

ンス信号を用い、閉胸下あるいは長期慢性期での心拍出量が推定可能なことを示唆している。少なくとも相対的変化はモニターしうる可能性がある。

今後、本方法により推定される心拍出量値あるいはその変化をどのように評価し、心機能低下を検出していかを検討していくことが、本方法の臨床応用のために必要である。

E. 結論

左肺由来のインピーダンス信号を活用することで臨床上有用な心拍出量モニターとなりうると期待される。しかしながら、ICDに統合して臨床応用するには更なる検討・開発を要するといえる。

F. 健康危険情報

無し

G. 研究発表

G-1. 論文

1, Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, Inagaki M, Sunagawa K, Sugimachi M.

Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 293: H2254-H2261, 2007.

2, 上村和紀, 神谷厚範, 杉町勝.
コンピュータ制御による循環管理システム. *臨床麻酔* 31: 1432-1440, 2007

3, 上村和紀, 川田徹, 砂川賢二.
心室の力学と神経調節. *BIO Clinica.* 2007; 22, 739-744.

G-2. 学会発表

1, Uemura K, Li M, Zheng C, Kawada T, Inagaki M, Kamiya A, Yamazaki T, Sugimachi M. Efferent

vagal nerve stimulation suppresses matrix metalloproteinase activity in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit.

第71回 日本循環器学会総会 学術集会 2007年3月15日-17日 神戸

2, 上村和紀, 神谷厚範, 杉町勝, 砂川賢二.
血行動態自動制御システムによる心臓酸素効率最適化。 第46回 日本生体医工学大会 2007年4月25日-27日 仙台

3, Uemura K, Inagaki M, Sugimachi M.

Novel technique to monitor cardiac output by measuring left pulmonary impedance, potentially applicable to patients with a cardiac resynchronization/defibrillation device. 第72回 日本循環器学会総会 学術集会 2008年3月28日-30日 福岡

G-3. 新聞報道

無し

H. 知的所有権の取得状況

無し

厚生省科学研究費補助金 (医療機器開発研究事業)

平成19年度分担研究報告書

植込み型突然死防止装置の開発

致死性不整脈例への ICD 植込みの適応に関する研究

分担研究者：鎌倉史郎 (国立循環器病センター 心臓血管内科 部長)

研究要旨：近年新しい知見が相次いで発表されている QT 延長症候群と Brugada 症候群の病態、治療法と、ICD 植込み適応基準を文献的に考察した。先天性 QT 延長症候群では、 β 遮断薬、メキシレチン等が突然死予防に用いられているが、それらの治療にも関わらず、失神を伴う Torsade de Pointes や心室細動(VF)を繰り返す例の二次予防に ICD 植込みが必要と考えられた。今後は遺伝子解析で重症型と診断された例や、突然死の家族歴を有する例への植込みも検討する必要があると思われた。Brugada 症候群では VF/心蘇生既往のある群では予後が不良なため、ICD 植込みが必須であると考えられた。一方、日本人の無症候・失神群は欧米人に比べて予後が良好であるため、自然の Type1 型 ST 上昇があり、かつ 70 歳未満での突然死の家族歴のある例には ICD 植込みが必要だが、それ以外の例では ICD 植込みが不要と考えられた。

A. 研究目的

植え込み型除細動器(ICD)は 1970 年に Mirowski らによって考案され、1980 年に初めて臨床応用された。当初の機器は大型で、開胸手術により体内に植え込まれ、除細動機能だけを有していたが、その後ペースメーカー等種々の機能が備わり、小型軽量化されてペースメーカーと同様な胸壁植込みが可能になった。また近年になって、心不全と突然死の両者を予防する目的で心室再同期治療 (両室ペースメーカー) 機能を有する除細動器 (CRT-D) が開発され、ICD と同等の頻度で植え込まれている。ICD は 1995 年以降に施行された種々の大規模臨床試験で他の治療法を凌ぐ生命予後延長作用が確認

されている。その結果、欧米では突然死の 1 次予防、2 次予防のいずれにおいても、ICD 植込みは低心機能例のほとんどでクラス 2a 以上の適応となっている。本年はここ数年で新知見が相次いで発表されている QT 延長症候群(LQTS)、と Brugada 症候群の ICD 植込み適応基準を改めて検討する。

B. 研究方法

OVID/MEDLINE(1966～2008 年)、医学中央雑誌(1983～2008 年)を用いて、QT 延長症候群と Brugada 症候群に関する診断・治療と、ICD 植込みについて記述した代表的な論文・ガイドラインを抽出すると共に、Brugada 症候群に関する循環器病委託研究

16公-3の最終成績に基づいて、現時点でも妥当と思われる適応基準を求めた。本研究は主として文献に基づく研究であるため、倫理面の問題はないと考えられる。

C. 研究結果

1. QT延長症候群

LQTSは、心電図上QT時間の延長を伴い、Torsade de Pointes(TdP)という非持続性多形性心室頻拍(VT)やVFのために失神や突然死が生じる疾患である。LQTSは遺伝的な背景を有する先天性(家族性)のものと、薬剤や低K血症等に由来する後天性(二次性)のものに分類できる。先天性のLQTSは1990年代になって、その原因が心筋のイオンチャンネル遺伝子の変異に基づく”遺伝子病”であることが判明し、後天性のLQTSもその成因を遺伝子変異や遺伝子多型に求める報告が相次いでいる。また多くのLQTSがチャンネルの機能消失または低下(loss of function)に基づいて生じるのに対し、チャンネルの機能亢進(gain of function)に基づくQT短縮症候群(SQTS)も報告され、今ひとつの突然死の原因として注目されている。

1)先天性LQTSの診断

先天性LQTSは、心筋細胞におけるイオンチャンネルや他の細胞膜構成蛋白の調節に関係する遺伝子の異常が原因とされている。LQTSでは従来から常染色体優性遺伝のRomano-Ward症候群と、常染色体劣性遺伝で両側感音性難聴を伴うJervell & Lange-Nielsen症候群が存在することが知られていた。Romano-Ward症候群では、現在までに10個の遺伝子型が報告されており、それが確認された順番にLQT1～LQT10と呼ばれ

ている。後者もその一部の家系がKCNQ1またはKCNE1のホモ接合体であると報告されており、それぞれJNL1、JNL2と呼ばれている。遺伝子診断では60～70%の家系で遺伝子異常が同定される。遺伝子型の頻度はLQT1(40～50%)、LQT2(40%)、LQT3(10%)、LQT5,6(2～5%)の順で多く、LQT1～3の3型でほぼ大部分が占められる。

近年発見され、特徴的な症候を示すものに、周期性四肢麻痺と小顎症等の骨格異常を合併するLQT7(Andersen-Twain症候群)と、先天性心奇形、合指症、免疫不全、自閉症などを合併するLQT8(Timothy症候群)がある。LQT7の原因遺伝子はKCNJ2で、内向き整流K電流(I_{K1})が減少するが、著明なQT延長が見られることは少なく、前胸部誘導のU波と、左室Purkinje起源で多源性の心室期外収縮が認められやすい。LQT8の原因遺伝子はCACNA1Cで、L型Ca電流(I_{Ca-L})の増強をきたす。最近同定されたLQT9とLQT10の原因遺伝子はCAV3とSCN4Bで、いずれもNaチャンネル機能に関係するものと考えられている。

2)臨床所見

LQTSの臨床所見は遺伝子型毎に異なることが知られている。心電図上は、LQT1例では幅の広い(broad-based)T波が、LQT2では2峰性(bifid)T波やノッチを伴う平低化した(low-amplitude, notched)T波が多く、LQT3ではST部分が長く(late-appearing)、かつ2相性(biphasic)または先鋭化した(peaked)T波が認められやすい。しかしながら安静時のT波パターンから遺伝子型を推定することは必ずしも容易でない。そこで運動負荷検査中のT波形や、エピネフリン負荷検

査における QTc 時間の反応に基づいて遺伝子型を診断する方法が報告されている。特に LQT1 例では LQT2 や LQT3 例に比べて安静時の QT 時間が正常または境界域の非浸透例が比較的多く存在するため、その検出にエピネフリン負荷が有用とされている。

臨床症状と遺伝子型との関連は LQTS の国際登録データで検討されている。それによると LQT1 では心事故（失神発作、蘇生に成功した心停止、突然死）の 62% が運動時におこり、特に水泳中に心事故を起こしやすい。一方、LQT1 は睡眠時に心事故が起こるのは 3% にすぎない。このため LQT1 は交感神経刺激に対し、最も感受性が高いと考えられる。LQT2 では 43% が精神的ストレス（恐怖、驚愕、音による覚醒）による急激な交感神経緊張状態で生じる。特に出産前後や、目覚まし時計等の聴覚刺激時の心事故は LQT2 に特徴的とされる。それに対し、LQT3 では 39% が睡眠中や安静時に生じるとされている。

