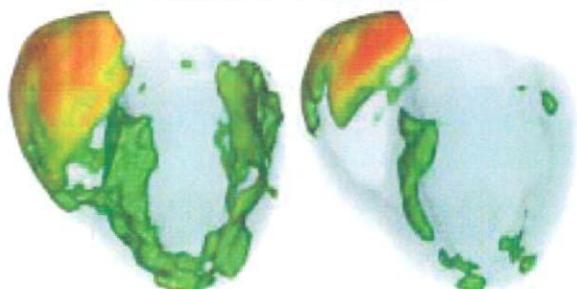


静電場解析の等電位線図



膜電位変化速度(同エネルギー)

図 C-1-6 犬モデルに対するシート状電極と棒状電極の比較

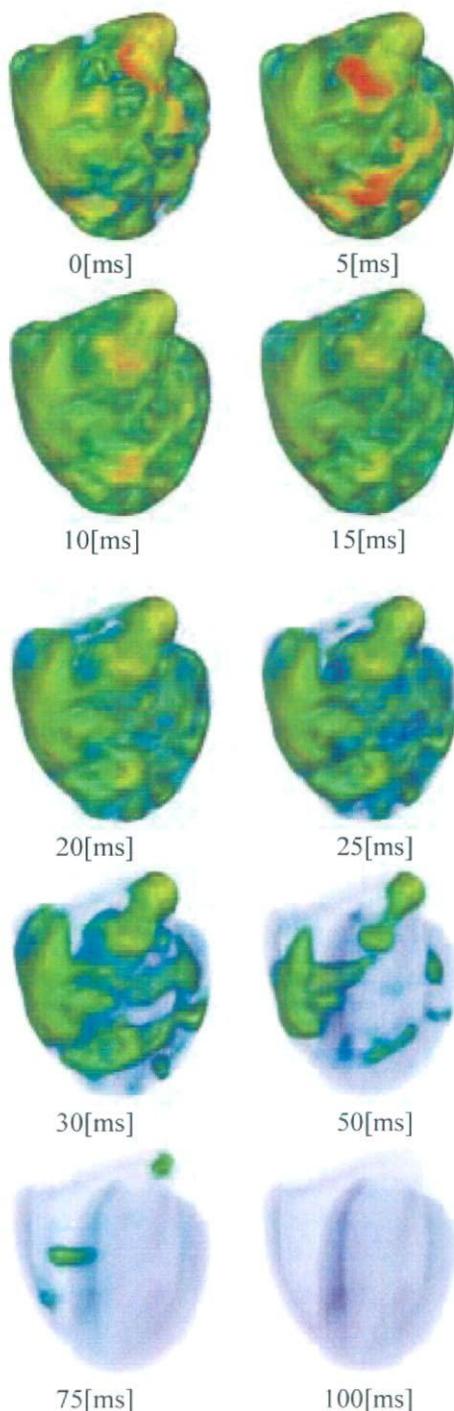


図 C-2-2 3次元市松模様電極の除細動解析の一例

### C-2 理想的な電極配置(市松模様電極)

臨床における実現可能性を無視し、理論的な最小除細動閾値を求める事を目的に解析を行なう。正負の電極を市松模様状に配置する事により全ての興奮可能領域において興奮を発生させる事が可能となり、その際のエネルギーを求める。結果、 $0.06[V] \cdot 0.0014[J]$  : において成功率 100[%],  $0.05[V] \cdot 0.00098[J]$  において成功率 0[%]であった。この事から、極限的な最小除細動閾値は約  $0.001[J]$  程度である事が明らかとなった。図 C-2-1 に  $0.0014[J]$  での除細動の様子を示す。5[ms]の段階で通電が始まっているが殆ど膜電位に激しい変化は観測されず、通電後も electroporation は、全く発生していない事からの、エネルギーロスの無い除細動が行なわれた事が確認できる。

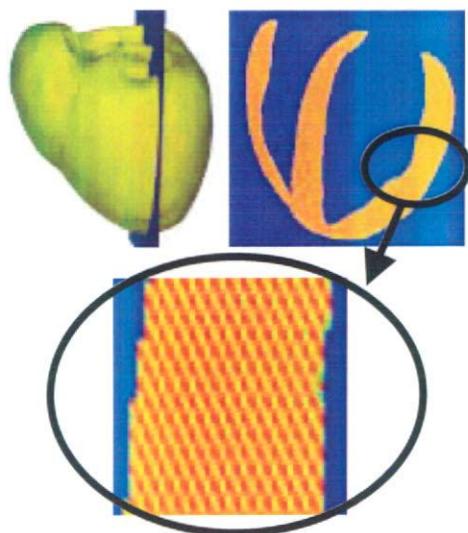


図 C-2-1 3次元市松模様電極

### C-3 実現可能なシート状電極における検討(胸腔鏡でアプローチできる心臓の表面)

次に B-2-2 節で示した胸腔鏡でアプローチできる心臓表面の範囲内で電極配置の最適化を行なう。

#### C-3-1 膜電位変化速度解析によるスクリーニング

図C-3-1のように長軸方向長さの異なる5種類の長方形型電極を左心室・右心室の中央付近に配置して膜電位変化速度解析を行った。解析結果を図

C-3-2に示す。最も良好な結果は最大長さであり、長さの長いほど結果が良好となった。

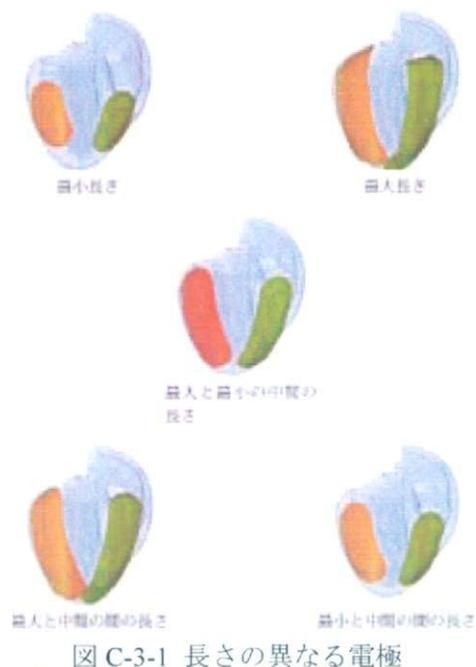


図 C-3-1 長さの異なる電極

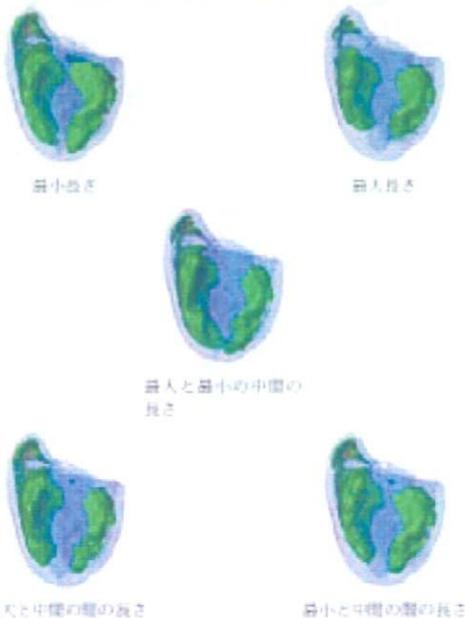


図 C-3-2 電極長に対する膜電位変化速度の変化

C-3-1節の解析で最も良好な結果を示した最大長さの電極を用いて、図C-3-3のように心臓に対して角度の異なる配置で膜電位変化速度解析を行った。角度はC-3-1節の配置を0度として右心室側から見て反時計回りを正方向とし、両心室に配置された電極の回転方向は同じとする。回転角度は $\pm 30^\circ$ 、 $\pm 60^\circ$ 、 $90^\circ$ の5種である。比較のため基準配置( $0^\circ$ )をとともに示す。解析結果を図C-3-4に示す。比較のため基準配置( $0^\circ$ )をとともに示す。 $30^\circ$ が最も良好な結果であり、次いで $0^\circ$ 、 $30^\circ$ 、以下は優劣がつけがたいという結果となった。

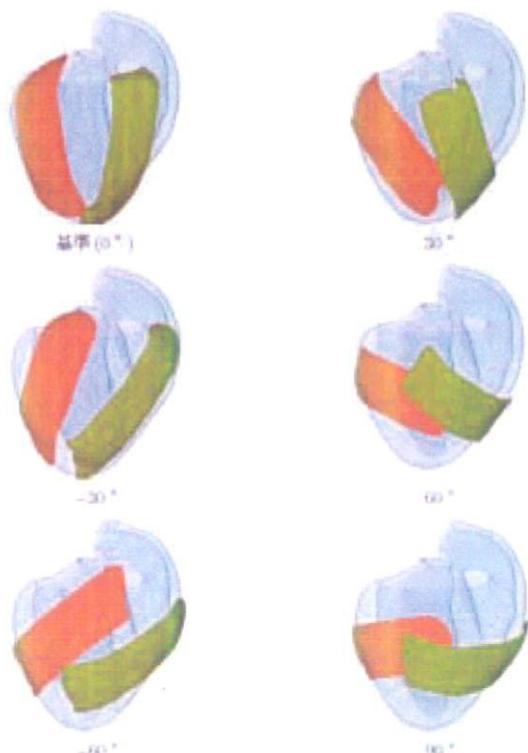


図 C-3-3 設置角度の異なる電極(同方向回転)

