164171E+04	0.377542E+05
Case14: RV⇔14	0.153892E+04	0.337332E+05
Case15: RV⇔15	0.124502E+04	0.201309E+05

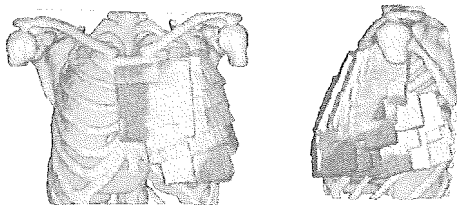
図 14 15通りの前面胸部電極位置と除細動閾値の計算結果



左脇付近で最小の除細動閾値が観測され、そこから離れるにつれほぼ単調に除細動閾値は増加する。

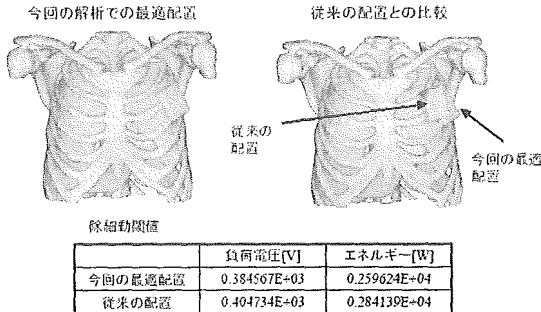
図 15 除細動閾値の分布

そこで左脇の下の最適位置を図 16(a)のように更に精密に調べた。その結果図 16(b)のように従来知られている配置とほぼ類似の結果が得られた。



大局的に配置した解析において良好な結果を示した領域に網羅的に電極を配置

(a)電極位置



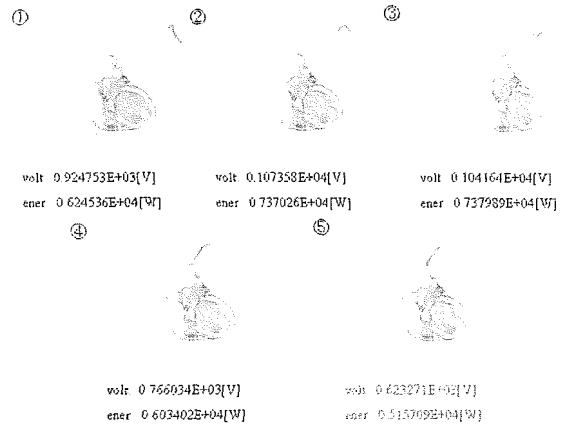
最適配置は、従来のものに近い配置となった。一定の改善は見られたが、心臓電極の位置変化を考えると誤差範囲か？

(b)本解析で得られた最適位置と従来の電極位置の関係

図 16 体表面電極位置の詳細な最適化

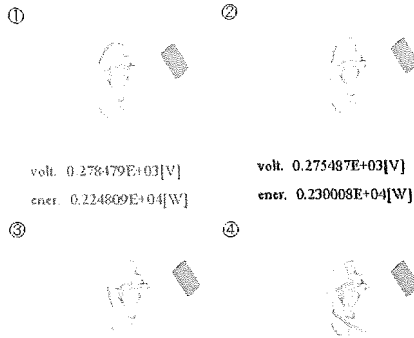
次にRV(+) $\Leftrightarrow$ SVC(-)通電におけるSVC電極位置の最適化を行った。SVC電極が、心臓に近づくにつれて除細動閾値が低下し、静脈の合流地点辺りで最適となる事が確認できた。しかし、RV(+) $\Leftrightarrow$ Can(-)通電などと比べて、除細動閾値自体は、かなり大きな値となった。そこで、RV、SVC電極の最適位置に設置し、RV(+) $\Leftrightarrow$ SVC(-)+Can(-)通電とRV(+) $\Leftrightarrow$ Can(-)通電の除細動閾値を比較した所、RV(+) $\Leftrightarrow$ SVC(-)+Can(-)の方が良好な値を示した。この事から、SVC電極は補助的に用いる事により、

除細動閾値を低下させる役割があることが明らかとなった。



(a) RV(+) $\Leftrightarrow$ SVC(-)通電

RV(+) $\Leftrightarrow$ SVC(-)+CAN(-)

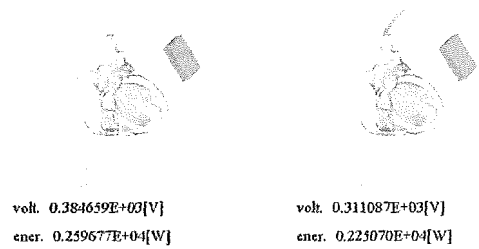


従来の配置(右と左の静脈の合流点付近)が最適であることが確認できた。

(b)RV(+) $\Leftrightarrow$ SVC(-)+Can(-)通電

RV(+) $\Leftrightarrow$ CAN(-)

RV(+) $\Leftrightarrow$ SVC(-)+CAN(-)



(c)RV(+) $\Leftrightarrow$ Can(-)との比較

図 17 SVC電極位置の最適化

次に背面電極の効果調べた。RV電極を固定し、先ず背面電極位置を図 18(右図)に示すように17通りに変化させた。

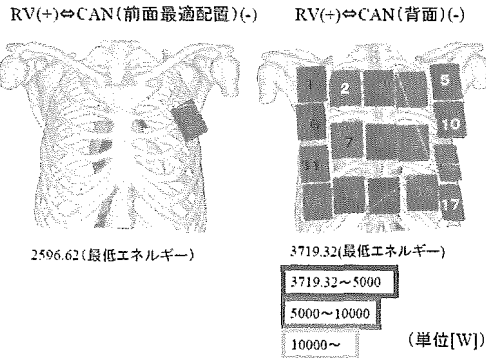


図 18 背面電極の位置に関する検討

更に、RV 電極と最適位置にある前面胸部電極を固定し、背面電極の位置を 17 通りに変化させた (図 18 左図と右図)。その結果、除細動エネルギーは上記の場合に較べ更に減少し、またどの位置においても良好な結果を示した (図 19)。比較的性能が悪かった組み合わせと、最も良好な電極の組み合わせを図 20 に示す。

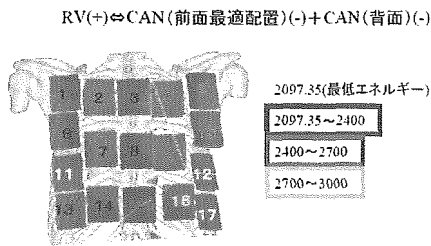


図 19 前面最適配置を固定し、背面電極位置を変化させた場合

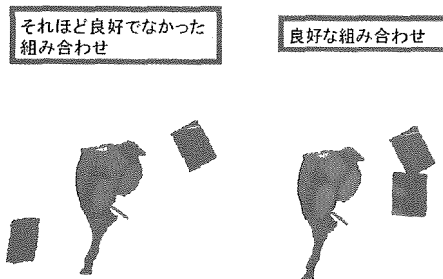


図 20 良好な電極位置とそうでない場合

そこで図 21 のように、背面電極位置を更に精密に最適化することを試みた。ただし前面胸部電極は単体での最適位置に固定している。その結果、同図のような最適配置を得、除細動閾値も多少低下した。電極の位置と除細動エネルギーの関係を模式的に表示すると図 22 のようになる。

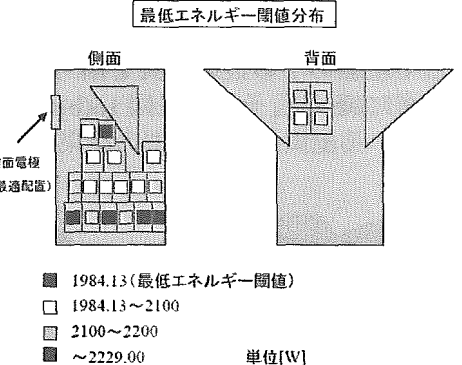
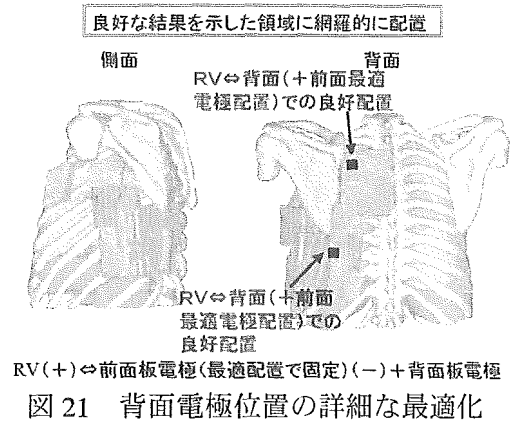


図 22 電極の位置と除細動エネルギーの関係

次に、nonlead 電極について検討した。図 23 に示すような 3 箇所 (直上、左脇、左胸下) の位置の各々に電極を 0 度、45 度、90 度、135 度だけ傾けて配置したが、計算結果に明確な傾向を見出すことはできなかった。