3) 予後と重症度

心事故は男性では 15 才以前に発生しやすく、女性よりも頻度が高い。特に LQT1 で QTc 時間が 500msec 以上の男性でそれが顕著である。一方、女性は 15 才以降で、より心事故が発生しやすくなる。40 才までに初回の心事故が発生する確率は LQT1 が 30% であるのに対し、LQT2 は 46%、LQT3 は 42% と高く、LQT3 では女性よりも男性に心事故が起こりやすい。QTc 時間の延長は LQT1、LQT2 では独立した危険因子であるが、LQT3 では QTc が 500msec 未満の例でも比較的予後が悪い。Priori らはこれら頻

度の高い LQT1、LQT2、LQT3 の 3 つの遺伝子型について QTc 時間と性別を考慮に入れたリスク層別を報告している。すなわち、QTc \geq 500msec の LQT1、LQT2 と男性の LQT3 を高リスク群（40 才までに 50% 以上の確率で心事故が生じる）、QTc < 500msec の LQT1、LQT2 の男性を低リスク群（心事故 30% 未満）とし、それ以外を中間群に分類している。

近年では原因遺伝子の変異部位の違いによる重症度の相違が報告されている。LQT2 ではポア（チャンネル孔）領域に変異のある例が、また LQT1 では膜貫通領域に変異のある例、ミスセンス変異、または優性阻害例がより重症になると報告されている。

4) 治療

心電図、臨床症状、または遺伝子診断で遺伝子型がある程度同定可能となった現在では、それぞれの遺伝子型に特異的な治療を行うのが望ましい。交感神経の感受性の高い LQT1 では運動制限と共に、 β 遮断薬が第 1 選択薬であり、他にメキシレチン、ベラパミルが使用される。LQT2 例も心事故に急激な交感神経緊張が関与するため、 β 遮断薬が第 1 選択薬となるが、LQT1 例に比べて有効性が低く（59%）、メキシレチン、ベラパミルの併用が必要な場合が多い。LQT3 例では late I_{Na} チャンネル遮断作用を有するメキシレチンが第 1 選択薬と考えられる。 β 遮断薬の効果は期待できず、動物実験ではむしろ増悪させる可能性が示唆されている。LQT3 例では心拍数の増加により QT 時間が著明に短縮するため、徐脈例でペースメーカー治療が有用である。中間のリスクまたは高リスクを有する LQT1、LQT2 例で

は一次予防に β 遮断薬が用いられるが、 β 遮断薬を投与をしても、LQT1 で 19%、LQT2 で 41%に心事故が生じ、4%には突然死や心停止が生じると報告されている。左交感神経節切除は日本ではあまり行われていないが、症状の軽快に有用で、心事故を約 1/6 に減少させると報告されている。本手術は、 β 遮断薬の投与後に失神のみを繰り返す例や、ICD の植込みが困難な例、ICD を植込んだ後、electrical storm のために頻回作動を生じる例では本手術を試みる価値があると考えられている。

2. Brugada 症候群

Brugada 症候群は心電図で右脚ブロック様波形と、V1～V3 誘導における coved 型または saddleback 型の ST 上昇を呈し、主として夜間に VF で突然死する疾患である。本症候群は 1992 年、Brugada らによりその疾患の概要が報告されたが、その後の研究により、東南アジアにおける夜間突然死症候群や、日本における“ぼっくり病”の主たる原因疾患であると考えられている。本疾患は男性に多く、その有病率は 0.15%前後で、発症率は約 0.014%と推定されている。Brugada 症候群には失神や VF 等の症状を伴う有症候群と、心電図異常を有するが症状のない無症候群があり、有症候群の予後は概ね不良だが、無症候群の予後は一部を除いて比較的良好とされている。これらには一般に器質的心疾患は認められないが、心筋の Na チャネルの α サブユニットをコードする SCN5A 遺伝子の変異が 15～25%で認められる。2007 年には、L 型 Ca チャネルをコードする CACNA1C と CACNB2 遺伝子変異による、QT 短縮を伴う Brugada 症候群が

報告され、現在までに 4 種の遺伝子変異の存在が認められている。

1. Brugada 症候群の臨床所見

1)臨床症状

本症候群は男性に多く、全症例の 75%～94%を男性が占める。罹患率は男性が女性の 9 倍で、男性は 20 才台から発症し、30 才台でピークとなるが、女性はやや遅れて発症し、かつ男性は女性に比べ、5.5 倍の突然死のリスクがあると報告されている。一方、45 才未満での突然死の家族歴は、全体の 22～55%の症例に認められ、特に無症候群では 50-70%を占めると報告されている。しかしながらこれら家族歴や性比率は登録の手法により大きく異なる。無症候群の多くを有症候群の家系から抽出した欧米の研究でこれらの比率が高いのは当然であるが、主として弧発例が集積された本邦の登録調査（循環器病委託研究）では女性の比率が 5%前後と少なく、突然死の家族歴を有する例も 14%前後にとどまっている。

VF 発作は安静時または夜間睡眠中に生じやすい。委託研究では夜間(20 時から 8 時)発症例が 66%を占め、その 54%で急性期に心室期外収縮が認められた。Brugada 症候群では VF の他に心房細動(AF)も合併しやすい。委託研究では有症候群で 26%、無症候群で 14%に AF が認められ、そのほとんどが発作性 AF であった。また冠攣縮性狭心症や神経調節性失神も合併しやすいことが知られているが、委託研究では冠攣縮性狭心症がアセチルコリンまたはエルゴメトリンで 20%前後の症例に誘発されていた。

2)心電図基準

Brugada 症候群は報告された当初、右脚ブロックを伴うとされていた。しかしながら完全右脚ブロックを呈する例は意外に少なく、正常 QRS 幅の症例も 1/3 程度存在することが判明したため、右脚ブロックは必須の所見とされなくなっている。ST は一般に saddleback 型 (馬鞍型)、または coved 型 (洞窟型、弓型) 上昇を示すが、明かな ST 上昇が認められなくとも、薬剤 (Na チャネル遮断薬等) 投与後に有意に ST が上昇する例も Brugada 症候群に含まれる。欧州 Heart Rhythm 学会は V1~V3 誘導の ST 異常を 3 つのタイプに分類し、いずれも J 点で 0.2mV 以上の上昇があるが、coved 型で T 波が陰転しているのを Type1、ST 部分が 0.1mV 以上上昇していて saddleback 型を呈し、T 波が陽性または 2 相性のものを Type2、ST 上昇が 0.1mV 未満で saddleback 型で T 波が陽性のものを Type3 と定義している。このうち Type1 波形が自然の状態で、または薬剤負荷後に認められる場合は Brugada 型心電図としてもよいが、薬剤負荷後においても Type2 や Type3 にとどまる場合は Brugada 型とは断定できないとしている。しかしながら Type2 または Type3 であっても 1~2 肋間上方で V1~V3 誘導を記録すると、Type 1 心電図を示す場合がある。また J 点で 0.2mV に達さない ST 上昇例も少なからず認められる。これらは欧州 Heart Rhythm 学会の分類では分類不能となってしまうが、上方の肋間で記録すると典型的な Type1~Type3 を示し、Brugada 症候群と診断できる場合がある。また Type1 では T 波の陰転が必須事項となっているが、現実には T 波の陰転のない coved 型が存在し、特に Na チャネル遮断薬投与後には 20% 近くの症例で T 波陰転

を伴わない Type1 波形が認められる。

3) その他の心電図学的指標

QRS 時間は有症候群や電気生理学的検査 (EPS) での VF 誘発例で延長しており、V1 誘導の S 波幅も有症候群で延長している。P 波幅、PR 時間、QRS 時間の延長は SCN5A 変異の認められる症例で報告され、QT 時間の延長も LQT3 との overlap 症例等で認められている。

前述のごとく、本症候群ではビルジカイニド、フレカイニド、アジマリン等の Na チャネル遮断薬投与後に 60~90% の例で ST が上昇し、一部の例では心室性不整脈や交代性 T 波が出現することが知られている。一方、運動負荷中やイソプロテレノール投与中には ST 上昇が改善 (正常化) するが、負荷後や投与後には再上昇する。この他、Ca 拮抗薬、β 遮断薬、向精神薬、低 K 血症、発熱等で ST が上昇することが報告されている。また 60~80% の症例で加算平均心電図が陽性となる。委託研究では薬剤負荷後 Type1 型 ST 上昇を呈したのは、有症候群 53%、無症候群 65%、運動負荷後に ST 再上昇が認められたのは、有症候群 72%、無症候群 72%、加算平均心電図で 3 指標のうち 1 指標以上を満たした陽性率は、有症候群 71%、無症候群 63% で、いずれも両群間に有意な差が認められなかった。

