

図 B-2-2 cleavage plane の心臓モデルへの組み込み

B-2-2 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 B-2-3 に示すように骨格、筋肉、肺、肝臓など主要な臓器は異なる物質としてモデル化した。各々の伝導率は、文献^{[8][9]}を参考に設定した(表 B-2-2 参照)。計算規模を図 B-2-4 に示す。心臓領域(local mesh)とトルソ領域(global mesh)は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。

表 B-2-2 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

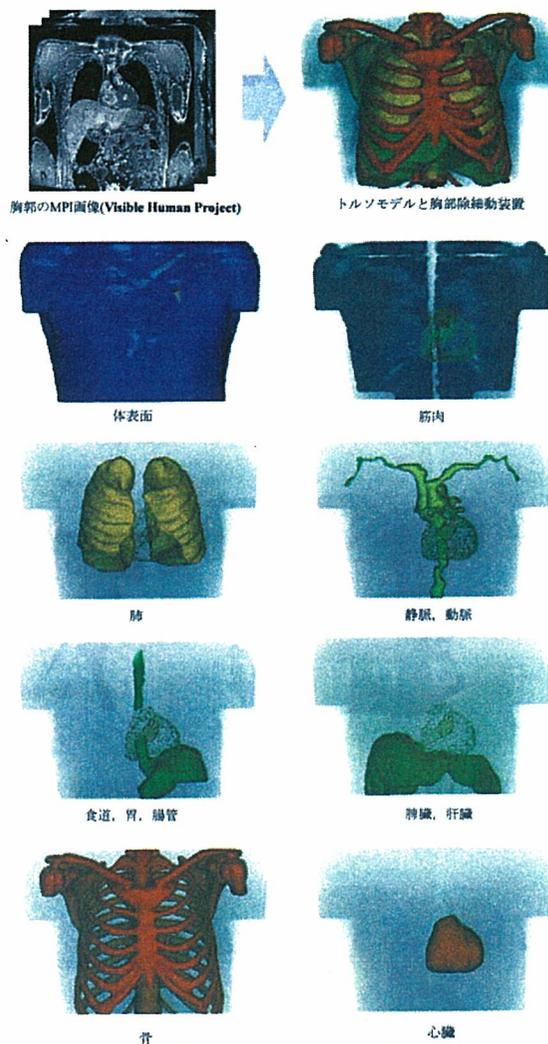
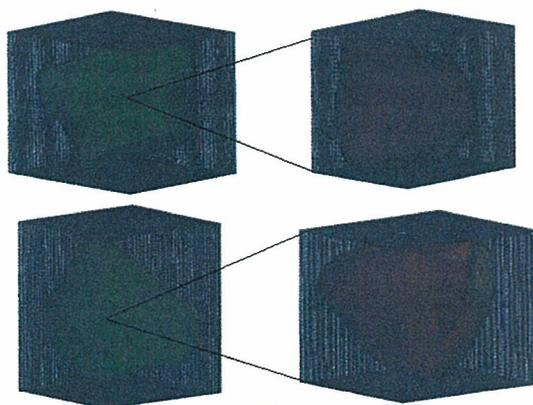


図 B-2-3 トルソの有限要素モデル化



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 B-2-4 複合メッシュと計算規模

C. 研究結果

C-1 静電場解析と膜電位変化速度解析によるスクリーニング

C-1-1 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 C-1-1 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。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 C-1-2)。図中の閾値は 5V/cm の電位勾配を 95% 以上の心表面で実現するための仕事率を表す。

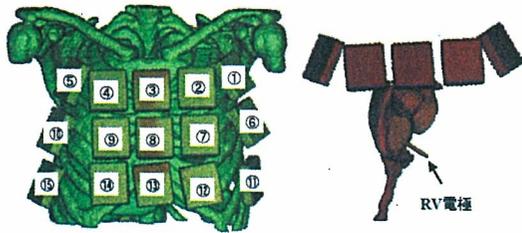


図 C-1-1 15 通りの前面胸部電極位置と除細動閾値の計算結果

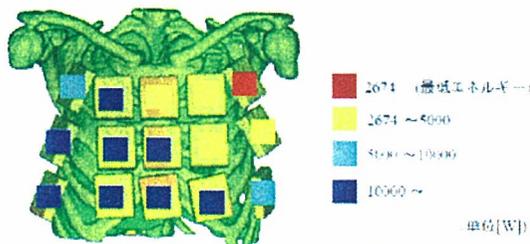
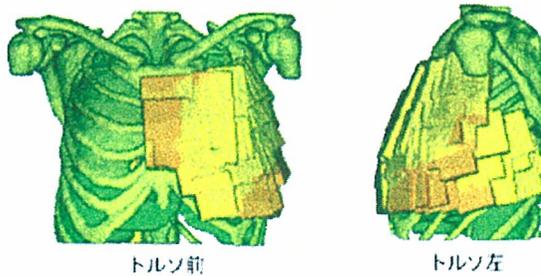
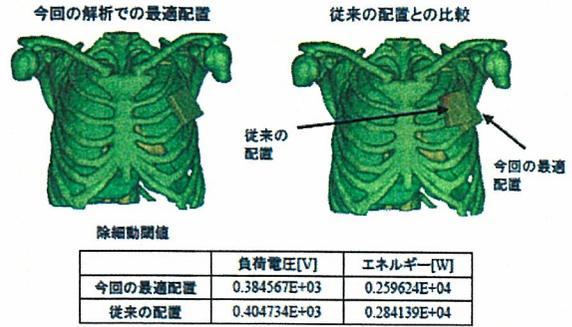


図 C-1-2 除細動閾値の分布

そこで左脇の下の最適位置を図 C-1-3(a)のように更に精密に調べた。その結果図 C-1-3(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。図中の閾値は 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及び仕事率を表す。



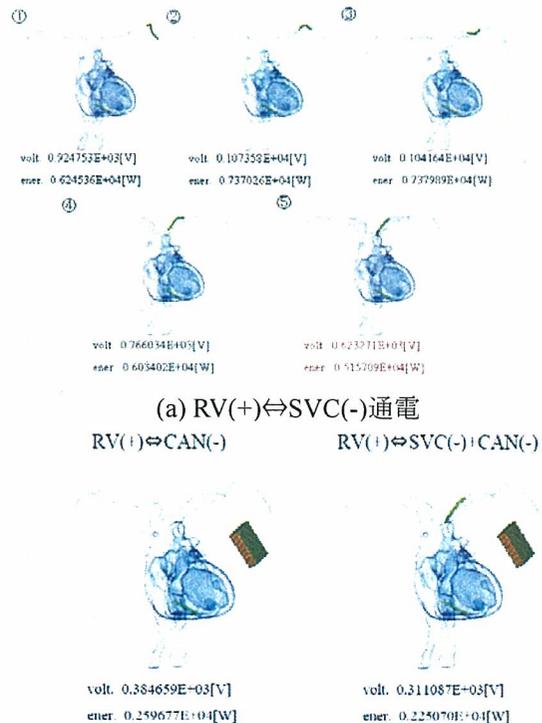
(a) 電極位置



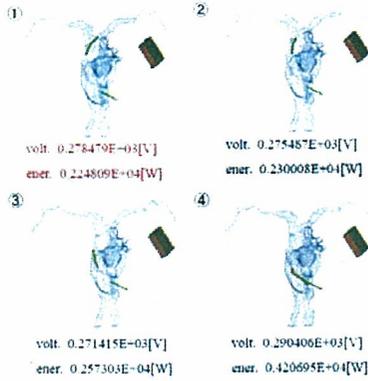
(b)本解析で得られた最適位置と従来の電極位置の関係

図 C-1-3 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、心臓に近付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 (図 C-1-4(a))。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 (図 C-1-4(b))。このことから、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。したがって、SVC 電極を補助電極として用い、さらに網羅的に解析を行ったところ、図 C-1-4(c)①の位置が最適配置であることが分かった。



(b) RV(+) \leftrightarrow Can(-)との比較



(c) RV(+) \leftrightarrow SVC(-)+Can(-)通電
図 C-1-4 SVC 電極位置の最適化

次に背面電極の効果を調べた。RV 電極を固定し、先ず背面電極位置を図 C-1-5 (右図) に示すように 17 通りに変化させた。

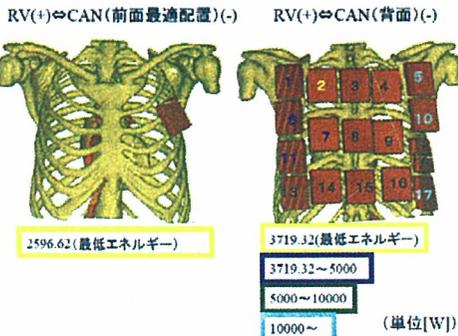


図 C-1-5 背面電極の位置に関する検討

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 C-1-5 左図と右図)。その結果、除細動エネルギーは上記の場合に比べ更に減少し、またどの位置においても良好な結果を示した (図 C-1-6)。

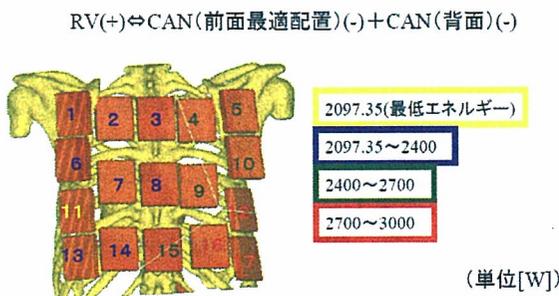
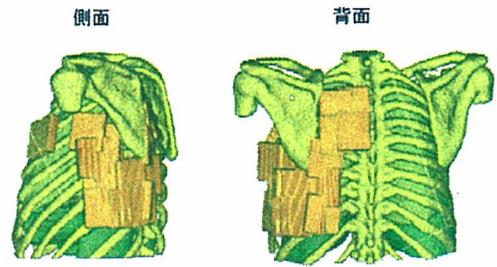


図 C-1-6 前面最適配置を固定し、背面電極位置を変化させた場合

そこで図 C-1-7 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。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 C-1-8 のようになる。除細動閾値は多少下がった。



RV(+) \leftrightarrow 前面板電極(最適配置で固定)(-)+背面板電極
図 C-1-7 背面電極位置の詳細な最適化

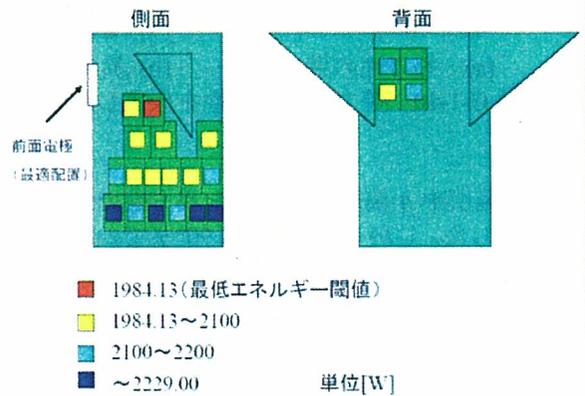


図 C-1-8 電極の位置と除細動エネルギーの関係

次に、nonlead 電極について検討した。図 C-1-9 上図に示すような 3 箇所 positions 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。