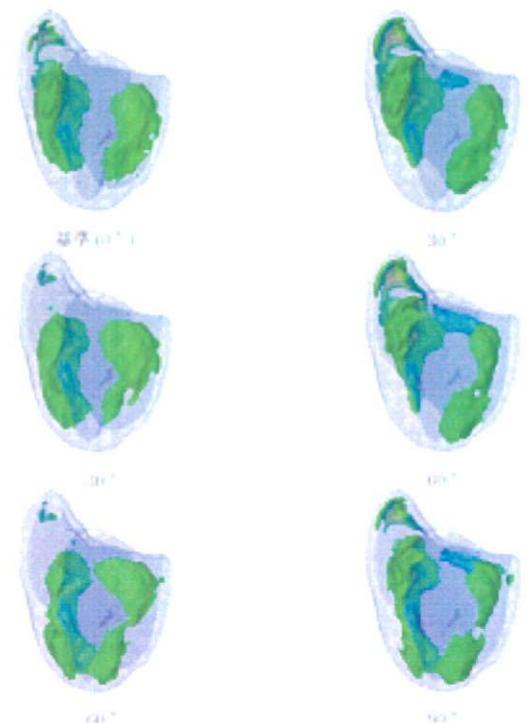


図 C-3-4 電極角度に対する膜電位変化速度の変化 (同方向回転)

### C-3-2 動電場解析による検討

C-3-1節のスクリーニングを参考に動電場解析による検討を行なう。用いた電極は図C-3-5に示す6種類である。シート状電極の幅は3.2[cm]に設定した。解析結果を図C-3-6、表C-3-1に示す。左室電極を $-30^\circ$  右室電極を $+30^\circ$  回転させたものが最

も低い除細動閾値を示した。それぞれの膜電位変化速度解析の結果を図C-3-7に示す。多少の序列前後はあるものの概ね両解析は同様の傾向を示した。左室-30° 右室+30° は平行と比べると左室前壁～中隔にかけての領域に効率的に通電出来ており、これがDFTの差異に繋がったと予想される。図C-3-8に左室-30° 右室+30° での除細動の様子を示す。通電により左右心外膜の膜電位が大きく上昇している。

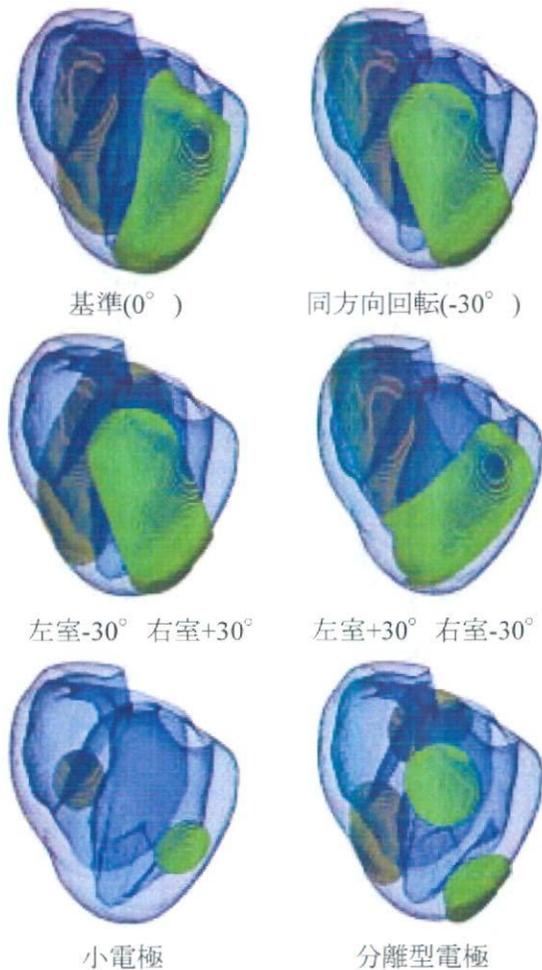


図 C-3-5 胸腔鏡でアプローチできる心囊表面内のシート状電極の配置

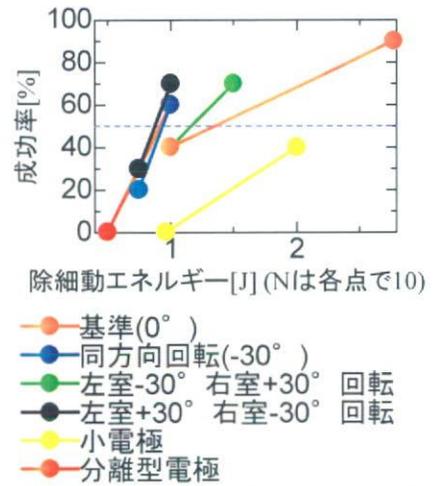
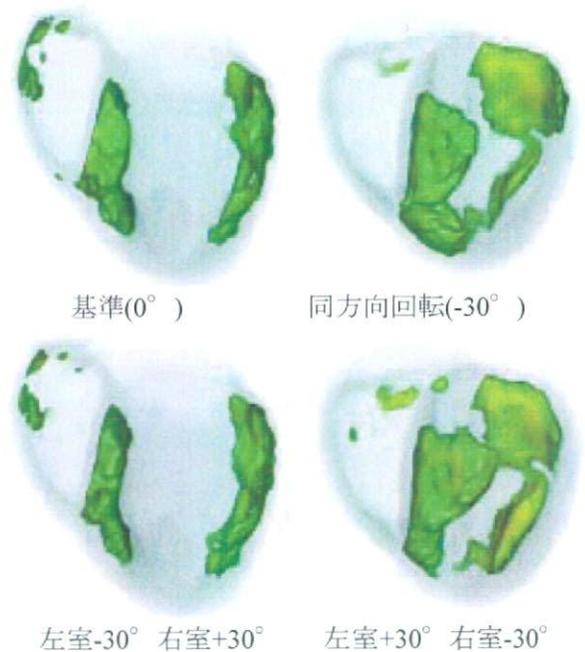
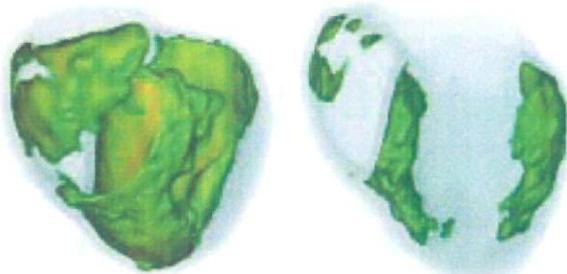


図 C-3-6 胸腔鏡でアプローチできる心囊表面内のシート状電極における除細動閾値の測定

表 C-3-1 胸腔鏡でアプローチできる心囊表面内のシート状電極での除細動閾値

電極配置	負荷電圧[V]	除細動閾値[J]
基準(0°)	70	1.4
同方向回転(-30°)	56	0.94
左室-30° 右室+30° 回転	55	0.88
左室+30° 右室-30° 回転	65	1.2
小電極	144 以上	2.0 以上
分離型電極	60	0.92