4) 電気生理学的指標

EPS では 2 連発または 3 連発の心室早期期外刺激で 50~80% の例に VF や多形性 VT が誘発され、その誘発率は無症候群よりも有症候群で有意に高いとされている。委託研究においても、VF 誘発率は有症候群が無

症候群に比べ有意に高かったが(75% vs 52%)、VF/多形性VTの誘発率には差が認められず(87% vs 64%)、VFは右室心尖部よりも右室流出路からの期外刺激で誘発されやすかった(27% vs 59%)。

2. Brugada 症候群の診断

Brugada 症候群を疑った時に行うべき非侵襲的検査として、加算平均心電図、運動負荷心電図、薬物負荷心電図等がある。Brugada 症候群では加算平均心電図が陽性になる確率が高く、運動負荷検査において運動後にST上昇が顕性化したり、Ic群薬投与後(ピルジカイニド1-2mg/kgを10mg/分の速度で静注)にSTが上昇することが知られている。

電気生理学検査は失神群や、突然死の家族歴を有するType1型の無症候群において、よい適応となる。その意義に関しては未だ明らかでなく、誘発法も3連発の心室期外刺激まで行うのか、右室心尖部刺激だけでよいのか、最短連結期を200msecまでに留めるのか等の合意が形成されてないが、容易にVFが誘発される例はhigh risk群であるとする考え方が一般的である。一方、VF/心蘇生群ではEPSは必須検査でなく、突然死の家族歴のない非Type1型の無症候群も予後が良好なため、本検査は不要と思われる。

3. Brugada 症候群の予後

欧米の大規模調査では、自然に、または薬剤負荷後にType1となる(2mm以上のcoved型ST上昇を呈する)例だけを登録対象としている。つまり、それ以外のタイプのBrugada 症候群(saddleback例や12誘導心電

図でST上昇が2mmに達さない例など)の予後は未検討であり、明らかにされていない。

これまでのBrugadaらの報告では有症候群の予後は悪く、VF/心蘇生群では13.7%/年、失神群では8.8%/年の頻度で重篤な心事故を発症する。また無症候群も3.7%/年の頻度で心事故を発症するが、中でも自然のType1型ST上昇を有する例の心事故発生率は6.4%/年であるとしている。一方、委託研究ではVF/心蘇生群の年間心事故発生率は10.3%で、Brugadaらの報告にほぼ合致したが、失神群は0.6%、無症候群も0.3%と有意に低値であった。また無症候群のうち、自然にType1型心電図が認められた例の年間心事故発生率も0.7%で、Brugadaらの報告より有意に低かった。Eckardtらは欧州3カ国(独仏蘭)における調査結果を報告しているが、それによるとVF/心蘇生群、失神群、無症候群のいずれの予後も良好であったとしている。Eckardtらは、Brugadaらの登録症例の予後が悪いのは、突然死の家系から構成される重篤な例がより多く集積されたためではないかと述べている。しかしながらEckardtらの研究では逆に、少数の予後の良好なVF/心蘇生群の家系から失神群、無症候群の多くが抽出されたため、全体として良好な経過を示したとも考えられる。いずれにしても突然死の家系例が多く含まれる研究では、その発端者グループの重症度に比例して全体の結果が左右されかねない。すべての群で発端者の占める割合が高く、家系例が少ない委託研究は、それらの偏りの少ない、より正確なBrugada像を伝えていとも考えられる。

有症候群にはcoved型が有意に多く認められるため、saddleback型よりもcoved型の

予後が一般に不良と考えられている。委託研究では薬物負荷にても12誘導心電図でType1型を呈さないBrugada症候群例が35%近く存在することが明らかにされている。これら非Type1型の予後を検討したところ、Type1型の予後とほぼ同様であった。また上位肋間でのみType1型ST上昇が認められる例の予後も、通常誘導(V1-V3誘導)におけるST上昇例とほぼ同様であることが判明している。

4. 心事故の予測因子

これまでの検討では、失神群および無症候群においては、男性、失神の既往歴、自然のType1型ST上昇、EPSでのVF誘発例などが心事故の有意な予測因子として知られている。特にBrugadaらは、EPSで持続性VT/VFが誘発される無症候群の心事故発生率は5%/年と高く、自然のST上昇があれば7%/年、さらに失神を伴えば14%となると報告している。しかしながら、PrioriらはVF/多形性VT誘発は必ずしも有用な予後指標ではないとし、臨床症状と不整脈誘発性は無関係と報告している。また突然死の家族歴もすべての報告において、有意な予測因子になりえていない。これは欧米のBrugada症候群登録ではその半数以上に家族例が含まれているためと思われる。

委託研究ではVF/心蘇生群で有意な指標は認められなかったが、無症候・失神群では45歳未満での突然死の家族歴が心事故の有意な予測因子となることが判明した。この年齢は70歳としても信頼しうる($P=0.03$)指標となりえた。しかしながら自然のType1心電図、EPSでのVF誘発、AF合併、加算平均心電図陽性、男性等はいずれも単独

では心事故の予測指標ではなかった。多変量解析では突然死の家族歴と自然のType1心電図の組み合わせが予後予測に最も有用と判定された。

5. Brugada症候群の薬物治療

VF多発時の薬物治療としてはイソプロテレノールの持続点滴がほぼ100%の例で有用であると報告されている。VFの予防薬としては、アミオダロン、 β 遮断薬は無効であるが、Ito電流の遮断作用を有するキニジン、ベプリジル、Ca電流を増加させるシロスタゾールが有効と報告されている。しかしながらこれらの薬剤もVFを完全に抑制するには至っておらず、今後の検討が必要と思われる。

D. 考察

以上より、現時点ではLQTS、ならびにBrugada症候群のICD適応を下記のようにするのが望ましいと考えられる。

1) LQTSのICD適応

先天性LQTSでは、運動制限に加え、 β 遮断薬、メキシレチン等がTdPや突然死予防に用いられている。ICDは一般に一次予防には用いられないが、薬剤を用いているにも関わらず、突然死を生じた家族歴を有する場合には適応となると考えられる。

一方、 β 遮断薬、メキシレチン等による治療を行っているにも関わらず、失神を伴うTdPを頻回に生じる例や、VF/心停止を生じた先天性LQTSの二次予防にはICD植込みが最も確実な治療法となる。また後天性LQTSにおいてもTdPとその誘因が容易に惹起される例ではICD植込みが必要と考え

られる。

2007年にQT延長症候群とBrugada症候群診療に関するガイドラインが発表されたが、それによると、クラス1の適応はVFまたは心停止の既往を有する例であり、クラス2aは1)TdPまたは失神の既往、2)突然死の家族歴、3) β 遮断薬無効のうち、2項目以上を満たす例としている。

2)Brugada症候群のICD適応

米国および欧州Heart Rhythm学会は主としてBrugadaらの報告に基づいた、Brugada症候群の治療指針を2005年に提唱している。これによると、VF/心蘇生群、VFによる夜間の失神が疑われる群と、EPSでVFが誘発される無症候群にはICD植込みが勧められるとし、VF由来でない失神が疑われる例、EPSでVFが誘発されない無症候群例と、薬剤ではじめてType1になる無症候群で、かつ突然死の家族歴がない例は経過観察が可能としている。一方、2006年に提唱された心室性不整脈の管理と突然死予防に関するAHA/ACC/ESCガイドラインでは、EPSの意義が低下しており、自然のST上昇を伴う失神例はクラス2aであるが、自然のST上昇を伴う無症候群におけるVF誘発例はクラス2bとなっている。

本邦では2007年にQT延長症候群とBrugada症候群診療に関するガイドラインが循環器学会から発表された。それによるとICD適応のクラス1はVF/心蘇生例であるが、クラス2aは1)失神の既往、2)突然死の家族歴、3)EPSにおけるVF誘発、の3項目のうち2項目を満たすもの、クラス2bは1項目を満たすものとしている。

これらすべての指針に共通する問題点

は、Type1以外の心電図を有する症例への対応が欠落していることである。また予後予測におけるEPSの意義は、次第に低下しているように思われる。以上より、委託研究の結果から現時点ではType1、非Type1に関係なく、VF/心蘇生の既往がある例（症状からVF性失神であることが明らかな例を含む）と、失神例および無症候例のうち、自然のType1ST上昇があり、かつ70歳未満での突然死の家族歴のある例にはICD植込みが必要だが、それ以外の例、たとえば無症候または失神例で突然死の家族歴がない場合、無症候でsaddleback型ST上昇だけが認められる場合など、はICD植込みを不要としてよいとも考えられる。

E. 結論

LQTSのICD植込み適応はTdPまたはVFを繰り返す重症例への二次予防が中心となる。一方、遺伝子解析で重症型と診断された例や、突然死の家族歴を有する例への一次予防目的の植込みも検討する必要があると思われる。