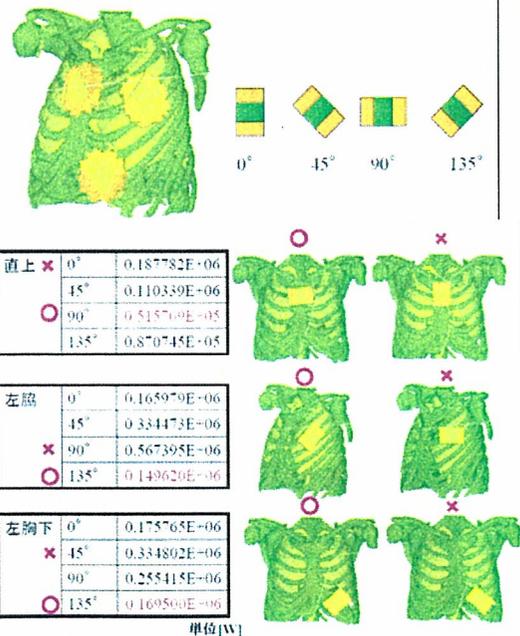
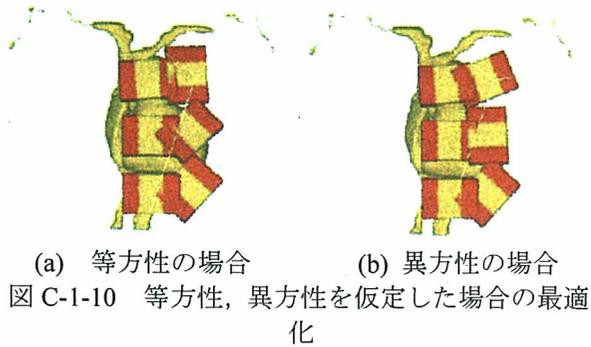


図 C-1-9 nonlead 電極の位置と方向に対する除細動閾値の解析結果

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。心臓に被る位置 6 箇所にて電極を配置し、最適角度を調べた。等方性、異方性を仮定した各解析の結果は以下の図 C-1-10 のようになった。



6 箇所中 4 箇所は等方性と異方で最適角度は一致した。しかし、2 箇所は 90°までの差はないが異なる結果となった。等方性の場合と異方性の場合の最適位置・最適角度を求めた最適解を比較すると以下の図 C-1-11 のようになった。除細動閾値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。

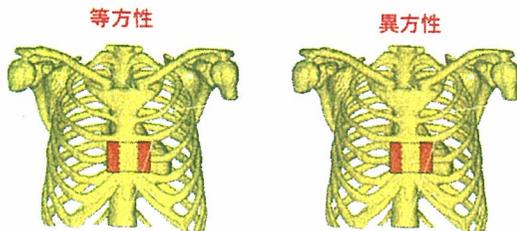


図 C-1-11 等方性と異方性の仮定による最適解の差異

そこで図 C-1-12 に示す配置にて等方性、異方性の比較を更に行った結果、図 C-1-13 のようになった。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。

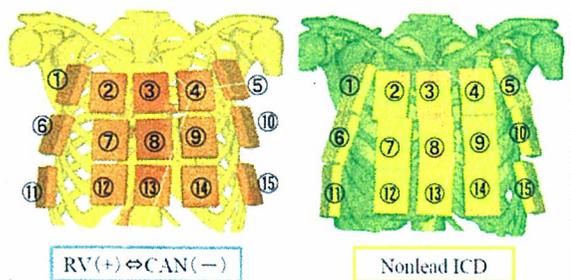
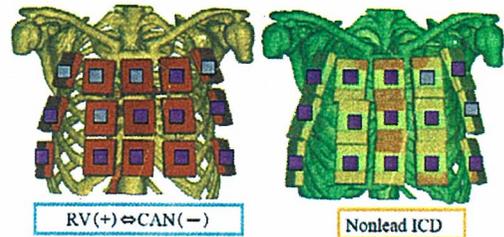


図 C-1-12 等方性と異方性の仮定による差異の検

討

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)
- 単位[W]

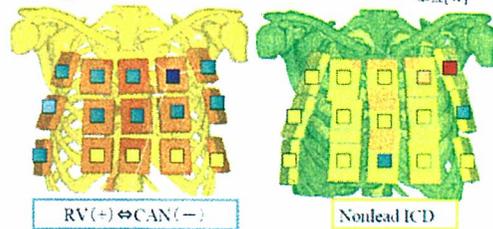


図 C-1-13 心筋線維に関する等方性と異方性の仮定の影響

C-1-2 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、装着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、これまでで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 C-1-14(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 C-1-14(b)に示すように、包囲電極を下から削っていくと、⑦程度の大きさで最適値となった。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 C-1-14(c)のように心臓左右電極 \leftrightarrow 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 \leftrightarrow 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く最適化な形状を求めた(図 C-1-14(d), 図 C-1-14(e))。その結果、図 C-1-14(f)が最適形状である事が分かった。

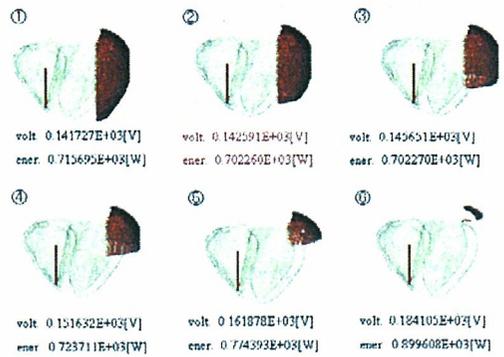
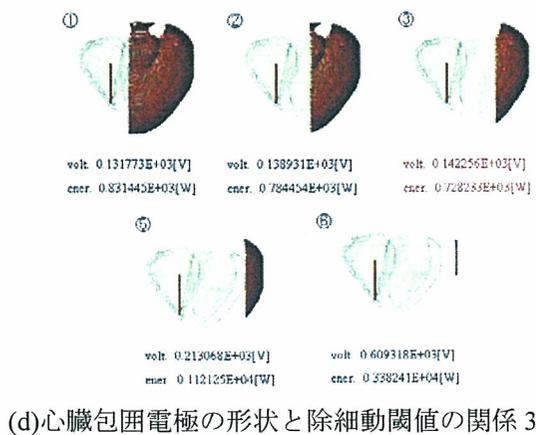
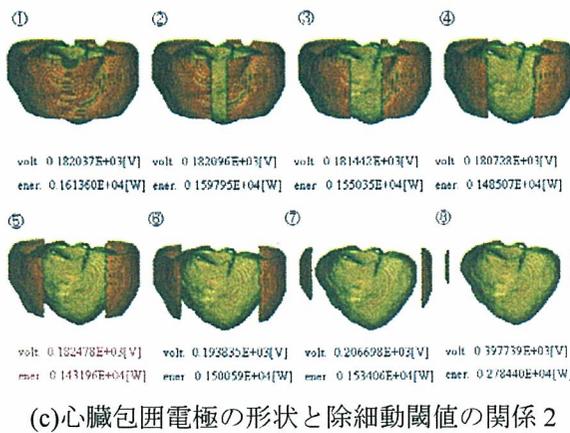
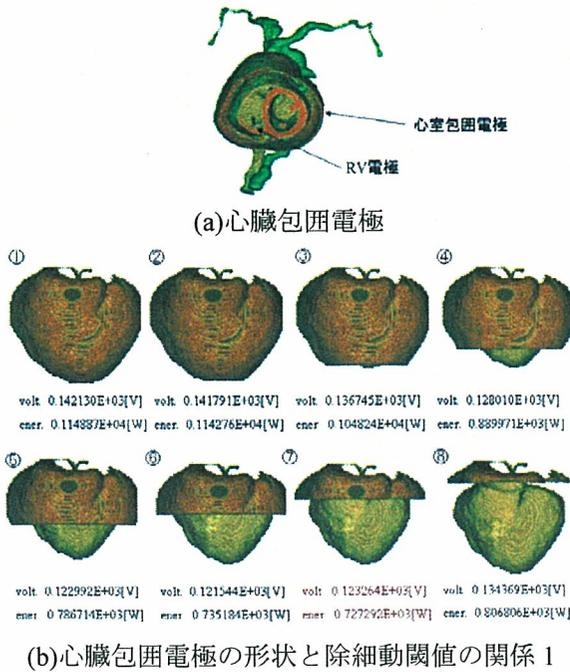


図 C-1-14 RV-心臓包囲電極での電極形状の最適化

図 C-1-14 に示した心臓包囲電極の解析結果より、図 C-1-15 のような CS 電極の配置において除細動閾値が低下する事が示唆された。除細動閾値、電位勾配分布ともに図 C-1-14 と大差ない事が確認できる。

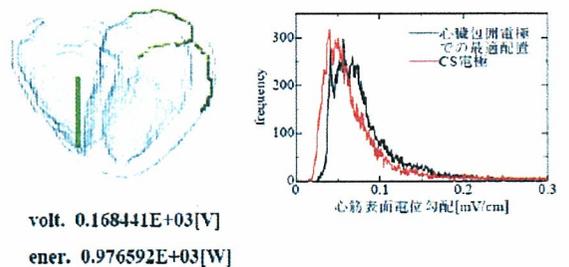


図 C-1-15 RV-CS 電極

さらに、2つの心臓包囲電極間においても電極形状の最適化を行った。心臓を上下、前後から挟む配置はこれまでの配置に比べはるかに低い除細動閾値を示した(図 C-1-16)。この解析により下記の2つの知見を得た。(1)心室上面(心基部)に効率的に通電させる事が心筋表面に均等な電位勾配分布を与えるためのポイントとなる。(2)中隔に垂直に電位勾配を与えるよりも、平行に与えた方が電位勾配分布は均等になりやすい。



図 C-1-16 心臓包囲電極間での電極形状の最適化

C-1-3 静電場解析による、臨床応用を目的とした新たな電極配置の最適化

図 C-1-15 に示した CS 電極は従来型 ICD と比較すると大きく除細動閾値を下げることが分かった。したがって、さらなる最適配置を見つけるために RV(+) \leftrightarrow CS(-)以外も含め網羅的解析を行う。解析に用いる血管は電極挿入可能な太さのもの (AV;anterior vein, LMV;left marginal vein, MV;middle vein, CS;coronary sinus) とする (図 C-1-17)。また、長さも除細動成績に影響することが考えられるため、各血管の電極を 2 分割し、AV①,AV②,LMV①,LMV②,MV①,MV②,CS①,CS②の計 8 本の電極を用いる。これより計 255 種の電極配置が考えられるが、臨床応用の際右心房経由で電極を挿入するため、冠状静脈入口部を含む一筆書きで書ける配置、計 22 種で解析を行う。