小電極

分離型電極

図 C-3-7 胸腔鏡でアプローチできる心囊の表面内でのシート状電極における膜電位変化速度解析結果

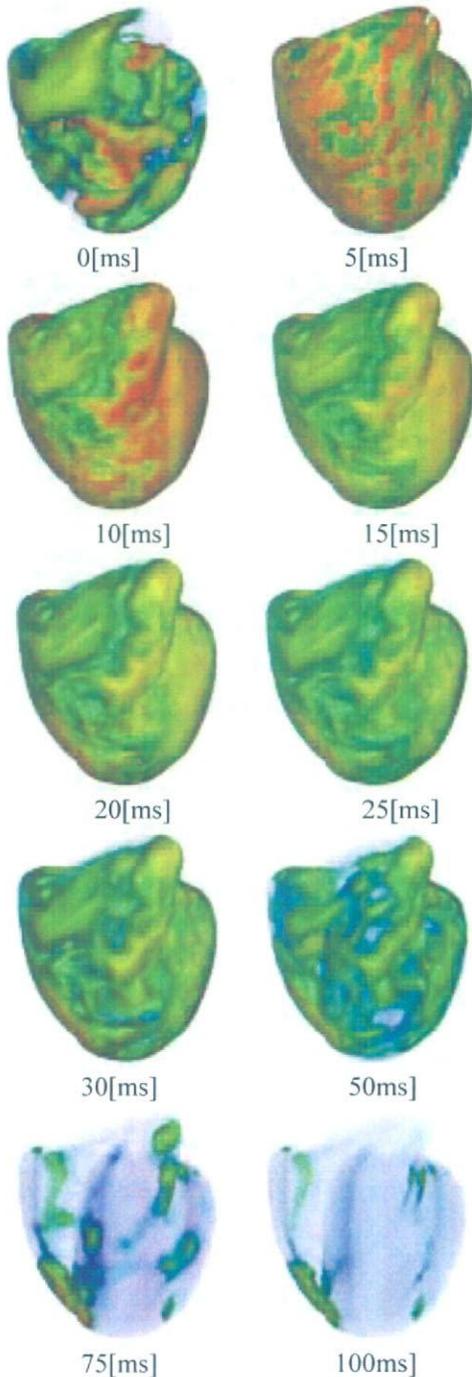


図 C-3-8 左室-30° 右室+30° の除細動解析の一例

#### C-4 除細動の失敗原因の分析

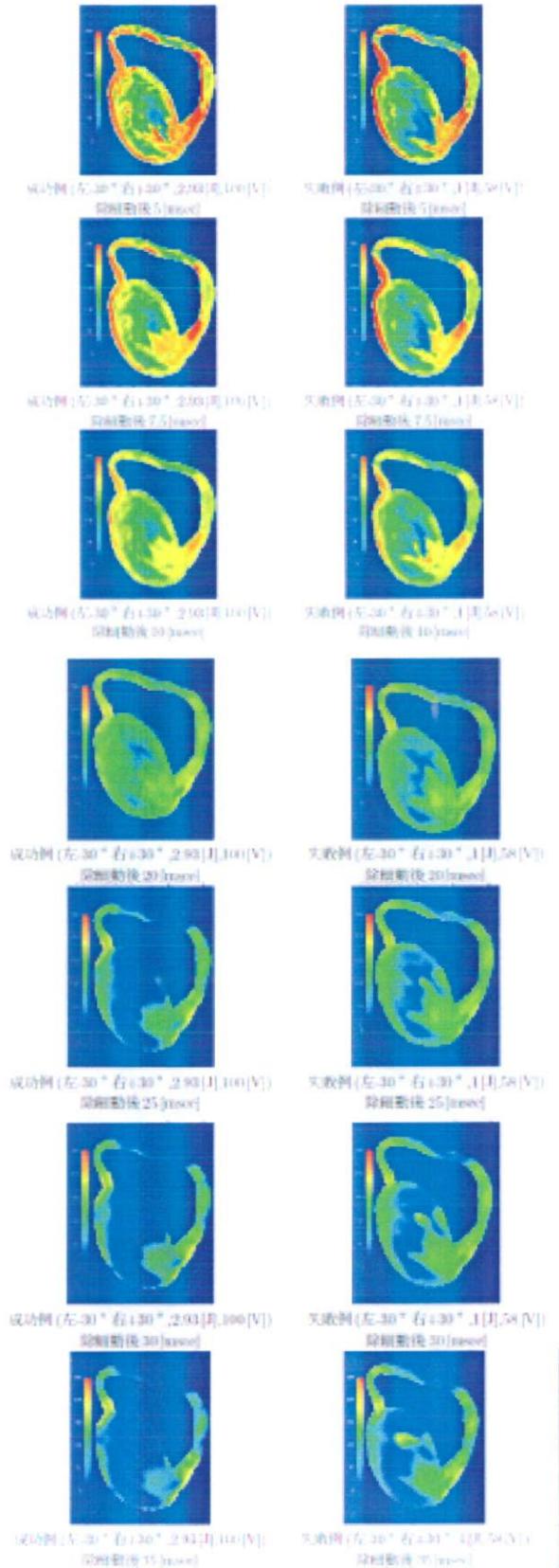
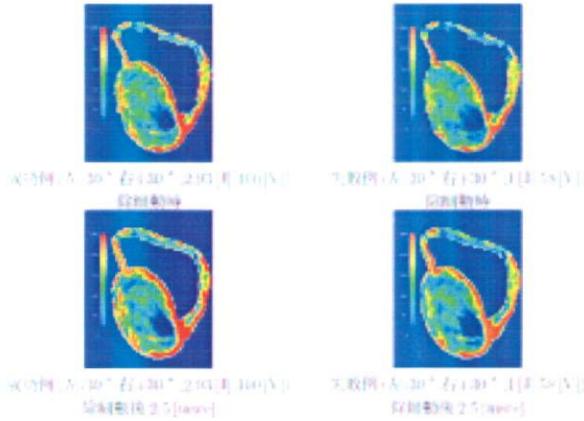
胸腔鏡でアプローチできる心囊の表面内でのシート状電極を用いた動電場解析において除細動が失敗したケースを分析する事により除細動の失敗原因を考察する。除細動後も細動が残留又は新規発生(再細動)した部位を表C-4-1に示す。図C-3-1の膜電位変化速度が低い心室中隔と左室背面が多い事が分かる。

図C-4-1において除細動失敗のケースでの再細動発生位置を含む心臓断面(心室中隔)の膜電位の時間変化と、同配置 同タイミングにおいて高エネルギー通電により除細動に成功したケースの同断面の膜電位の時間変化を比較した。電極配置は左-30° 右+30° エネルギーは成功例2.93 [J]、失敗例1 [J] とした。この結果、成功例と失敗例で明確な違いが現れ始めるのは除細動開始後5 [ms]からであった(通電時間は8[ms])。成功例においては心室中隔中央部(通電前に再分極相であった領域)においても除細動開始後5 [ms] から脱分極が開始され除細動開始後10 [ms] までには全体に脱分極が行き渡る。ところが、失敗例において除細動開始後5 [ms] では心室中隔中央部で脱分極が開始されず膜電位が静止膜電位に近い状態となっている。そして、その領域が周辺からの伝播により脱分極が開始するのは除細動開始後10 [ms] からである。この後両例とも心臓全体としては静止膜電位へと向かうのだが、失敗例ではその後も心室中隔中央部において興奮波が残存し spiral wave に発展することがわかった。

以上の分析より、再細動は、除細動通電による膜電位変化が不十分で脱分極が発生しなかった領域(主に通電前に再分極層にあった領域)に、除細動により発生した興奮波が周辺から入り込む事により起こる事が分かる。

表 C-4-1 細胞残留部位

電極配置	ener.[J], volt.[V]	螺旋動 タイミング	spiral wave 発生位置
縦横(0°)	1.00	1500[μsec]	左室背中側
		2000[μsec]	心室中側
		3500[μsec]	心室中側 左室背中側
		4000[μsec]	左室背中側
		4500[μsec]	心室中側
		5000[μsec]	心室中側
同方向回転(30°)	1.57-94	1500[μsec]	左室背中側
		2000[μsec]	心室中側
		3500[μsec]	心室中側
		4500[μsec]	心室中側
左(30°) 右(30°)	0.75, 50-59	1000[μsec]	心室中側
		1500[μsec]	心室中側 左室背中側
		2000[μsec]	心室中側 左室背中側
		2500[μsec]	左室背中側
		3500[μsec]	心室中側 左室背中側
		4000[μsec]	左室背中側
		4500[μsec]	心室中側
		5000[μsec]	心室中側
左(30°) 右(30°)	1.00-147	1500[μsec]	左室背中側
		2000[μsec]	心室中側
		3500[μsec]	心室中側
		5000[μsec]	心室中側



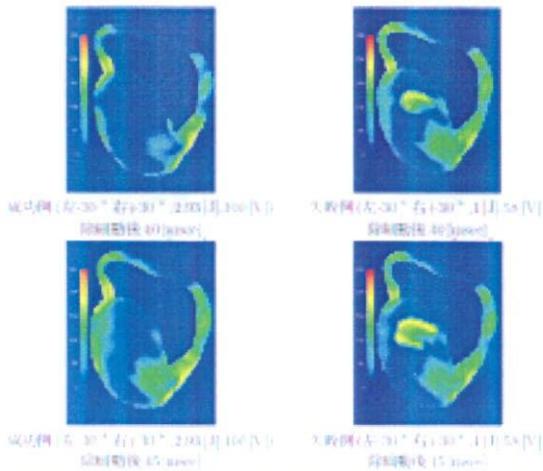


図 C-4-1 再細動発生部位を含む心筋断面の膜電位変化

### E. 結論

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った。手法として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合わせる事により、膜電位変化速度の空間分布を考慮する事が可能となり、昨年度までのヒストグラムを用いた評価法に比べより正確なスクリーニングが可能となった。国立循環器病センターにおいて行った実験の結果は数値解析結果と概ね一致し、シミュレータの有効性が確認できた。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シート状電極配置の最適化を行なった。

### 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]Thomas J. Hund and Yoram Rudy, Circulation 2004; 110; 3168-3174  
 [8]A.Alexander Holmes, D. F. Scollan, and Raimond L. Winslow. Magn. Reson. Med. 44: 157-161, 2000.  
 [9]Scollan, D. F., Alex Holmes, Raimond Winslow, and John Forder. Am. J. Physiol. 269: H2308-H2318, 1998.

