

D-2 イヌ検証モデル途中経過

シミュレータにより得られたICDの適切な電極配置・波形の有効性を確認するためには、実験による検証を行なう必要がある。しかし、人間での実験では侵襲性の高い実験が行なえないため、検証できる範囲には限りがある。そこで、動物実験の容易な犬のシミュレータを作成し、実験データとの比較検証を行なう。本報では、国立循環器病センターにおいて計測されたイヌ心臓の左心室自由壁の興奮順序とシミュレータの興奮順序との比較を行う。

D-2-1 形状モデルの作成

本研究で用いるモデルは体重 23kg の犬の心臓を 0.53mm ごとに撮影した MRI 画像をもとに作成された。形状モデルの作成手順を以下に示す。

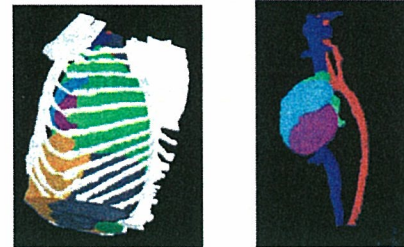
1. 胸部 MR 画像を医師により各部位に分け三次元合成する
2. 心臓の表面(STL) データを抽出する
3. 自由度数を増加させる表面の凹凸を平滑化する
4. 再び表面データを得る
5. ANSYS 社の ICM ICD を用いて四面体要素を作成

MRI により得られた心臓モデルは左心室が収縮している心臓である。電気解析を行なう際には、最も時間の長い無興奮状態の拡張末期の状態にして行なうのが一般的である。従って、左心室壁内圧に圧力を負荷することによって 23kg の犬の平均的な容積を目標として拡張した。表 D-2-1 に拡張前後の容積と平均容積を示す。この拡張後の心臓を用いて、0.4mm のボクセル有限要素メッシュを作成した(図 D-2-2)。

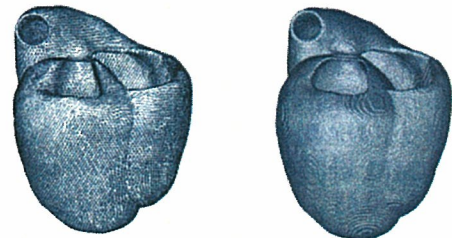
表D-2-1 犬形状モデルの容積

	23kgの犬の平均的な値	拡張前(MRI)	拡張後
左室容積	37.72	9.88	37.25
右室容積	51.06	54.38	52.99

(単位 : ml)



(a) トルソモデル

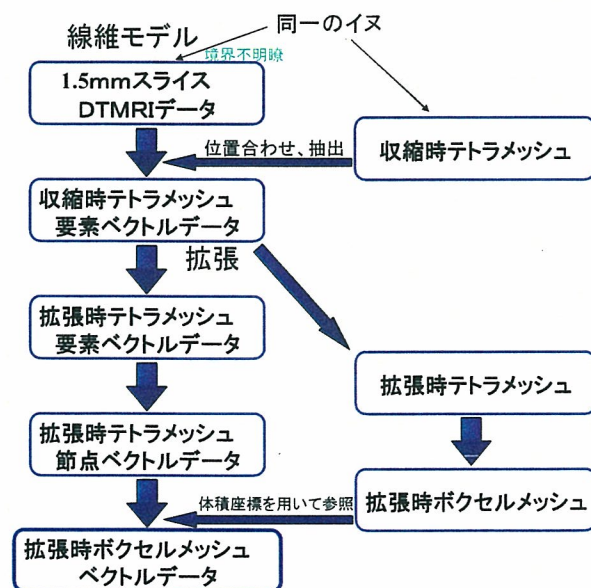


(b) 拡張前(MRIデータ) (c) 拡張後

図D-2-2 形状モデル

DTMRIのデータを用いて、作成した形状モデル線維方向とシート方向を定義する。設定法を図 D-2-1に示す。使用したデータは形状モデルを取得した犬の心臓を体から取り出すことなく、1.5mm スライスのDTMRI によって得られたものである。心筋組織内部では、水分子の運動は心筋線維方向に最も大きく拡散すると予測される。逆に最も拡散が小さい方向は、シート間の重なる方向すなわち心筋シートの厚み方向であると考えられる。このことから、拡散テンソルデータの第1固有ベクトル方向から心筋線維方向、第3固有ベクトル方向から心筋シート垂直方向が得られる。DTMRI によって得られた線維方向や心筋シートに垂直な方向が、解剖学的に正しいかどうかは、Scollan [16-18] らやHsu [19] らなどによってその妥当性が示されている。これらによると、解剖によって得られたデータDTMRI によるデータはほぼ一致することが示されている。

DTMRI データは180×180×180 のボクセルデータである。このデータの計測と同時に取得された断面画像を図D-2-3(左)に示す。画像から正確に心筋部を判断するのが困難であったため、形状データを取得したMRI 画像(図D-2-3(右))を用いることにした。犬の姿勢を変えずに撮影されたため二つの画像は向きは一致していたが、位置にはずれがあった。従って、医師の指示のもと平行移動して位置あわせを行なった。



図D-2-1 犬繊維モデルの作成法

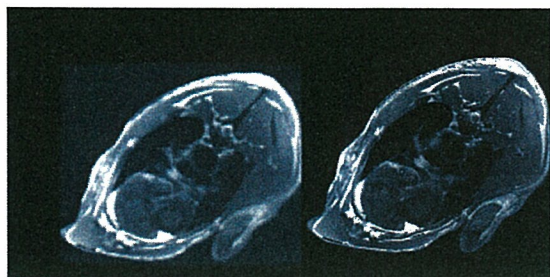


Fig. 4.7: 左:DTMRI 断面画像, 右:形状データ断面画像

図D-2-3 MRI画像

前節で作成した有限要素四面体モデルには各要素ごとに重心を求め、重心の座標に対応するボクセルの第1, 第3固有ベクトル方向を心筋線維方向, 心筋シート垂直方向データとして与えた. 心筋部として採用したボクセルの数は38322であった. また, 異方性の指標FAを心筋部ボクセルにおいて求めた. 平均は0.216, 標準偏差は0.0852であった. Garrido ら^[20]はウサギ, Holmes ら^[16]はラットの心臓を摘出してホルマリン固定し, DTMRI 計測を行なっている. そのFAの分布は0.17~0.65であり, 今回のデータでこの範囲内のものは約72%である.

本研究のモデルの心筋線維角度を図D-2-4に示す. また, Hunter らが解剖によって計測した犬の心臓に対して, 当研究室が同様の方法で心筋線維角度を求めている. それを図D-2-4に示す. 両者の傾向は一致している. また, 図D-2-4にHunter らと本研究の心筋シートを比較を示す.

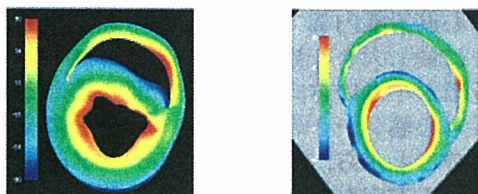


Fig. 18: Hunter らの犬の心筋線維角度 Fig. 19: 本研究の犬の心筋線維角度



Fig. 110: Hunter らの犬の心筋シート Fig. 111: 本研究の犬の心筋シート

図D-2-4 心筋繊維方向

D-2-2 心筋細胞電気生理モデルの作成

犬の心筋細胞はLuo とRudyら^[1]のモデル(LRモデル)をもとに, Winslowら^[21]やChudin らがモデル化を行ってきた. Winslow らのモデルは犬の心筋の電気的特性を良く表しているが, 短い周期で刺激を与えた際の活動電位持続時間(Action Potential Duration:APD) や, 長いAPD(top tracing)

と短いAPD(bottom tracing) が交互に現れる電氣的交互脈(Electrical Alternans) の再現に難があった. 将来的に不整脈の誘発などをシミュレーションする場合, 高頻度刺激(Rapid pacing)における挙動を再現できることが重要となると考えられる. 2001年にJeferey らがWinslow らのモデルを修正し, 高頻度刺激における挙動を再現したCVM(Canine Ventricular myocytes) モデルを提案している^[7]. 本研究ではこのモデルを使用することとする. 図D-2-5にCVMモデルの模式図を示す. 将来的にはHRDモデル^[22]の使用を検討中である.

細胞内のCa²⁺の一部は細胞内のCa²⁺貯蔵場所である筋小胞体(sarcoplasmic reticulum:SR)にくみ上げられる(Jup). それによって心筋の弛緩時には細胞質の遊離[Ca²⁺]_i濃度は細胞外液の[Ca²⁺]_o濃度の1万分の1という低いレベルに保たれている. 興奮に続いて開くLtype チャネルを通る内向き電流(ICa)により細胞内にCa²⁺が注入されると, これが引き金になって筋小胞体は収縮に必要なCa²⁺をJrelとして放出する. 刺激の周期を短くしていくと, 次のような現象が見られる.