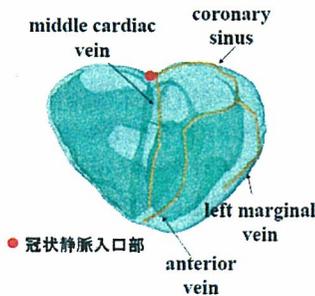


図 C-1-17 CS 電極の最適化に関する検討

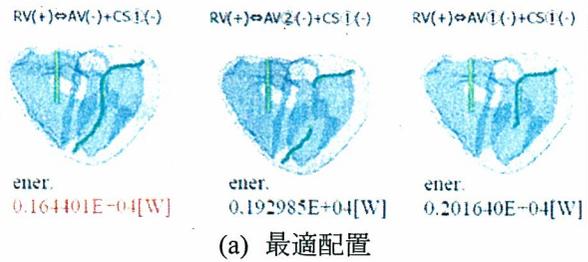
その結果の詳細を表 C-1-1 に示す。

表 C-1-1 CS 電極の除細動閾値

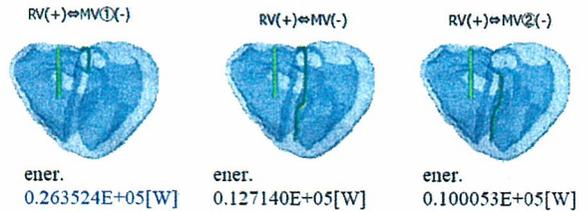
Case	仕事率 [W]
Case1:RV \leftrightarrow AV①	0.384588E+04
Case2:RV \leftrightarrow AV②	0.280968E+04
Case3:RV \leftrightarrow AV	0.244667E+04
Case4:RV \leftrightarrow CS①	0.258912E+04
Case5:RV \leftrightarrow CS②	0.500090E+04
Case6:RV \leftrightarrow CS	0.263388E+04
Case7:RV \leftrightarrow LMV①	0.351737E+04
Case8:RV \leftrightarrow LMV②	0.418777E+04
Case9:RV \leftrightarrow LMV	0.269886E+04
Case10:RV \leftrightarrow MV①	0.263524E+05
Case11:RV \leftrightarrow MV②	0.100053E+05
Case12:RV \leftrightarrow MV	0.127140E+05
Case13:RV \leftrightarrow AV+CS	0.213003E+04
Case14:RV \leftrightarrow AV①+CS①	0.201640E+04
Case15:RV \leftrightarrow AV②+CS①	0.192985E+04
Case16:RV \leftrightarrow AV+CS①	0.164401E+04
Case17:RV \leftrightarrow AV①+CS②	0.262834E+04
Case18:RV \leftrightarrow AV②+CS①	0.397099E+04
Case19:RV \leftrightarrow AV+CS②	0.273643E+04
Case20:RV \leftrightarrow CS②+LMV①	0.326352E+04
Case21:RV \leftrightarrow CS②+LMV②	0.309926E+04
Case22:RV \leftrightarrow CS②+LMV	0.263895E+04

また、最も良好な 3 電極配置及び最も良好でなかった 3 電極配置を図 C-1-18 に示す。AV 側で良

好、MV 側で良好でない成績を示した。



(a) 最適配置



(b) 最も良好でなかった配置

図 C-1-18 良好な配置と良好でない配置(SVC 補助電極なし)

次に、補助電極として効果のあった SVC 電極を加え、RV(+) \leftrightarrow CS(-)+SVC(-)として同様に網羅的解析を行った。SVC 電極は、補助電極として最も良好な成績を示した位置にて固定する。結果の詳細を表 C-1-2 に示す。また、最も良好な 3 電極配置及び最も良好でなかった 3 電極配置を図 C-1-19 に示す。LMV 側で良好、MV 側で良好でない成績を示した。

表 C-1-2 CS+SVC 電極の除細動閾値

Case	仕事率 [W]
Case1:RV \leftrightarrow AV①+SVC	0.389539E+04
Case2:RV \leftrightarrow AV②+SVC	0.500379E+04
Case3:RV \leftrightarrow AV+SVC	0.381901E+04
Case4:RV \leftrightarrow CS①+SVC	0.269757E+04
Case5:RV \leftrightarrow CS②+SVC	0.317551E+04
Case6:RV \leftrightarrow CS+SVC	0.257279E+04
Case7:RV \leftrightarrow LMV①+SVC	0.205913E+04
Case8:RV \leftrightarrow LMV②+SVC	0.244633E+04
Case9:RV \leftrightarrow LMV+SVC	0.151140E+04
Case10:RV \leftrightarrow MV①+SVC	0.707209E+04
Case11:RV \leftrightarrow MV②+SVC	0.345171E+05
Case12:RV \leftrightarrow MV+SVC	0.850140E+05
Case13:RV \leftrightarrow AV+CS+SVC	0.295016E+04
Case14:RV \leftrightarrow AV①+CS①+SVC	0.255471E+04
Case15:RV \leftrightarrow AV②+CS①+SVC	0.299464E+04
Case16:RV \leftrightarrow AV+CS①+SVC	0.257922E+04
Case17:RV \leftrightarrow AV①+CS②+SVC	0.303058E+04
Case18:RV \leftrightarrow AV②+CS②+SVC	0.532560E+04
Case19:RV \leftrightarrow AV+CS②+SVC	0.395724E+04
Case20:RV \leftrightarrow CS②+LMV①+SVC	0.206702E+04
Case21:RV \leftrightarrow CS②+LMV②+SVC	0.202777E+04
Case22:RV \leftrightarrow CS②+LMV+SVC	0.167589E+04

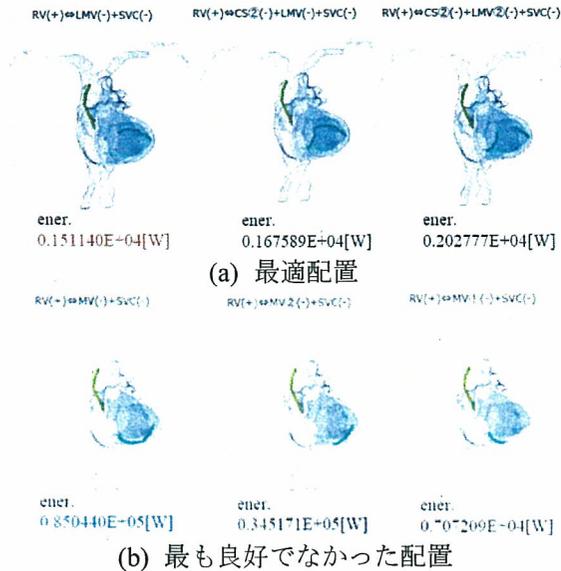


図 C-1-19 良好な配置と良好でない配置(SVC 補助電極あり)

これらの計 44 種の解析を行った結果、最も良好な電極配置も最も良好でない配置も SVC 電極を用いた電極配置だった。したがって、SVC 電極の効果は電極配置次第であることが分かる。図 C-1-20 に示す通り、最も良好な電極配置では、最も良好でない電極配置と比較して、左心室部に多くの電流発生、高い電位勾配が得られた。SVC 電極の有無に関わらず MV 側は除細動閾値が高いことが分かった。RV 電極と MV 電極は接近しているため通電の集中が起こるためと考えられる。

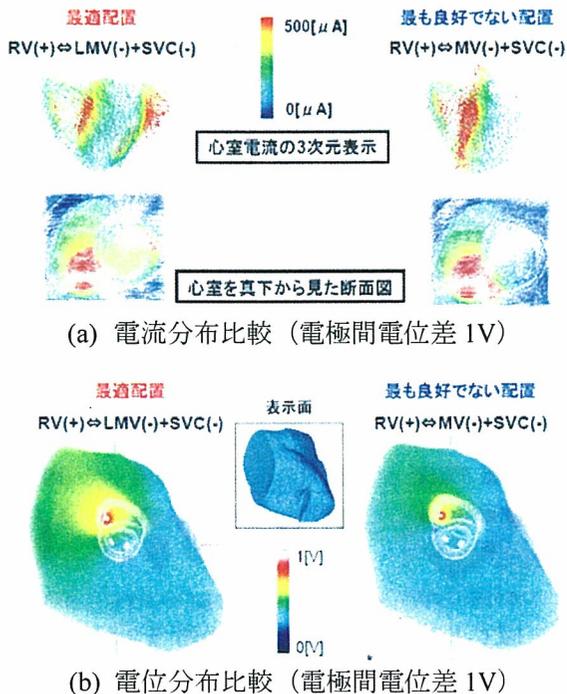


図 C-1-20 良好な配置と良好でない配置の電流・電位分布比較

C-1-4 静電場解析結果と動電場解析結果の比較

以下の 4 電極配置にて静電場解析結果と動電場解析結果の比較を行い、静電場解析の妥当性を検証した。図 C-1-21 のような結果となった。静電場解析では最適だった LMV 電極が、動電場解析では最も良好でない結果となった。他の電極でも逆転が生じた。

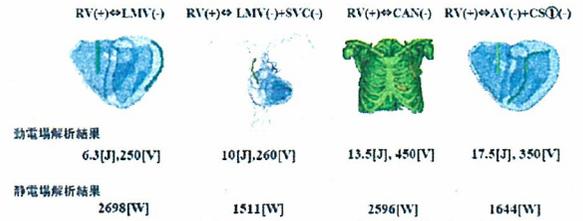


図 C-1-21 静電場解析結果と動電場解析結果の比較

逆転が生じた原因として(1)どの電位勾配が流入電流量に効いているかが曖昧で指標として不十分であること(現在、最急降下方向の電位勾配を評価)、(2)心筋表面での解析よりも心筋内部を考慮しての解析のほうがより正確な検討が期待できること、の 2 点が考えられる。したがって、B-1-2 項で述べた様に心筋内部への流入電流量を考慮した新たな解析方法の提案を行った。

C-1-5 新たな解析方法：膜電位変化速度解析による電極配置の最適化

心筋内部への流入電流量の除細動閾値に関する具体的指標は実験等で明らかにされていない。そこで本研究では、膜電位変化速度で評価し、反応の悪い領域が最も少ない電極配置を最適配置とする。支配方程式には bi-domain モデルを使用する。ただし、動電場解析とは異なり、細胞モデル(LR91 モデル)は外し、細胞膜は単純なキャパシタンスとしてモデル化を行った。そして、通電開始時、つまり 1 ステップ(1/100[ms])の通電間における心筋の膜電位変化速度を計算し、心筋内全節点のうち、膜電位変化が小さい節点の比率が少ない(つまりヒストグラム面積が小さい)電極配置を良好な電極配置として解析を行った。

まず、図 C-1-21 に示す 4 電極で解析を行った。結果を図 C-1-22 に示す。このグラフから、最も除細動成績の悪い AV+CS1 電極より、CAN 電極のほうが反応の悪い節点数が多く成績が悪いという結果となった。しかし逆転はこの部分のみで、静電場解析結果と比較すると、動電場解析結果に近づきより精度が上がった解析方法であることが言える。AV+CS1 電極と CAN 電極の逆転は除

細胞に重要な部位があるからではないかと考え、部位別(乳頭筋, 左心室筋, 右心室筋, 中隔)に膜電位変化速度空間分布を作成した(図 C-1-23)。しかし逆転は生じたままであった。そこで膜電位変化速度分布の可視化を行った(図 C-1-24)。これより、良好な成績を示す電極配置ほど左心室自由壁部にて多く興奮していることが分かり、除細動成績は左心室自由壁部の興奮度が大きく影響しているのではないかと考え、左室自由壁部にて膜電位変化速度解析を行った。その結果、反応の悪い節点数が最も多いのは AV+CS①電極となり、動電場解析結果と一致するグラフを得た(図 C-1-25)。

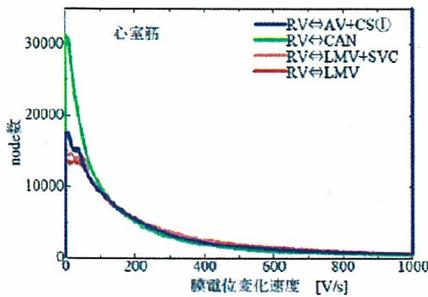
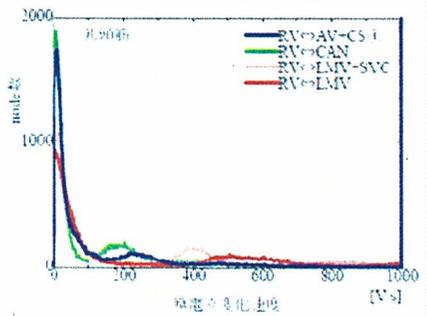
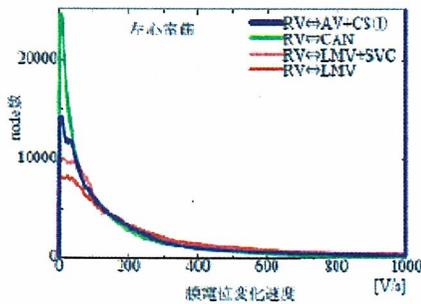