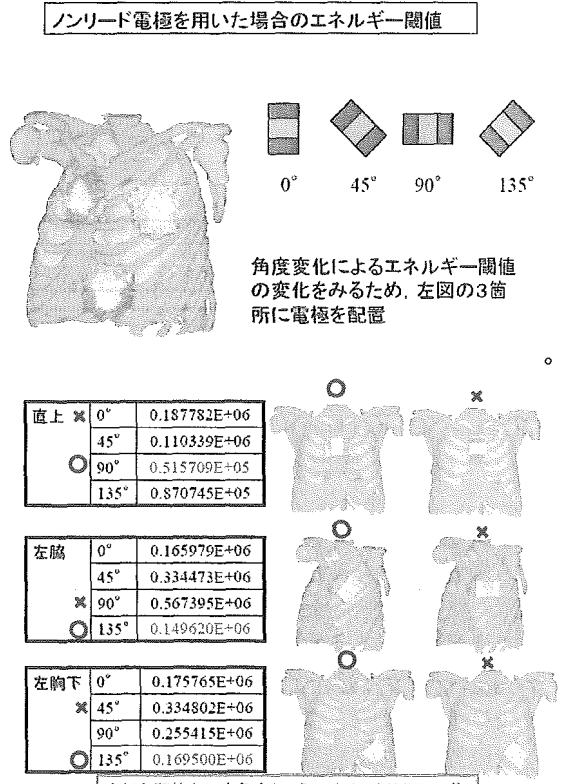
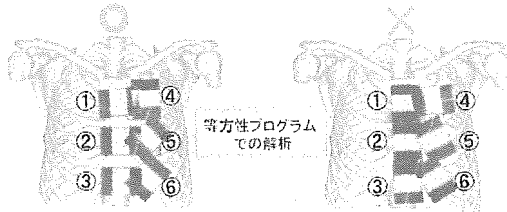


図 23 nonlead 電極の位置と方向に対する除細動閾値の解析結果

またこれまででは心臓の伝導率の異方性を考慮せず、等方として解析してきたので、以下では等方性を仮定した場合と異方性を仮定した場合の夫々について nonlead 電極の最適化を行い比較してみた。  
 先ず等方性の解析については以下の図 24 のようになった。



①	0°	0.187782E+06	③	0°	0.431329E+06
	45°	0.110339E+06		45°	0.330441E+06
	90°	0.515709E+05		90°	0.111474E+06
	135°	0.826754E+05		135°	0.223206E+06
②	0°	0.279112E+06	④	0°	0.142080E+06
	45°	0.551864E+05		45°	0.157551E+06
	90°	0.268468E+05		90°	0.242797E+06
	135°	0.420183E+05		135°	0.230436E+06

赤:最適角度 青:良好でない角度 最適配置,最適角度

⑤	0°	0.132364E+06
	45°	0.150649E+06
	90°	0.122082E+06
	135°	0.111086E+06
⑥	0°	0.198340E+06
	45°	0.298589E+06
	90°	0.248896E+06
	135°	0.127759E+06

単位[W]

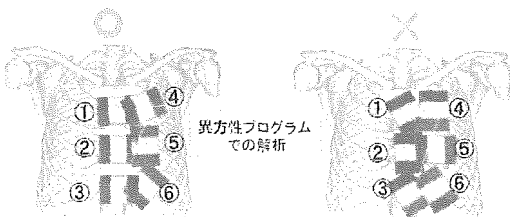
[参考] 心臓と電極の位置関係(最適角度の配置)

等方性プログラムでの解析



図 24 等方性を仮定した場合の最適化

次に異方性を仮定した結果を図 25 に示す。



①	0°	0.708728E+05	③	0°	0.385271E+05
	45°	0.121588E+06		45°	0.397939E+05
	90°	0.151865E+05		90°	0.245066E+05
	135°	0.186943E+05		135°	0.289282E+05
②	0°	0.523826E+05	④	0°	0.328243E+06
	45°	0.428718E+05		45°	0.457645E+06
	90°	0.144181E+05		90°	0.164741E+06
	135°	0.183241E+05		135°	0.150839E+06

赤:最適角度 青:良好でない角度 最適配置,最適角度

⑤	0°	0.547019E+05
	45°	0.651390E+05
	90°	0.685939E+05
	135°	0.565634E+05
⑥	0°	0.494952E+05
	45°	0.692262E+05
	90°	0.349137E+05
	135°	0.336387E+05

単位[W]

[参考] 心臓と電極の位置関係(最適角度の配置)

異方性プログラムでの解析



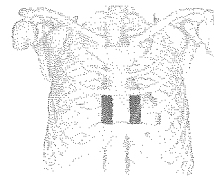
図 25 異方性を仮定した場合の最適化

等方性と異方性の最適解を比較すると以下のように大きな差異が見られ、異方性モデル化の重要性が分かる。

心臓近傍の最適配置,最適角度

等方性

異方性



エネルギー閾値:26846.8[W] エネルギー閾値:14418.1[W]

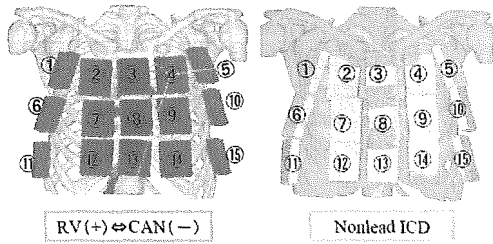
繊維方向の影響が顕著に現れる

図 26 等方性と異方性の仮定による最適解の差異

そこで等方性、異方性の比較を更に行った結果は以下の図 27 ようになった。全般的に異方性を組み込むと除細動閾値は低下し、特に nonlead 電極は大きな差異をもたらした。しかし最適電極位置については等方性を仮定した場合と変化はなかった。



心筋繊維方向の組み込み  
(等方性及び異方性)による影響



まとめ

- ・ 異方性を組み込むことにより、全体的に閾値が下がる。  
(より良好な結果を示せると言える)
- ・ 繊維方向の差は顕著に表れる(特にNonlead ICDにおいては繊維方向の影響大)。
- ・ 閾値に差は出るものの、閾値が最大・最小となる配置の変化は見られない。

図 27 心筋線維に関する等方性と異方性の仮定の影響 (まとめ)

RV(+)⇔CAN(-)

- 最低エネルギー配置
- 最大エネルギー配置



	等方性	異方性		等方性	異方性
①	0.899223E+04	0.913445E+04	⑧	0.156363E+05	0.150878E+05
②	0.101294E+05	0.105877E+05	⑨	0.488523E+04	0.463684E+04
③	0.820637E+04	0.883770E+04	⑩	0.322423E+04	0.305305E+04
④	0.320181E+04	0.319097E+04	⑪	0.198843E+05	0.192245E+05
⑤	0.268700E+04	0.282329E+04	⑫	0.334561E+05	0.320281E+05
⑥	0.120002E+05	0.119066E+05	⑬	0.372883E+05	0.322387E+05
⑦	0.180234E+05	0.184574E+05	⑭	0.122399E+05	0.111984E+05
			⑮	0.862337E+04	0.736096E+04

単位[W]

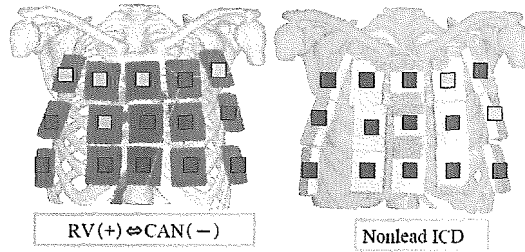
C-2 新しい電極形態に関する静電場解析に基づく検討

心臓を包囲する電極を配置し、形状の最適化を行った。この解析では、設置の現実性を考慮にいれず、任意の電極形状で除細動閾値を最小化することにより、これまでにない新しい電極形態を見つけるための示唆を得ることを目的とする。

図 28(a)に示すような心臓包囲電極と RV 電極間通電について検討する。図 28(b)に示すように、包囲電極を下から削っていくと、⑦程度の大きさが最適値となった。①のように心全体を覆う電極との電位勾配の比較を図 28(c)に示す。⑦の電極の方が良好な電位勾配である事が分かる。この事からも心臓を包囲する電極が必ずしも最適とは限らない事が分かる。図 28(d)のように心臓左右電極⇔RV 電極間の通電も試みたが良好な除細動閾値は得られなかった。次に左室自由壁側電極⇔RV 電極との間で通電を行い、電極を中隔側心、尖部より削っていき最適化な形状を求めた。結果、図 28(g)が最適形状である事が分かった。電位勾配分布を見ると無駄のない均等な分布になっていることが確認できる。

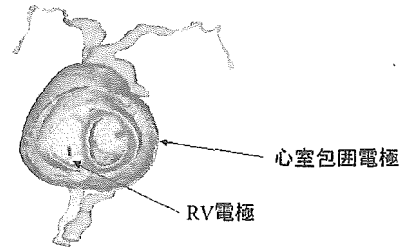
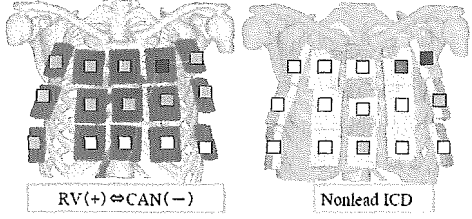
電極配置による心筋繊維方向の影響の差 I