VF/心蘇生の既往のあるBrugada症候群は予後が不良であるためICD植込みが必須であるが、日本人の無症候・失神群は欧米人に比べて予後が良好であるため、突然死の家族歴と自然のST上昇がなければ、ICD植込みは必要でないかもしれない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Shimizu W, Matsuo K, Kokubo Y, Satomi K, Kurita T, Noda T, Nagaya N, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Inamoto N, Akahoshi M, Tomoike H: Sex hormone and gender difference--role of testosterone on male predominance in Brugada syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007;18:415-21.
- ② Moss AJ, Shimizu W, Wilde AA, Towbin JA, Zareba W, Robinson JL, Qi M, Vincent GM, Ackerman MJ, Kaufman ES, Hofman N, Seth R, Kamakura S, Miyamoto Y, Goldenberg I, Andrews ML, McNitt S: Clinical aspects of type-I long-QT syndrome by location, coding type, and biophysical function of mutations involving the KCNQ1 gene. *Circulation.* 2007;115:2481-9.
- ③ Ohgo T, Okamura H, Noda T, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Ohe T, Shimizu W: Acute and chronic management in patients with Brugada syndrome associated with electrical storm of ventricular fibrillation. *Heart Rhythm.* 2007;4:695-700.
- ④ Otomo K, Suyama K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Participation of a concealed atriohisian tract in the reentrant circuit of the slow-fast type of atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *Heart Rhythm.* 2007;4:703-10.
- ⑤ Otomo K, Suyama K, Okamura H, Noda T, Satomi K, Shimizu W, Kurita T, Aihara N, Kamakura S: Implications of 2:1 atrioventricular block during typical atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Interv Card Electrophysiol.* 2007;19:109-19.
- ⑥ Yokokawa M, Noda T, Okamura H, Satomi K, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Kamakura S, Shimizu W: Comparison of long-term follow-up of electrocardiographic features in Brugada syndrome between the SCN5A-positive probands and the SCN5A-negative probands. *Am J Cardiol.* 2007;100:649-55.
- ⑦ Aiba T, Yamagata K, Shimizu W, Taguchi A, Satomi K, Noda T, Okamura H, Suyama K, Aihara N, Kamakura S, Kurita T: Electrophysiologic study-guided amiodarone for sustained ventricular tachyarrhythmias associated with structural heart diseases. *Circ J.* 2008;72:88-93.

2. 学会発表

- ① Kamakura S: Long term prognosis of probands with Brugada syndrome. AHA scientific sessions 2007, Orlando, Nov 2007.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

植込み型突然死防止装置の開発

神経刺激による致死性不整脈の予防的治療法の開発（分担課題名）

分担研究者 砂川 賢二（九州大学大学院 教授）

研究要旨：

本研究では、心不全や不整脈の病態を連続的にモニタしながら自律神経系に積極的に介入することによって致死性不整脈の発生を予防する治療法の開発を行う。これまでに、迷走神経刺激による不整脈抑制効果や心臓リモデリング抑制効果が明らかとなり、試作機には間歇的迷走神経刺激機能が搭載されている。しかしながら、このような突然の迷走神経刺激によって心室の活動電位がどの様に経時的変化をするかについては明らかでない。本研究では、迷走神経のステップ刺激に対する活動電位持続時間の過渡的応答を検討した。さらに、交感神経活動との相互作用についても検討した。交感神経の緊張がない場合には、突然に迷走神経を刺激しても活動電位持続時間に変化はなかった。交感神経が緊張している最中に突然に迷走神経を刺激した場合でも、その変化は僅かであった。本プロジェクトで開発中の機器による間歇的迷走神経刺激による心室性不整脈に対する催不整脈作用は問題にならないと推測された。

A. 研究目的

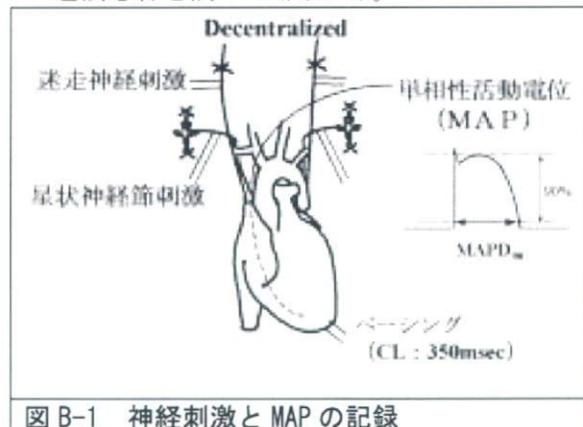
自律神経活動は、致死性不整脈の発生と深い関連があることは古くから知られている。本プロジェクトでは、心不全や不整脈の病態を連続的にモニタしながら自律神経系に積極的に介入することによって致死性不整脈の発生を予防する方法を開発し、植込み型突然死防止装置に搭載することを予定している。本プロジェクト研究では、これまでに、ラットの急性虚血モデルにおいて迷走神経刺激が急性虚血時の致死性不整脈の発生を抑制すること、また、ラットの心筋梗塞慢性期心不全モデルにおいて迷走神経刺激が心臓リモデリングを抑制するとともに不整脈の発生を減少させ長期予後を改善することを示してきた。一方、交感神経の活動亢進が致死性不整脈の発生と深い関連があることも古くから知られている。

現在、独自機能として迷走神経刺激機能の付加した試作機を開発しており、試作機では間歇的に迷走神経刺激が行われている。しかしながら、このような突然の迷走神経刺激によって心室の活動電位がどの様に経時的変化をするかについては基礎的データが不足している。本研究では、迷走神経のステップ刺激に対する活動電位持続時間（APD）の過渡的応

答を検討した。

B. 方法

10匹の麻酔下ネコの迷走神経を両側の頸部で、交感神経を両側の星状神経節遠位部でそれぞれ切断し、両側の頸部迷走神経を5V、5Hzで刺激した。この間、定常ペーシング（CL=350ms）下で右室心内膜側より単相性活動電位（MAP）を5分間記録した。得られたMAPの波形から一心拍毎に90%MAP持続時間（MAPD₉₀）を計測し、迷走神経刺激（VNS）に対するMAPD₉₀の過渡応答を調べた（図B-1）。



図B-1 神経刺激とMAPの記録

また、両側の星状神経節を5V、3Hzで定常刺

激を行いながら同様の計測を行った。

さらに、両側の星状神経節を 5V, 3Hz で刺激した際の MAPD₉₀ の過渡応答が定常的な迷走神経刺激によってどの様にされるかを検討した。

C. 結果

迷走神経刺激単独では MAPD₉₀ を変化させなかった (図 C-1)。

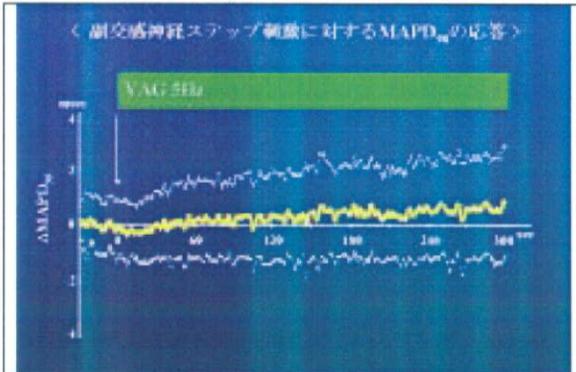


図 C-1 迷走神経ステップ刺激に対する MAPD₉₀ の過渡応答

交感神経の定常刺激下では、迷走神経刺激は MAPD₉₀ を徐々に延長させたが、その変化 ΔMAPD₉₀ (ΔMAPD₉₀ は神経を刺激しないコントロール時点からの MAPD₉₀ の変化量) は 1.8 ± 1.8ms と僅かであった (図 C-2)。

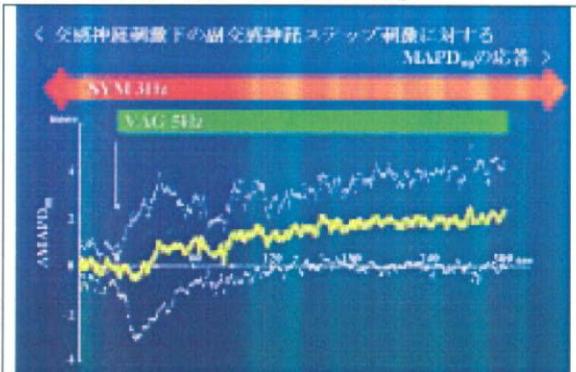


図 C-2 交感神経定常刺激下の迷走神経ステップ刺激に対する MAPD₉₀ の過渡応答

両側の星状神経節刺激により MAPD₉₀ は一過性に延長し、7 ± 1.3 秒後にピークに達した (ΔMAPD₉₀ = 3.4 ± 2.6 ms) 後、徐々に短縮し定常に達した (ΔMAPD₉₀ = -7.4 ± 5.3 ms) (図 C-3)。