[10]D.F.Scollan, A.Holmes, J.Zhang, and R.L.Winslow. Ann. Biomed. Engng. 28: 934-944, 2000.  
 [11]E.W.Hsu, A.L.Muzikant, S.A. Matulevicius, R.C.Penland, and C.S.Henriquez. Am. J. Physiol. 274: H1627-H1634, 1998.  
 [12]Garrido L, Wedeen VJ, Kwong KK, Spencer UM, and Kantor HL. Circ Res 74: 789-793, 1994.

### G.研究発表

#### G-1.論文

1. 非線形問題に対する低計算負荷均質化法の提案 岡田純一, 鷺尾巧, 久田俊明, 日本機械学会論文集A編 2008年2月 (第74巻第738号) p.191-200  
 2. A parallel multilevel technique for solving the bidomain equation on a human heart with Purkinje fibers and a torso model, Takumi Washio, Jun-ichi Okada, Toshiaki Hisada, SIAM Journal on Scientific Computing, in print  
 3. 混合型有限要素法を用いた均質化法における超弾性体の圧縮性制御に関する研究 岡田純一, 久田俊明, 日本機械学会論文集A編 2007年11月 (第73巻第735号) p.1201-1208

#### G-2.学会発表

1. Seiryō Sugiura, Jun-ichi Okada, Takumi Washio, Hiroshi Watanabe, Toshiaki Hisada, "Multi-scale and multiphysics simulation of the heart" The 2nd MEI International Symposium The Worldwide Challenge to Physiome and Systems Biology, p29, Osaka, 2007  
 2. Seiryō Sugiura, Susumu Katayama, Nobuyuki Umetani, Jun-ichi Okada, Takumi Washio, Hiroshi Watanabe, Toshiaki Hisada, "Simulation study of aortic valve function using the fluid-structure interaction finite element method" 8th annual international symposium of advances in understanding aortic diseases, p27, Tokyo, 2007  
 3. Seiryō Sugiura, Jun-ichi Okada, Takumi Washio, Hiroshi Watanabe, Toshiaki Hisada, "Multi-scale multi-physics heart simulator" The 8th Japan-Korea joint symposium on MBE: New trend of MBE research in cardiovascular system 第46回日本生体医工学会大会, p.167, Sendai 2007  
 4. Jun-ichi Okada, Toshiaki Hisada, "Finite Element Homogenization Methods for the Analysis of Myocardial Mechanical Characteristics Based on Intracellular Structures" ICCM2007 Conference Abstracts, p.316, International Conference Center, Hiroshima, 2007  
 5. Takumi Washio, Jun-ichi Okada, Toshiaki

Hisada, " Parallel Computing techniques for the multiphysics heart simulator " ICCM2007 Conference Abstracts, p.243, International Conference Center, Hiroshima, 2007

5.バーチャルハート, 杉浦清了, 岡田純一, 鷺尾巧, 渡邊浩志, 久田俊明, Angiology Frontier, Vol6, No.4(291), 2007, p1-5

6.ここまできたコンピュータシミュレーション, マルチスケール心臓シミュレータ, 杉浦清了, 岡田純一, 鷺尾巧, 渡邊浩志, 久田俊明, 循環制御, 第28巻第3号2007, p.216-223

7.医療・創薬のためのマルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ, 久田俊明, 杉浦清了, 渡邊浩志, 鷺尾巧, 岡田純一, 情報処理, 48巻10号2007, p.1074-1080

8.久田俊明, 杉浦清了, 渡邊浩志, 鷺尾巧, 岡田純一, "マルチスケール・マルチフィジックス心臓シミュレータ" 第21回数値流体力学シンポジウム講演要旨集 p.5, 東京都, 秋葉原コンベンションホール, 2007年2月

9.岡田純一, 久田俊明, "非線形均質化問題における高精度・低計算負荷近似解法の提案" 第12回日本計算工学会講演会講演論文集 p313-316, 東京都, 国立青少年オリンピック記念センター, 2007年5月

10.杉浦清了, 渡邊浩志, 岡田純一, 鷺尾巧, 久田俊明, "冠循環のシミュレーション" 第46回日本生体医工学会大会論文集 p.105, 宮城県, 仙台国際センター, 2007年4月

### G-3.新聞報道

なし

### 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：

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、心臓局所的冷却を加えるとスパイラル・リエントリー停止に必要な DC shock 電圧が低下する機序を、ウサギ摘出灌流心二次元標本の活動電位光学マッピングにより検討した。心臓に冷却を加えない control では、DC shock を加えると活動電位の位相が揃うこと（phase resetting）により心室スパイラル・リエントリーが停止した。一方、心筋局所冷却下では、DC shock によって新たな位相特異点(PS)が形成され、それらの相互作用に伴ってスパイラル興奮波の unpinning が生じリエントリーが停止することが多かった。PS の形成は phase resetting よりも低い電圧の DC shock で生じるため、心筋局所冷却下ではスパイラル・リエントリー停止に必要な DC shock 電圧が低下すると考えられる。

A. 研究目的

心臓突然死の最も多い原因は心室細動や持続性心室頻拍（VF/VT）であり、その有効な予防・治療法の確立が望まれている。近年の高分解能マッピング実験やシミュレーション研究から、VF/VT の発生・維持に渦巻き型興奮旋回（スパイラル・リエントリー）が重要な役割を果たすことが示されている。本研究の目的は、この心室スパイラル・リエントリーを制御することにより、低侵襲で効率の高い VF/VT の治療・予防技術を開発することである。

我々はこれまでの研究で、心臓全体あるいは心臓の一部に適度な可逆的冷却を加える（心筋温度を 3-5℃低下させる）と、心室スパイラル・リエントリーが早期に停止することを示した。高分解能の活動電位光学マッピングを用いたスパイラル興奮波ダイナミクスの

詳細な解析では、心臓に適度の冷却を加えると、スパイラル興奮波が心臓の特定の領域に定在化できなくなって（unpinning）、大きくさまよい運動するようになり（meandering）、その旋回中心が弁輪部の解剖学的非興奮障壁と衝突してリエントリーが停止することが明らかになった（図 1）。更に我々は、心筋冷却と直流通電（DC shock）を組み合わせる実験を行い、持続性 VT を停止させるのに必要な DC shock の電圧が、心臓局所冷却を加えることによって有意に低くできることも示した。しかし、それがどのような機序によるかについてはこれまで十分に解明されていなかった。そこで今年度の研究では、心臓局所冷却が DC shock による心室スパイラル・リエントリーの停止を促すメカニズムを、スパイラル興奮波ダイナミクスの変化の面から検討した。

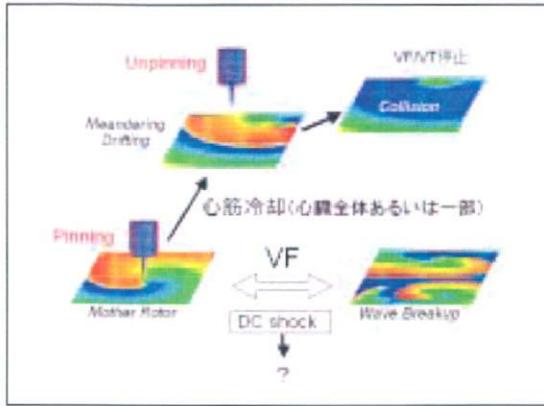


図 1. 心臓の冷却によるスパイラル・リエントリーの停止.

## 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、「動物の愛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にて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、左心室心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. 心臓局所冷却

透明な冷水灌流式心筋冷却プローブを左心室前面の心外膜面に密着させ、直径 1 cm の円形の領域に局所的冷却を加えた。赤外線サーモグラフィによる計測では、プローブに冷水を灌流すると、プローブを密着させた領域

の心筋温度が、36-37°C から 31-32 度まで低下することが確認された(図 2 右)。また、心筋活動電位の光学マッピングでは、冷却領域の活動電位持続時間 (APD) が平均 39% 延長することが示された。

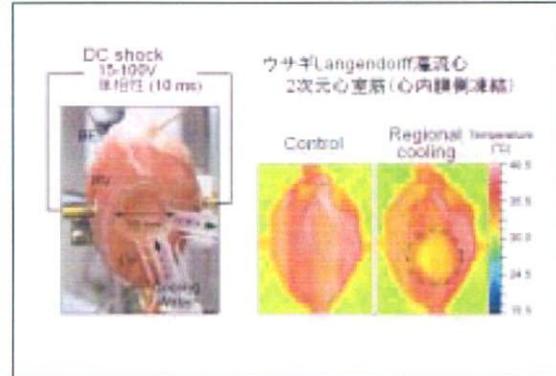


図 2. 心臓局所冷却.