- エネルギー閾値が、等方性 > 異方性
- エネルギー閾値が、等方性 < 異方性



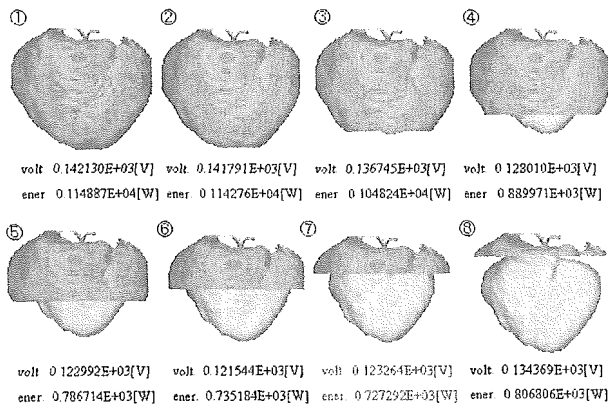
電極配置による心筋繊維方向の影響の差 II  
(等方性と異方性による閾値の差)

- 10.8(差はほとんどなし)
- 10.8~100
- 100~1000
- 1000~10000
- 10000~100000
- 100000~1000000
- 1050000(大きな差あり)

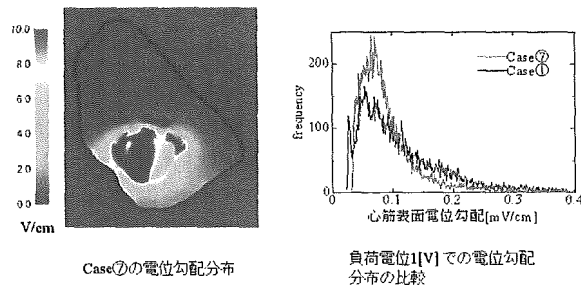


(a)心臓包囲電極

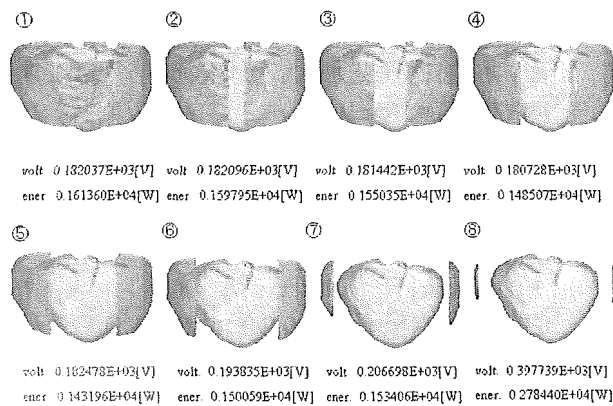




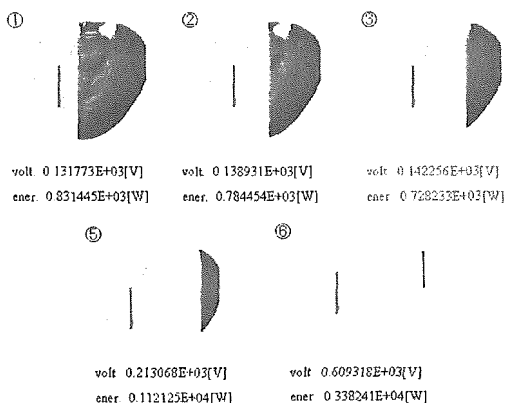
(b)心臓包囲電極の形状と除細動閾値の関係 1



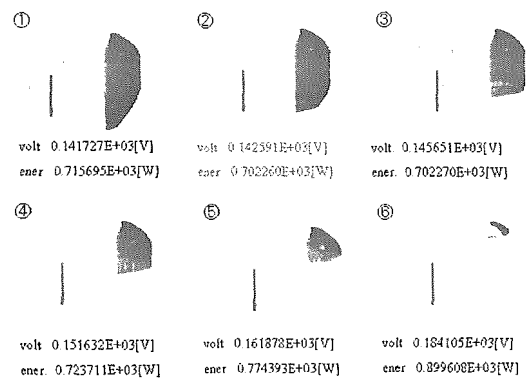
(c)電位勾配の比較



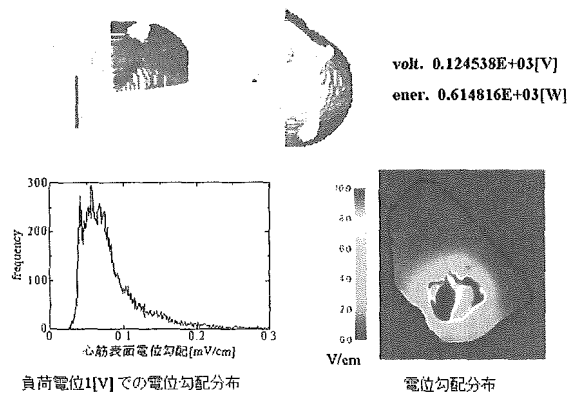
(d)心臓包囲電極の形状と除細動閾値の関係 2



(e)心臓包囲電極の形状と除細動閾値の関係 3



(f)心臓包囲電極の形状と除細動閾値の関係 4



(g)最適電極形状

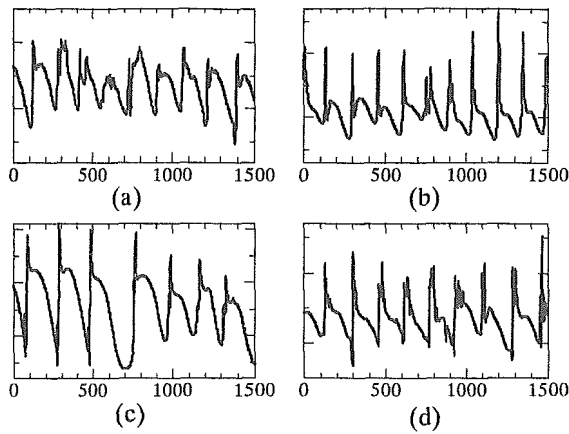
図 28 RV-心臓包囲電極での電極形状の最適化

図 28 に示した心臓包囲電極の解析結果より、CS 電極を適当に配置することによって除細動閾値が低下する事が示唆された。今後は、CS 電極 ⇨ RV 電極通電において動的解析を行い、より詳細な検討を行う。

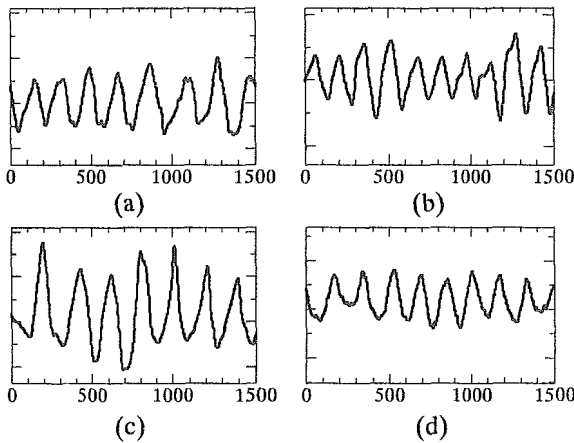
### C-3 除細動解析による本シミュレータの妥当性の検討

#### C-3-1 VF 中の心筋表面電位時刻歴の臨床データと数値解析の比較

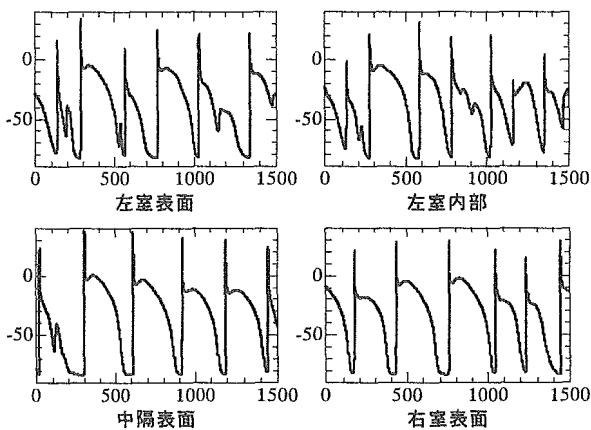
数値解析から得られる電位時刻歴、心電図を臨床データ(図 31)と比較し、シミュレータの有効性を検証する。図 32 に示すように LR91 モデルのパラメータを調節する事により、臨床において観測される時刻歴を再現できる。



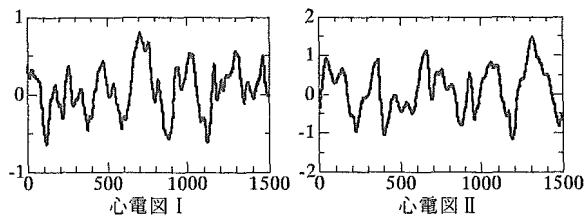
心表面の電位時刻歴



心電図(II)  
図 31 臨床データ



心表面の電位時刻歴



心電図

図 32 数値解析結果

### C-3-2 cleavage plane のモデル化

Hooks ら[7]は、除細動において sheet 間の隙間 (cleavage plane) の存在が大きな役割を果たす事を示した。以下では cleavage plane のモデル化を行い、cleavage plane が除細動に与える影響について考察する。