1. Ca²⁺のくみ上げが十分に行なわれず, 筋小胞体の濃度[Ca²⁺]_{SR}が低下していく.
2. [Ca²⁺]_{SR}と[Ca²⁺]_iの濃度差に依存するJrelが小さくなる.
3. [Ca²⁺]_iのピーク値が減少し, APDが短くなる. CVMモデルにおけるAPDと拡張期間隔(Diastolic Interval:DI)の関係を図D-2-5に示す. さらに, 周期(basic cycle length:BCL)を短くしていくとCL=180ms付近で活動電位とイオン電流に電氣的交互脈が生じた. (図D-2-5)

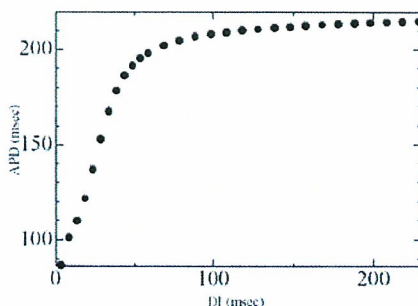
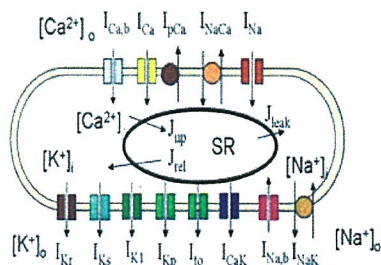
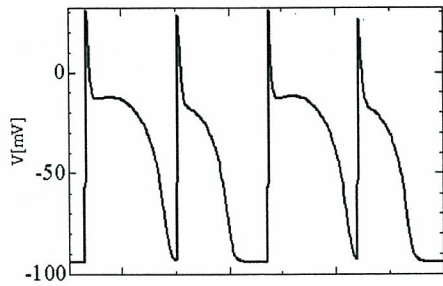


Fig. 114: DIを変えてパージンした後に, DIを変えて刺激を与えた後のAPDをプロットした

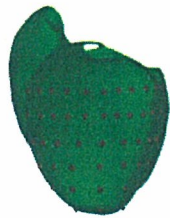


図D-2-5 CVMモデル

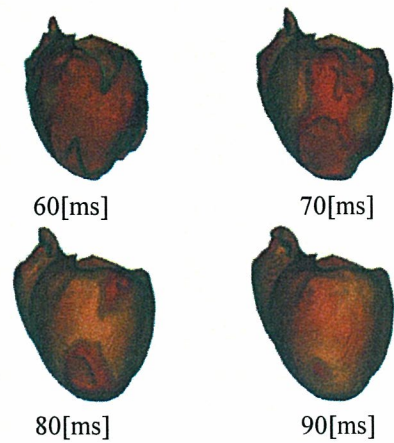
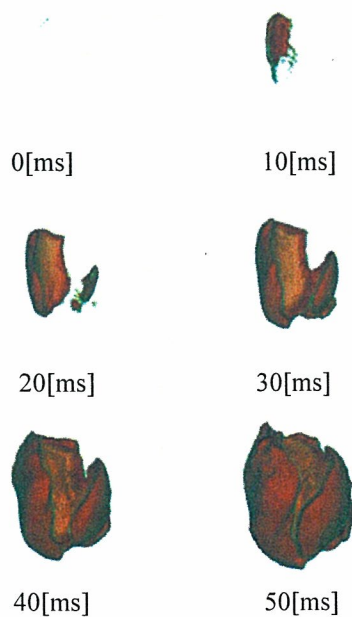
D-2-3 正常興奮伝播での興奮順序，心電図の実験データとの比較

国立循環器病センターで実験により取得したイヌの誘導心電図・心表面心電図と，それと同条件の数値解析により得られた各心電図を比較検討する。

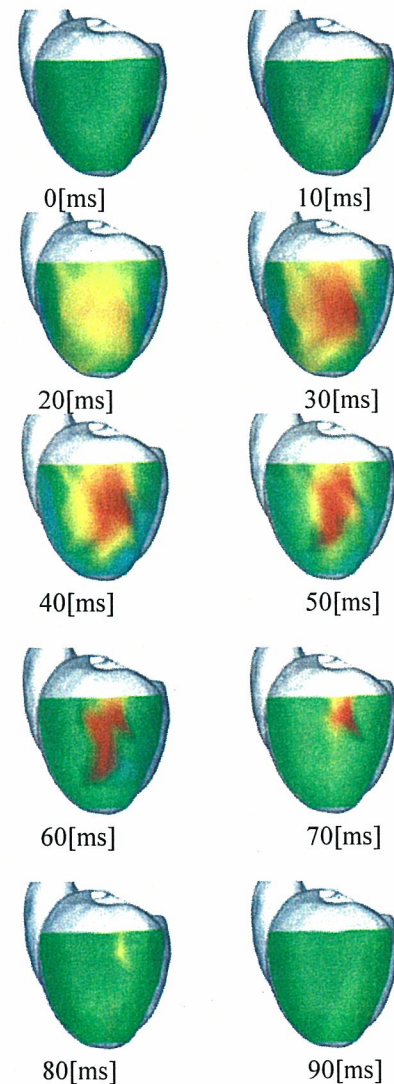
実験と同じくモデルの左心室自由壁に46個の電極を仮想的に配置して(図D-2-6)，心表面心電図を得る．そのR波の時間微分が最小の点を興奮通過のタイミングとして等時線図を作成し，それらを比較する．また，体表面心電図(第II誘導)の波形を比較する。



図D-2-6 数値解析での心表面の電極配置



図D-2-7 正常興奮伝播解析における左室自由壁の興奮順序



(a)実験結果 1

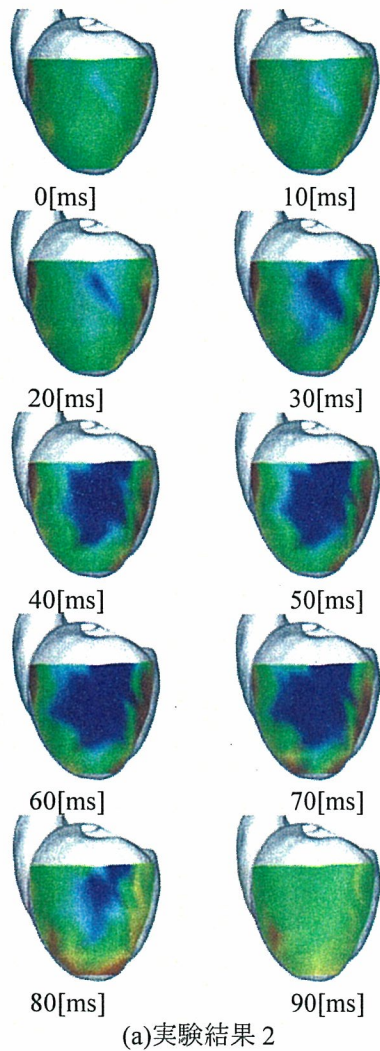
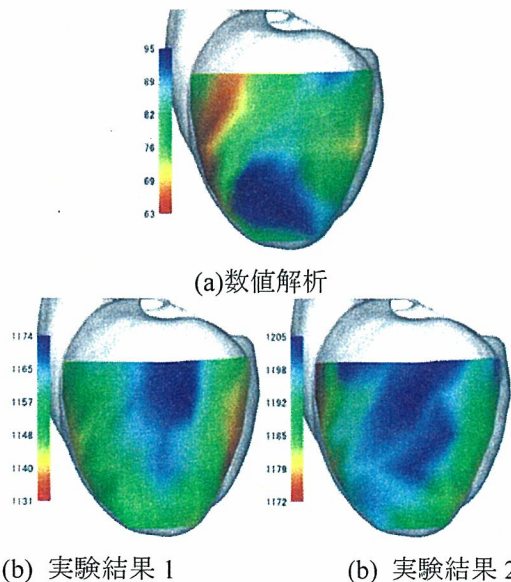


図 D-2-8 実験において測定された左心室自由壁の興奮順序



(a) 数値解析 (b) 実験結果 1 (b) 実験結果 2

図 D-2-9 実験と数値解析の等時線図比較

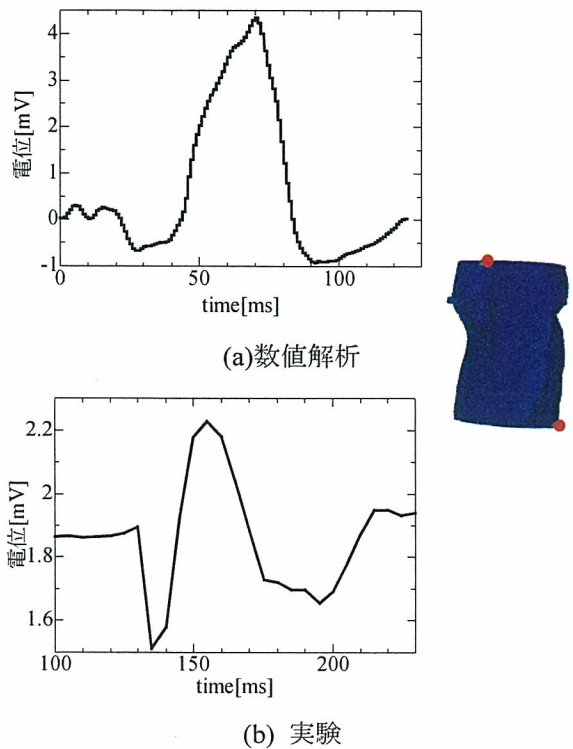


図 D-2-10 実験と数値解析の心電図比較

図D-2-7に数値解析によって得られた膜電位を、図D-2-8に実験によって得られた心表面心電図を、図D-2-9に実験と数値解析の当時線図を、図D-2-10に心電図を示す。

等時線図より左心室外膜の伝播時間は解析結果が32ms、実験結果が33msで両者よく一致していた。生理学的に興奮の順序がはやいとされている心内膜側でプルキンエの左脚前枝と後枝の心室近付着部のあたりが、心外膜側から見ても興奮が早いのがわかる。ただ、解析結果と実験結果では興奮の伝播方向に違いが見られた。解析結果では実験結果と比較して心尖部側の興奮が遅い。この原因の一つとして考えられるのは形状モデルの肉厚である。本研究では収縮時の心臓から形状モデルを作成したため、心筋を抽出する際に狭い流体部を心筋部として誤認し、実際の心臓より厚くなっている可能性がある。また、心基部-赤道部においては除去された凹凸が、流体部の狭くなっている心尖部では折りたたまれて筋肉部として認識され、除去されなかった部分があることも考えられる。二つ目は電極の問題である。解析結果と実験結果の等時線図を比較すると、心基部-心尖部方向にずらすと傾向がより一致する。実験での電極配置は実験的制約を受け、数理モデルにおける電極配置と高精度に一致しているわけではないため、このような違いが生じている可能性がある。また、解析によって体表面心電図第