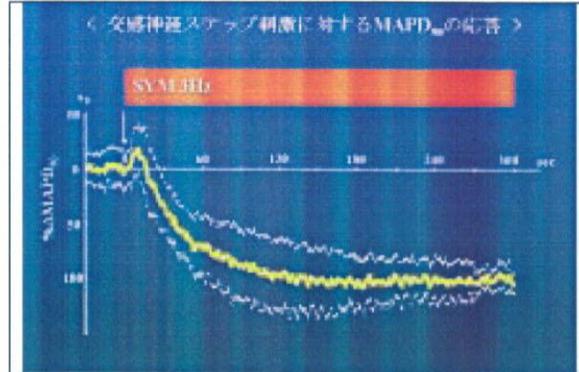


図 C-3 交感神経ステップ刺激に対する MAPD₉₀ の過渡応答

定常迷走神経刺激を行うことによって、初期延長は有意な変化を示さなかったが (3.4 ± 2.6ms vs 3.3 ± 2.0ms, n. s.), 定常短縮は減少した (-7.4 ± 5.3ms vs -4.2 ± 1.6ms, p < .05) (図 C-4)。

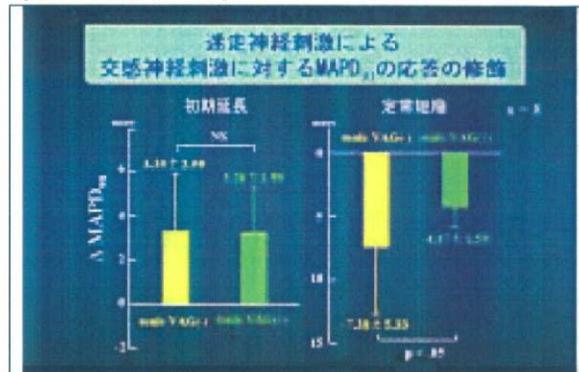


図 C-4 交感神経ステップ刺激に対する MAPD₉₀ の過渡応答

D. 考察

交感神経の緊張がない場合には、突然に迷走神経を刺激しても活動電位持続時間に変化はなかった。交感神経が緊張している最中に突然に迷走神経を刺激した場合でも、活動電位持続時間の変化は徐々に起こり、その程度は僅かであると考えられた。

また、迷走神経刺激中に交感神経活動の突然な緊張が起こった場合には、交感神経活動による活動電位持続時間の短縮が减弱すると考えられた。

これらの結果から、現在の試作機が行っている間断的な迷走神経刺激による心室性不整脈に対する催不整脈作用はないと考えられた。

E. 結論

迷走神経刺激が直接的に心筋の活動電位持

続時間に及ぼす影響は僅かであり、本プロジェクトで開発中の機器による間歇的迷走神経刺激による心室性不整脈に対する催不整脈作用はないと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G.

G-1. 論文

1. Yamazaki T, Akiyama T, Kitagawa H, Komaki F, Mori H, Kawada T, Sunagawa K, Sugimachi M. Characterization of ouabain-induced noradrenaline and acetylcholine release from in situ cardiac autonomic nerve endings *Acta Physiol (Oxf)* 191: 275-284, 2007
2. Uemura K, Li M, Tsutsumi T, Yamazaki T, Kawada T, Kamiya A, Inagaki M, Sunagawa K, Sugimachi M Efferent vagal nerve stimulation induces tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury in rabbit. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293: H2254-2261, 2007
3. Maruo T, Nakatani S, Jin Y, Uemura K, Sugimachi M, Ueda-Ishibashi H, Kitakaze M, Ohe T, Sunagawa K, Miyatake K. Evaluation of transmural distribution of viable muscle by myocardial strain profile and dobutamine stress echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292: H921-927, 2007
4. Monden Y, Kubota T, Inoue T, Tsutsumi T, Kawano S, Ide T, Tsutsui H, Sunagawa K. Tumor necrosis factor-alpha is toxic via receptor 1 and protective via receptor 2 in a murine model of myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 293: H743-H753, 2007
5. Tsutsumi T, Ide T, Yamato M, Kudou W, Andou M, Hirooka Y, Utsumi H, Tsutsui H, Sunagawa K. Modulation of the myocardial redox state by vagal nerve stimulation after experimental myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 77: 713-721, 2008

G-2. 学会発表

1. Kenji Sunagawa. Bionic Medicine Revolutionizes Clinical Cardiology in the 21st Century, The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
2. S Masuda, K Egashira, K Nakano, N Tsukie, K Funakoshi, E Iwata, H Tsujimoto, K Hara, Y Kawashima, K Sunagawa. Nanoparticle-Mediated Intracellular Delivery of Imatinib, a PDGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor, in Porcine Coronary Arteries from Nanoparticle-Eluting Stent Attenuates Neointimal Formation. *AHA* 2007
3. H Ohtsubo, T Ichiki, J Sadoshima, K Sunagawa. Inducible cAMP Early Repressor Inhibits Growth of Vascular Smooth Muscle Cell. *AHA* 2007
4. T Inoue, T Ide, M Yamato, M Andoh, T Tsutsumi, M Yoshida, T Henna, S Anu, K Sunagawa Overexpression of Twinkle, a Mitochondria DNA Helicase, Protects from Cardiac Remodeling and Failure in Mice. The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society

G-3. 新聞報道

なし

H. 知的所有権の取得状況

なし

研究要旨：

実験との比較 検証を可能にするため新たにイヌの除細動シミュレータを作成した。シート状電極を用いた除細動解析を行い、人間モデルと同様に低エネルギーでの除細動が可能である事を確認した。シミュレータと同様のシート状電極を用いて犬を用いた動物実験を行なった所、解析結果と実験結果は概ね同様の結果を示した。さらに臨床への適用を視野に入れ胸腔鏡でアプローチできる心臓の表面に限って電極配置の最適化を行なった。最適化の際には膜電位変化速度解析に空間的ローパスフィルターを組みあわせることにより膜電位変化速度の全体的な傾向を考慮したより高精度なスクリーニング手法を採用した。

A. 研究目的

本研究では、植え込み型除細動装置(ICD)の通電方法、電極配置を合理的に決定するため、計算機上に致死性不整脈をシミュレートすることのできる仮想心臓モデルを開発してきた。このシミュレータでは、心臓と接する胸郭領域の有限要素法によるモデル化もなされている。また効率的に細胞電気生理モデル(Luo-Rudyモデル^[1])を計算するための高速化並列計算手法や、bi-domainモデルから生じる大規模な連立一次方程式を高速で解くマルチグリッドソルバ^[2]、選択型時間積分などの諸手法が組み込まれている。

本年度は、動物実験との比較を行うため、犬の除細動モデルを作成した。特に人間モデルにおいて従来法に比べて遥かに低い除細動閾値を示したシート状電極において、電極配置の最適化を行なう。さらに臨床への適用を視野に入れ胸腔鏡でアプローチできる心臓の表面に限ってシート状電極配置の最適化を行なう。手法としては膜電位変化速度解析を改良する事により、より簡便で正確なスクリーニング手法の開発を試みる。

B. 研究方法

B-1 有限要素法を用いた定式化の概要

B-1-1 心筋細胞電気生理モデル

植え込み型除細動シミュレータの開発においては心筋細胞の興奮、回復過程が記述されていれば十分であると考えられる事から、LR91モデル^[1]を採用した。

LR91 モデルでは、心筋細胞の 6 種類のイオン電流(I_{Na} : Na^+ 電流、 I_{Si} : Ca イオンによる遅い内向き電流、 I_K :時間依存性の外向き K^+ 電流、 I_{K1} : 時間非依存性の外向き K^+ 電流、 I_{Kp} :プラト 相において働く外向き K^+ 電流、 I_b :漏洩電流)を Hodgkin-Huxley 方程式^[3]と同様の形式でモデル化し、膜電位、細胞内の各種イオン濃度の時刻歴を記述する。

一方、ICD に起因する高電位差が細胞膜に負荷された場合を考慮し、本研究では I_{ep} : Electroporation 電流を表す項を付け加えた^[4]。また、LR91 は、モルモットの心筋細胞のモデルであるため、モデルのパラメータを人間あるいは犬の APD に合うよう調整した。使用したパラメータを表 B-1-1 に、得られた活動電位の時刻歴を図 B-1-1 に示す。