#### C-3-2-1 cleavage plane のモデル化手法の検討

実際の cleavage plane の厚みは、0.1[mm]程度である。しかし、心臓全体をモデル化するためには、0.44[mm]程度のメッシュを用いる必要があるため心臓全体において cleavage plane をそのままの形状でモデル化する事は困難である。そこで、0.44[mm]メッシュにおいて特定の要素に対し、伝導率の異方性を与える事により近似的に cleavage plane を模擬したモデルと細かいメッシュ (0.11[mm]) を用いて cleavage plane を実際の大きさに表現したモデルの2種類のモデルにおいて興奮を発生させるのに必要な最小電位勾配を比較し、0.44[mm]メッシュモデルの妥当性を検証する。図 33 に示すように心筋の両側に平板電極を設置し、cleavage は心筋の中心部に設置する。モデルの概要は以下の通りである。

##### ・0.11[mm]メッシュモデル

心筋細胞内伝導率：4.D0(線維方向), 0.4D0(シート面内, 線維直交方向), 0.3D0(シート面に垂直な方向)(単位[mS/cm])

心筋細胞外伝導率：6.D0, 3.D0, 3.D0

cleavage の伝導率：0.D0, 0.D0, 0.D0

cleavage のサイズ：5×5×1 要素(0.55×0.55×0.11[mm])

##### ・0.44[mm]メッシュモデル

心筋細胞内伝導率：6.D0, 1.2D0, 1.D0

心筋細胞外伝導率：6.D0, 3.D0, 3.D0

cleavage の伝導率：6.D0, 1.2D0, 0.D0

cleavage のサイズ：5×5×1 要素(2.2×2.2×0.44[mm])

伝導率は伝導速度が実際の心筋と一致するように調整した。結果、両メッシュの cleavage plane からの興奮が発生する最小値(興奮閾値)を一致させる事が出来た。平均電位勾配で約 6[V/cm]であった。その時の、電位電位勾配分布、興奮発生の様子を図 34 に示す。心筋と血液の境界及び cleavage plane から興奮が発生する様子が確認できる。両解析の結果は概ね一致した。興奮閾値は、cleavage に対応する要素数(細胞モデルの数)と伝導率によって決定されていると考えられる。

ちなみに Hooks らの論文の解析では、10[V/cm] の電位勾配を付加して解析を行っている事からこの解析の興奮閾値は実際の現象に比べ、大きく逸脱した値でないものと推測できる。

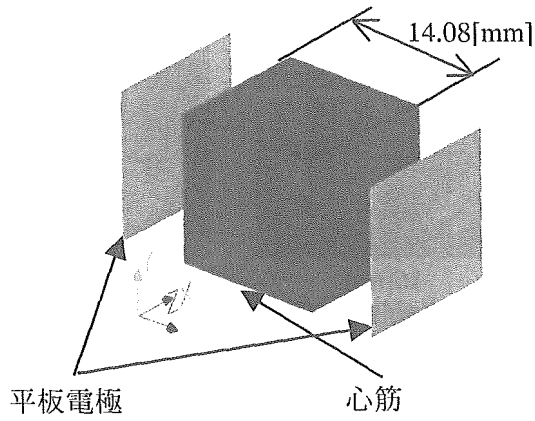
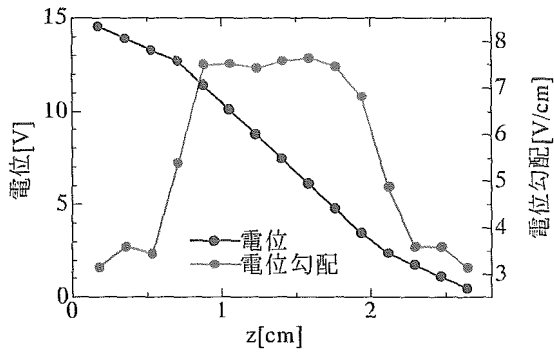
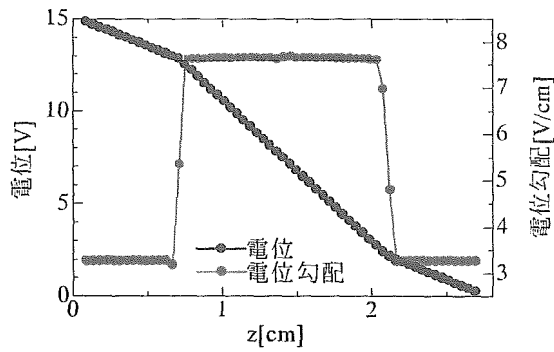


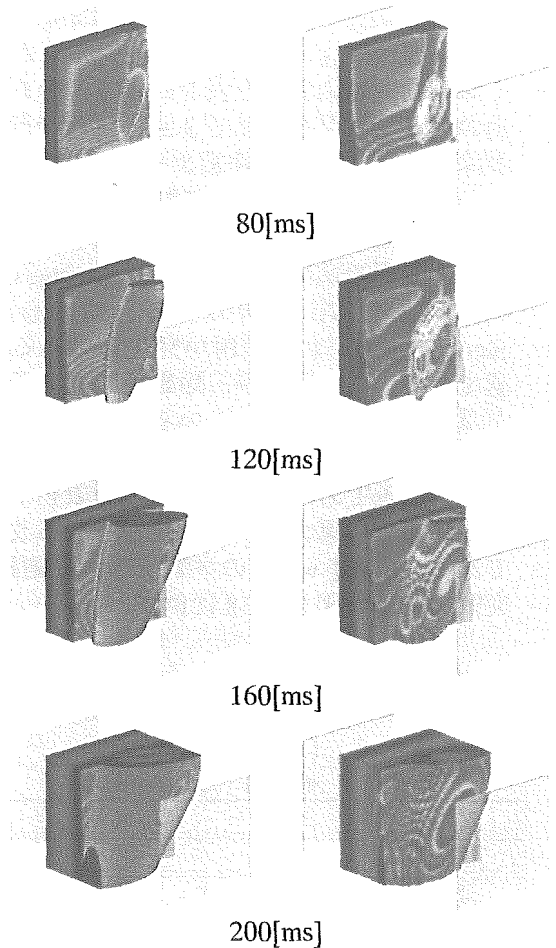
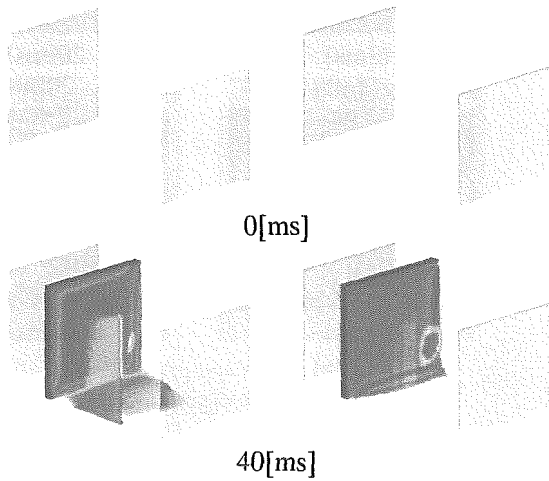
図 33 cleavage plane のモデル化手法の検証



(a) 0.44[mm]メッシュでの電位, 電位勾配



(b) 0.11(mm)メッシュでの電位, 電位勾配



0.11[mm]メッシュ 0.44[mm]メッシュ  
(c) cleavage plane からの興奮発生の様子  
図 34 cleavage plane のモデル化手法の検証

C-3-2-1 cleavage plane の心臓モデルへの組み込み  
次に cleavage plane を心臓モデルに組み込む。  
Cleavage plane の位置は, 乱数を用いて心筋内にランダムに配置した。Cleavage plane 方向は, Hunterらが公開している犬の sheet 方向データから近似式を求め, それを基に設定した。作成したモデルを図 35 に示す。断面内でのシート方向を Hunterらの測定結果と概ね一致する。

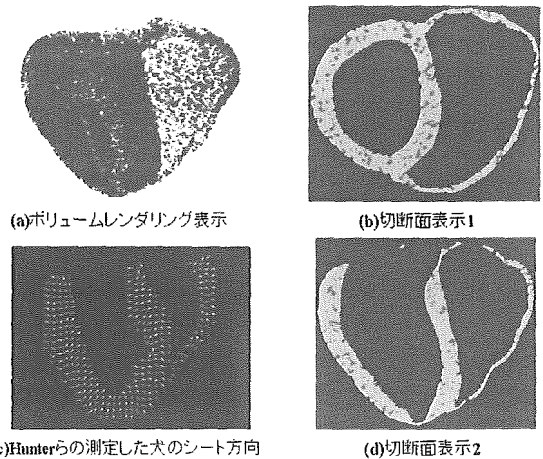


図 35 cleavage plane の心臓モデルへの組み込み

C-3-3 cleavage plane による除細動閾値の変化

RV-Can 通電における cleavage plane が有無による除細動閾値の変化を表5に示す。それぞれ除細動のタイミングを変えて3回の試行を行った。○が除細動成功、×が除細動失敗を表す。cleavage plane 有りのモデルの方が無しのモデルに比べて除細動閾値が低い事が分かる。図36に除細動時の心筋断面の電位分布を示す。cleavage plane 有りのモデルでは、心筋の境界と共に心筋内部の cleavage plane から興奮が発生している様子が確認できる。この興奮が、除細動閾値の低下において重要な役割を果たしていると考えられる。