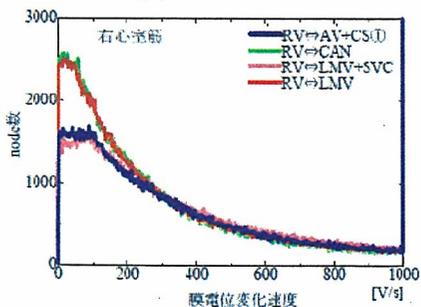
図 C-1-22 膜電位変化速度空間分布(心室筋)



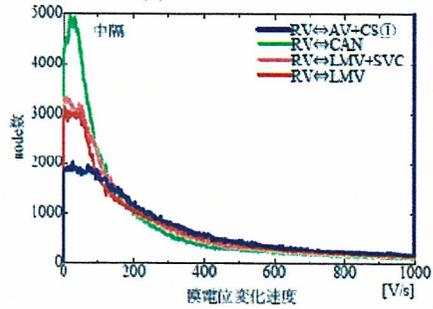
(a) 乳頭筋



(b) 左心室筋



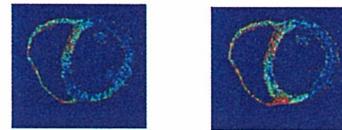
(c) 右心室筋



(d) 中隔

図 C-1-23 部位別膜電位変化速度空間分布

RV(+) \leftrightarrow CAN(-) RV(+) \leftrightarrow AV(-)+CS①(-)



RV(+) \leftrightarrow LMV(-) RV(+) \leftrightarrow LMV(-)+SVC(-)

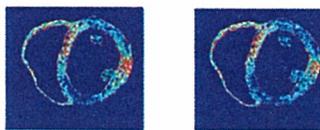


図 C-1-24 膜電位変化速度分布の可視化断面図

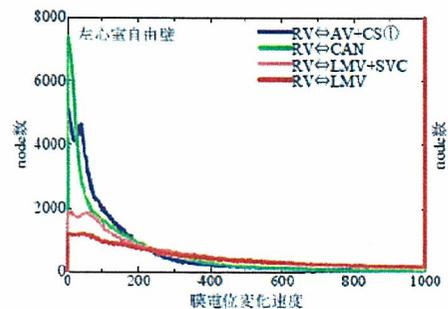


図 C-1-25 膜電位変化速度空間分布(左心室自由壁)

次に、図 C-1-26 の電極配置にて左心室自由壁部で膜電位変化速度の評価を行い、その妥当性を検証した。ここで、内外電極は心室内外から覆う電極であり、また、この4電極に加え、図 C-1-21 の4電極中最適配置である LMV 電極を比較として加えた。

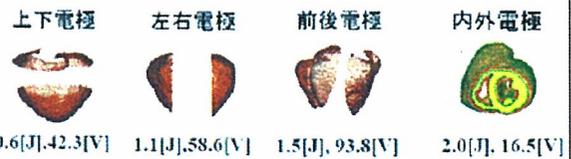


図 C-1-26 膜電位変化速度解析を行う4電極配置及び動電場解析による除細動閾値

その結果、反応の悪い節点数が最も少ない(成績の良い)電極配置は LMV 電極となり、動電場解

析結果と一致しないグラフを得た(図 C-1-27)。そこで膜電位変化速度分布の可視化を行い、4 包囲電極中最も成績の悪い内外電極とそれよりも成績の劣る LMV 電極で比較を行った。図 C-1-28 の LMV 電極に注目すると、解析部位である左心室自由壁部に LMV 電極による局所的な影響が含まれており、このことにより動電場解析と膜電位変化速度解析で優劣順位の不一致が起きたと考えられる。したがって、電極による局所的な影響を受けるのを避けるため、やはり心室全体の興奮度を解析するのが適当であるということが示唆された。したがって、次に心室全体での膜電位変化速度解析を行った。その結果、5 電極中、反応の悪い節点数が最も多い(除細動成績が悪い)のは LMV 電極となり、他の電極の優劣順位も動電場解析結果と一致した。

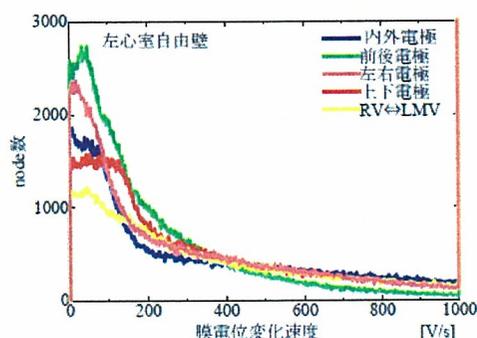


図 C-1-27 膜電位変化速度空間分布(左心室自由壁)

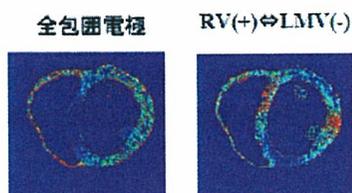


図 C-1-28 膜電位変化速度分布の可視化断面図

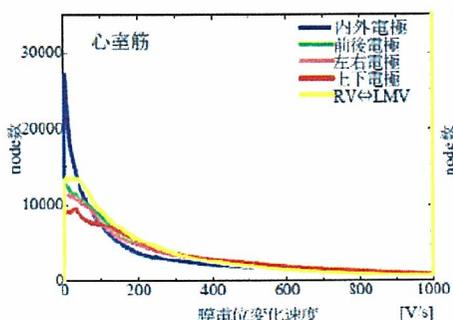


図 C-1-29 膜電位変化速度空間分布(心室筋)

次に、図 C-1-30 の上下電極、左右電極、前後電極の各包囲電極の大きさを L,M,S 3 段階に変えた計 9 種の電極配置に、内外電極を加えた計 10 種の電極配置にて心室全体で膜電位変化速度解析

を行い、心室筋での解析の妥当性を検証した。

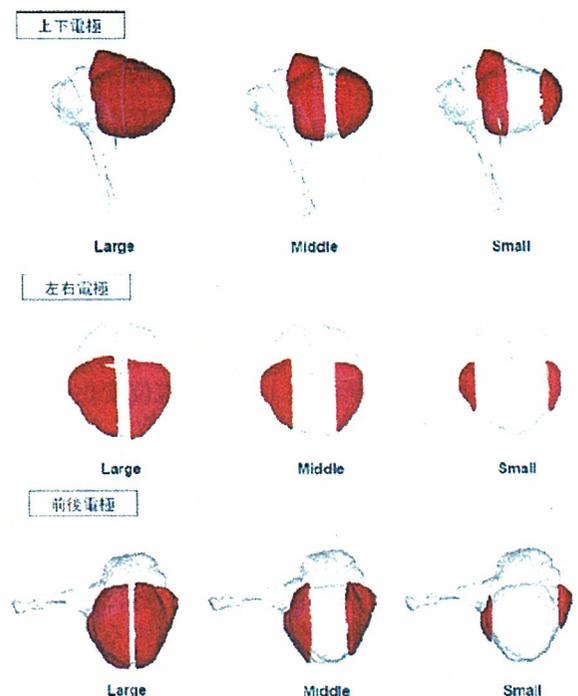


図 C-1-30 膜電位変化速度解析を行う 9 電極配置

心室筋で解析を行った結果、図 31 のような膜電位変化速度空間分布を得た。反応の悪い節点数が最も少ない電極配置(最適配置)は上下 M 電極、反応の悪い節点数が最も多い電極配置(最も良好でない配置)は左右 S 電極であることが分かった。内外電極は 10 電極中、比較的良好な成績を示した。LMV 電極も比較に加えると左右 S 電極よりは優れた成績であることが分かった。これより、この 4 電極で動電場解析の結果を予測すると、成績良好な順に上下 M 電極 > 内外電極 > LMV 電極 > 左右 S 電極となる。この 4 電極配置の動電場解析を行った結果、同優劣順位を示し、膜電位変化速度解析結果と動電場解析結果の一致が確認できた。また、心室筋全体で解析することの妥当性がより一層強まった。各包囲電極の面積による除細動成績の変化は、成績良好な順に、上下電極では M > S > L、左右電極では L > M > S、前後電極では L > M > S となり、電極同士が近すぎると良くないが、電極面積の大きい方が成績が良好であることが分かった。

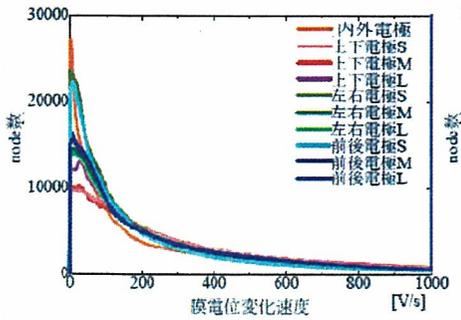


図 C-1-31 膜電位変化速度空間分布(心室筋)

これらの解析結果より、膜電位変化速度解析は心室全体で行うのが適当であることが示唆されたが、図 C-1-22 に示した 4 電極においては AV+CS①電極と CAN 電極の逆転が生じている。この原因として考えられるのは脱分極領域と過分極領域が複雑に混じり合うと発生する新たな興奮である。膜電位変化速度分布により成績良好に見えても、新たな興奮が発生することにより除細動成績が劣ると考えられる。そこで、過分極領域と脱分極領域の 2 値化表示を行った(図 C-1-32)。脱分極領域を赤色、過分極領域を緑色で示す。この断面図からは、'複雑'と呼べる入り混じりを確認することはできなかった。本解析は 1 ステップでの解析なので、この後ステップ数を増していくにつれて複雑な入り混じりが形成されていくと予想される。

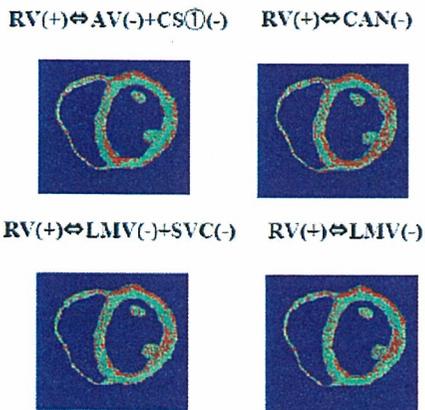


図 C-1-32 脱分極・過分極領域の 2 値化表示断面図

現在の ICD プロジェクトでは、本研究結果を踏まえ、CS 電極の実用化に向けて本プロジェクト参加企業による試作段階に入っている。CS 電極により、これまでにない低エネルギーでの除細動成功が実現できる可能性がある。そこで RV(+)\leftrightarrowCS(-)通電で低エネルギーの除細動を試みて、失敗した場合には、従来型の CAN 電極を用いた RV(+)\leftrightarrowCAN(-)通電で高エネルギー除細動を

行うというのが現在のプロジェクトとしての方針である。したがって、現段階では 3 つの電極を植込むことになる。これより、3 つの電極を同時に使用することで除細動成績はどのように変化するのか、膜電位変化速度解析を行い検討する。CAN 電極は単体での最適配置で固定する。CS 電極は既述した臨床条件を満たす 22 種の電極配置で行った。結果を図 C-1-33 に示す。また、最も良好な 3 電極配置及び最も良好でない 3 電極配置をピックアップした膜電位変化速度空間分布、各電極位置関係を図 C-1-34、図 C-1-35 に示す。