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= -\frac{1}{C}(I_{Na} + I_{Si} + I_K + I_{K1} + I_{Kp} + I_b + I_{ep}) \\ I_{Na} &= 23m^3 \cdot h \cdot j \cdot (V - E_{Na}) \\ I_{Si} &= G_{Si} \cdot d \cdot f \cdot (V - E_{Si}) \\ I_K &= G_K \cdot X \cdot X_i \cdot (V - E_K) \\ I_{K1} &= G_{K1} \cdot K_{1\infty} \cdot (V - E_{K1}) \\ I_{Kp} &= 0.0183 \cdot K_p \cdot (V - E_{Kp}) \\ I_b &= 0.03921 \cdot (V + 59.87) \\ \frac{dCa}{dt} &= 10^{-4} I_{Si} + 0.07(10^{-4} - Ca) \\ \frac{dx}{dt} &= \alpha_x \cdot (1-x) - \beta_x \cdot x \\ I_{ep} &= G_{ep} V \\ \frac{dG_{ep}}{dt} &= \alpha \cdot e^{\beta(V)^2} (1 - e^{-\gamma(V)^2}) \end{aligned} \quad (3)$$

V : membrane potential

I_{ion} : ion current

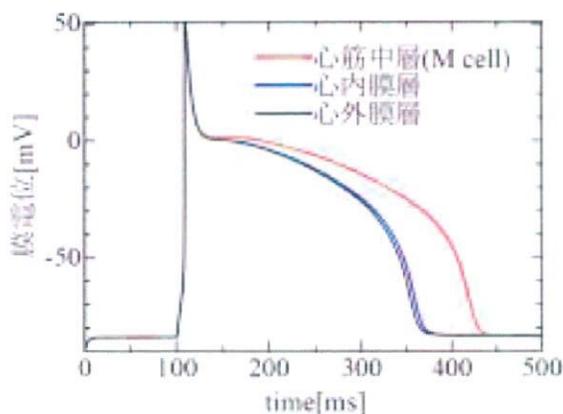
x : gating variable (m,h,j,d,f,X,X_i,K₁)

Ca : calcium concentration

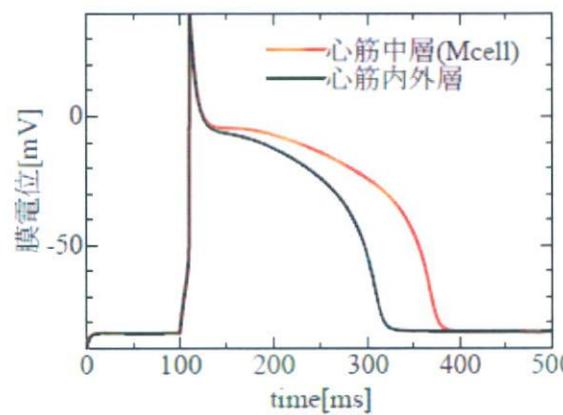
表 B-1-1 解析において用いたパラメータ
(単位:mS/cm²)

	人間	犬
G_{Si}	0.065	0.042

G_k (心内膜)	0.282	0.282
G_k (Mcell)	0.1974	0.1974
G_k (心外膜)	0.282	0.282



(a)人間



(b)犬

図B-1-1 活動電位の時刻歴

また、我々の使用した心筋細胞電気生理モデルはLR91モデルのみではなく、解析の種類、目的、部位に応じて、細胞モデルを使い分けており、表B-1-2に概要を示す。各モデルの詳細は文献を参照して頂きたい。心電図の解析も初期段階では、LR91モデルを用いて解析を行っていたが、より高精度な解析を行なうため、細胞内のCaイオンの挙動が表現されているNobleモデル・HRdモデルに変更した。除細動解析に関しては、数多くの計算を行う必要があるため、計算負荷の軽いLR91モデルを引き続き用いるものとする。

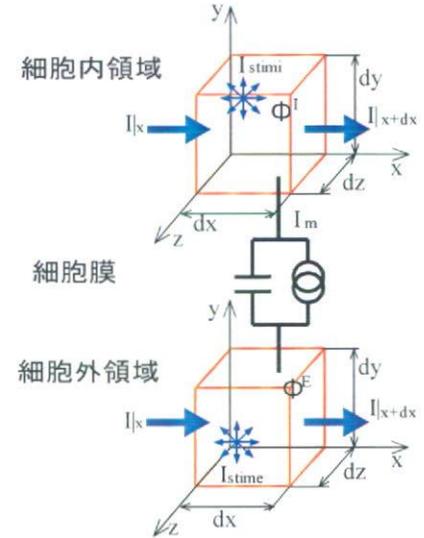
表 B-1-2 各解析で用いる細胞電気生理モデル

種類	目的	部位	モデル名
人間	除細動	心室	LR91 ^[1]
		心室	Noble2004 ^[4]
	心電図	心房	Nattel1998 ^[5]
犬	除細動	Purkinje 繊維	DiFrancesco1985 ^[6]
		心室	LR91
	心電図	心室	HRd ^[7]

		Purkinje 繊維	DiFrancesco1985
--	--	-------------	-----------------

B-1-2 除細動現象のモデル化

興奮の伝播を表す数理モデルは大きく分けて、細胞間のギャップ結合に加えて細胞外間質液を通じての伝播までを考慮したbi-domainモデルと、細胞外間質液を通じての伝播を無視したmono-domainモデルの2つがある。



図B-1-2 bi-domainモデルの模式図

bi-domainモデルでは、細胞内、細胞外領域を表す図B-1-2に示すような電位場を考える。細胞内領域、細胞外領域における電位場は細胞膜のキャパシタンスと細胞モデルによって結合されている。この電気回路に対し、細胞内、細胞外の各領域においてKirchhoffの法則とオームの法則を適用すると、次式が成り立つ。

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = I_{stimi} - \frac{\partial}{\partial x_i} \left(G_{ij}^E \frac{\partial \phi^E}{\partial x_j} \right) \quad (4)$$

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = -I_{stimi} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left(G_{ij}^I \frac{\partial \phi^I}{\partial x_j} \right)$$

$$V = \phi^I - \phi^E$$

図B-1-2のbi-domainモデルにおいて細胞外電位は総ての点で一律に0と仮定すると以下のようになる。

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} + I_{ion} \right) = I_{stim} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left(G_{ij}^I \frac{\partial V}{\partial x_j} \right) \quad (5)$$

これがmono-domainモデルであり、単純な問題に対しては、bi-domainモデルと大差のない解を求めることができる。本シミュレータで

はbi-domainモデル、mono-domainモデルの両者をインプリメントしてあるが、外部からの刺激電流がICD設計では重要な役割を果たすためバイメインモデルを用いる。

除細動解析では、心臓のみならず心臓と接するトルソ、心腔内血液領域の電気伝導を含めたモデル化が必要となる。概念図を図B-1-3に示す。Bは血液領域、Cはトルソ領域、Hは心筋領域を表す。電極は、胸部と心室内に設置し、除細動装置の作動時には、両電極間に電位差を与える。トルソ、血液部は、単純な抵抗場と仮定し、電気伝導を表す下記のLaplace型方程式を用いた。

・胸部の支配方程式

$$\frac{\partial}{\partial x_i} \left(G_{ij}^C \frac{\partial \phi^C}{\partial x_j} \right) = 0 \quad (6)$$

・血液部の支配方程式

$$\frac{\partial}{\partial x_i} \left(G_{ij}^B \frac{\partial \phi^B}{\partial x_j} \right) = 0$$

ここで G_{ij}^B , G_{ij}^C は、血液、トルソ領域の伝導率とする。 G_{ij}^C は、各組織・器官において異なり、空間的に分布している。各領域間の境界条件を以下に示す。トルソ、血液は心筋の細胞外領域と電気的に結合している。

$$n \cdot (G^C \nabla \phi^C) = 0 \quad x \in \partial C \quad (7)$$

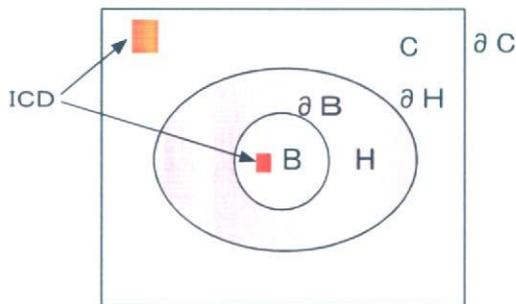
$$n \cdot (G^E \nabla \phi^E) = n \cdot (G^B \nabla \phi^B), \phi^E = \phi^B \quad x \in \partial B$$

$$n \cdot (G^E \nabla \phi^E) = n \cdot (G^C \nabla \phi^C), \phi^E = \phi^C \quad x \in \partial H$$