II 誘導のQRS 波を再現できた。しかし、解析結果のQRS 波幅は実験結果のそれと比べて30ms程度長くなっている。QRS 波幅は心室が興奮するのに要する時間を反映している。これも心室壁が厚い部分で内膜から外膜への興奮の伝播が遅れたためと考えられる。また、このモデルでは心筋においては内膜、中層、外膜の部位における活動時間の差異を表現してはいない。従って、これらのことが心電図波形の違いを生み出していると考えられる。

D-2-4 犬モデルでの心室細動解析

犬モデルにおいて試験的に心室細動を発生させた際の様子を図 D-2-11 に示す。また、ここでは、細胞モデルは計算負荷削減の観点から細胞モデルには、LR91 モデルを用いている。

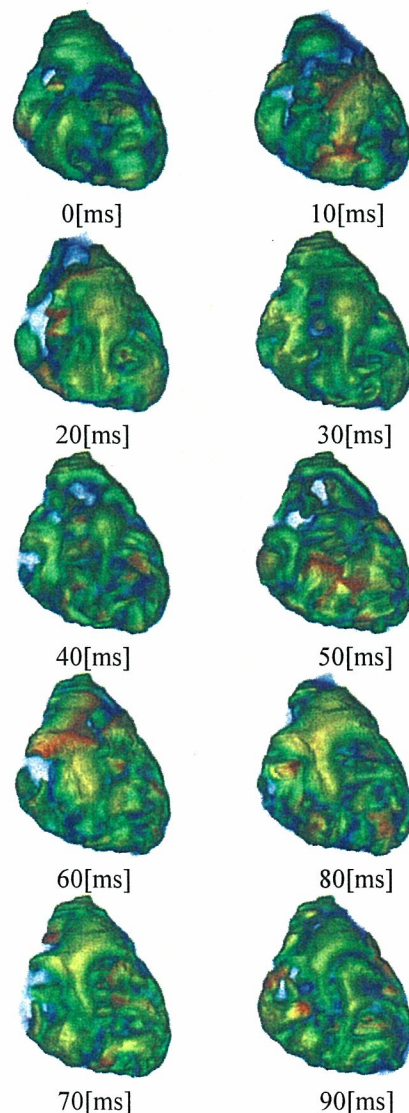


図 D-2-11 犬モデルを用いた心室細動の解析

E. 結論

静電場解析並びに新たに考案した膜電位変化

速度解析により網羅的な電極配置の評価を行い、あわせて心臓を包囲する様式の電極に関する検討を行った。これを踏まえ性能の良い電極ならびに従来にない画期的な電極に関する動電場解析を行い、除細動閾値を定量的に評価した。また心臓モデルの高度化を図るために刺激伝導系の組み込みを完了した。更に検証用イヌモデルの作成を行い試算の結果を示した。

F. 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.Hodgkin, A.F.Huxley. J.Physiol., (1952) p.500-544
- [4]Ten Tusscher K.H.W.J., D.Noble, P.J.Noble, and A.V.Panfilov. Am J Physiol Heart Circ Physiol 286: H1573-H1589,
- [5]Courtemanche, Marc, Rafael J. Ramirez, and Stanley Nattel. Am. J. Physiol. 275 (Heart Circ. Physiol. 44): H301-H321, 1998.
- [6]D. DiFrancesco, et.al., :Phil. Trans.R.Soc.Land. 1985; B307: 353-398
- [7]J.J. Fox, J.L. McHarg and R.F. Gilmour Jr., Am. J. Physiol 282, H516-H530 (2002).
- [8]D.Panescu, W.J.Tompkins, IEEE Transactions on biomedical engineering vol.42 No.2(1995) p.185-192
- [9]M.A.Camacho, IEEE Transactions on biomedical engineering vol.42 No.6(1995) p.572-578
- [10]P.J.Kudenchuk, G.H.Bardy et.al. Circulation 1994; 89: 2641-2644
- [11]G.H.Bardy, G.J.Johnson et.al. Circulation 1993; 88: 543-547
- [12]G.H.Bardy, G.L.Dolack et.al. Circulation 1994; 89: 1090-1093
- [13]M.W.Kroll, M.H.Lehmann, Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy, Kluwer Academic Pub
- [14]Tawara S. Jena, Germany: Gustav Fischer; 1906:9-70, 114-156.
- [15]D.Durrer:Circ. 1970;41:899-912
- [16]A.Alexander Holmes, D. F. Scollan, and Raimond L. Winslow. Magn. Reson. Med. 44: 157-161, 2000.
- [17]Scollan, D. F., Alex Holmes, Raimond Winslow, and John Forder. Am. J. Physiol. 269: H2308-H2318, 1998.
- [18]D.F.Scollan, A.Holmes, J.Zhang, and R.L.Winslow. Ann. Biomed. Engng. 28: 934-944, 2000.
- [19]E.W.Hsu, A.L.Muzikant, S.A. Matulevicius, R.C.Penland, and C.S.Henriquez. Am. J. Physiol. 274: H1627-H1634, 1998.
- [20]Garrido L, Wedeen VJ, Kwong KK, Spencer UM, and Kantor HL. Circ Res 74: 789-793, 1994.
- [21]Raimond L. Winslow, Jeremy Rice, Saleet Jafri,

Eduardo Marbán and Brian O'Rourke Circ. Res. 1999; 84; 571-586

[22]Thomas J. Hund and Yoram Rudy, Circulation 2004; 110; 3168-3174

G.研究発表

G-1.論文

1) Nishimura S, Nagai S, Katoh M, Yamashita H, Saeki Y, Okada J-I, Hisada T, Nagai R, Sugiura S、Microtubules modulate the stiffness of cardiomyocytes against shear stress Circ Res (2006) 98:81-87

2) Yuan Chen, Xian Chen, Toshiaki Hisada, Non-linear Finite Element Analysis of Mechanical Electrochemical Phenomena in Hydrated Soft Tissues Based on Triphasic Theory, International Journal for Numerical Methods in Engineering, 2006; 65:147-173.

3) 久田俊明, 鷺尾巧, 心臓弁の流体構造連成シミュレーション法に関する数理的考察, 応用数理, Vol.16, No.2, 36-50, 2006.

4) Nobuko Koshiba, Joji Ando, Xian Chen, Toshiaki Hisada, Multi-Physics Simulation of Blood Flow and LDL Transport in a Porohyperelastic Arterial Wall Model, ASME Journal of Biomechanical Engineering, in print.

G-2.学会発表

1) 久田 俊明 東京大学におけるマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータの開発の現状 第4回 北大シミュレーションサロン ワークショップ 北大百年記念会館大会議室 (2006年) 平成18年3月20日

2) 久田 俊明 バイオメカニクスにおける連成問題と解析手法 第27回バイオサロン (バイオエンジニアリング部門 企画) 日本機械学会会議室 2006年3月30日 (木)

3) 杉浦清了、渡邊浩志、岡田純一、鷺尾巧、久田俊明 分子メカニズムに基づくマルチフィジックス、マルチスケール心臓シミュレータの開発 第45回日本生体医工学会 オーガナイズドセッション 10 コンピュータによる生体機能の統合 2006年5月17日 福岡国際会議場

4) 陳媛, 陳献, 渡邊浩志, 鷺尾巧, 杉浦清了, 久田俊明, 多孔質超弾性理論に基づく冠循環血流動態の有限要素解析, 第55回理論応用力学講演会, 京都, 2006.

5) 鷺尾巧, 久田俊明 循環モデルを伴う大動脈弁の Lagrange 乗数法による流体構造連成解析について 11回日本計算工学会講演会, 大阪府, 大阪大学コンベンションセンター, 2006年7月

6) Jun-ichi okada, Seiryō Sugiura, Takumi Washio, Hiroshi Watanabe, Toshiaki Hisada, Multi-scale, Multi-physics Heart Simulator Using Finite Element

Model World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2006, 韓国(ソウル), COEX, 2006年8月

7) 岡田 純一, 久田俊明 非圧縮超弾性体の混合型有限要素解析のための均質化法 第11回日本計算工学会講演会, 大阪府, 大阪大学コンベンションセンター, 2006年7月

8) 渡邊浩志, 杉浦清了, 久田俊明 心筋弛緩速度と流入血液の波動伝播速度に関する検討 "第10回計算工学講演会 オリンピック記念センター (東京代々木) 2006年6月

9) 久田俊明 基調講演 心臓シミュレータの計算力学上の困難さと医療における意義 2006年度日本機械学会年次大会 2006年度日本機械学会年次大会 熊本大学 9月20日 (水)

10) 渡邊浩志, 陳媛 (東大), 陳献 (九大), 鷺尾巧 (JST/東大), 杉浦清了, 久田俊明 (東大) 多孔質超弾性理論に基づく冠循環系と左右両心室の流体構造連成解析 日本機械学会 第19回計算力学講演会 2006年11月4日

11) 鷺尾巧 (JST/東大), 久田俊明 (東大) 心臓の流体構造連成解析コードの並列化方法について 日本機械学会 第19回計算力学講演会 2006年11月4日

12) 岡田純一 (JST, 東大), 久田俊明 (東大) 非圧縮粘弾性体の混合型有限要素解析のための均質化法 日本機械学会 第19回計算力学講演会 2006年11月3日

13) 梅谷信行, 久田俊明 メッシュ切り替え内蔵時間積分による心臓弁の開閉解析 日本機械学会 第19回計算力学講演会 2006年11月4日

14) 久田 俊明, 杉浦 清了, 渡邊 浩志, 鷺尾 巧, 岡田 純一 "東京大学で開発中のマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ" 理研シンポジウム「生体力学シミュレーション研究」 2006年11月6日

G-3.新聞報道

1. 「東大、心臓をCGで精密再現・治療支援へ応用見込む」平成19年(2007年)2月3日日本経済新聞夕刊

H.知的所有権の取得状況

なし

植込み型突然死防止装置の開発
低エネルギー除細動に関する基礎研究：
冷却による心室スパイラル・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：