### B-4. 実験プロトコール

心室に直交電場 (cross-field) 刺激を与えてスパイラル・リエントリーによる VT を誘発した。誘発から 120 秒以上持続する VT に対して局所冷却を加えて VT の停止を観察した。局所冷却のみで停止しない VT に対しては、冷却開始から 30 秒後に、局所冷却を継続したまま、様々な電圧 (15-100 V) の直流通電 (DC shock,) を与えて持続性 VT の停止を試みた(図 3)。DC shock には 10 ms 幅の単相性電圧パルス (左右両心室を挟むように配置したパドル電極間に印加) を用いた。

予備実験では、心臓に冷却を加えない control では、120 秒持続した 18VT のうち 2VT が、その後 30 秒の観察期間中に自然停止した (11%)。自然停止しなかった 16VT に対して様々な電圧の DC shock を与えた。Control では VT の停止に必要な DC shock 電圧は平均  $55.0 \pm 5.8$  V であった。一方、120 秒後持続した VT に局所冷却を加えると、冷却開始から 30 秒間で 18VT のうち 14VT が停止した (78%)。局所冷却のみで停止しなかった 4VT に対して、

心筋冷却下で DC shock を与えた。局所冷却下では VT 停止に必要な DC shock の電圧は平均  $22.5 \pm 2.9$  V であった。このように、心臓に局所的な冷却を加えると、持続性 VT の停止に必要な DC shock 電が control の半分以下まで低下することが確認された (図 3)。

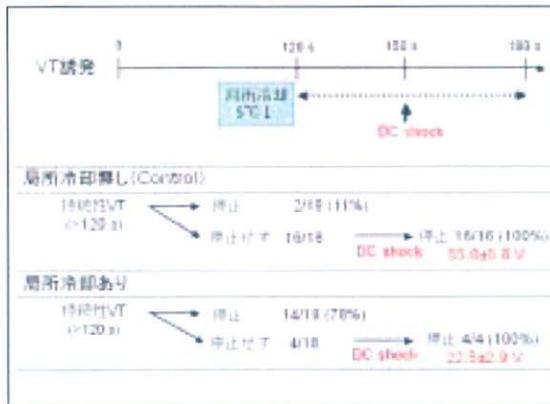


図 3. 実験プロトコール。

### C. 研究結果

#### C-1. DC shock に伴うスパイラル・リエントリー動態の変化

心筋冷却を加えない control で DC shock を与えた時のスパイラル・リエントリー動態の変化は 5 種類のパターンに分類された (図 4)。



図 4. DC shock によるスパイラル・リエントリーの変化。

比較的低電圧の DC shock ではスパイラル・リエントリーが全く変化しない例 (パターン①) が多かった。DC shock の電圧を上げると、DC shock に伴って位相特異点 (phase

singularity, PS) が複数形成されるようになり、新たに形成された PS 同士、あるいは既存のスパイラル興奮波の PS と新たに形成された PS との間で相互作用が生じた。その結果、既存スパイラル興奮波の PS の定在化が妨げられて (unpinning) リエントリーが停止する現象 (パターン②) や、既存スパイラル興奮波の PS が一旦 unpinning された後再び元の領域に戻ってきて定在化する現象 (re-pinning, パターン③)、あるいは複数のスパイラル興奮波が共存する multiple wavelet の状態に移行する現象 (パターン④) が生じた。更に高い電圧の DC shock では、phase resetting によりリエントリーが直ちに停止する例 (パターン⑤) が多かった。局所冷却下で DC shock を与えた場合には、パターン①、②と⑤が認められた。パターン②-⑤の活動電位 phase map による解析例を以下に示す。

#### C-2. Phase resetting によるリエントリー停止 (パターン⑤)

心筋冷却を加えない control で比較的高電圧 (50 V) の DC shock を与えた例の phase map と活動電位波形の変化を図 5 上段に示す。DC shock を与える前には、時計方向に旋回するスパイラル・リエントリーが左室前面に存在し、その PS の位置は長時間安定していた。DC shock を与えると、活動電位位相の resetting が生じて PS が消失し、直ちにリエントリーが停止した。

#### C-3. Multiple wavelet への移行 (パターン④)

Control 状態で比較的低電圧 (30 V) の DC shock を与えた例の phase map の変化を図 5 下段に示す。Phase resetting が生じない電圧の DC shock を与えると、新たな PS (b-e) が形成された。この例では、これら複数の PS が既存の PS (a) と共存することにより

multiple wavelet の状態に移行した。

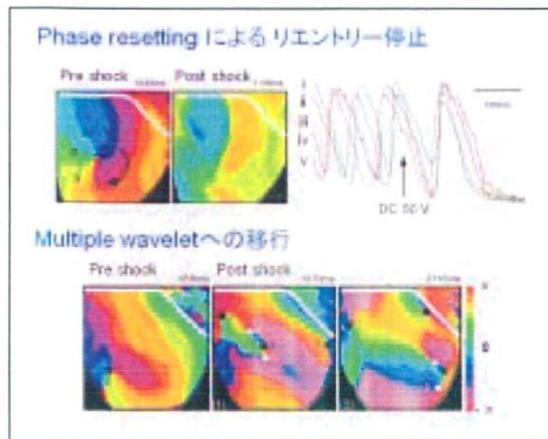


図 5. Phase resetting によるリエントリーの停止(上段)と multiple wavelet への移行(下段).

#### C-4. Unpinning によるリエントリー停止例(パターン②)

局所冷却下で 25 V の DC shock を与えた例の phase map と活動電位波形の変化を図 6 に示す。この例では、DC shock を与える前には冷却領域(破線)から少し離れた部位に、反時計方向に回転するスパイラル興奮波の PS (a) が定在化していた。DC shock を与えると新たな PS が(b-e) が形成され(post shock 1)、それら同士、あるいは既存の PS との間で相互作用が生じた(post shock 2, 3)。その結果、お互いに反対方向に回転する PS 同士が衝突して消滅し(a と b、d と e)、単一の PS (c) が冷却領域内に残存した(post shock 4)。この PS は冷却領域の辺縁に沿って大きく移動した後(post shock 5, 6)、冷却領域から離れて弁輪部の非興奮障壁と衝突し(post shock 7)、リエントリーが停止した。DC shock 前後における PS 移動の軌跡(時空間プロット)を図 6 右に示す。このようなスパイラル興奮波の unpinning による VT の停止では、前述した phase resetting とは異なり、DC shock を加えてからしばらく(1-3 s)リエントリーが持続した後、VT が停止した。

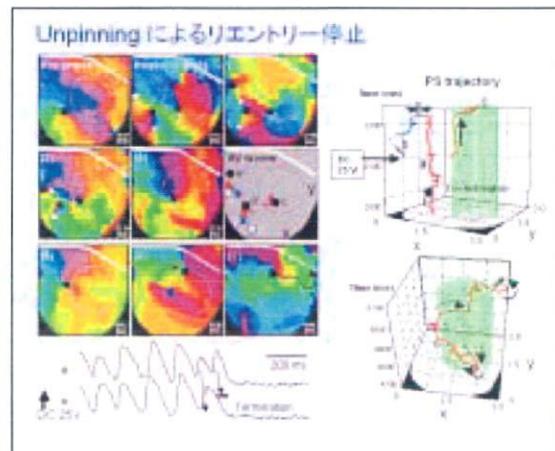


図 6. Unpinning によるリエントリーの停止。

#### C-5. Unpinning 後の re-pinning によるリエントリー持続(パターン③)

Control 状態で 25 V の DC shock を与えた例の phase map と活動電位波形の変化を図 7 に示す。DC shock を与える前には、小さなさまよい運動(meandering)を示すスパイラル興奮波(その巡回中心を a とする)が存在していた(phase map 1)。DC shock を与えると一対の PS (b と c) が形成された(phase map 2)。このうちの片方の PS (b) はスパイラル興奮波の巡回中心(a)と衝突して消滅し、残りの PS (c) のみが残存した(phase map 3)。このような変化に伴って、リエントリーの巡回中心が DC shock 直後には心基部方向に移動した

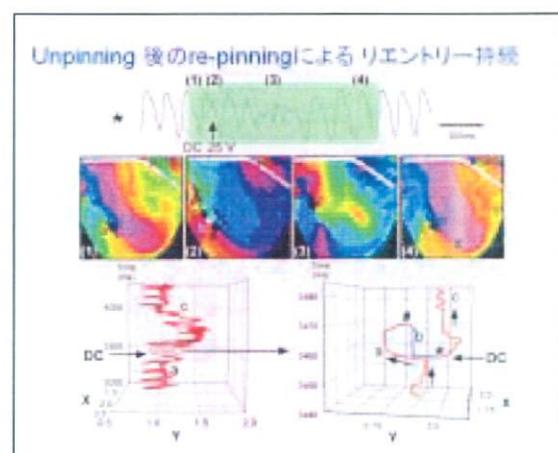


図 7. Unpinning 後の re-pinning によるリエントリーの持続。

(unpinning)。しかし、スパイラル興奮波が小さなmeanderingを示しながら旋回を続ける間に、その旋回中心(c)の位置が心尖部方向に移動し、DC shockを与える前とほぼ同じ位置に再び定在化した(re-pinning)。DC shock前後におけるPS移動の軌跡(時空間プロット)を図7下段に示す。