実験により測定される除細動閾値は一般に400[V]前後であり、まだ実際の現象を十分に模擬しているとは言えない。今後さらなる改良が必要である。Spiral wave の挙動及び、除細動の成功、失敗の様子を図37, 38に付す。

表5 cleavage plane による除細動閾値の変化 (RV-Can 通電)

(a) cleavage plane 有

	500[V]	600[V]	700[V]
試行1	×	×	○
試行2	×	○	○
試行3	×	○	○

(b) cleavage plane 無

	600[V]	700[V]	850[V]	1000[V]
試行1	×	×	×	○
試行2	×	○	○	○
試行3	×	○	○	○

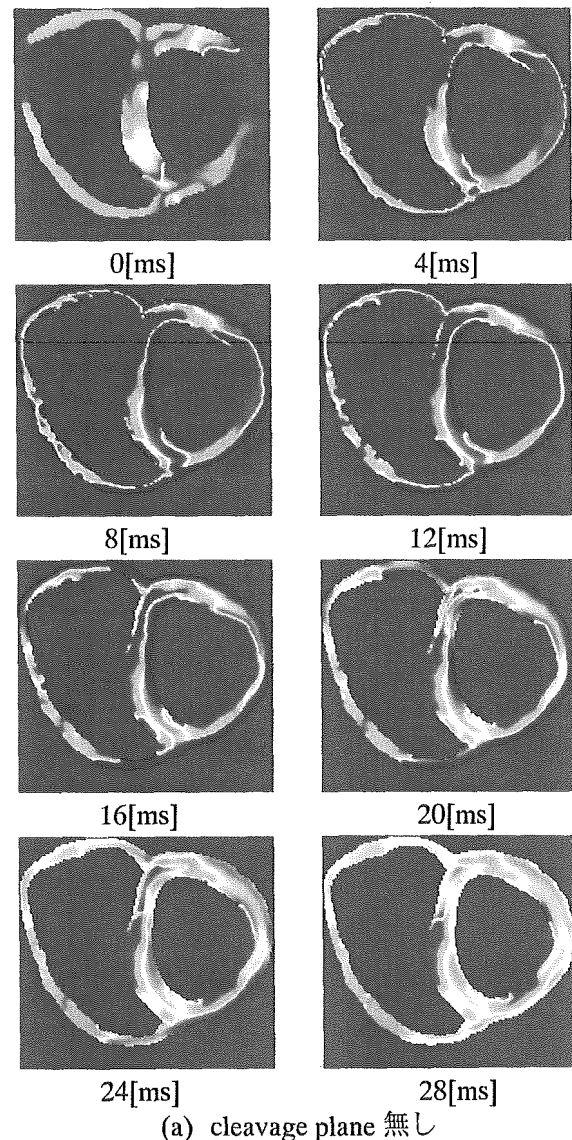
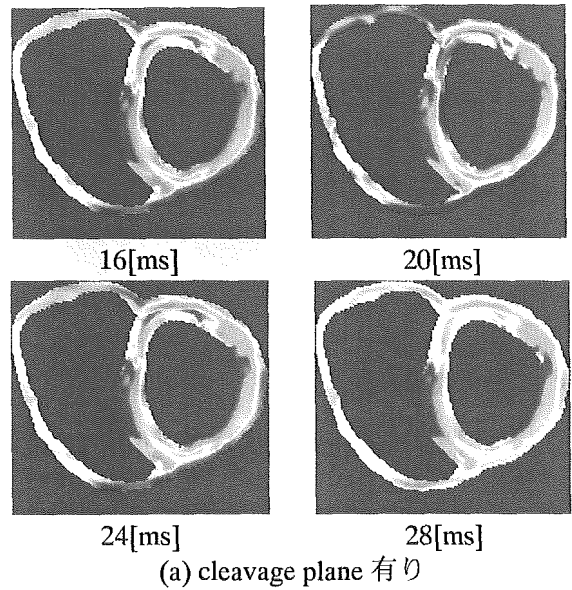
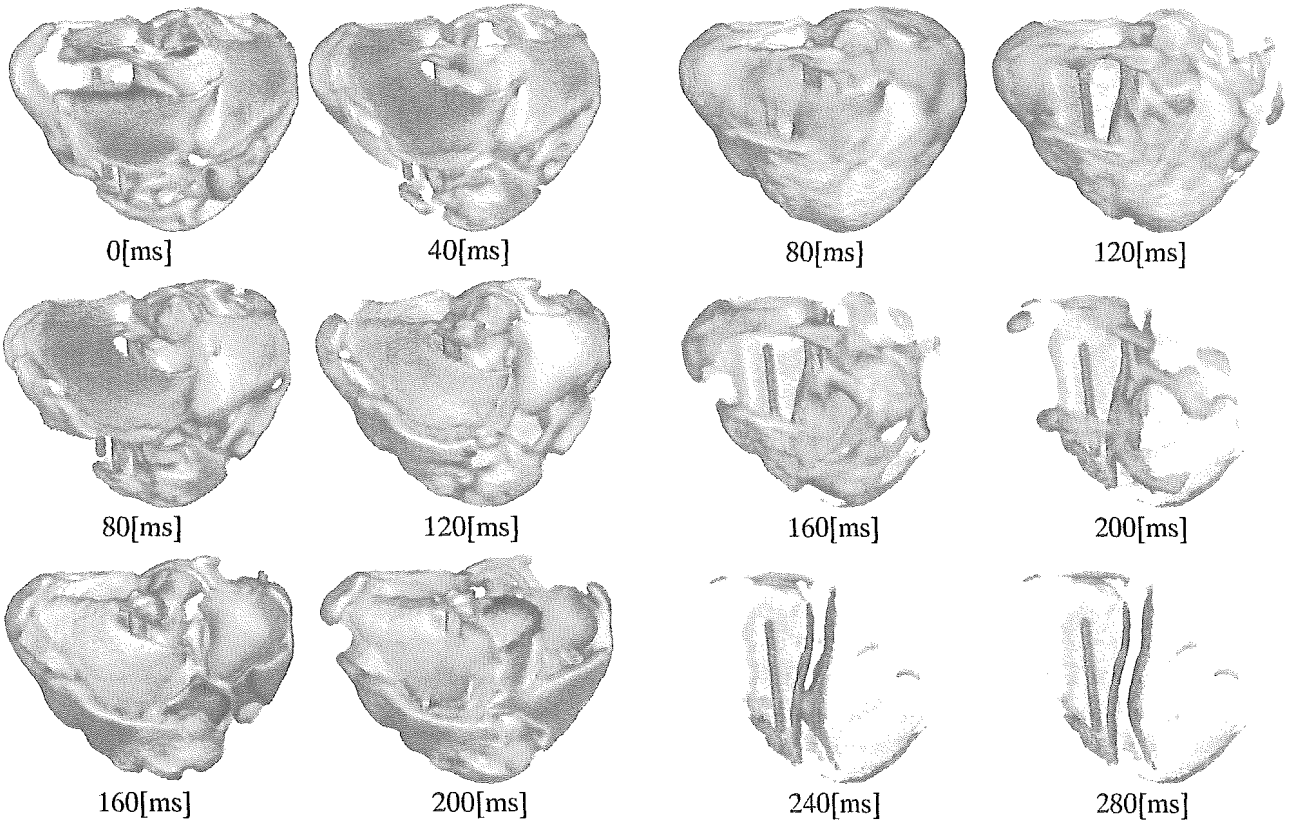


図36 除細動時の心筋断面の電位分布



(a)成功例 (cleavage plane 有り, 700[V]通電)

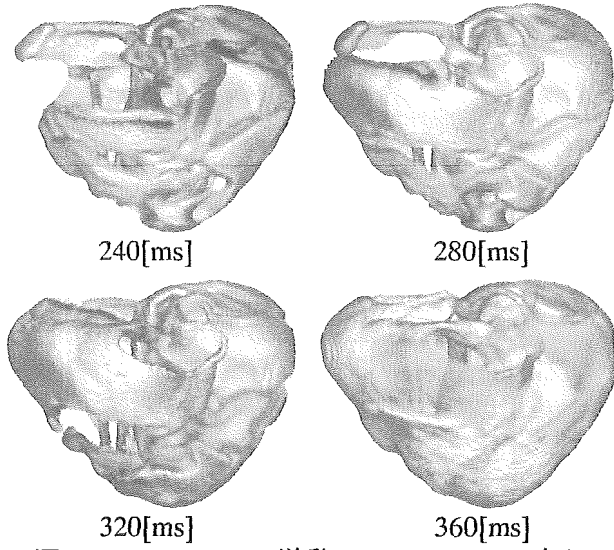
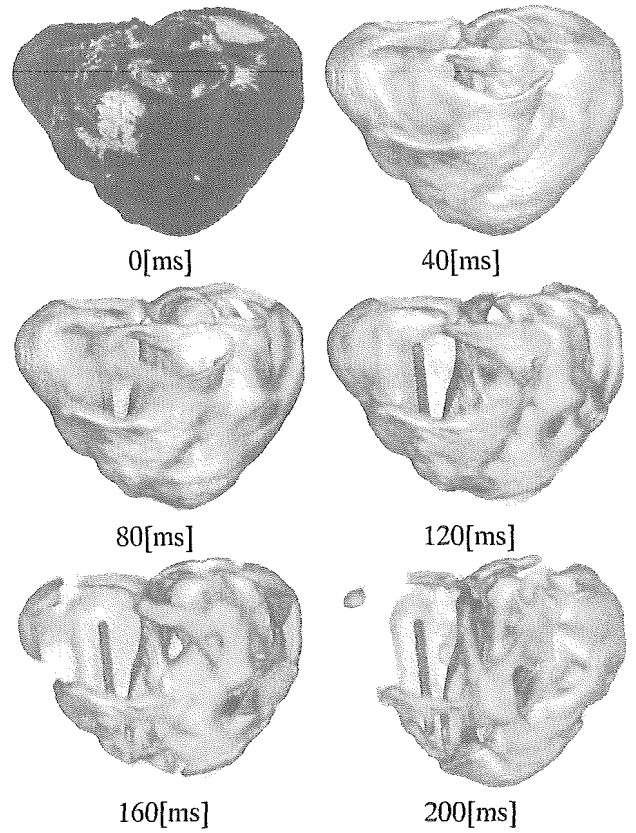
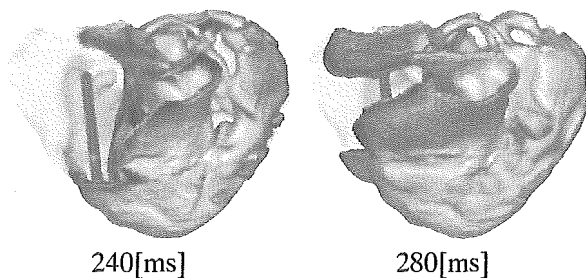