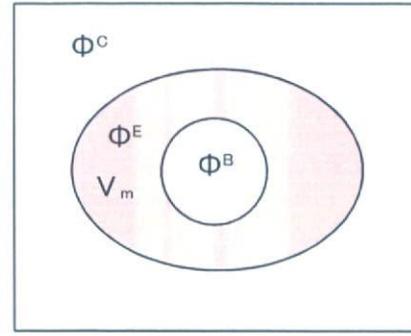
ICD 起動時には、負荷電圧を V_{ICD} とし、

$$\phi_{ICD}^B = \phi_{ICD}^C + V_{ICD} [V] \quad x \in ICD_B \quad (8)$$

とする。



(a) 除細動現象のモデル化



(b) 電位(未知数)の定義

図B-1-3 除細動解析の概念図

静電場解析及び膜電位変化速度解析では、上記のバイドメインモデルを近似的に用いて計算負荷の削減を行なう。静電場解析では、細胞内外の電流の流出入を無視し、心筋部も単純な抵抗場として解析を行う。故に心筋部の支配方程式は、

$$\frac{\partial}{\partial x_i} \left(G_{ij}^E \frac{\partial \phi^E}{\partial x_j} \right) = 0 \quad (9)$$

となり、トルソを含めたマトリクス方程式も細胞外電位を未知数とする静的な方程式となる。

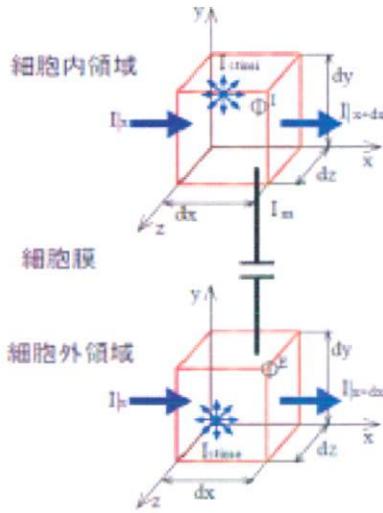
一方、膜電位変化速度解析では、図 B-1-4 に示すように、イオン電流を無視し、細胞膜を単純なキャパシタンスとしてモデル化し、通電の瞬間の膜電位の変化速度分布を ICD の設計指標とする。その際の心筋部の支配方程式は、

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} \right) = I_{stume} - \frac{\partial}{\partial x_i} \left(G_{ij}^E \frac{\partial \phi^E}{\partial x_j} \right) \quad (10)$$

$$\beta \left(C_m \frac{\partial V}{\partial t} \right) = -I_{stim} + \frac{\partial}{\partial x_i} \left(G_{ij}^I \frac{\partial \phi^I}{\partial x_j} \right)$$

$$V = \phi^I - \phi^E$$

となる。この手法により、より軽い計算負荷で、除細動により負荷するエネルギーに対する膜電位の変化速度との関係を明らかにできる。しかし、細胞モデルを外しているため細胞内外のコンダクタンスの空間分布は無視しており、VF による興奮部位と ICD による興奮部位との位置位相関係などは表現できない。また、膜電位変化速度は心筋のシート 繊維構造のため複雑な分布を持つが、解析結果に空間的な移動平均を行うことにより高周波の成分が除去され、膜電位変化速度の大局的な傾向を観測する事が可能となる。以下では、この膜電位変化速度の大局的な空間分布を用いて評価を行なうものとする。以上の式を有限要素法で離散化した。



図B-1-4 除細動解析の概念図

B-2 有限要素モデル化

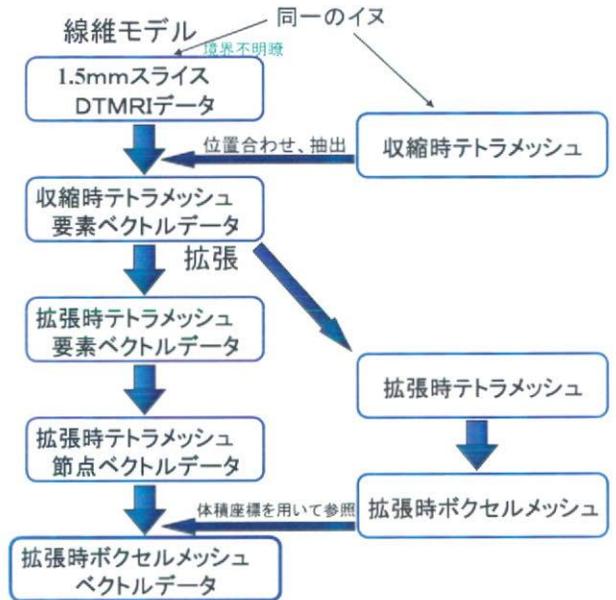
シミュレータにより得られたICDの適切な電極配置・波形の有効性を確認するためには、実験による検証を行なう必要がある。しかし、人間での実験では侵襲性の高い実験が行なえないため、検証できる範囲には限りがある。そこで、動物実験の容易な犬のシミュレータを作成し、実験データとの比較検証を行なう。

B-2-1 心臓形状モデルの作成

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 ICEM CFD 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行なうのが一般的である。従って、左心室壁内壁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 B-2-2)。



図B-2-1 犬繊維モデルの作成法

表B-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	13.5	39.4
右室容積	51.06	54.38	51.9

(単位 : ml)



図B-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 B-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、cleavage planeを横断す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^[8-10]らやHsu^[11]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によるデータとほぼ一致することが示されている。

DTMRI データは $180 \times 180 \times 180$ 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B-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B-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。



Fig. 4.7: 左:DTMRI 断面画像, 右:形状データ断面画像

図B-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^[12]はウサギ, Holmesら^[8]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は約72%である。

本研究のモデルの心筋線維角度を図B-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B-2-4に示す。両者の傾向は一致している。また、図B-2-4にHunterらと本研究の心筋シートの比較を示す。さらにシート方向にあわせて cleavage plane を心臓モデルに組み込んだ。cleavage plane の位置は、人間モデル同様乱数を用いて心筋内にランダムに配置した。

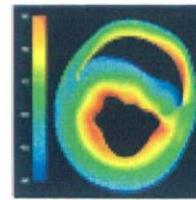


Fig. 4.8: Hunterらの犬の心筋線維角度

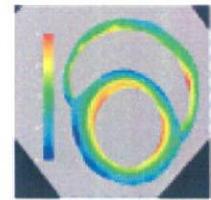


Fig. 4.9: 本研究の犬の心筋線維角度



Fig. 4.10: Hunterらの犬の心筋シート



Fig. 4.11: 本研究の犬の心筋シート

図B-2-4 心筋線維方向

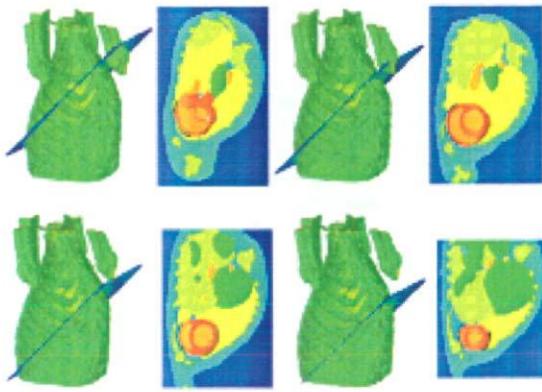
表 B-2-1 心臓解析において用いた物性値, 解析条件

心筋伝導率(細胞外)[S/m]	2.D0, 6.D0, 2.D0
心筋伝導率(細胞内)[S/m]	1.2D0, 6.D0, 1.2D0
Cm	1.0[$\mu\text{F}/\text{cm}^2$]
β	1400[1/cm]
dx:メッシュサイズ	0.4[mm]
dt:時間刻み(脱分極時)	0.01[ms]
dt(その他)	0.1[ms]

B-2-2 電極配置領域の制限

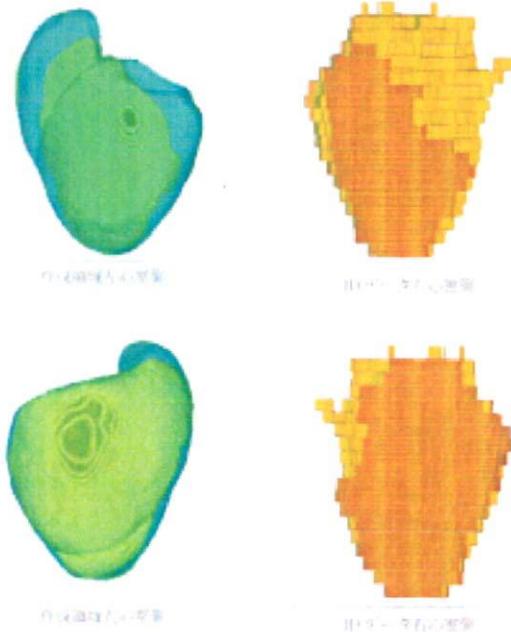
本プロジェクトにおいてシミュレーションの有効性確認のための実験は国立循環器病センターで行われている。実験では開胸してICDの設置を行っているが、将来的な臨床への応用を考えると患者への負担の少ない胸腔鏡による設置が望まれる。胸腔鏡による設置では心臓表面(心臓)であってもアプローチできる部位とそうでない部位がある。そのため実現可能性を考慮している本研究では、その電極配置可能領域を現行のイヌ心臓モデルに組み込む必要がある。