#### C-6. DC shockに伴うスパイラル・リエントリー動態の変化:Controlと心臓局所冷却下の比較

Controlと心臓局所冷却下で様々な電圧のDC shockを持続性VTに加えた。Controlでは60V以上電圧でDC shockを与えるとほぼ全例でVTが停止し、50%のVTを停止させるDC shockの電圧は39Vであった。一方、心臓局所冷却下では、25V以上の電圧のDC shockを与えるとほぼ全例でVTが停止し、50%のVTを停止させるDC shock電圧は17Vであった(図8左)。

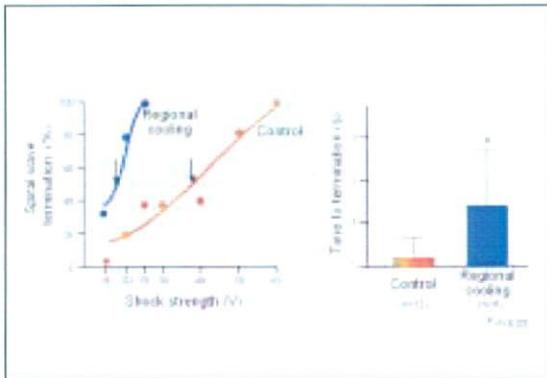


図8. DC shockによる持続性VT停止率(左)とDC shock終了からVT停止までの時間(右)。

冷却を加えない心臓12例と局所冷却を加えた心臓9例から得られたDC shockに伴うスパイラル・リエントリー動態の変化パターンをのまとめを図9に示す。Controlで比較的低電圧のDC shockを与えた場合、スパイラル興奮波が一旦unpinningされた後再びre-pinningされてリエントリーが持続するパターン(パタ

ーン③)や、multiple waveletへの移行(パターン④)が多くみられた。50V以上の高電圧のDC shockを与えるとphase resettingによってリエントリーが停止する(パターン⑤)が多かった。一方、心臓局所冷却下では、比較的低電圧のDC shockを与えた場合にもunpinningによるスパイラルリエントリーの停止(パターン②)が高率に生じた。

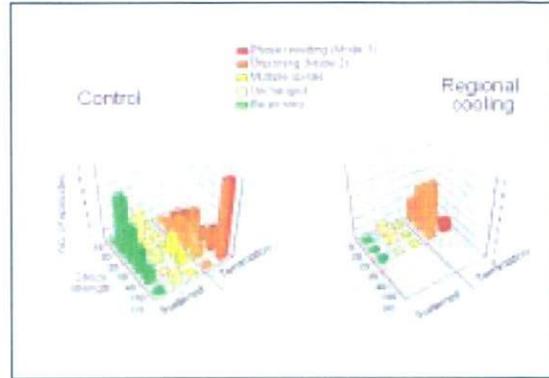


図9. DC shockによるスパイラル・リエントリーの変化: 左, control; 右, 局所冷却。

このようにcontrolにおけるリエントリーの停止の多くはphase resettingによるため、DC shock終了後速やかにVTが停止した(図8右)。一方、局所冷却下ではリエントリー停止様式の多くがunpinningであるため、DC shock終了からVT停止までに平均1.3秒を要した(図8右)。

#### D. 考察および結論

本研究では、心臓に局所冷却を加えると心室スパイラル・リエントリーを停止させるのに必要なDC shock電圧が低下する機序を、ウサギ摘出灌流心の活動電位光学マッピングにより検討した。その結果、冷却を加えないcontrolでは比較的高電圧のDC shockに伴うphase resettingがスパイラル・リエントリー停止の主要な機序であったのに対して、心臓局所冷却下では、比較的低電圧のDC shockを

与えた場合にもスパイラル興奮波の unpinning によるリエントリーの停止が高率に生じることが明らかになった。

心臓におけるスパイラル・リエントリーは心臓の組織構築や心筋の電気生理学特性により、様々なダイナミクスを呈する (図 10)。スパイラル興奮波が心室の不連続構造により一定の領域に定在化すると (pinning)、持続性 VT や mother rotor タイプの VF が生じる。一方、興奮波の動的不安定性や不均一な組織構築によって、スパイラル興奮波の分裂が繰り返し生じると、multiple wavelet タイプの VF となる。我々は以前の研究で、心臓の一部に適度な可逆的冷却を加えると、心室スパイラル興奮波の定在化が妨げられて (unpinning) 大きなさまよい運動 (meandering) が生じ、スパイラル興奮波の旋回中心が解剖学的非興奮障壁と衝突することによるリエントリーの停止が促されることを示した。心臓に強い DC shock (upper limit of vulnerability, ULV あるいは defibrillation threshold, DFT 以上の強度の DC shock) を加えると、phase resetting が生じてスパイラルリエントリーが直ちに停止する。一方、ULV あるいは DFT 以下の弱い DC shock では、phase resetting が生じず、新たな PS が形成されてリエントリーが持続する。本研究でも、冷却を加えない状態では、DC shock の電圧が比較的高い場合には phase resetting によるリエントリー停止が多くみられ、比較的低電圧の DC shock を加えた場合には、スパイラル興奮波の re-pinning や multiple wavelet への移行によるリエントリーの持続が多く認められた。しかし、局所冷却下では心室スパイラル興奮波の PS が定在化しにくいいため、比較的低電圧の DC shock によって新たな PS が形成された場合でも、その PS が大きく移動して非興奮障壁と衝突して消滅することが多かった。このよう

なスパイラル興奮波停止様式の違いが、局所冷却下では、低い電圧の DC shock で持続性 VT が容易に停止する機序と考えられる。

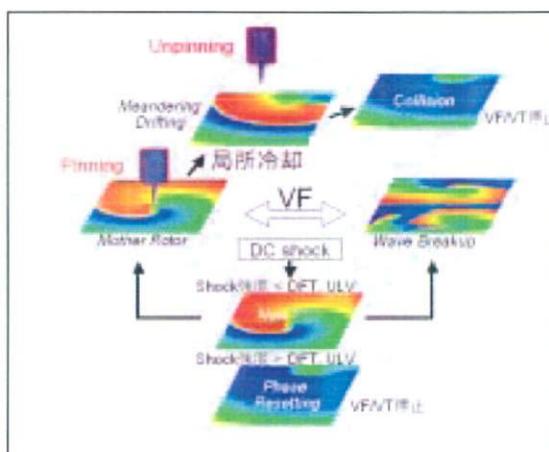


図 10. 心臓局所冷却がスパイラル・リエントリー停止に必要な DC shock 電圧を低下させる機序。

## E.健康危険情報

なし

## F.研究発表

### F-1.論文

1. HARADA Masahide, HONJO Haruo, YAMAZAKI Masatoshi, NAKAGAWA Harumichi, ISHIGURO Yuko S, OKUNO Yusuke, ASHIHARA Takashi, SAKUMA Ichiro, KAMIYA Kaichiro, KODAMA Itsuo: Moderate hypothermia increases the chance of spiral wave collision in favor of self-termination of ventricular tachycardia/fibrillation. Am J Physiol Heart and Circ Physiol 2008 (in press)
2. HONJO Haruo, YAMAZAKI Masatoshi, KAMIYA Kaichiro, KODAMA Itsuo: Modulation of spiral wave reentry by K<sup>+</sup> channel blockade. Circ J 71(Suppl. A): A26-A31, 2007.
3. 児玉逸雄, 本莊晴朗: 薬物による心室ス

イラル・リエントリーの制御. 堀江稔 (編集) 別冊 医学のあゆみ: 不整脈研究の最新動向. 東京: 医歯薬出版 119-124, 2007.

4. 児玉逸雄, 本莊晴朗, 山崎正俊, 原田将英, 石黒有子, 高成広起, 神谷香一郎: 薬物による心室スパイラル・リエントリーの制御: K<sup>+</sup>チャンネル遮断薬の有用性と限界. 心電図 27: 275-286, 2007.