図 37 spiral wave の挙動 (cleavage plane 有り)







(b)失敗例 (cleavage plane 有り, 600[V]通電)  
図 38 除細動解析

## D 刺激伝道系のモデリング

### D-1 刺激伝道系のモデリング

ヒス-プルキンエ系は刺激伝導系の一部であり、心房-心室間の興奮刺激を伝達する唯一の経路を形成し心室に興奮を伝播させている。心臓の興奮順序はポンプとしての心臓が効果的に機能するようになっており、その興奮順序を作り出す主要因である刺激伝導系は心臓の機能上重要である。さらに刺激伝導系はスパイラルリエントリや除細動時における心室の電気現象に何らかの影響を及ぼしていると考えられる。本心臓シミュレータにおいては、これまで心室に直接刺激を与え興奮伝播を誘起していたが、より高精度なシミュレーションを実現するため今年度から刺激伝導系のモデル化に着手した。

### D-2 ヒス-プルキンエ系のモデル化

左心室を切り開きプルキンエ線維を表示した解剖学図<sup>[8]</sup>を元にまず図 39 に示すような左心室 Purkinje 線維の1次元要素による平面モデルを製作した。これを心臓シミュレータの3次元的心室内面に張り込むためには心臓モデル左心室内壁の有限要素節点を2次元に写像し図 39 と対応付ける必要がある。そこで当研究室で考案された「電位ポテンシャル法」を用いてこれを行った。また右心室プルキンエ線維とヒス束を組み合わせたヒス-プルキンエ系は医学的知見に合うよう手作業で作成した。

以上により作成されたヒス-プルキンエ系モデルをボリュームレンダリングし、心臓シミュレータの心室モデルと組み合わせた(図 40)。

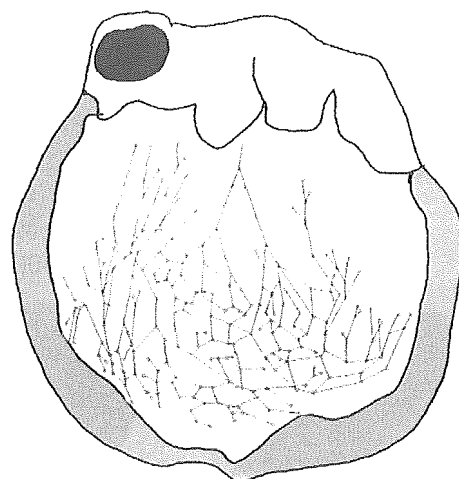


図 39 平面状に作成したプルキンエ線維モデル



図 40 ヒス-プルキンエ系モデル

### D-3 興奮伝播解析モデルとシミュレーション

プルキンエ線維の細胞モデルとしては D.DiFrancesco<sup>[9]</sup>により提案された電気生理モデルを用いた。細胞モデルで考慮するイオン電流は下式に示される。また興奮伝播解析にはバイドメインモデルを用いた。心室心内膜興奮順序の実測結果<sup>[10]</sup>に合わせ伝導率を調整したヒス-プルキンエ系のみにおける興奮伝播のシミュレーションを示す(図 41)。

$$i_{tot} = i_f + i_K + i_{K1} + i_{to} + i_{b,Na} + i_{b,Ca} + i_p + i_{NaCa} + i_{Na} + i_{Ca,f} + i_{Ca,s} + i_f \quad (1)$$



図 41 ヒス-プルキンエ系の興奮伝播シミュレーション

プルキンエ線維-心筋接続部モデル

心室心内膜興奮順序の実測結果から興奮は右室では下部の1点, 左室では中隔, 自由壁の2点から始まっていることが分かるが, プルキンエ線維の配置と照らし合わせるとプルキンエ線維の興奮が先に通過しても心筋の興奮が後から起こる部位が存在する. このような逆転現象を再現させるためにはプルキンエ線維-心筋接続部における伝導遅延を導入し, 接続部ごとに調整する必要がある.

本年度はこの接続部における伝道遅延を再現するための基礎的検討を行った. そのために用いた, プルキンエ線維-心筋接続部の局所モデルを図 42 に示す.

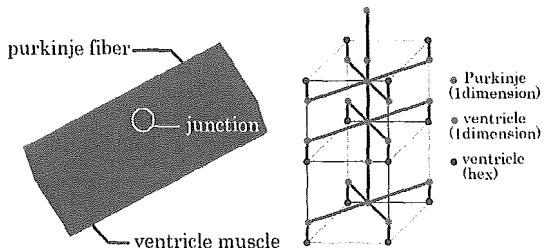


図 42 心筋細胞との接続部を含む局所モデル

プルキンエ線維は1次元要素, 心筋は6面体要素を用い, 接続部はプルキンエ線維に複数の心筋細胞が接続していると仮定し図 42 (b) のようにモデル化を行った.

伝導遅延はプルキンエ線維と心筋との接触面積を調整する(赤青節点を結ぶ1次元要素の断面積を変える)ことによりを表現した.

横軸に接続部プルキンエ線維の断面積と調節

した断面積の比(area ratio), 縦軸に接続部から2.2mm 離れた点まで興奮が伝わる時間(time)とし結果を図 43 に示す. area ratio1.0 と 30.0 を比較した場合, 約 11msec の伝導遅延が再現できた. 図 44 にそれぞれの心筋興奮伝播の様子を比較図にして示す.

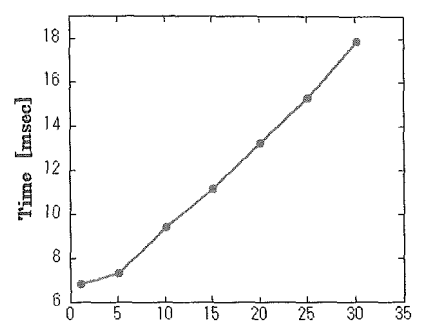


図 43 伝導遅延の調整例

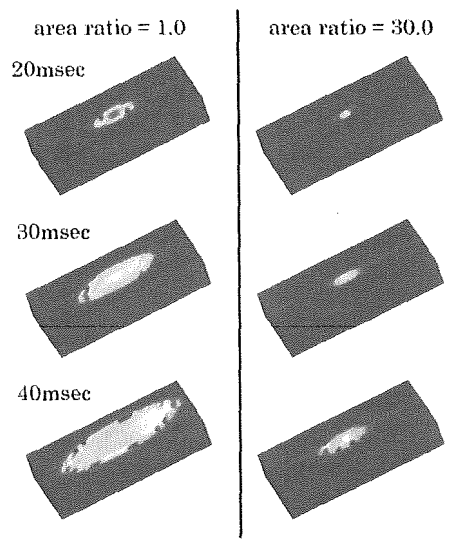


図 44 area ratio 1.0と30.0の場合における心筋興奮伝播の様子

以上に見られるように, 今回のモデルではプルキンエ線維から心筋への順伝導では伝導遅延を再現できたが実際にはほとんど生じないと言われている心筋からプルキンエ線維への逆伝導においても伝導遅延が観察された. そこで今後は面積を変えるのではなく, プルキンエ線維からの分岐を増やし(図 45), 心筋に流入する電流を分散させることで伝導遅延を再現する予定である.