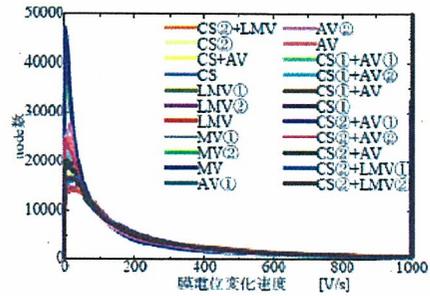


図 C-1-33 膜電位変化速度空間分布(心室筋)

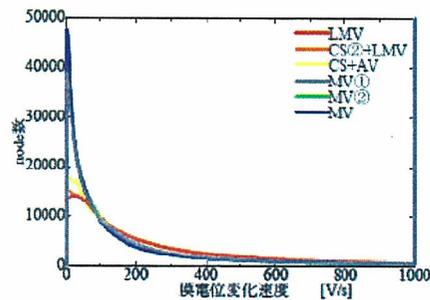


図 C-1-34 最も良好な 3 電極配置及び最も良好でない 3 電極配置の膜電位変化速度空間分布(心室筋)

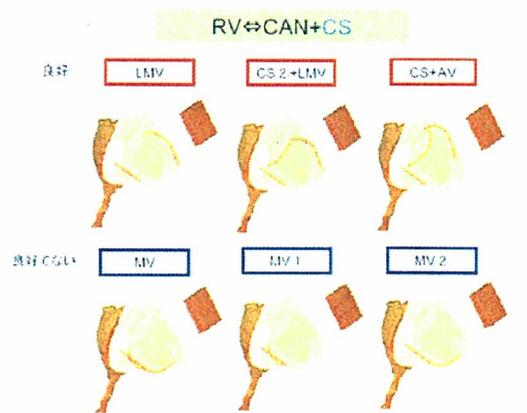
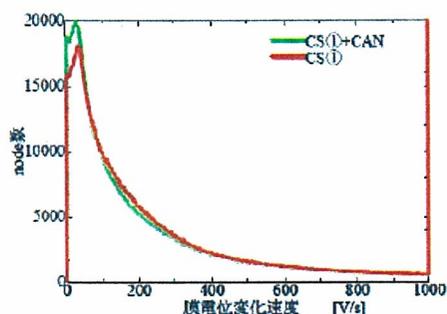


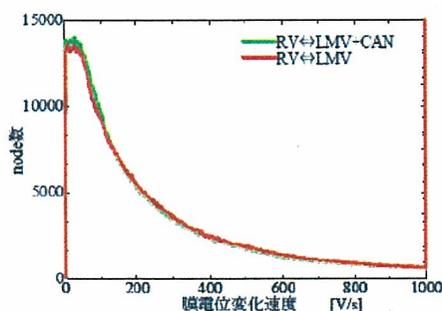
図 C-1-35 最も良好な 3 電極配置及び最も良好でない 3 電極配置

また同時に、CAN 電極の有無により除細動成績はどのように変化するのか解析を行った。結果の一例を図 C-1-36 に示す。22 種のほとんどの電極配

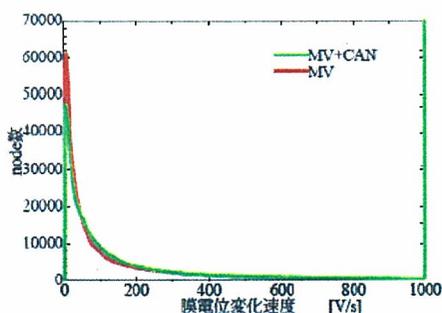
置において、CAN 電極を加えることでほぼ変わらないかむしろ成績が悪くなる傾向が見られた。CAN 電極を加えることで成績が良好になった電極配置は、MV、MV①、MV②電極の3電極のみであった。CAN 電極を加えても効果を得られない理由として、近い電極同士の通電(RV⇔CS)が支配的であることが考えられる。



(a) 成績劣化



(b) ほとんど変化なし



(c) 成績良好へと変化

図 C-1-36 CAN 電極の有無による除細動成績の変化例

次に、先程の“近い電極同士の通電が支配的である”という結果を踏まえて、RV(+)+CS(+) \leftrightarrow CAN(-)通電の膜電位変化速度解析を任意で選んだ6電極配置(図 C-1-37)にて行い、RV(+) \leftrightarrow CAN(-)と比較して、CS 電極を加えることで除細動成績がどう変化するかを観測した。結果は、CS+AV 電極を除く5電極に関しては、ほぼ変わらないか僅かに成績が良好になる傾向にあったが、CS+AV 電極は、RV(+) \leftrightarrow CAN(-)よりも成績が悪くなってしまった

(図 C-1-38).

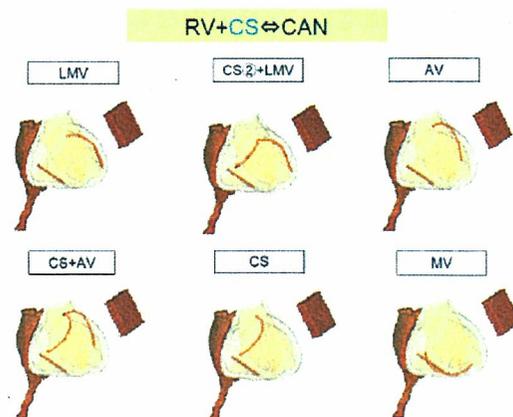
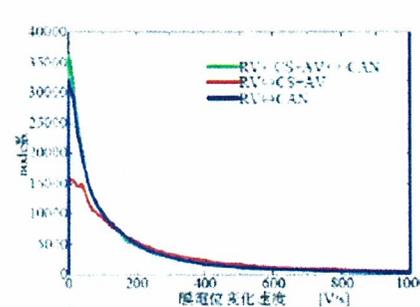
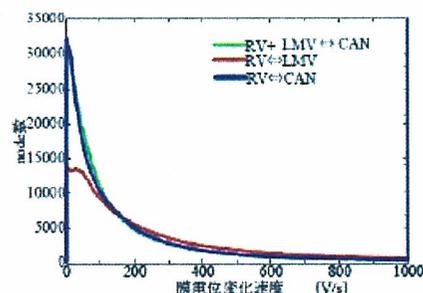


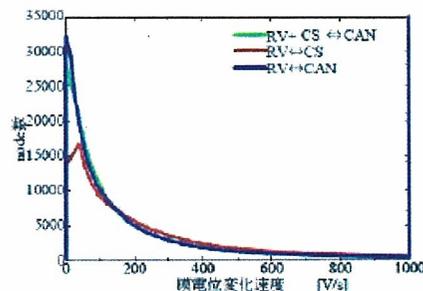
図 C-1-37 RV(+)+CS(+) \leftrightarrow CAN(-)解析に用いる6電極配置



(a) 成績劣化



(b) ほとんど変化なし



(c) 成績良好へと変化

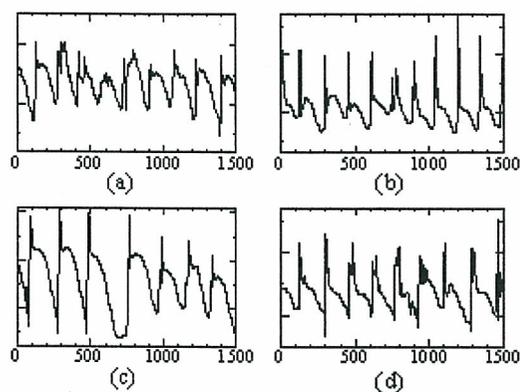
図 C-1-38 CS 電極の有無による除細動成績の変化例

これらの解析より，CAN 電極を加えた $RV(+)\Leftrightarrow CS(-)+CAN(-)$ ，または $RV(+)+CS(+)\Leftrightarrow CAN(-)$ 通電は，CAN 電極なしの通電と比較して，全体としてほとんど変わらないか除細動閾値を下げてしまう傾向にあることが分かった。また， $RV(+)+CS(+)\Leftrightarrow CAN(-)$ 通電は， $RV(+)\Leftrightarrow CAN(-)$ 通電の場合と比較すると，ほぼ同等の成績が僅かに $RV(+)+CS(+)\Leftrightarrow CAN(-)$ 通電の方が除細動成績が向上する傾向にあることが分かった。したがって，プロジェクトの方針通り， $RV(+)\Leftrightarrow CS(-)$ 通電で失敗したら $RV(+)\Leftrightarrow CAN(-)$ の高エネルギー通電を行うのも良いが，電極配置によっては，その間に $RV(+)+CS(+)\Leftrightarrow CAN(-)$ 通電を行うことも考えられる。

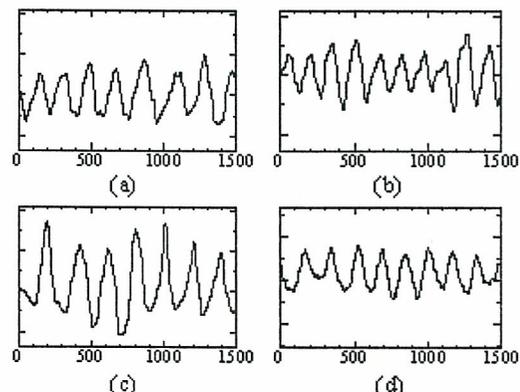
C-2 動電場解析

C-2-1 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 C-2-1)と比較し，シミュレータの有効性を検証する。図 C-2-2 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 C-2-1 臨床データ(国立循環器病センター提供)

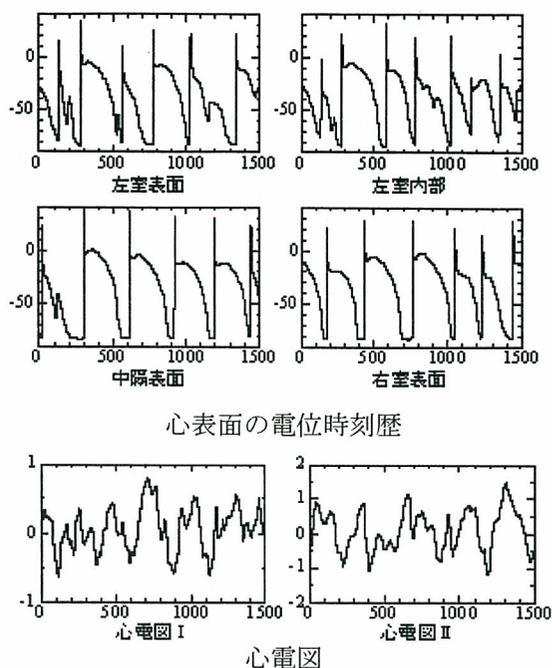
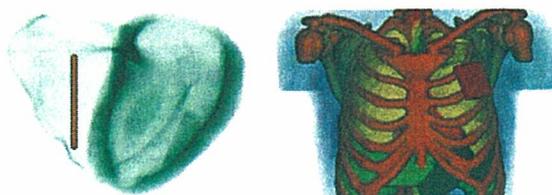


図 C-2-2 数値解析結果

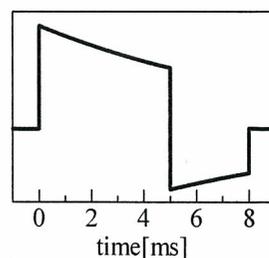
C-2-2 標準的な電極配置での除細動閾値の臨床データとの比較

現在標準的に使用されている ICD である $RV-CAN$ 通電において除細動閾値を測定し，臨床データとの比較を行い，シミュレータの妥当性を検証する。各波形，電極配置において通電のタイミングを $250[ms]$ 変えて，10 回の通電を行い，その際に $50[％]$ の確率で除細動に成功するエネルギーを除細動閾値と定義する。また，通電波形は図 C-2-3(b)に示す波形を用いた。