## F-2. 学会発表

1. HARADA Masahide, HONJO Haruo, YAMAZAKI Masatoshi, NAKAGAWA Harumichi, ISHIGURO Yuko S., OKUNO Yusuke, NAKAZAWA Kazuo, ASHIHARA Takashi, HORIE Minoru, SAKUMA Ichiro, KAMIYA Kaichiro, KODAMA Itsuo: Moderate hypothermia increases the chance of spiral wave collision in favor of self-termination of ventricular, tachycardia/fibrillation. Heart Rhythm 2007. 2007.5. (Denver, CO, USA)
2. 原田将英, 辻 幸臣, 石黒有子, 高成広起, 本莊晴朗, 神谷香一郎, 児玉逸雄: 家兎高頻度ペーシング誘発心不全における心外膜側活動電位の短縮に伴った Mother-Rotor 型心室スパイラルリエントリーの誘発. 第22回日本不整脈学会学術大会, 2007.5. (広島)
3. 高成広起, 原田将英, 石黒有子, 植田典浩, 山本 充, 森島幹雄, 丹羽良子, 辻 幸臣, 本莊晴朗, 神谷香一郎, 児玉逸雄: 心室スパイラルリエントリーに対するベプリジルの作用: 活動電位光学マッピングを用いた実験的検討. 第129回日本循環器学会東海地方会, 2007.6 (名古屋)
4. HONJO Haruo, HARADA Masahide, YAMAZAKI Masatoshi, ISHIGURO Yuko S., KAMIYA Kaichiro, KODAMA Itsuo: Moderate hypothermia facilitates termination of spiral wave reentry in the ventricle. Focused Meeting of The British Physiological Society: Cardiac Electrophysiology. 2007.9. (Manchester, UK)
5. 高成広起, 米川佳彦, 石黒有子, 原田将英, 植田典浩, 山本 充, 森島幹雄, 丹羽良子, 辻 幸臣, 本莊晴朗, 神谷香一郎, 児玉逸雄, 佐久間一郎: 心室スパイラルリエントリーに対するベプリジルの作用: 活動電位光学マッピングを用いた実験的検討. 第24回日本心電学会学術集会, 2007.10. (名古屋)
6. 米川佳彦, 高成広起, 原田将英, 石黒有子, 奥野友介, 本莊晴朗, 佐久間一郎, 神谷香一郎, 児玉逸雄: 内向き整流Kチャンネル遮断が心室スパイラルリエントリーに及ぼす作用: ウサギ灌流心の活動電位光学マッピングによる解析. 第24回日本心電学会学術集会, 2007.10. (名古屋)
7. 原田将英, 辻 幸臣, 石黒有子, 高成広起, 奥野友介, 山本 充, 植田典浩, 本莊晴朗, 佐久間一郎, 神谷香一郎, 児玉逸雄: 家兎高頻度ペーシング誘発心不全における心室スパイラルリエントリーの動態. 第24回日本心電学会学術集会, 2007.10. (名古屋)
8. 荒船龍彦, 山口喬弘, 佐久間一郎, 柴田仁太郎, 芦原貴司, 中沢一雄, 原田将英, 本莊晴朗, 神谷香一郎, 児玉逸雄: 冷却心筋におけるbiphasic点通電刺激誘発仮想電極分極現象の解析. 第24回日本心電学会学術集会, 2007.10. (名古屋)
9. 荒船龍彦, 山口喬弘, 佐久間一郎, 柴田仁太郎, 芦原貴司, 中沢一雄, 原田将英, 本

- 荘晴朗, 神谷香一郎, 児玉逸雄: Modest cooling condition における通電刺激誘発 VEP 現象の解析. 第 23 回心電情報処理ワークショップ, 2007. 10. (熱海)
10. 本荘晴朗, 山崎正俊, 佐久間一郎, 神谷香一郎, 児玉逸雄: 心臓局所冷却と低電圧通電による心室スパイラルリエントリーの制御. 第 23 回心電情報処理ワークショップ, 2007. 10. (熱海)
11. 児玉逸雄: 心室スパイラル・リエントリーの成立機序と制御. 第 2 回不整脈フォーラム, 2008. 1. (米子)
12. 本荘晴朗, 山崎正俊, 原田将英, 石黒有子, 高成広起, 芦原貴司, 堀江 稔, 中沢一雄, 佐久間一郎, 神谷香一郎, 児玉逸雄: 心筋局所冷却と低電圧 DC ショックによるスパイラル・リエントリーの制御. 第 85 回日本生理学会大会, 2008. 3. (東京)
13. ISHIGURO Yuko S., KODAMA Itsuo et al.: Combined effects of INa and ICa,L blockade on spiral wave reentry in perfused 2-dimensional layer of rabbit ventricular myocardium. The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2008. 3. (Hukuoka).
14. HARADA Masahide, KODAMA Itsuo et al.: Moderate hypothermia destabilized spiral waves without widening excitable gap in favor of self-termination of ventricular tachycardia/fibrillation. The 72nd Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society. 2008. 3. (Hukuoka).

### F-3. 新聞報道

なし

### G. 知的所有権の取得状況

なし

### 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、山崎正俊、

原田将英、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、山口喬弘

滋賀医科大学呼吸循環器内科

芦原貴司、堀江稔

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  
致死性不整脈早期検出アルゴリズムの開発

分担研究者 吉澤 誠（東北大学 情報シナジー機構 教授）

**研究要旨：**

従来のICDにおける致死的不整脈検出に用いられる情報は心電図が中心であった。検出精度の向上と検出時間の短縮を図るためには他の情報の利用が考えられる。そこでわれわれは、コンダクタンスカテーテルで計測される心室容積情報などに基づく検出方法を提案した。しかし、コンダクタンスカテーテルは消費電力が大きいと、常時計測が困難である。心室容積情報以外で致死性不整脈の検出に用いることができる可能性があり、消費電力がより少ないものとして、小型の加速度センサに着目し、これを心臓に装着することによって、心臓の運動を直接計測する方法を新たに考案した。2頭のヤギを用いた急性実験によって、精度よくかつ安定的に致死性不整脈の検出ができるような加速度センサの配置方法と信号処理方法について検討した。加速度信号から求めた収縮能を示すPEAまたはその2回積分である変位量と、心拍間隔とを組み合わせることによって、洞調律、心室細動、心室頻拍の分類を行った。その結果、自由壁のPEAあるいは大動脈基部における変位量が分類する際に最適なパラメータであることが示唆された。

**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を早く確実に区別することが困難であった。

われわれの先行研究では、心内心電図に加えて心室容積信号の計測を前提とした自己組織化マップを利用したアルゴリズムを開発することにより、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を示した[3-5]。

ところが、ICDのような体内植込み型装置においては、装置の大きさ・重量・消費電力、

装置に含まれるCPUのメモリ量や処理能力には大きな制約がある。この点、心室容積信号計測は消費電力が大きいと、たとえ装置に具備できたとしても常時計測が困難である。

そこで本年度では、心室容積情報以外で致死性不整脈の検出に用いることができる可能性があり、消費電力がより少ないものとして、小型の加速度センサに着目し、これを直接心臓に装着することによって、心臓の運動を直接計測する方法を新たに考案した。ヤギを用いた急性実験において、加速度センサをどこに配置し、それらから得られる情報をどのように処理すれば、最も精度よくかつ安定的に致死性不整脈の検出ができるかどうかについて検討した。

## B. 研究方法

### B-1. 実験装置

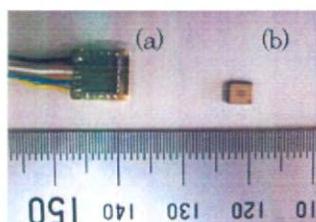
本研究では、次の2種類の加速度センサを用いた。

#### 1) 北陸電気株式会社製 HAAM-313B (図1(a))

パッケージサイズは  $5.6 \times 5.6 \times 1.4\text{mm}$  であり、3軸(X, Y, Z軸)方向の動的加速度(振動, 衝撃等)と静的加速度(傾き, 重力加速度)の同時検出が可能である。さらに、消費電流が低い(3Vの電源電圧で0.7mAの消費電流)。

#### 2) 日立金属製 H34C (図1(b))

1)と同様に3軸(X, Y, Z軸)方向の動的加速度と静的加速度の同時検出が可能であるが、パッケージサイズは  $3.4 \times 3.7 \times 0.92\text{mm}$  でより小型であり、消費電流も1/2(3Vの電源電圧で0.36mAの消費電流)である。



(a) 北陸電気 HAAM-313B, (b) 日立金属製 H34C

図1 本研究で用いた加速度センサ

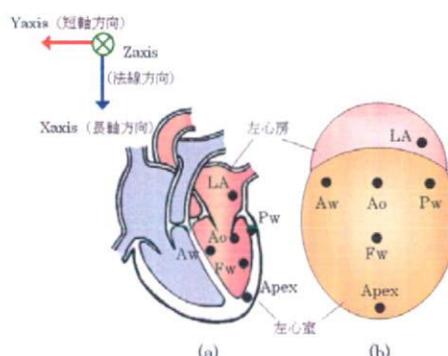
### B-2. データ収集

#### B-2-1. 動物実験

2頭の成ヤギを用いて動物実験を行った。

#### 実験A

本実験では加速度センサ(北陸電気 HAAM-313B)を心壁表面に貼り付け SR, 心機能活性時, VT, VF 時の計測を行った。加速度情報のほか、心電図, コンダクタンスカテーター(Leycon, Sigma5, USA)を用いて左室容積および左室圧の計測を行った。