本研究の目的は、細動・頻拍の成立・維持・停止のメカニズムを、スパイラル・リエントリーのダイナミクスの面から詳細に解析し、高エネルギー通電に代わる新たな VF/VT 治療方法を考案することである。本年度の研究では、心臓全体の温度を軽度低下させた時の心室二次元スパイラルのダイナミクスについて、ウサギ摘出心臓を用いて解析し、適度の冷却条件下（33℃）ではスパイラルの不定在（unpinning）が VT/VF の早期停止を促進することが明らかになった。このようなスパイラルの unpinning による VT/VF 停止機序は、心筋冷却に限らず様々な条件下においてもリエントリーの停止にも関与することが示唆されており、そのメカニズムの理解は、高エネルギー通電に代わる新たな VT/VF 停止方法の開発に重要な基礎的情報を提供すると考えられる。

A.研究目的

心臓突然死をもたらす心室細動（VF）や多形性心室頻拍（VT）を停止させる最も効果の高い治療法は、心臓に高電圧の直流通電を加えて心室筋全体を高電界で被う DC shock である。しかし、この高エネルギー通電による DC shock では、通電による新たな不整脈の誘発や心筋収縮・拡張機能の悪化など、心機能の低下した患者では致命的となる重大な副作用が避けられない。また ICD 植込み例では、通電時に患者に与える衝撃が大きく、意識下作動の不快感・不安感による QOL の低下が ICD 治療の上で大きな問題となっている。本研究の目的は、細動・頻拍の成立・維持・停止のメカニズムを、スパイラル・リエントリーのダイナミクスの面から詳しく解析し、高エネルギー通電に代わる新たな VF/VT 治療方法を考案することである。

高エネルギー DC shock による VF/VT の停止は、心室筋全体を高い電界強度で被うことにより、スパイラル・リエントリー興奮波の位相を心臓全体で揃えること（phase resetting）によりもたらされる。しかし、高電圧 DC shock を心筋に加えると、心筋細胞内外の誘電率の違いや線維走行の変化などにより、通電電極から離れた部位に仮想電極効果による分極現象（virtual electrode polarization）が生じ、これを基盤として新たなスパイラル・リエントリーが形成されることがある。これが DC shock による VF/VT 停止失敗の主要な機序と考えられている。即ち、心室筋全体を高い電界強度に被う方法では、スパイラル・リエン

トリー停止の閾値は、スパイラル・リエントリー誘発の上限 (upper limit of vulnerability) とほぼ等しいことになり、リエントリー停止に必要な通電電圧を大幅に低下させることは望めない。

一方、スパイラル・リエントリーに対する局所通電の効果を検討したシミュレーション研究 (Ashihara T et al, Circulation 2004; J Cardiovasc Res 2004) では、スパイラルの中心近傍では弱い通電刺激を加えても、容易に心筋を電氣的補足 (capture) できることが示されている。そこで、VF/VT 中のスパイラル・リエントリー興奮波を特定の部位に定在化させて、そのスパイラルの中心付近に効率的に電気刺激を与えることであれば、比較的弱い電気刺激でスパイラル・リエントリーを効率よく停止させることが可能になると考えられる。

我々はこれまでの研究で、この仮説を検証するため、スパイラル・リエントリー興奮波を定在化させるための条件として、心室筋の一部に可逆的な軽度の冷却 (心筋温度を 5-7°C 低下させる) を加える方法を用い、ウサギ摘出灌流心臓を用いた動物実験を行ってきた。しかし、この研究を進める過程で、心室筋の一部 (直径 1cm の円形領域) に軽度の冷却を加えると、スパイラル・リエントリー興奮波

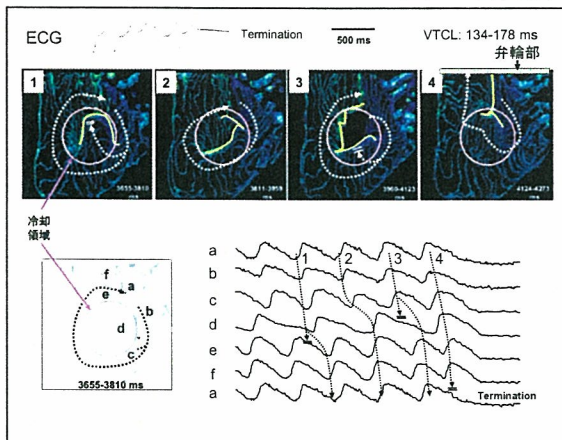


図 1. 心室スパイラル・リエントリーに対する局所冷却の

効果。

の旋回が不安定になり、スパイラル・リエントリーの旋回中心が不定在化して、通電を加えなくてもスパイラル・リエントリーが早期に自然停止する現象がしばしば観察された (図 1)。

更に、局所冷却のみで自然停止しないスパイラル・リエントリーに対して電気刺激を加えた実験例の解析では、通電に伴って新たに形成された位相特異点が既存のスパイラル・リエントリー興奮波の旋回中心と相互作用することにより、局所冷却による旋回中心の不定在化が一層促進されて、VF/VT が停止することが明らかになった (図 2)。

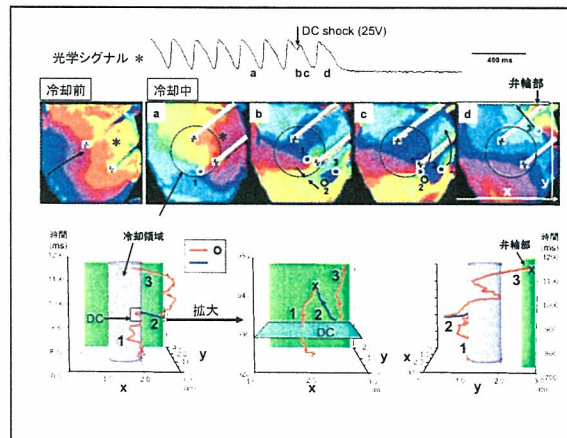


図 2. 心室スパイラル・リエントリーに対する局所冷却と電気刺激 (DC shock) の複合効果。

これらの実験結果は、心筋の局所的冷却はスパイラル・リエントリーが解剖学的あるいは電気特性の不連続構造に錨をおろすように定着して (anchoring あるいは pinning) 安定化することを妨げ、それを速やかに移動させること (unpinning) によって、VF/VT の停止を促すことを示唆している。このようなスパイラル・リエントリーの unpinning による VF/VT 停止効果は、心筋の一部に冷却を加えた場合のみならず、心臓全体の温度を低下させた場合にも生じる可能性がある。そこで本年

度の研究では、心臓の温度を正常の 37°C から 33°C あるいは 30°C まで低下させ、誘発したスパイラル・リエントリーのダイナミクスがどのように変化するかを調べ、心筋冷却による VF/VT 停止効果の機序について考察した。

B. 研究方法

B-1. 動物実験における倫理面への配慮

本研究の全ての動物実験は、「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）に基づき、名古屋大学環境医学研究所動物実験委員会で承認された方法で行った。

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

昨年度までの研究と同様に、pentobarbital (30-40mg/kg) 静脈麻酔下でウサギから摘出した心臓を Langendorff 灌流し、左心室内膜側の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。高分解能の心筋活動電位光学マッピングシステムを用いて、左室前面の活動電位波形変化と興奮伝播を解析した。

B-3. 心室筋の冷却

灌流液と恒温槽を適当な温度に保ち、左室

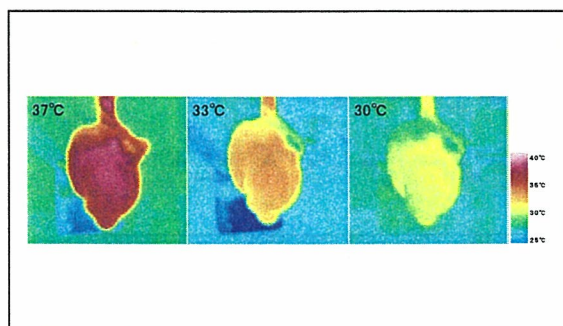


図 3. サーモグラフィーによる心筋温度計測.

心表面温度をサーモグラフィーで確認しながら心臓全体をほぼ均一に冷却した（図 3）。心表面温度の設定は 37°C（正常温度）、33°C（軽度冷却）、30°C（高度冷却）とした。

C. 研究結果

C-1. 心筋冷却が定常刺激活動電位に及ぼす作用

それぞれの設定温度で左室心尖部から定常刺激を加え、左室心表面における活動電位持続時間（APD）を計測した。APD は 90% 再分極点で計測した（APD₉₀）。図 4A は刺激間隔（CL）400ms で撮影した左室心表面全体の APD₉₀ 分布（APD マップ）を示す。図 4B には左室心表面 16 点から得られた活動電位光シグナル波形を重ねた記録を示す。心筋温度を正常の 37°C から 33°C および 30°C まで低下させると APD₉₀ が温度依存性に延長した。APD マップは各設定温度ともに観察領域全体でほぼ均一であり、活動電位重合波形でも再分極終末部が 16 波形で大きな差がないことから、冷却による APD₉₀ は心臓全体としてほぼ均一に延長していることが確認された。CL400ms と 250ms における APD₉₀（16 点の平均値）を図 4C に示す。33°C 及び 30°C における APD₉₀ の延長率はそれぞれ 29%、38%（CL400ms）、20%、26%（CL250ms）であった。

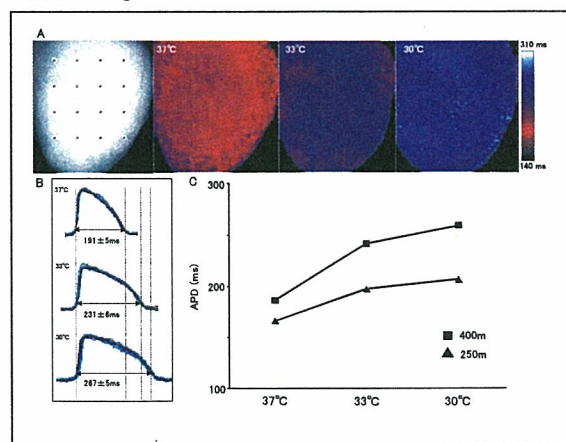


図 4. 冷却に伴う活動電位波形の変化.