解析結果，除細動閾値を，図 C-2-4，表 C-2-1 に示す。除細動閾値は，biphasic 通電で $10[J]$ 程度 monophasic で $18[J]$ 程度となり，臨床の報告 [10][11][12][13] と概ね一致した。この事から除細動シミュレータの妥当性が確認できた。



(a) $RV(+)\Leftrightarrow CAN(-)$ 通電



(b) 通電波形

図 C-2-3 現在標準的に使用されている ICD

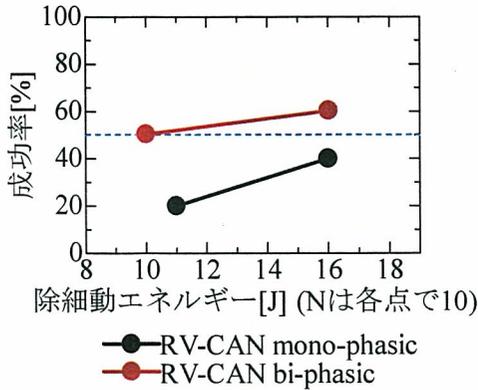


図 C-2-4 RV(+) \leftrightarrow CAN(-)通電での除細動閾値の測定

表 C-2-1 除細動閾値

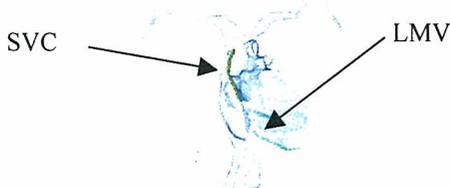
通電方法	負荷電圧[V]	除細動閾値 [J]
biphasic	400	10.0
monophasic	536	18.0

C-2-3 電極配置の最適化

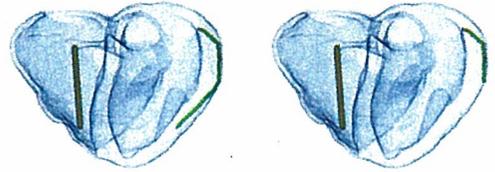
静電場解析では、膜電位変化速度解析において良好な除細動閾値を示した図 C-2-5 に示すよう電極配置において動電場解析により除細動閾値の測定を行なった。除細動閾値の測定法は上述と同様とする。

解析結果、除細動閾値を図 C-2-6、表 C-2-1 に示す。膜電位変化速度解析で良好な結果を示した RV(+) \leftrightarrow LMV(-)通電が動電場解析でも良好な結果であり、除細動閾値は6.3[J]程度であった。図 C-2-7 に、RV(+) \leftrightarrow LMV(-)通電での除細動成功の様子と、静電場解析で最適配置となった RV(+) \leftrightarrow AV(-)+CS1(-)通電での除細動失敗の様子を示す。除細動が失敗する場合には、筋肉が厚い左心室の自由壁側、効率的なエネルギー負荷の難しい中隔において興奮波が残るケースが数多く見られた。RV(+) \leftrightarrow LMV(-)通電は、この特にこの2つの領域に対し均等にエネルギーを負荷出来る事が、除細動閾値の低下に繋がったと考えられる。

RV(+) \leftrightarrow LMV(-)通電では、従来の RV-CAN 通電に比べ 40[%]前後のエネルギー低減が期待できる。また、LMV 電極の配置の困難さを考慮し、LMV の途中まで電極を挿入したケース(LMV1)について解析を行なった。多少の除細動閾値上昇は見られるものの、一定の性能は確保できた。

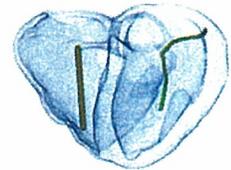


RV(+) \leftrightarrow SVC (-)+CS (-)



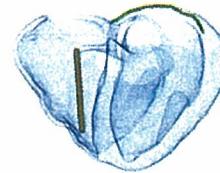
RV(+) \leftrightarrow LMV(-)

RV(+) \leftrightarrow LMV1(-)



RV(+) \leftrightarrow AV (-)+CS1(-)

RV(+) \leftrightarrow AV1(-)+CS1(-)



RV(+) \leftrightarrow CS2(-)

図 C-2-5 RV 電極と CS 電極間での通電

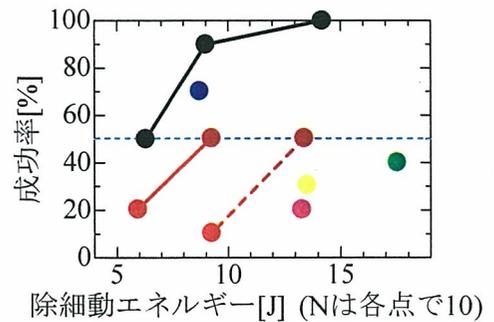


図 C-2-6 除細動閾値の計算

表 C-2-1 除細動閾値

電極配置	通電方法	負荷電圧[V]	除細動閾値[J]
RV(+) \leftrightarrow LMV(-)	biphasic	250	6.3
RV(+) \leftrightarrow LMV(-)+SVC(-)	biphasic	250	9.0
RV(+) \leftrightarrow LMV(-)+SVC(-)	monophasic	300	13.5
RV(+) \leftrightarrow AV(-)+CS1(-)	biphasic	350 以上	17.5 以上

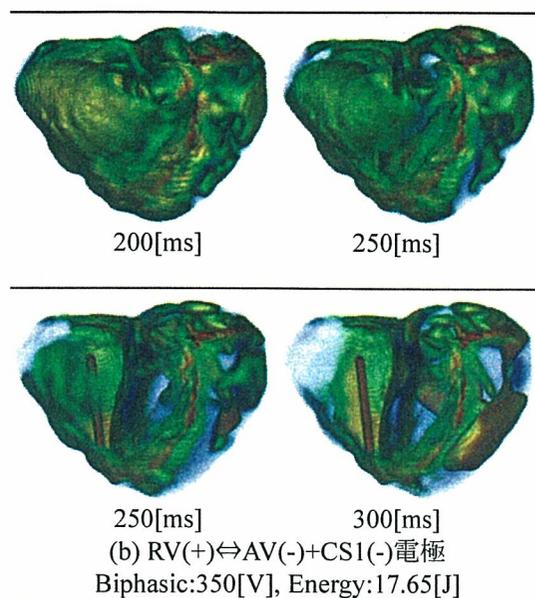
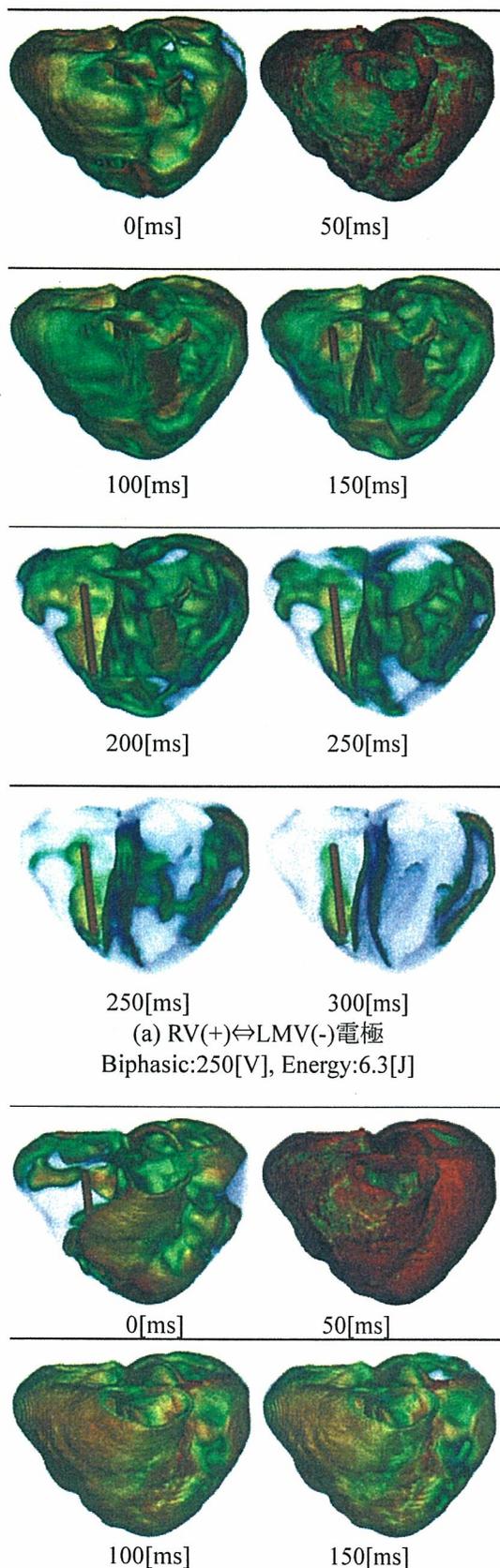
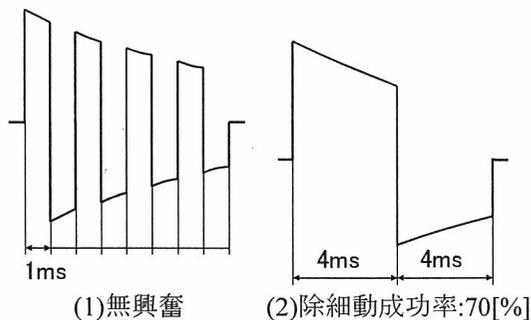
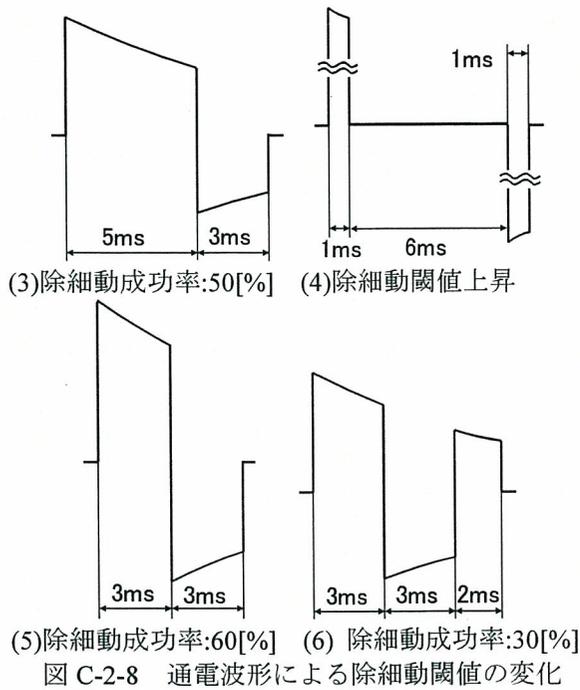


図 C-2-7 成功例と失敗例の図

C-2-4 通電波形の最適化

静電場解析において最適配置となったRV-LMV,SVC, 13J (同一エネルギー)において通電波形を変えて解析し除細動閾値の変化を観測した. 図 C-2-8 に示す6種類の波形に対し検討を行なったところ, biphasic 通電で正負の波形時間を同一にした場合が最適となった. 現在標準的に使用されているICDでは biphasic 通電では, 最初のパルスを持続した方が低い除細動閾値が得られるという報告もある. これは現在用いられているICDのコンデンサは大容量で, 通電も大エネルギーで行なわれているためと考えられる. 今回の解析では, 低エネルギー除細動を視野に入れ, 13[J]という比較的低エネルギーで通電をした場合において解析を行った. 低エネルギー除細動の場合第2波(負波)の通電時間が短すぎると, 第2波に起因する興奮が発生しないため, 正負の波形時間(エネルギー)を同一にした場合が最適になったと考えられる.