断面写真に国立循環器病センター医師が手作業で電極配置可能領域を指定し、それを3D構成したデータを基に電極配置可能領域をモデル化する。図B-2-5は断面写真とそれがイヌのトルソのどのあたりであるかを示したものである。



図B-2-5 胸腔鏡でアプローチできる心筋表面

断面写真の赤い部分が心筋、黒い部分が配置可能領域である。そこで計算モデルでは円要素の重ね合わせにより電極配置可能領域を作成し、データと断面写真それぞれとの比較を行った。その結果、電極配置可能領域が再現できた。



図B-2-6 胸腔鏡でアプローチできる心筋表面のモデル化

C. 研究結果

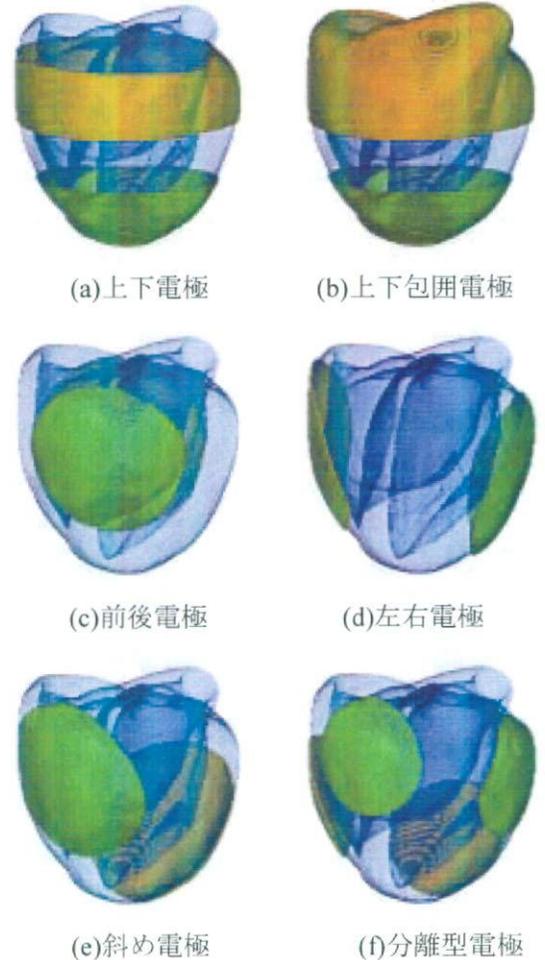
C-1 動電場解析による検証

C-1-1 シート電極による検討

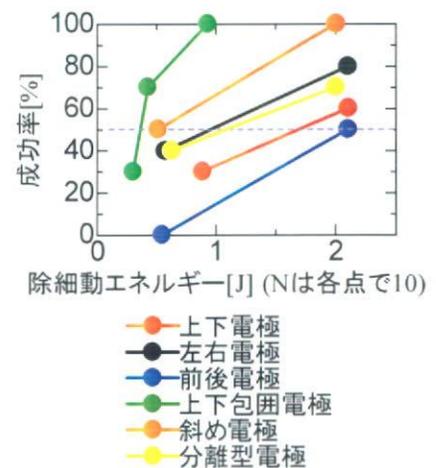
昨年度、人間モデルに適用して好結果を得たシート状電極を犬モデルに対して適用し、除細動閾値を求めた後、国立循環器病センターの実験結果と比較検証を行なう。配置したシート状電極を図C-1-1に示す。図C-1-1(c)~(f)は、電極面積が同一になるように調整した。

解析結果を図C-1-2、表C-1-1に示す。通電波形は、図C-1-3に示す波形でのbiphasic通電とする。人間モデル同様に、適切に配置すれば、1[J]以下

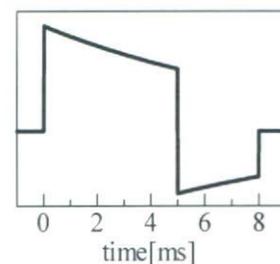
での除細動閾値が実現できる可能性が示された。



図C-1-1 犬モデルに対するシート状電極の配置



図C-1-2 シート状電極における除細動閾値の測定



図C-1-3 通電波形

表 C-1-1 シート状電極における除細動閾値

電極配置	負荷電圧[V]	除細動閾値[J]
上下電極	138	1.7
左右電極	129	0.95
前後電極	192	2.1
上下包囲電極	62	0.36
斜め電極	100	0.5
分離型電極	132	1.1

C-1-2 実験による検証 (国立循環器病センター)

国立循環器病センターにおいて、行なわれた実験の様子を図 C-1-4 に示す。シミュレータの同様のシート状電極を用いて検証を行なった所、解析結果同様に 1[J]程度での除細動が可能であることが確認された。



上下電極：導電性シート電極



左右電極：楕円形コイル電極

図 C-1-4 検証実験の様子(提供:国立循環器病センター)

C-1-3 膜電位変化速度解析による分析

図 C-1-1 に示した電極配置において、膜電位変化速度解析を行ない、表 C-1-1 の除細動閾値との関係を明らかにする。392[V/s]以下の膜電位変化速度を示した領域を図 C-1-5 に示す。赤線で囲んだ領域の様に、膜電位変化速度の低い領域が一定体積以上固まって存在すると、除細動閾値が上昇する事が分かる。電極面積を一定とした場合には、心筋の広い範囲が電流の流路に入るように、心臓に対して斜めに電極を配置した場合に良好な結果を示した。

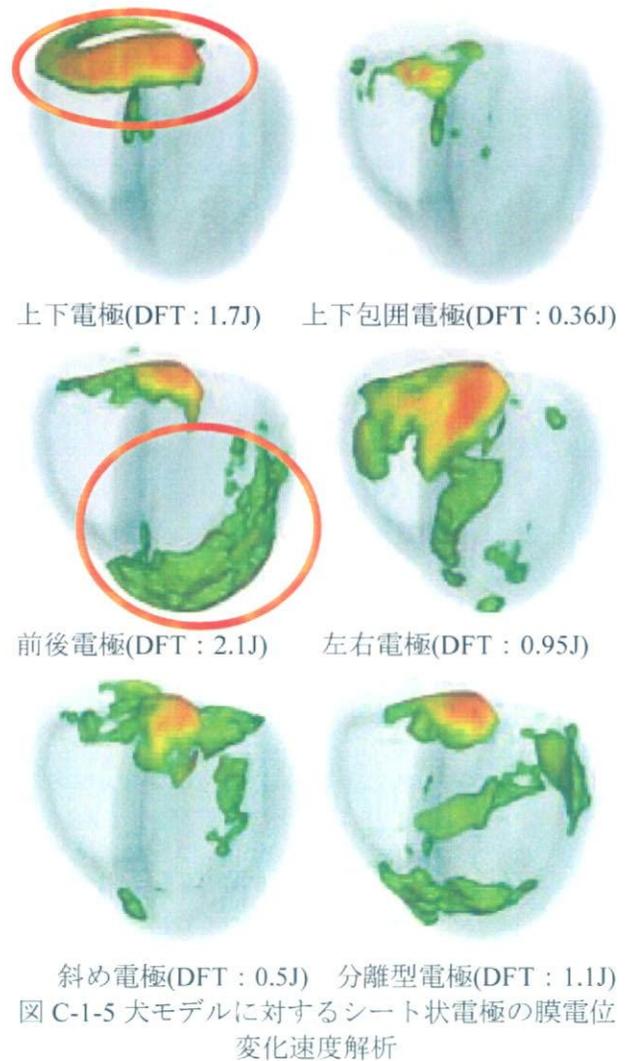
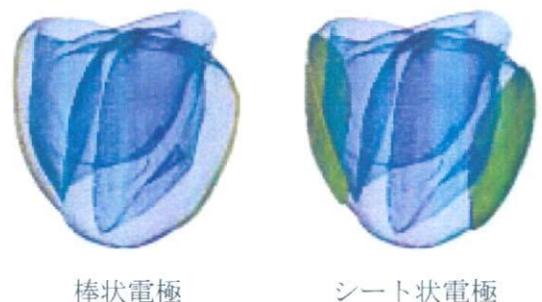


図 C-1-5 犬モデルに対するシート状電極の膜電位変化速度解析

C-1-4 シート状電極と棒状電極の比較

従来の棒状電極に比べてシート電極が低い除細動閾値を示す理由を明らかにするため、静電場解析と膜電位変化解析により分析を行う。図 C-1-5 に示すように、シート電極では電極間の電位が線形的に変化するのに対し、棒状電極では指数関数的な分布を示すため電極間の中間付近で電位勾配が低下するのが避けられない。膜電位変化速度も電位勾配に従い、シート状電極において比較的均一になるため、広い領域で興奮を発生できる事が明らかとなった。このことから、両シート電極が等面積、シート電極間が等抵抗において効率的な通電になる事が予想される。



棒状電極

シート状電極