C-2. 心筋冷却が定常刺激の興奮伝導速度に及ぼす作用

左室中心部から CL400ms と 250ms の定常刺激を行い、心筋線維に沿う方向 L (Longitudinal) 方向とそれに直交する T (Transverse) 方向における伝導速度 (CV) を計測した。図 5A は CL400ms 刺激における興奮前面の等時線図を示す。冷却に伴って L 方向、T 方向とも CV が低下した。CL400ms と 250ms における CV の平均値を図 5B に示す。CL400ms では L 方向、T 方向とも冷却に伴いほぼ直線的に CV が低下した。CL250ms では 33°C での CV の低下に比べて、30°C での CV が著しかった。CV の異方性 (anisotropic ratio) の変化を図 5D に示す。CL400ms では冷却による伝導速度の異方性の変化はほとんど認められなかったが、CL250ms では冷却に伴って anisotropic ratio が軽度増加した。

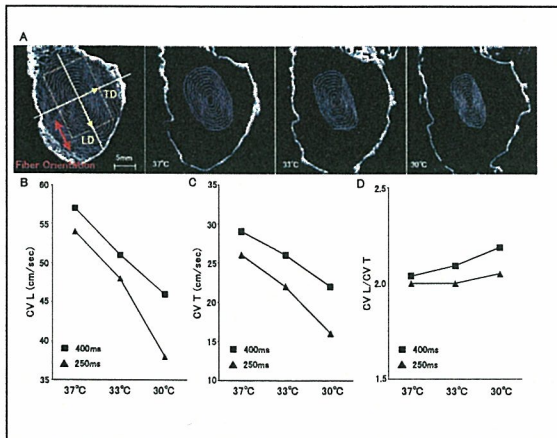


図 5. 冷却に伴う興奮伝導速度の変化。

C-3. 心筋冷却が活動電位と伝導速度の動的特性に及ぼす作用

電気刺激の刺激間隔 (CL) をステップ状に漸減させて高頻度刺激下の APD 交代現象 (alternans) を観察した (図 6A)。心筋温度を低下させると、比較的長い CL から APD alternans が開始するようになり (黒矢印: 30°C の開始点、赤矢印: 33°C の開始点)、APD

alternans の振幅 (一拍毎の変動幅) も増大した。図 6B は各温度における APD 回復特性 (APD とそれに先行する拡張期間隔 (DI) との関係) を示す。単一指数関数で近似して求めた APD 回復曲線の傾きの最大値は、冷却に伴って増加した。図 6C, D は各温度における CV の回復特性 (CV と刺激間隔 (CL) との関係) を示す (図 6C は L 方向伝導、図 6D は T 方向伝導)。刺激 CL を短縮する (刺激頻度を増加させる) と CV の低下が認められるが、37°C と比べて 33°C ではその程度は大きく変化しなかった。30°C では CL 短縮に伴って著しい CV の低下が認められた。APD 回復曲線の傾きは興奮波の再分極終末部の動的特性に関与し、それが急峻になると再分極終末部の動的不安定性が増し、APD alternans が生じやすくなる。更に高頻度刺激下における CV の低下が加わると、興奮波の脱分極前面も動的に不安定性となり、より複雑な APD alternans 現象 (興奮波の進行方向における alternans 位相の逆転) が生じることが知られている。心筋の冷却はこれら APD 回復特性や CV 回復特性を変化させることによって、興奮波の動的不安定性を温度依存性に増加させることが判明した。

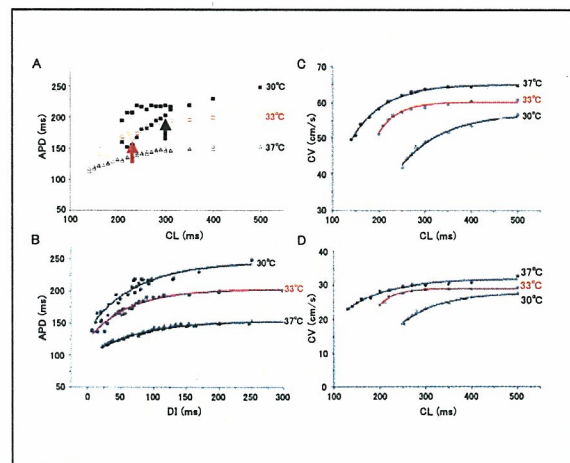


図 6. 冷却に伴う活動電位と伝導速度の動的特性の変化。

C-4. 心筋冷却が VT/VF の誘発率と持続時間に及ぼす作用

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 VT/VF が誘発される。誘発された自発興奮が 5 拍以上の持続したものを VT/VF とし、それらを持続時間により以下の 3 つのカテゴリに分類した。①5 拍以上 10 秒未満のもの：ショートラン (short run)、②10 秒以上 30 秒未満のもの：非持続性 (no-sustained)、③30 秒以上持続したもの：持続性 (sustained)。図 7A に各温度における VT/VF 誘発率を示す。温度の低下と共に VT/VF の誘発率が上昇した。ショートランを除外したすべての VT/VF に対する持続性 VT/VF の割合 (図 7B) をみると、33°C では、37°C、30°C と比較して、持続性の VT/VF 割合が極端に少なかった。以上の結果から、心筋冷却は VT/VF の誘発率を上昇させるが、33°C の冷却では誘発された不整脈が 30 秒以内に自然停止する場合が多いことが明らかになった。

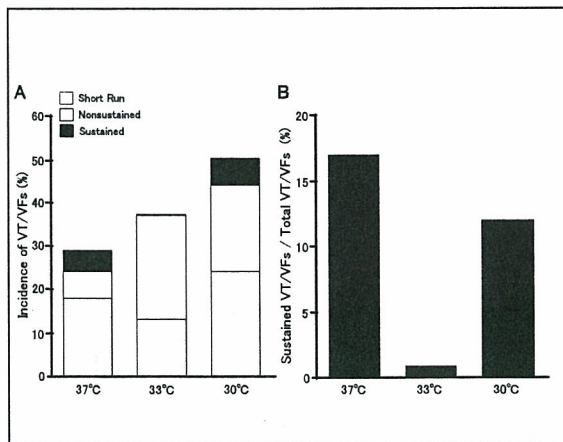


図 7. VT/VF の誘発率と持続時間。

C-5. 正常温度および心筋冷却下における心室スパイラル・リエントリーのダイナミクス

図 8A に 37°C (正常温度) における VT 中の心表面興奮伝播過程を示す。単一のスパイラル・リエントリーが比較的短い機能的ブロッ

クラインの周囲を時計方向に旋回する様子が認められる。37°C 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や旋回経路、興奮周期が比較的安定しており、規則正しい旋回運動が長時間持続した。一方、33°C で誘発したスパイラル・リエントリー (図 8B) では、機能的ブロックラインの長さが延長して、その形状や旋回経路が一拍ごとに大幅に変化した。更に、興奮波の衝突、分裂、消滅が繰り返し生じ、複雑な興奮伝播様式が観察された。しかし、33°C では 2 つの興奮波面どうしが衝突したり、旋回興奮が房室弁輪部の解剖学的非興奮障壁に衝突することで、自然停止することが多かった。30°C で誘発したスパイラル・リエントリー (図 8C) では、ブロックラインの長さが更に延長するとともに、観察領域に同時にいくつもの興奮波が混在する状態がしばしば認められ、一層複雑な興奮伝播様式を呈していた。30°C におけるこのようなスパイラル・リエントリーが自然停止することは稀であった。

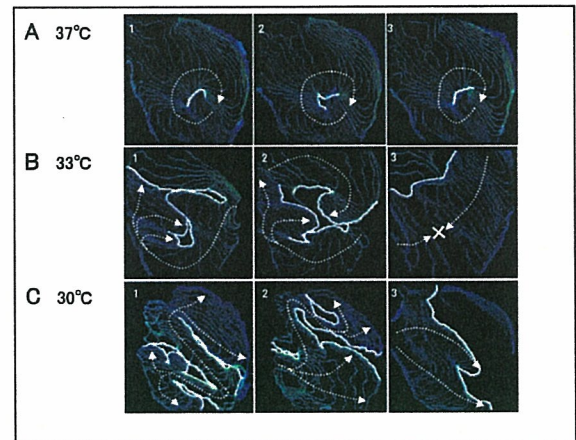


図 8. 冷却に伴うスパイラル・リエントリーのダイナミクスの変化。(脱分極前面の等時線図。白線は機能的ブロックライン)

C-6. 心筋冷却がスパイラル・リエントリー旋回中心のダイナミクスに及ぼす作用 (位相マップによる解析)

VT/VF 中の膜電位光シグナルを位相に置き換えて位相マップ (phase map) を作成し、スパイラル・リエントリーの巡回中心 (位相特異点: phase singularity) のダイナミクスを解析した。33°Cで誘発したスパイラル・リエントリーでは、興奮波の分裂による新たな巡回中心の形成がしばしば認められるとともに、巡回中心が大きく移動して房室弁輪部の解剖学的非興奮障壁に衝突したり、反対方向に巡回するスパイラルの巡回中心どうしが衝突してスパイラル興奮波が消滅する現象が頻繁に認められた (図 9)。このような巡回中心の新生と消滅を繰り返す過程で、全ての巡回中心が消滅する機会が訪れると VT/VF が停止した。