C-2-5 試行回数に対する除細動閾値の変化

上記の解析では、各点において 10 回の解析により除細動閾値を決定した。実験の報告での試行回数と比較しても少ない回数ではないが、さらに回数を増やして解析を行い、除細動閾値の定義の妥当性について検証を行なう。また、RV 電極は厳密な位置の制御が困難であることから、RV 電極の位置変化に対する除細動成功率の変化についても合わせて検討する。図 C-2-9 に示すように RV2 電極として左室の入口付近に電極を配置した。図 C-2-10 に、解析結果を示す。以下の知見が得られた。

- (1)試行回数(通電のタイミング)によって除細動の成功率は、かなり変化する。
- (2)RV の位置によって除細動成功率はあまり変化しない。
- (3)電極配置の序列は概ね維持されている。

10~20 回の間では全ての電極配置において除細動成功率が低下している。除細動が困難な状態であった事が推測できる。より正確な除細動閾値を求めるためには、可能な限り多くの解析を、通電タイミングの間隔を空けて行なう事が必要となる。

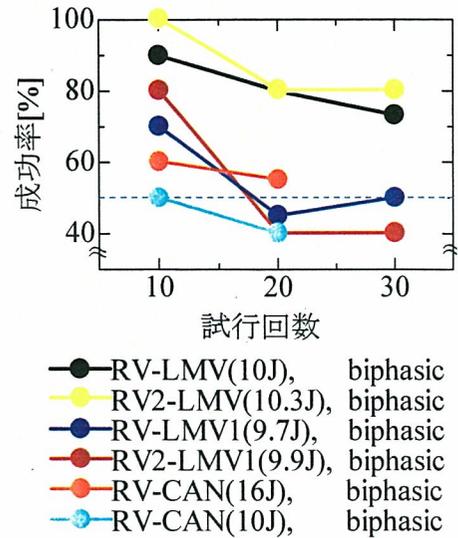
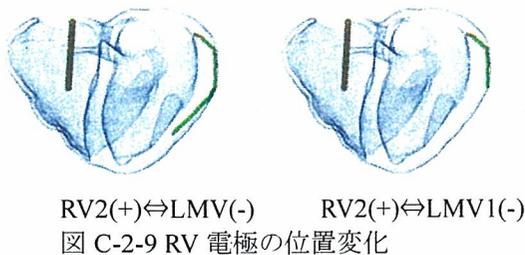


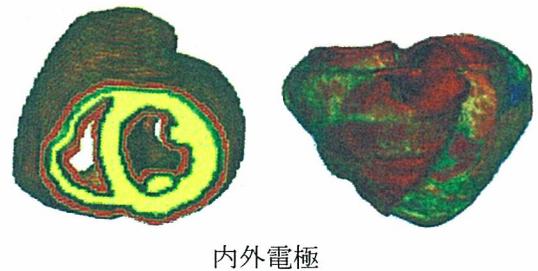
図 C-2-10 試行回数による除細動成功率の変化

C-2-6 新しい電極配置についての考察

除細動器動作時に苦痛を感じないためには、現在の 10 分の 1 程度のエネルギーでの除細動を実現する必要がある。そのため、将来の電極、電極配置技術の向上を見据え、現状では臨床において配置が困難な電極配置、形状について検討を行なう。

心臓を内外、前後、上下、左右から包囲するようなシート状の電極を想定し解析を行なった。電極形状と通電時の膜電位分布を図 C-2-11 に、解析結果と除細動閾値を図 C-2-13、表 C-2-2 に示す。通電波形は、図 C-2-3(b)に示す波形での biphasic 通電とする。

以上の結果より心室の上下を適切な大きさの電極で包囲すれば、0.6[J]程度の除細動閾値が実現できる可能性が示された。図 C-2-14 に上下電極を用いて 0.7[J]で通電した際の除細動の様子を示す。図 C-2-7 ではかなりの領域に発生していた Electroporation が殆ど発生しないことから、均一にエネルギーが負荷された事が分かる。



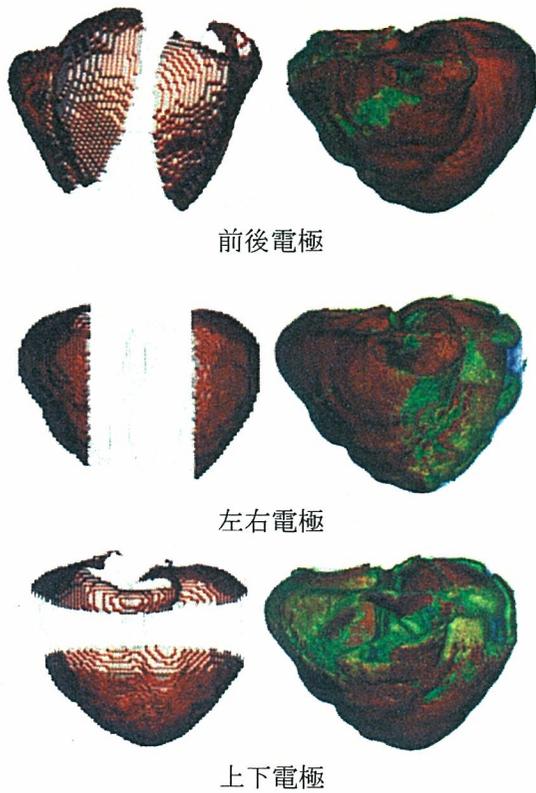


図 C-2-11 心臓包囲電極と通電時の膜電位分布

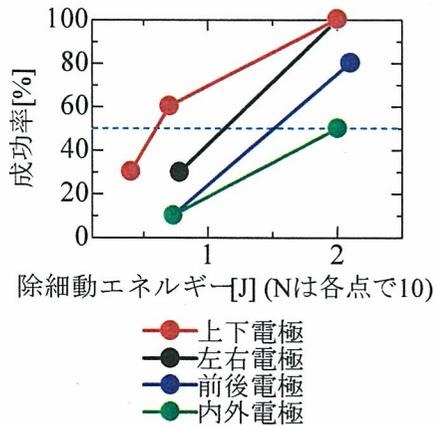


図 C-2-12 新しい電極配置での除細動閾値の計算

表 C-2-2 新しい電極配置での除細動閾値

電極配置	負荷電圧[V]	除細動閾値[J]
上下電極	43	0.6
左右電極	59	1.1
前後電極	63	1.5
内外電極	16.5	2.0

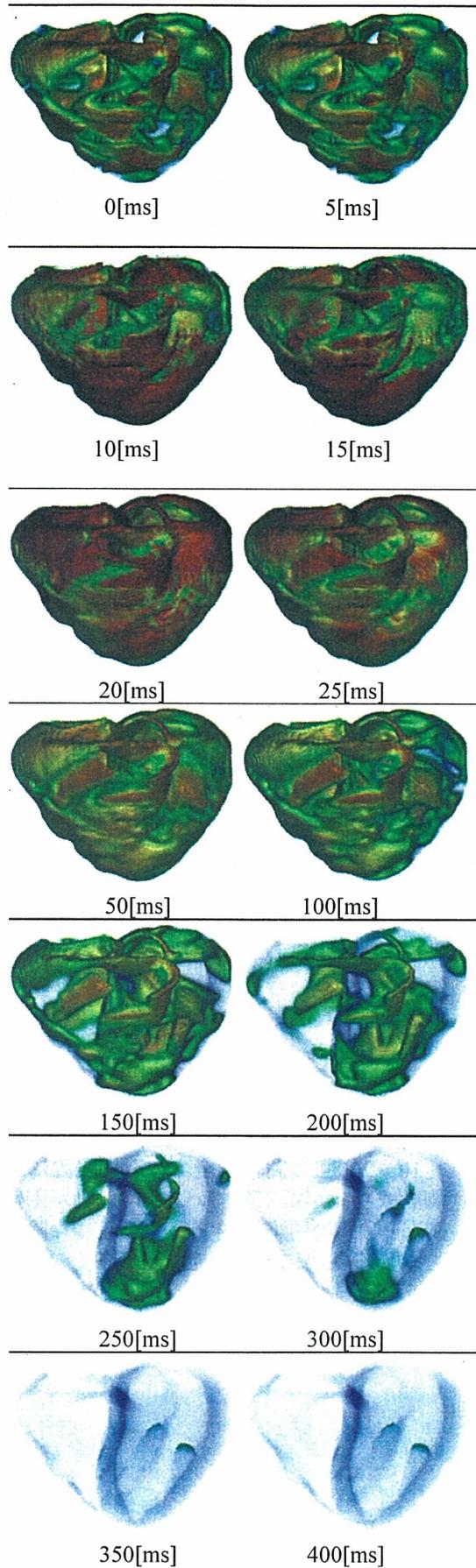


図 C-2-13 新しい電極配置での除細動閾値の計算
D-1 モデルの高精度化と検証
D-1-1 刺激伝導系のモデル化

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昨年度から刺激伝導系のモデル化に着手している。

左心室を切り開きプルキンエ線維を表示した解剖学図¹⁴⁾を元にまず図 D-1-1 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作製した。これを心臓シミュレータの 3 次元左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 D-1-1 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」を用いてこれを行い、さらに心内膜下に存在するプルキンエ線維を追加した。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-プルキンエ系は解剖学的見解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 D-1-2)。

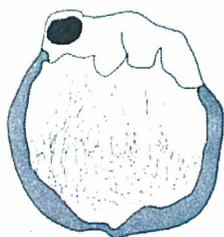


図 D-1-1 平面状に作成したプルキンエ線維モデル

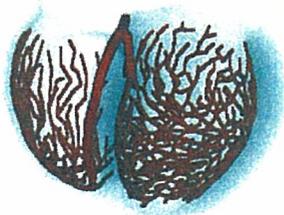


図 D-1-2 ヒス-プルキンエ系モデル

D-1-3 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^[6]により提案された電気生理モデルを用いた。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^[15]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導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の概念図を図 D-1-3、実際のモデルを図 D-1-4 に示す。

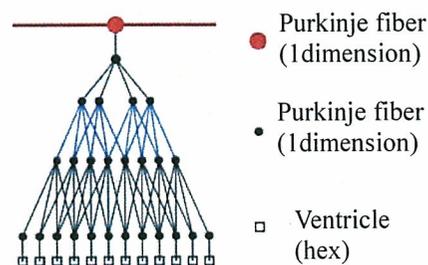


図 D-1-3 ヒス-プルキンエ系モデル

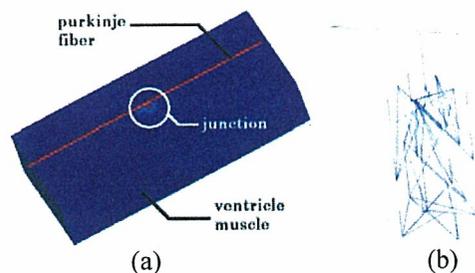


図 D-1-4 心筋細胞との接続部を含む局所モデル

プルキンエ線維、接続部は 1 次元要素、心筋は 6 面体要素を用い(図 D-1-4 (a))、接続部は多層のネットワーク構造(図 D-1-3)を仮定し(図 D-1-4 (b))のようなモデル化を行った。

そしてプルキンエ線維の一端に刺激を与え、その興奮が接続部を通じて心筋に伝播するまでをシミュレートした。伝導遅延は図 D-1-3 で青色の部分にあたる 1 次元要素の断面積を変えることによりを再現した。

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 2.4mm 離れた点まで興奮が伝わる時間(time)とし結果を図 D-1-5 に示す。area ratio0.3 では 12msec,0.57 では 35msec となり 23msec の伝導遅延