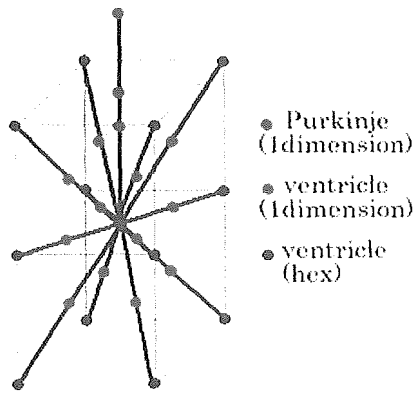


図 45 プルキンエ線維と心筋細胞の接続方法

#### E. 結論

静電場解析を用いて従来型 ICD の基本的な電極配置をベースに網羅的なを行い、最適電極配置に関する知見を得た。加えて、心臓を包囲する新しい電極様式の可能性についても検討を加えた。また、心臓に致死性不整脈を起こして ICD を作動させた場合のシミュレーションを行い、従来実験的に知られている除細動閾値と比較した。そして心臓モデルに cleavage の不連続性を導入することで改良を図った。さらに刺激伝道系に関する精密化を図るため、プルキンエ線維モデルの開発を行い、心筋細胞との接続法について考察を加えた。

#### 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] Krassowska W: PACE 1995;18:1644-1660.
- [5] IEEE Transactions on biomedical engineering vol.42 No.2(1995) p,185-192
- [6] IEEE Transactions on biomedical engineering vol.42 No.6(1995) p,572-578
- [7] Hooks D.A., et al., Circ. Res. Vol.91(2002), pp.331-338
- [8] Tawara S. Jena, Germany: Gustav Fischer; 1906:9-70, 114-156.
- [9] D. DiFrancesco:Phil. Trans. R. Soc. Land. 1985;B307:353-398
- [10] D. Durrer:Circ. 1970;41:899-912

#### F.健康危険情報

なし

#### G.研究発表

##### G-1.論文

1. T. Washio, T. Hisada, H. Watanabe, T.E. Tezduyar, A robust preconditioner for fluid-struct

ure interaction problems, Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, Vol. 194, Issue 3 9- 41, 2005, pp. 4027-4047.

##### G-2.学会発表

1. 平林智子, 久田俊明, 稲垣正司, 心臓における機械-電気帰還現象の動的有限要素法解析, 第 10 回日本計算工学会講演会, 東京都代々木, 2005 年 6 月 pp.145-146.
1. 平林智子, 久田俊明, 稲垣正司, 陽的有限要素法による心筋の電気機械連成解析, 日本機械学会 2005 年度年次大会.
2. 平林智子, 久田俊明, 稲垣正司, 動的有限要素法による不整脈動態の心内圧依存性評価, 日本機械学会 第 18 回計算力学講演会, 2005 年 11 月 pp.63-64.
3. Satoko Hirabayashi, Masashi Inagaki, Toshiaki Hisada, "The Effects of Wall Stress on the Dynamics of Ventricular Fibrillation: A Simulation Study Using a Dynamic Mechano-Electric Coupling Model" 第 70 回記念日本循環器学会総会・学術集会, 2006 年 3 月.

##### G-3.新聞報道

無し

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 申請予定あり
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

植込み型突然死防止装置の開発  
高効率で低侵襲の心室細動・頻拍停止技術の開発

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：**

本研究の目的は、心室細動や頻拍の発生、維持、停止をスパイラル・リエントリーのダイナミクスの面から解析し、その制御技術を考案して、低侵襲で高効率な致死性不整脈の新しい治療技術を開発することである。本年度の研究では、心筋局所的冷却による心室スパイラル・リエントリーの制御の可能性について、ウサギ摘出灌流心臓の光学マッピングにより検討した。冷却を加えない心臓に誘発した心室スパイラル・リエントリーは短い機能的ブロックラインの周囲を安定して旋回し、旋回運動が持続した。心室筋の一部に軽度の冷却（5-7℃低下）を加えた状態で誘発したスパイラル・リエントリーは旋回経路や周期が一拍毎に不規則に変化し、短時間で停止した。持続性スパイラル・リエントリーを誘発した後で局所冷却を加えた場合にもリエントリーの停止が高率に認められた。その興奮伝播ダイナミクスの解析では、スパイラル・リエントリーの旋回中心が冷却領域の辺縁に沿って不規則にさまよい運動（meandering）を繰り返した後、冷却領域から離れ、弁輪部の解剖学的障壁と衝突してリエントリーが停止する様子が観測された。局所冷却中に直流通電を加えると、位相特異点が新たに形成され、それがスパイラル・リエントリーの旋回中心と相互作用し、スパイラル・リエントリーの旋回中心の位置が大きく移動してリエントリーの停止が促された。これらの結果から、心筋局所冷却は定在化したスパイラル・リエントリーを心筋の不連続構造から遊離させる（unpinning）ことにより、その停止を促すことが示唆された。心筋局所冷却を低エネルギー通電と組み合わせることで、心室細動や頻拍に対する低侵襲で高効率の新しい治療技術を開発できる可能性がある。

**A. 研究目的**

心室細動や頻拍（VF/VT）は心臓突然死をもたらす最も多い原因であり、これら致死性不整脈に対する有効な治療・予防法を確立することは今日の社会的急務である。VF/VTを停止させる効果の高い治療法は、心臓に高電圧の直流通電（DC shock）を加えて心室筋全体を高電界で被う方法であり、植込み型除細動器

（ICD）においてもこの方法が用いられている。しかし、このような高エネルギー通電による不整脈治療では、通電時に心筋細胞膜の一時的破壊が生じて新たな不整脈が誘発されること（催不整脈作用）や心筋収縮・弛緩機能の障害による心不全の悪化などが避けられない。また意識下で ICD が作動した場合には高電圧通電に伴う衝撃が大きく、患者の生活の質

(QOL) が大幅に損なわれることが ICD 治療を行う上での大きな問題となっている。これらを解決するためには、現在用いられているような高エネルギー通電に代わる新たな低侵襲で高効率な心室細動・頻拍の治療法技術に対する治療方法を開発することが必要である。本研究の最終的な目的は、細動や頻拍の成立・維持・停止を興奮波ダイナミクスの面から解析し、その制御方法を考案することにより、VF/VT に対する新たな治療戦略を確立することである。

細動や頻拍の発生には渦巻き型の興奮波旋回 (スパイラル・リエントリー) が重要な役割を果たしている。スパイラル興奮波は心臓内を不規則に動きまわって (meandering) 分裂・融合・消滅を繰り返すこともあるが、心筋の解剖学的あるいは電気生理学的な不連続構造が存在すると、その部位に定在化 (anchoring あるいは pinning) する性質がある。不連続構造に定在化したスパイラル興奮波は安定した旋回運動を続けことになり、これが細動や頻拍が持続する機序のひとつと考えられている (mother rotor 仮説)。したがって、スパイラル興奮波を心筋の不連続構造から遊離させる (unpinning) ことができれば、安定した旋回運動の持続が妨げられて細動・頻拍が停止する可能性がある。

我々は昨年度の研究で、ウサギ摘出灌流心臓の心室筋の一部に金属製冷却プローブで適度な可逆的冷却を加えた (心筋温度を 4-6°C 低下させた) 後でスパイラル・リエントリーを誘発すると、機能的ブロックラインが冷却領域の辺縁部に形成され、しばらく興奮旋回が続いた後、興奮波が冷却領域から離れていって VF/VT が比較的早期に停止することを示した (図 1)。

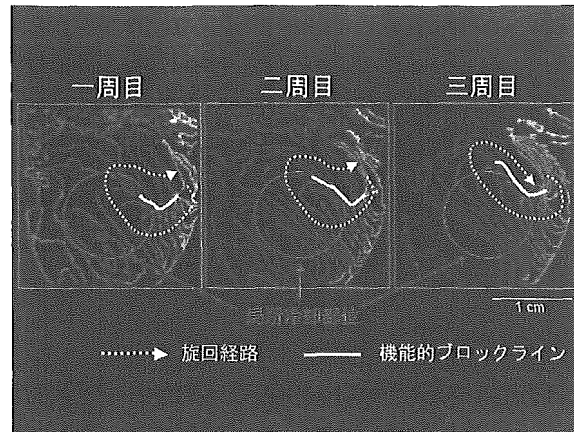


図 1. 局所冷却を加えた心臓に誘発したスパイラル・リエントリーとその機能的ブロックライン (旋回中心の軌跡に相当)

本年度は、心臓の局所的冷却によるスパイラル・リエントリー制御について更に詳しく検討するため、冷却操作中の心筋興奮伝播や活動電位波形変化を光学マッピングで観察することが可能な実験装置を新たに作成し、リエントリー誘発後に局所冷却を加えて興奮波ダイナミクスの変化を観察し、心筋局所冷却によるスパイラル・リエントリー早期停止の機序について解析した。

## B. 研究方法

### B-1. 動物実験における倫理面への配慮

全ての動物実験は「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) およびこの法律を受けた「実験動物の飼育及び管理等に関する基準」(昭和 55 年 3 月 27 日総理府公示第 6 号) に基づいて、名古屋大学環境医学研究所動物委員会で承認された方法を用いて行った。

### B-2. ウサギ灌流心二次元心室筋標本の活動電位光学マッピング

ウサギから pentobarbital (30-40mg/kg) 静脈麻酔下で心臓を摘出し Langendorff 法による冠動脈灌流を行った。昨年度の研究と同様