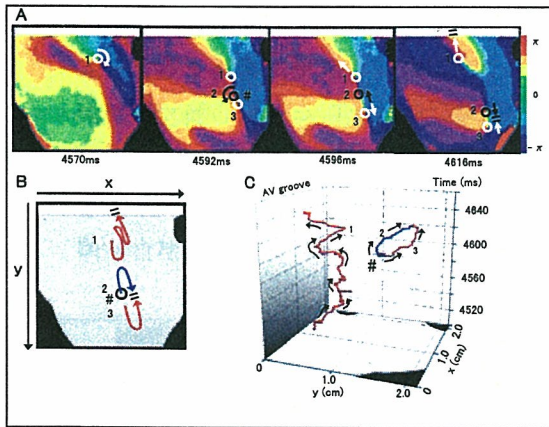


図 9. 33°Cで誘発したスパイラル・リエントリーの巡回中心のダイナミクス。(A, 位相マップ. 白丸, 時計方向回転の PS; 黒丸, 反時計方向回転の PS. B,C, PS 移動の軌跡)

30°Cで誘発したスパイラル・リエントリーでは、33°Cの場合と同様に複数の巡回中心が消滅と新生を繰り返したが、33°Cと比べて観察領域内により多い巡回中心が共存していた (図 10)。更に、30°Cで誘発したスパイラル・リエントリーでは 33°Cの場合と異なり、反対方向に巡回するスパイラルの巡回中心どうしが近づいても消滅が起こりにくいことが観察された。

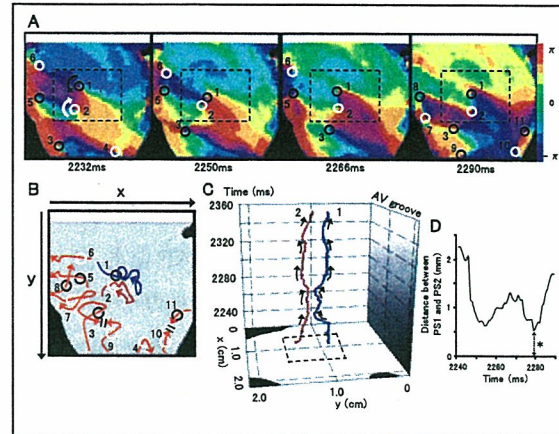


図 10. 30°Cで誘発したスパイラル・リエントリーの巡回中心のダイナミクス(A, 位相マップ. 白丸, 時計方向回転の PS; 黒丸, 反時計方向回転の PS. B,C, PS 移動の軌跡. D, C で示した2つの PS の距離の時間的変化)

VT/VF 中に観察領域内に認められたスパイラル巡回中心 (位相特異点, PS) の数の経時的変化と、その時間平均 (2000 ms) を図 11 に示す。37°Cでは単一のスパイラル・リエントリーが安定して存在するため、PS はほぼ 1 であった (図 11A)。33°Cでは、観察領域に平均 1.4 個の PS が観察されたが、その数は時間的に大きく変動し、一過性に 3~6 個まで増大する一方、PS 数が 0 になることもしばしば認められた (図 11B)。30°C下では PS 数がさらに

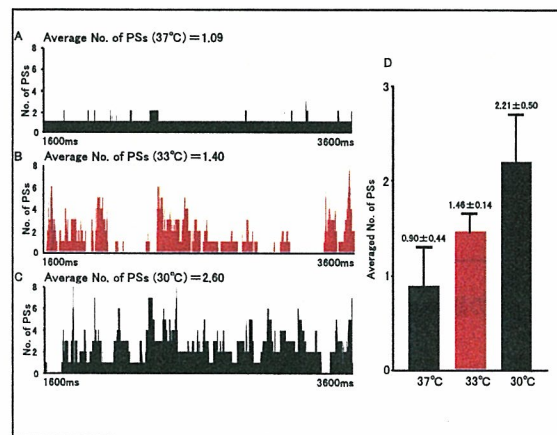


図 11. VT/VF 中に観察領域内に認められたスパイラル巡回中心の数の変化。(A, 経時的変化. B, 時間平均のまとめ)

増加し（平均 2.6）、PS 数が 0 まで減少する機会はほとんどみられなくなった（図 11C）。各温度における VT/VF 中の時間平均 PS 数（6 例の平均値）を図 11D に示す。冷却に伴う PS 数の増加が確認された。

D. 考察

本研究では、心臓全体の可逆的冷却が心室スパイラル・リエントリーのダイナミクスに及ぼす作用についてウサギ摘出灌流心臓心の活動電位光学マッピングを用いて検討し、以下のことが明らかになった。

- 1) 心筋温度を 37°C から 33°C、30°C まで低下させると、定常刺激における心室筋活動電位の持続時間（APD）が延長し、興奮伝導速度（CV）が低下するとともに、APD と CV の回復特性が変化して興奮波の動的不安定性が増した。
- 2) 心臓を 37°C から 33°C、30°C まで冷却すると電気刺激による VT/VF の誘発率がステップ状に増加した。しかし、33°C における VT/VF は誘発後早期に自然停止することが多く、持続性 VT/VF（30 秒以上持続）の割合は、37°C および 30°C と比べて著しく低かった。
- 3) 37°C の VT/VF では、単一のスパイラル・リエントリーが認められ、安定した旋回が持続した。33°C および 30°C では、複数のスパイラルが大きくさまよい運動しながら旋回し、興奮波の分裂と消滅が繰り返す様子が観察された。位相マップ解析では、33°C のスパイラルは旋回中心が大きく移動して房室弁輪部と衝突したり、旋回中心どうしが衝突して旋回運動が停止する現象がしばしば観察された。30°C では、旋回中心の密度が増加するとともに、衝突による旋回中心の消滅が起こりにくいことが示された。

- 4) 以上の結果から、心筋の適度の冷却はスパイラル・リエントリーの旋回ダイナミクスを不安定にすることにより、その早期停止を促すことが明らかになった。

心筋温度の低下は、心室筋細胞膜の様々なイオンチャンネルやギャップ結合チャンネルのコンダクタンスやゲート開閉機構を変化させ、イオンチャンネル電流の電流密度や活性化・不活性化特性を修飾し、活動電位波形や興奮波伝導の静的ならびに動的特性に大きな変化をもたらす。本研究では、心室スパイラル・リエントリーのダイナミクスも、心筋の冷却によって大幅に変化することが明らかになった。冷却条件下における心室スパイラル・リエントリーの最も大きな特徴は、興奮波ダイナミクスが不安定なことである。即ち、冷却下のスパイラル・リエントリーは心筋の一箇所に定在化することなく、興奮波が大きく動き回りながら旋回運動が維持されていた。更に、スパイラル興奮波の分裂が頻繁におこり、複数の興奮波が共存し、それらが衝突を繰り返すことで、興奮波の更なる分裂あるいは消滅が生じることも冷却下のスパイラル・リエントリーの特徴である。このような冷却下における無秩序なスパイラル・ダイナミクスが、どのような電気生理学的特性変化を基盤とするかについては、その全容を本研究の結果から明らかにすることは不可能である。しかし、電気刺激の活動電位波形や伝導特性の解析でみられた、活動電位再分極の遅延、興奮性/伝導性の低下、活動電位持続時間や伝導速度の回復特性の変化が、相互に影響を及ぼしあつて、スパイラル・ダイナミクスの無秩序化に寄与している可能性が考えられる。

33°C と 30°C でのスパイラル・リエントリーはともに、興奮波の大きなさまよい運動と衝突、分裂、消滅の繰り返しを特徴とする不安

定で無秩序なダイナミクスを示した。しかし、33°Cではスパイラルが全て消滅してVT/VFが早期に自然停止する現象がしばしば観察されたが、30°CではVT/VFの自然停止はまれであった。一箇所安定して巡回するスパイラル・リエントリー (rotor) は、それ自体、巡回運動が永續する性質を有しており、これを停止させるには、何らかの不安定性を導入してrotorの定在化を妨げる (unpinning) ことが必要である。さまよい運動を呈するスパイラル興奮波は、その巡回中心が解剖学的障壁や反対方向に巡回する他のスパイラル興奮波の波巡回中心と衝突したり、巡回中心が不応期領域で全て取り囲まれることにより消滅する機会がある。我々はこれまでの研究で、K⁺チャンネル遮断や心臓の局所的冷却がスパイラル興奮波のunpinningを促してVT/VFを停止させることを動物実験で示した (Yamazaki et al, 2007; Harada et al 投稿準備中)。同様の現象はシミュレーション研究においても観察されている。しかし一方、巡回運動の動的不安定性の増加は、スパイラル興奮波の分裂を促進して巡回ダイナミクスをより複雑化することにより、VT/VFの持続を促す作用も併せ持つ。VT/VFの早期停止あるいは持続は、このようなスパイラル興奮波の動的不安定性増加に伴う相反する2つの効果のバランスにより決定されることが考えられる。

臨床では、VF/VTによる心停止患者に対して、主として虚血に対する脳機能の保護の目的として低体温療法が広く行われている。また、近年、適度の低体温 (33°C) の状態ではVFの電氣的除細動の効率が、37°C (正常体温) や30°Cと比べて大幅に向上することが、ブタを用いた動物実験で報告されている。本研究で示された適度の心筋冷却による心室スパイラル・リエントリーの停止促進作用は、このような低体温下における除細動効率の向上に寄

与していると考えられる。

E. 結論

心臓全体に軽度の可逆的冷却を加えると、心室スパイラル・リエントリーの不定在化 (unpinning) によるVT/VFの停止が促進されることがウサギ摘出心で示された。このようなスパイラルのunpinningによるVT/VF停止機序は、心筋冷却に限らず様々な条件下においてもリエントリーの停止にも関与することが示唆されており、そのメカニズムの理解は、高エネルギー通電に代わる新たなVT/VF停止方法の開発に重要な基礎的情報を提供すると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

G-1. 論文

1. YAMAZAKI Masatoshi, HONJO Haruo, NAKAGAWA Harumichi, ISHIGURO Yuko S., OKUNO Yusuke, AMINO Mari, SAKUMA Ichiro, KAMIYA Kaichiro, KODAMA Itsuo: Mechanisms of destabilization and early termination of spiral wave reentry in the ventricle by a class III antiarrhythmic agent, nifekalant. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology 292: H539-H548, 2007.
2. 児玉逸雄, 本荘晴朗: 薬物による心室スパイラル・リエントリーの制御—高分解能光学マッピング実験による解析. 医学のあゆみ 217: 717-722, 2006.
3. 児玉逸雄: なぜ不整脈はおこるのか. 稲田 紘, 児玉逸雄, 佐久間一郎, 中沢一雄 (編著): なぜ不整脈は起こるのか—心筋活動電位からスパイラルリエントリーまで—.