差が再現できた。図 D-1-6 にそれぞれの電位,図 D-1-7 に心筋興奮伝播の様子を比較図にして示す。図から伝導遅延の長さによらずその後の心筋部の興奮伝播の仕方は同様になっていることがわかる。

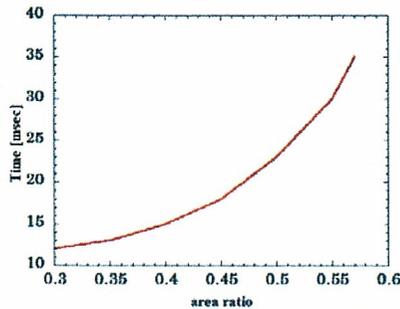


図 D-1-5 伝導遅延の調整例

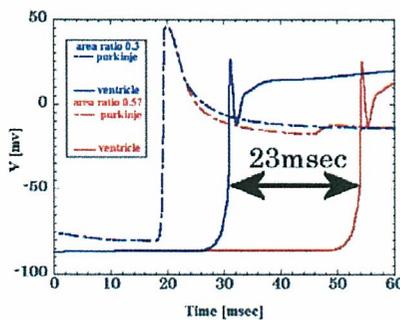


図 D-1-6 正伝導における area ratio0.3 と 0.57 のプルキンエ線維,心筋の電位

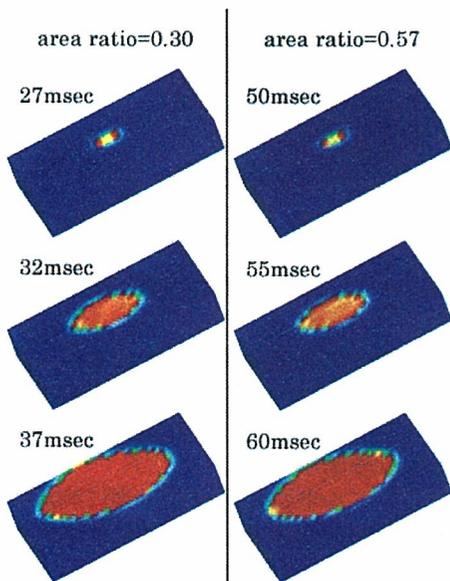


図 D-1-7 area ratio0.3 と 0.57 の場合における心筋興奮伝播の様子

またもう一つの接続部の特性としてプルキンエ線維—心筋に興奮が伝播する正伝導よりも心筋からプルキンエ線維に興奮が伝播する逆伝導

に要する時間のほうが短いという異方性がある。昨年度の接続部モデルはこの特性を再現できなかったが,今年度のものでは逆伝導において area ratio に関わらず心筋—プルキンエ線維の逆伝導の時間は 8msec 程度で正伝導のものよりも短くなり特性を再現することができた(図 D-1-8).

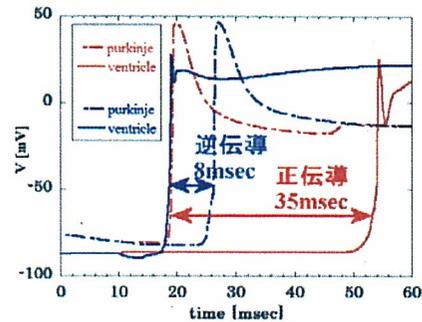


図 D-1-8 area ratio0.57 の正伝導,逆伝導におけるプルキンエ線維,心筋の電位

D-1-3 興奮伝播解析結果と心電図

興奮伝播解析結果を図 D-1-10 に, 心電図を図 D-1-11 に示す。心電図は図 D-1-9 に示す体表面の各点で測定した。Durrer の論文に従い心筋の最早期興奮部位は 3 点(中隔, 左室自由壁, 右室心尖部)になるように調整した。心電図には, まだ臨床データと一致しない点も見られさらに調整が必要である。

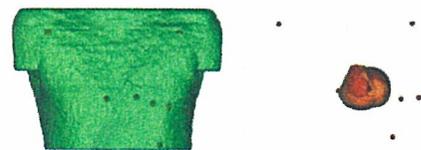
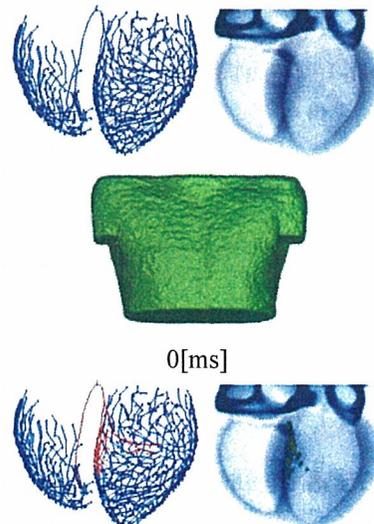


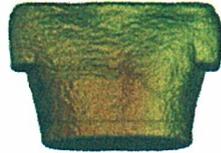
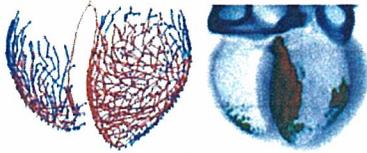
図 D-1-9 心電図の測定点



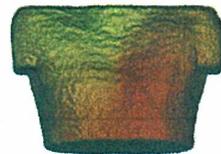
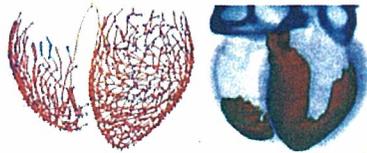
0[ms]



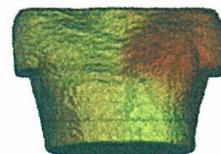
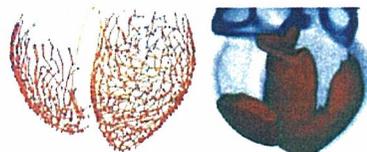
20[ms]



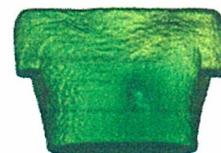
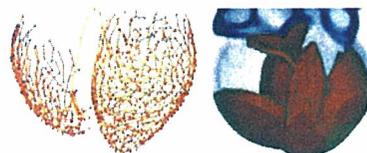
30[ms]



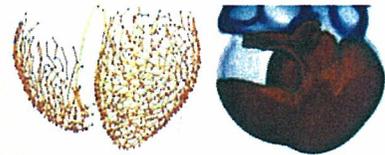
40[ms]



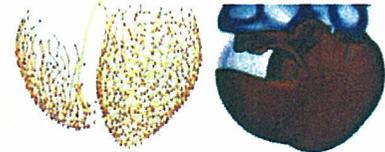
50[ms]



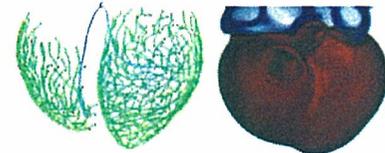
60[ms]



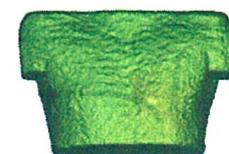
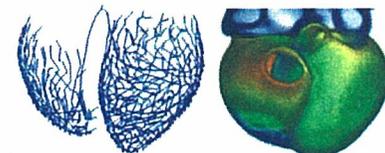
70[ms]



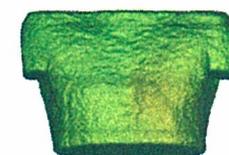
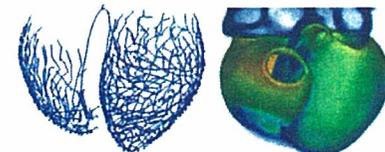
80[ms]



250[ms]



330[ms]



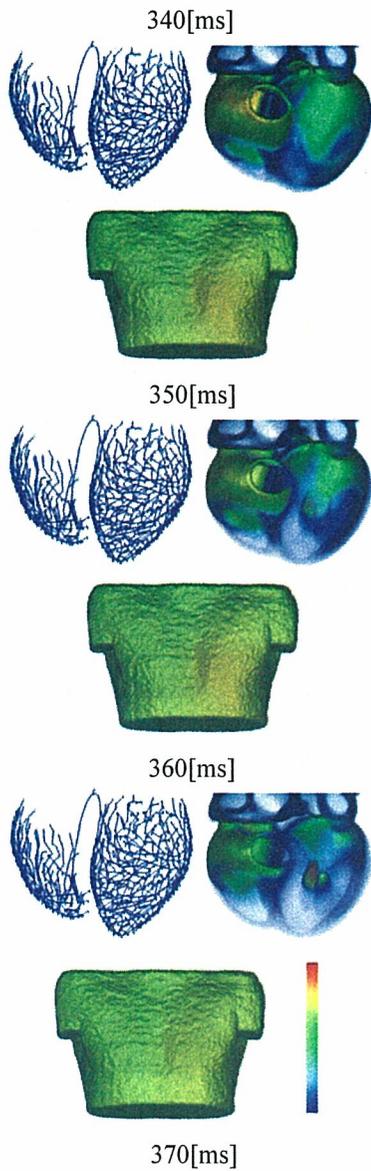


図 D-1-10 プルキンエ繊維、左心室の興奮伝播の様子と体表面の電位分布

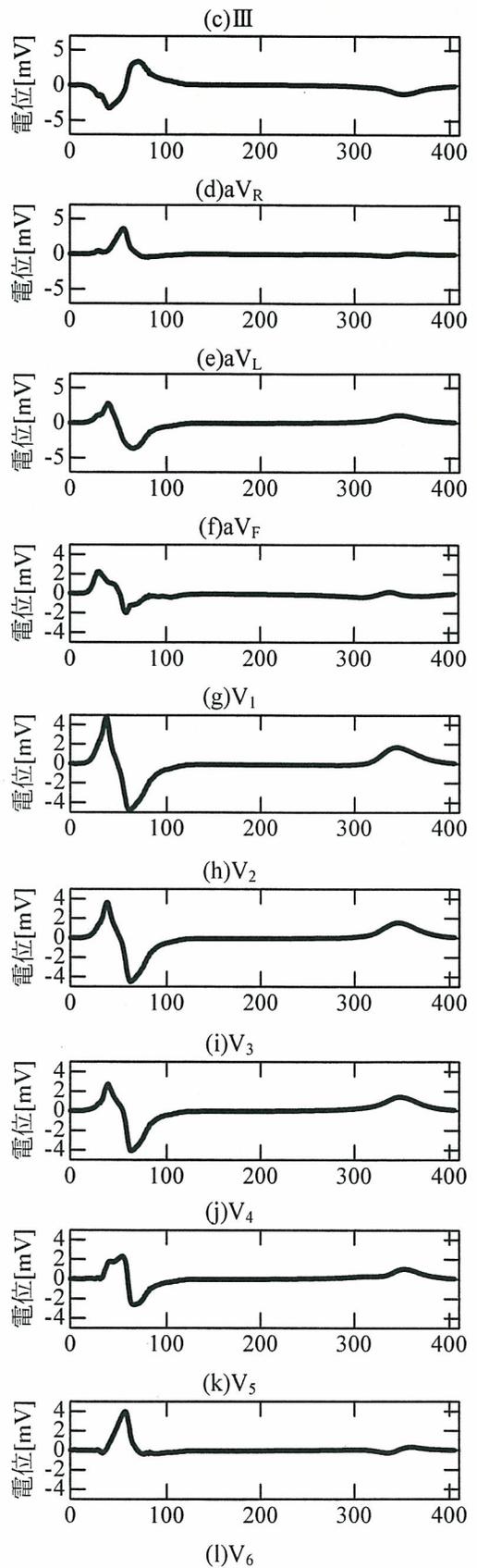


図 D-1-11 心電図