に、左心室心内膜側を液体窒素で凍結凝固して、心外膜下の心筋層（厚さ約1mm）のみを残存させた心室筋二次元標本を作成した。心臓を膜電位感受性色素（Di-4-ANEPPS）で染色した後、左心室前面の膜電位蛍光画像を高速度ビデオカメラ（FASTCAM-MAX, Photron）を用いて撮影し、心室筋活動電位波形と興奮伝播ダイナミクスを解析した（時間分解能 1.0ms 間隔、空間分解能 0.12mm/画素）（図 2）。スパイラル・リエントリーによる VF/VT の誘発には直交電場（cross-field）刺激（単相性 20V）を用いた。膜電位光学計測で大きな問題となる心筋収縮によるアーチファクトを除くため、興奮収縮脱共役剤 2,3-butanedione monoxime（15mM）を灌流液に添加した。

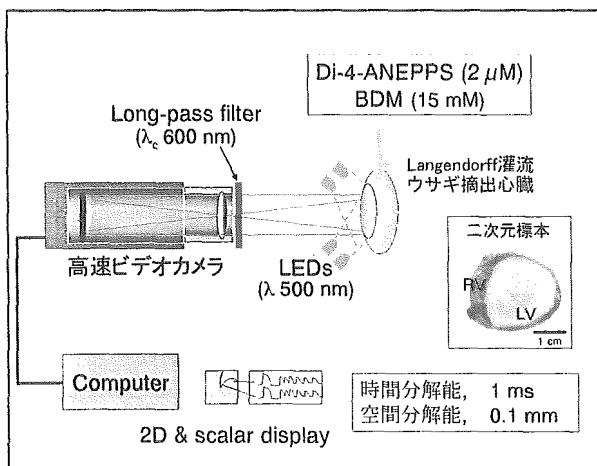


図 2. ウサギ灌流心二次元心室筋標本の活動電位光学マッピング

### B-3. 心室筋の局所的冷却

心筋の局所冷却操作中も興奮伝播を光学マッピングにより観察することができるようにするため、透明アクリル板製の心筋局所冷却装置を作成した。この装置をウサギ心臓の左心室前面に密着させ、装置の円盤状の部分（直径 10mm）を 20°C の冷水で灌流した（図 3A）。冷却装置を 40s 間心表面に密着させた時の心筋温度変化を図 3B に示す（各時点で冷却装置を素早くはずしその直後に心筋の温度を赤外

線サーモグラフィーを用いて計測した）。40s 間の冷却を加ると冷却装置直下の心筋温度が 5-7°C 低下した。、40s の冷却の後、冷却装置を心表面から離すと心筋温度は二相性に回復し 40-50s 後にほぼ冷却開始前のレベルまで戻った。冷却装置が密着していない部分の心筋温度変化は 1-2°C 以内であった。

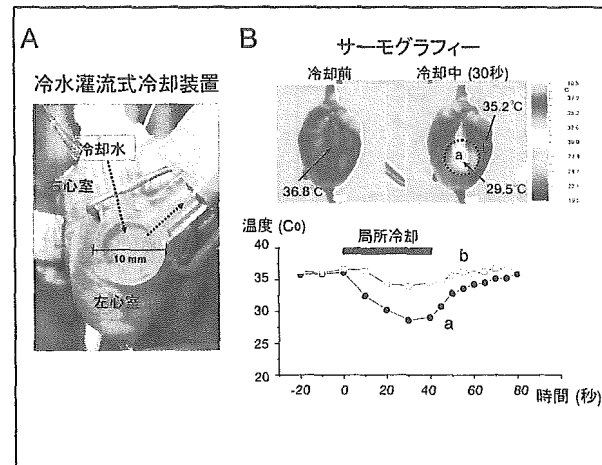


図 3. 冷水灌流式冷却装置を用いた心臓の局所的冷却。

## C. 研究結果

### C-1. 心室局所冷却による活動電位波形と興奮伝導速度の変化

左室心尖部から定常刺激（400 ms 間隔）を加えた時の活動電位波形と伝導速度に対する局所冷却の効果を観察した。心臓表面各ピクセルの活動電位持続時間 (APD<sub>90</sub>) を計測し、心筋局所冷却の効果を観察した。図 4A 上段は局所冷却前と冷却開始から 40s 後の時点における活動電位持続時間 (APD<sub>90</sub>) の分布（4x4 ピクセルの平均値を表示した APD マップ）を表示す。下段には冷却領域内 (a) と領域外 (b) の活動電位光シグナルと冷却による APD<sub>90</sub> 変化を示す。冷却領域では APD<sub>90</sub> が有意に延長した（平均 32%）が、冷却領域外では APD<sub>90</sub> は有意の変化を認めなかった。図 4B 上段は興奮前面の等時線図を示す。冷却領域（点線）内の c-d 間の伝導速度は冷却前に比べて有意に低下し

た。冷却領域の外では伝導速度には有意の変化を認めなかった。

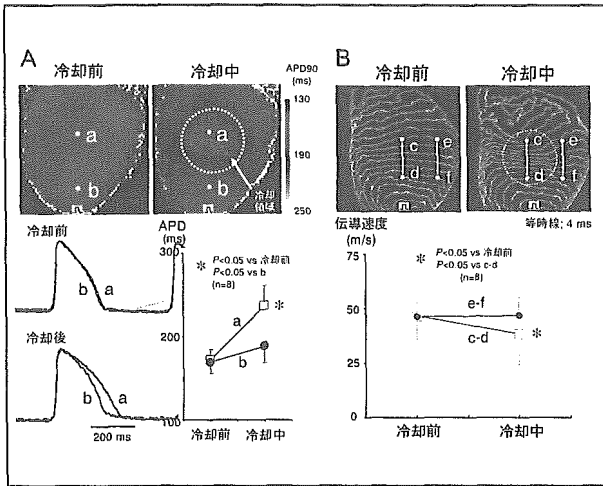


図 4. 心室局所冷却による活動電位波形と伝導速度の変化。

### C-2. 局所冷却中の心臓に誘発したスパイラル・リエントリーのダイナミクス

局所冷却前の心臓に、基本刺激活動電位の受攻期に直交電場刺激を加えてスパイラル・リエントリーによる VT を誘発した。VT は開始から数秒間は、心電図 (ECG) や活動電位光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、長時間持続した (図 5)。合計 47 VT 中の 11 VT (28%) で 30s 以上 VT が持続した。一方、局所冷却中に誘発した VT では、そのほとんど (41 VT 中 40/41, 97%)

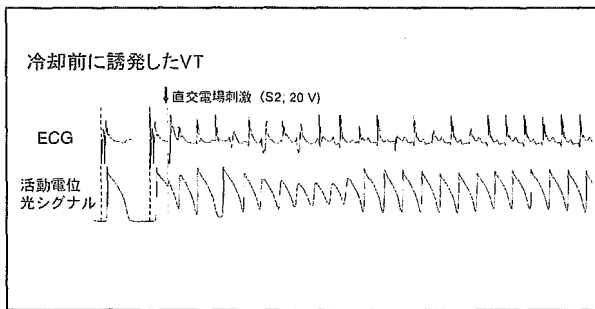


図 5. 冷却前に誘発した VT の心電図と活動電位光シグナル波形。

が単形性に移行することなく多形性のまま、誘発から 5s 以内に停止し、30s 以上持続したものは 1 例のみであった。局所冷却中の心臓に誘発したスパイラル・リエントリーのダイナミクスを解析するため、高速ビデオカメラシステムを用いて、興奮伝播過程を調べた (図 6)。冷却前の心臓に誘発した VT の約半数 (18/42 VT, 43%) では左室前面の観察領域にスパイラル興奮波の旋回中心を認めたが、残りの半数 (24/42 VT, 57%) では、興奮波が観察領域を横切るパターンや興奮様式が不規則に変化する様子が観察された。(図 6A)。後者では観察領域外にスパイラル・リエントリーの旋回中心が存在すると思われる。興奮伝播パターンの典型例を図 6B に示す。

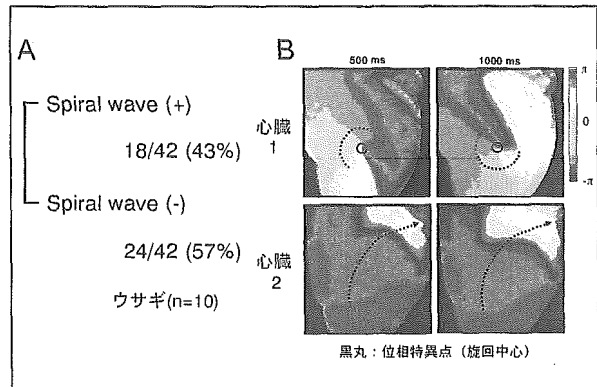


図 6. 冷却前の心臓に誘発した VT 中の興奮伝播パターン。B は異なる 2 つの心臓における興奮伝播 (位相マップ表示)。

局所冷却中の心臓に誘発した VT では大部分の例で観察領域に 1-2 個のスパイラル・リエントリーの旋回中心を認めた (38/44 VT, 86%, 図 7A)。旋回中心の位置は常に冷却領域の辺縁部に存在し、不規則に移動 (さまよい運動, meandering) を繰り返した。これに続いて、冷却辺縁部に存在する旋回方向の異なる旋回中心どうしが衝突したり (図 7B 上段)、旋回中心が冷却領域から大きく離れて移動し、弁輪部の解剖学的障壁と衝突して (図 7B 下段)、