東京: コロナ社, 8-27, 2006.

4. 本荘晴朗, 児玉逸雄: 高速度ビデオカメラで不整脈をみる. 稲田 紘, 児玉逸雄, 佐久間一郎, 中沢一雄(編著): なぜ不整脈は起こるのかー心筋活動電位からスパイラルリエントリーまでー. 東京: コロナ社, 75-91, 2006.

G-2. 学会発表

1. 石黒有子, 中川晴道, 山崎正俊, 原田将英, 奥野友介, 本荘晴朗, 神谷香一郎, 児玉逸雄, 柴田仁太郎: 心室スパイラル・リエントリーに対する Ca 拮抗薬の作用: ウサギ灌流心の高分解能光学マッピング実験による検討. 第3回不整脈薬物治療フォーラム, 2006.4. (東京)
2. 高田祐平, 山口喬弘, 荒船龍彦, 小林英津子, 神保泰彦, 佐久間一郎, 柴田仁太郎, 本荘晴朗, 児玉逸雄: 心臓活動電位光学マッピングを用いた興奮波面同期通電ペーシングによる除細動実験システムの開発. 第45回日本生体医工学会大会, 2006.5. (福岡)
3. YAMAZAKI Masatoshi, HONJO Haruo, ASHIHARA Takashi, HARADA Masahide, SAKUMA Ichiro, NAKAZAWA Kazuo, HORIE Minoru, TRAYANOVA Nataria A., KAMIYA Kaichiro, KODAMA Itsuo: Regional cooling facilitates termination of spiral wave reentry through unpinning of rotors in 2-dimensional rabbit ventricular myocardium. Heart Rhythm 2006. 2006.5. (Boston, MA, U.S.A.)
4. YAMAZAKI Masatoshi, HONJO Haruo, NAKAGAWA Harumichi, ISHIGURO Yuko S., OKUNO Yusuke, AMINO Mari, SAKUMA Ichiro, KAMIYA Kaichiro, KODAMA Itsuo: Destabilization and early termination of spiral-wave reentry by a class III antiarrhythmic agent, nifekalant, in a perfused 2-dimensional layer of rabbit ventricular myocardium. Heart Rhythm 2006. 2006.5. (Boston, MA, U.S.A.)
5. ARAFUNE Tatsuhiko, ASHIHARA Takashi, NAKAZAWA Kazuo, TRAYANOVA Nataria A., YAMAZAKI Masatoshi, HONJO Haruo, KAMIYA Kaichiro, KODAMA Itsuo, SAKUMA Ichiro: Analysis of shock induced virtual electrode polarization in various hypothermia and capture mechanisms. Heart Rhythm 2006. 2006.5. (Boston, MA, U.S.A.)
6. 児玉逸雄: 不整脈がおこる仕組みと治療薬の作用. 日本心電学会教育セミナー「ガイドラインに準じた不整脈薬物療法」(第2回セミナー), 2006.6. (東京)
7. 児玉逸雄: 心室スパイラル・リエントリーに対するイオンチャンネル作動薬の作用. 第21回日本不整脈学会・第23回日本心電学会合同学術集会 学術諮問委員会指定トピックスシンポジウム, 2006.7. (東京)
8. 芦原貴司, 八尾武憲, 伊藤 誠, 堀江 稔, 荒船龍彦, 佐久間一郎, 山崎正敏, 本荘晴朗, 神谷香一郎, 児玉逸雄, 原口亮, 中沢一雄: 心筋冷却による Virtual Electrode Polarization の変化ーパイドメインモデルによる検討ー. 第21回日本不整脈学会・第23回日本心電学会合同学術集会, 2006.7. (東京)
9. 中川晴道, 山崎正俊, 石黒有子, 原田将英, 奥野友介, 児玉逸雄, 本荘晴朗, 神谷香一郎, 佐久間一郎, 荒船龍彦, 柴田仁太郎: 急性アミオダロンによる心室スパイラルリエントリーの不定在化と早期停止ーウサギ摘出心を用いた高分解能光シグナルマッピングによる検討ー. 第21回日本不

- 整脈学会・第23回日本心電学会合同学術集会, 2006.7. (東京)
10. 高田祐平, 山口喬弘, 荒船龍彦, 佐久間一郎, 柴田仁太郎, 本莊晴朗, 児玉逸雄: 旋回中心への点刺激が spiral wave のダイナミクスに及ぼす影響. 第21回日本不整脈学会・第23回日本心電学会合同学術集会, 2006.7. (東京)
 11. 荒船龍彦, 山口喬弘, 高田祐平, 佐久間一郎, 柴田仁太郎, 芦原貴司, 中沢一雄, 原田将英, 山崎正俊, 本莊晴朗, 神谷香一郎, 児玉逸雄: 光学計測を用いた全体冷却心筋における通電刺激興奮伝播現象の解析. 第21回日本不整脈学会・第23回日本心電学会合同学術集会, 2006.7. (東京)
 12. 原田将英, 山崎正俊, 中川晴道, 石黒有子, 奥野友介, 児玉逸雄, 本莊晴朗, 神谷香一郎, 芦原貴司, 堀江稔, 中沢一雄, 佐久間一郎: 心筋冷却による心室スパイラルリエントリー停止の促進. 第21回日本不整脈学会・第23回日本心電学会合同学術集会, 2006.7. (東京)
 13. 高田祐平, 荒船龍彦, 小林英津子, 神保泰彦, 佐久間一郎, 柴田仁太郎, 本莊晴朗, 児玉逸雄: 興奮性媒体の時空間計測からの興奮伝播ベクトル算出手法の提案. 第16回インテリジェント・システム・シンポジウム, 2006.9. (柏)
 14. ISHIGURO Yuko S., NAKAGAWA Harumichi, YAMAZAKI Masatoshi, HARADA Masahide, OKUNO Yusuke, HONJO Haruo, KAMIYA Kaichiro, KODAMA Itsuo: Pharmacological modification of spiral wave reentry in 2-dimensional rabbit ventricular myocardium. World Congress of Cardiology 2006. 2006.9. (Barcelona, Spain)
 15. 高田祐平, 荒船龍彦, 佐久間一郎, 柴田仁太郎, 本莊晴朗, 児玉逸雄: 心室頻拍中の点電極による低エネルギー電気刺激のメカニズム. 第22回心電情報処理ワークショップ 2006, 2006.10. (熱海)
 16. 荒船龍彦, 高田祐平, 山口喬弘, 柴田仁太郎, 芦原貴司, 中沢一雄, 原田将英, 山崎正俊, 本莊晴朗, 神谷香一郎, 児玉逸雄, 佐久間一郎: 全体冷却心筋における通電刺激誘発仮想電極現象の解析. 第22回心電情報処理ワークショップ 2006, 2006.10. (熱海)
 17. 本莊晴朗, 児玉逸雄: スパイラル・リエントリーの制御による心室細動・頻拍の防止. 群馬大学生体調節研究所・名古屋大学環境医学研究所合同シンポジウム, 2006.11. (名古屋)
 18. 荒船龍彦, 山口喬弘, 柴田仁太郎, 本莊晴朗, 児玉逸雄, 佐久間一郎: 光学計測を用いた心臓異常興奮伝播現象および仮想電極現象の計測と解析. 生命科学ネットワークショップシンポジウム, 2006.11. (東京)
 19. 児玉逸雄: 不整脈がおこる仕組みと治療薬の作用. 日本心電学会教育セミナー「ガイドラインに準じた不整脈薬物療法」(第3回セミナー), 2006.6. (名古屋)
 20. TAKATA Yuhei, ARAFUNE Tatsuhiko, SAKUMA Ichiro, SHIBATA Nitaro, HONJO Haruo, KODAMA Itsuo: Mechanisms of spiral wave shift by a point stimulus during ventricular tachycardia. NANOBIO-TOKYO. 2006.12. (Tokyo)
 21. 児玉逸雄: 心室のスパイラル・リエントリー: 光学マッピングによる薬物作用の解析. 第54回北里循環器セミナー 特別講演, 2007.2. (東京)

G-3. 新聞報道

なし

H. 知的所有権の取得状況

1. 発明等の名称:細動防止装置及び除細動装置. 出願日 2006 年 4 月 11 日 出願番号: PCT/JP2006/307641. 国立大学法人名古屋大学、国立大学法人京都大学、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団.

研究協力者

名古屋大学 環境医学研究所

神谷香一郎、本荘晴朗、原田将英、

山崎正俊、中川晴道、石黒有子、奥野友介

東京大学大学院 新領域創成科学研究科

佐久間一郎、荒船龍彦、山口喬弘、

高田祐平

滋賀医科大学呼吸循環器内科

芦原貴司

国立循環器病センター研究所

中沢一雄

植込み型突然死防止装置の開発
不整脈の高速検出アルゴリズムの開発

分担研究者 吉澤 誠（東北大学 情報シナジーセンター 教授）

研究要旨：

本研究では、左心室内（冠状動脈洞）心電図と右心室内心電図の統計的性質に基づいた新しい致死性不整脈検出アルゴリズムを提案し、その有効性を評価することを目的とした。まず、洞調律(SR)や心房頻拍(AT)の場合と心室頻拍(VT)や心室細動(VF)の場合で、両心室心電図の統計的独立性が異なるという性質を利用し、左右心電図の相互情報量または χ^2 統計量に基づいた上室性不整脈と心室性不整脈の鑑別法を提案した。次に、SR/AT/VT と VF で両心室心電図の不規則性が異なるという性質を使って、SR/AT/VT と VF の鑑別を行う方法を提案した。1頭のイヌを用いた不整脈誘発実験から得られるデータに対して、上述の方法を適用したところ、SR/AT と VT/VF の鑑別では、 χ^2 統計量を用いた方法が最も優れており、ROC 面積で 0.987 の高い鑑別精度を得た。また、左右心電図の同時度数分布の分散に基づいた SR/AT/VT と VF の鑑別では、ROC 面積で 0.999 の非常に高い精度の鑑別ができた。以上を組み合わせれば、SR/AT、VT、VF の 3 種類を高い精度で鑑別できることになる。さらに、提案した方法で鑑別に要するデータ長は 1 秒程度であり、高速かつ正確な致死性不整脈の診断が実現できる可能性がある。

A. 研究目的

従来の植込み型除細動器（ICD）は、心室細動（VF）や心室頻拍（VT）などの致死性不整脈の検出を、主として心電図の間隔情報に基づいて行っている[1, 2]。しかし従来の方法では、VF と VT を確実に区別することが困難であった。

一方昨年度までに、われわれは、心内心電図に加えて心室容積信号の計測を前提とし、高速かつ正確な致死性不整脈の検出を、人工神経回路網のひとつである自己組織化マップを利用して行うためのアルゴリズムを開発した。その結果、VF と VT の自動分類が高感度かつ高特異度で可能であることが明らかと

なった。しかしこの方法では、VF/VT と心房頻拍（AT）などの上室性不整脈との鑑別は困難であった。

そこで本研究では、左心室内心電図（冠状動脈洞心電図）と右心室内心電図の統計的独立性に基づいたATとVF/VTの鑑別方法を提案するとともに、VFと洞調律（SR）/AT/VTにおける上記2つの心電図の同時度数分布の相違を利用したVFとSR/AT/VTの鑑別方法を提案し、その精度と有効性を検討した。

B. 研究方法

B-1. 従来の方法と提案方法の概要

B-1-1. 従来の鑑別法

従来の ICD で採用されている上室性不整脈

と心室性不整脈を鑑別する方法は、主として、心房内心電図および心室内心電図からそれぞれP波およびR波を検出し、それらのタイミングによってVT/VFとAT/AFの鑑別を行うというものである。しかし、このような手法には次のような問題がある。

- 1) P波およびR波の検出能に依存し、アンダーセンシングやオーバーセンシングの際にロバストな判定ができない。
- 2) 複数の判別基準の検出パラメータ（閾値）の最適化が困難である。
- 3) 検出の特異度が低く、上室性不整脈を致死性不整脈として検出する確率が高い。

これらの問題が生じる理由として、心房と心室間の興奮の時間遅れや不規則性を不整脈ごとに分類するためには多数の条件分岐が必要であり、ピーク検出能に大きく依存してしまうことが考えられる。

B-1-2. 本研究で提案する不整脈の分類基準

そこで本研究では、同時刻の右心室内および左心室内（冠状動脈洞）心電図に基づき、2つの心電図の独立性および不規則性に着目し、ピーク検出精度にはあまり依存しないVT/VFの検出手法を図1のように提案する。

はじめに、左右室心電図の独立性の基準として、SRおよびATとVF/VTの鑑別を行う。一般に、SRでは心臓の興奮伝達は正常に行われるため、両心室はヒス-プルキンエ系を介してほぼ同時に興奮する。またATは心房内に異所的な興奮が発生しても、房室間の興奮伝達はヒス-プルキンエ系を介するため両心室はほぼ同時に興奮する。

一方、VT/VFは心室内の異所的な興奮により生起するため、ヒス-プルキンエ系を介せず両心室の興奮が同期しない。したがって両心室の心電図の生起確率は、SRおよびATでは互いに従属し、VT/VFでは心電図波形の独立性が高くなる。これによりSR/ATとVT/VFの鑑別が可能となると期待される。

次に、両心室心電図の不規則性の基準とし

て、VTとVFの分類を行う。VTの心電図にはQRS群が存在し、R-R間隔も比較的一定であるため、両心室心電図の同時生起確率は主に基線部分に集中し、周辺部はほぼ0となる。一方VFでは正弦波状の波形が振幅、位相ともにランダムに出現するため、同時生起度数は基線部分を中心に滑らかに分布する。したがって、同時生起度数のばらつきはVT時には大きく、VF時には小さくなるため、両者の分類が可能となると期待される。

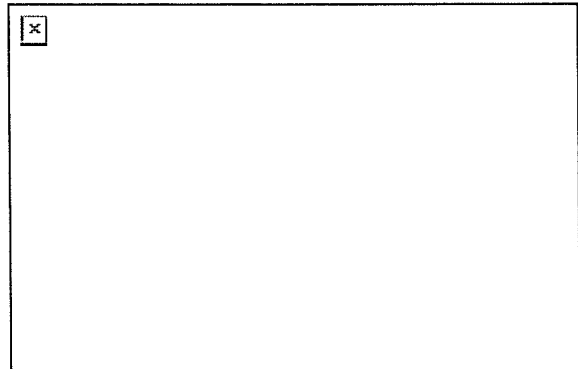


図1 本研究で提案する不整脈の分類基準

B-2. 独立性に関する評価指標

本研究では独立性（または従属性）に関する評価指標として、相互情報量および χ^2 検定を用いる。また、比較対象として相関係数を用いる。

B-2-1. 相互情報量

相互情報量(MI: mutual information)とは、ある2つの事象（確率変数）に対して片方の事象からもう片方の事象をどの程度予測できるかを定量化する手法である[5]。2つの事象を A, B とし、それぞれの生起確率を $p(A), p(B)$ で、両者の同時確率を $p(A, B)$ で表す。このとき、相互情報量 $MI(A, B)$ は

$$MI(A, B) = E \left[\log \frac{p(A, B)}{p(A)p(B)} \right] \quad (1)$$

で定義される。 A, B が離散事象 $A|a_i; i=1, \Lambda, m, B|b_j; j=1, \Lambda, n$ で成り立つ場合、(1)式は

$$MI(A,B)$$

$$= \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n p(a_i, b_j) \log \frac{p(a_i, b_j)}{p(a_i)p(b_j)} \quad (2)$$

と表される。

表1のように、すべての標本数が N で、事象 a_i と事象 b_j の両方に対応する度数が k_{ij} であるとする。ここで、

$$\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n k_{ij} = N \quad (3)$$

である。

表1 事象 a_i と事象 b_j の同時度数分布

	b_1	b_2	...	b_n	計
a_1	k_{11}	k_{12}	...	k_{1n}	$k_{1\bullet}$
a_2	k_{21}	k_{22}	...	k_{2n}	$k_{2\bullet}$
...
a_m	k_{m1}		...	k_{mn}	$k_{m\bullet}$
計	$k_{\bullet 1}$	$k_{\bullet 2}$...	$k_{\bullet n}$	N

このとき、(2)式における同時確率 $p(a_i, b_j)$ は

$$p(a_i, b_j) \approx \frac{k_{ij}}{N} \quad (4)$$

で推定することができる。また、

$$k_{i\bullet} = \sum_{j=1}^n k_{ij}, k_{\bullet j} = \sum_{i=1}^m k_{ij} \quad (5)$$

とおくとき、事象 a_i と事象 b_j のそれぞれの生起確率 $p(a_i)$ 、 $p(b_j)$ は

$$p(a_i) \approx \frac{k_{i\bullet}}{N} \quad (6)$$

$$p(b_j) \approx \frac{k_{\bullet j}}{N} \quad (7)$$

で推定することができる。(4),(6),(7)式を(2)式に代入し、(3)式を使うと次を得る。

$$MI(A,B) = \log N + \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n k_{ij} \log \frac{k_{ij}}{k_{i\bullet} k_{\bullet j}} \quad (8)$$

相互情報量では変数間の線形および非線形な従属関係を定量化すると報告されている[6,7]。したがって相関係数による線形な類似度の計算では反映できない、心電図間の非線形な従属性を評価することが可能となると思われる。

B-2-2. χ^2 統計量

2つの確率変数の観測値が互いに独立であるかどうかはピアソンの χ^2 検定によって検定することができる[8]。

いま、 N 個の標本が2つの特性 A, B について表1と同様に分類されたとする。このとき、「帰無仮説 H_0 : A, B は互いに独立である」

の下で、 χ^2 統計量 T

$$T = \sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n \frac{(k_{ij} - Np_{ij})^2}{Np_{ij}} \quad (9)$$

$$= N \left(\sum_{i=1}^m \sum_{j=1}^n \frac{k_{ij}^2}{k_{i\bullet} k_{\bullet j}} - 1 \right) \quad (10)$$

を考える。ここで、(9)式に含まれる p_{ij} は

$$p_{ij} = \frac{k_{i\bullet}}{N} \cdot \frac{k_{\bullet j}}{N} \quad (11)$$

である。(9)式は実測度数 k_{ij} と期待度数 $Np_{ij} = N \cdot \frac{k_{i\bullet}}{N} \cdot \frac{k_{\bullet j}}{N} = \frac{k_{i\bullet} k_{\bullet j}}{N}$ の間の誤差の指標である。次の条件

$$Np_{ij} \geq 5 \quad (12)$$

を満たすとき、 T は自由度 $(m-1)(n-1)$ の χ^2 分布 $\chi_{(m-1)(n-1)}^2$ に従う[8]。有意水準を α とし、

$$T \geq \chi_{(m-1)(n-1)}^2(\alpha) \quad (13)$$

であれば仮説 H_0 は棄却され、互いに独立ではないと言える。すなわち、 T が小さいほど独立性が強い(非同期で関連性が薄い)。

B-2-3. 相関係数

上述の2つの独立性に関する評価基準の比較対照としてピアソンの相関係数(PCC: Pearson's correlation coefficient)を用いる。