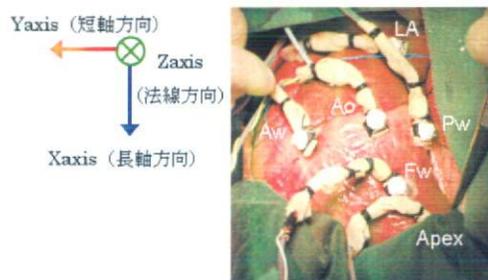


(a)正面, (b)左心室(横)側

LA: 左心房, Ao: 大動脈基部, Aw: 前壁, Pw: 後壁, Fw: 自由壁, Apex: 心尖

図2 センサ貼付位置(実験A)

本実験では、図2と図3に示した6箇所の心壁に加速度センサを貼り付けた。各部位のセンサの軸方向は、X軸が心臓の長軸方向、Y軸が心臓の短軸方向、Z軸が心臓の法線方向になるように取り付けた。



LA: 左心房, Ao: 大動脈基部, Aw: 前壁, Pw: 後壁, Fw: 自由壁, Apex: 心尖

図3 センサ貼付時の実際の写真(実験A)

本実験で計測した状態はSR, 心機能活性化状態, VT, VFである。最初にSRの計測を行った。徐々にアドレナリンを投与することにより心機能を活性化させ心拍を速めていった(心機能活性化状態)。さらにアドレナリンを投与していき、心臓を疲れさせ自然にVT, VFを引き起こさせるようにし、各状態におい

て計測を行った。

### 実験 B

本実験では図 4 のように加工した加速度センサ（日立金属製 H34C）を心壁に縫い付け SR, AF, VT, VF 時の計測を行った。他の計測量は実験 A と同様である。本実験では、図 5, 6 の 4 箇所的心壁表面に加速度センサを取り付けた。

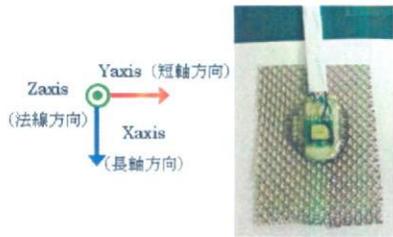
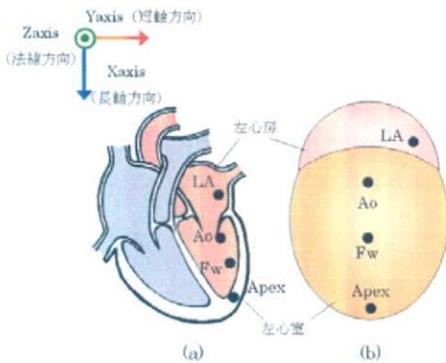


図 4 加工された加速度センサ



(a)正面, (b)左心室(横)側

LA: 左心房, Ao: 大動脈基部, Fw: 自由壁, Apex: 心尖

図 5 センサ貼付位置 (実験 B)



LA: 左心房, Ao: 大動脈基部, Fw: 自由壁, Apex: 心尖

図 6 センサ貼付時の実際の写真 (実験 B)

本実験で計測した状態は SR, AF, VT, VF である。最初に SR の計測を行った。心壁表面に電極を取り付け、ペーシングを行い AF, VT を引き起こした。さらに、電気ショックを与えて VF を引き起こし、各状態の計測を行った。

### B-2.2. 計測量

#### 1) 心電図情報

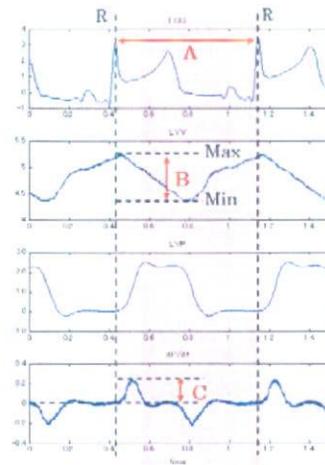
心電図情報より RR 間隔を求める。ECG における RR 間隔を図 7 に示す。

#### 2) 左室容積

コンダクタンスカテーテルにより計測した左室容積から一回拍出量を求める。

#### 3) 左室圧

コンダクタンスカテーテル内臓圧センサにより計測した左室圧から最大変化量 (dP/dt)max を求める。dP/dt については左室収縮能, 拡張能の指標として報告されている[6]。



1 段目: ECG, 2 段目: 左室容積, 3 段目: 左室圧, 4 段目: 左室圧の時間微分

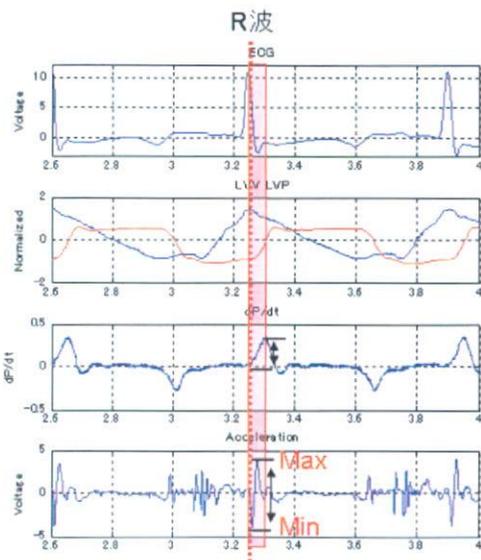
A: RR 間隔, B: 一回拍出量, C: (dP/dt)max

図 7 生体情報

### B-2.3. PEA の算出

本研究では、図 8 の 4 段目のように、加速

度波形から PEA (peak endocardial acceleration)を計算する。PEA は等容性収縮に出現する加速度波形の最大振幅であり、1996年に Rickards ら[7]によって定義された指標である。検出時間枠は ECG の R 波出現直前の 50ms から R 波直後の 200ms の区間内で出現する加速度波形の最大振幅であると定義されている。PEA は心臓の収縮性を示す左室圧の瞬時最大変化量(dP/dt)<sub>max</sub> と相関があると報告されている[7,8].



- 1 段目：ECG
- 2 段目：青線；左心室容積，赤線；左心室圧
- 3 段目：dP/dt
- 4 段目：加速度波形

図 8 PEA の算出

#### B-2-4. 変位置の算出

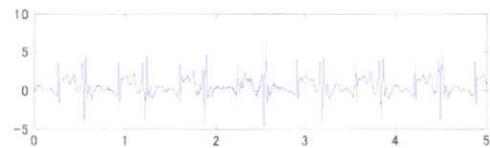
本研究では、次のようにして、心臓の変位置を島田ら[9]によって定義された方法を用いて算出した。

- (1) 加速度波形のトレンド除去を行う (図 9(a)) .
- (2) 数値積分を行い、速度を求める (図

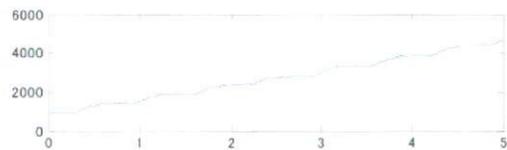
9(b)) .

- (3) 低周波ノイズを除去するために高域通過フィルタ (カットオフ周波数 1Hz, 5次のバターワース型) をかける (図9(c)) .
- (4) 数値積分を行い、変位を求める (図 9(d)) .

以上の方法を用いて変位を求めた。さらに、本節では一拍内にどれほど動いたのかを比較するため、一拍内の最大値と最小値の差分を変位置量と定義した。



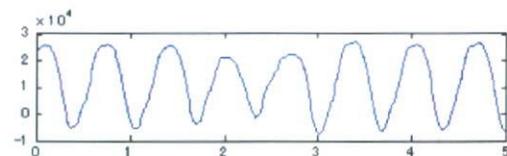
(a)トレンド除去をした加速度波形



(b)数値積分をして求めた速度波形



(c)ハイパスフィルタをかけた速度波形



(d)数値積分をして求めた変位波形

図 9 変位情報の算出方法

## C. 結果

### C-1. PEA と変位置

実験 A において取得した SR (30 拍), VT (30 拍), VF (30 拍) 時の PEA と変位量の例を図 10 に示す. 同図より, VT 時には PEA が上昇し変位量は減少した. また, VF 時には PEA, 変位量ともに減少した. 実験 B についても同様の傾向を示した.

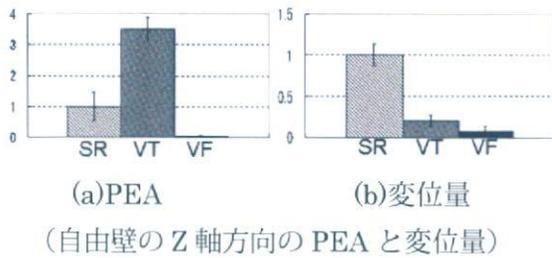


図 10 各症状における特徴量

### C-2. RR 間隔 - PEA 平面および RR 間隔 - 変位量平面

PEA や変位量などの加速度センサ情報はセンサの取り付け位置による依存の可能性がある. そこで, PEA, 変位量と従来の ICD 機能に用いられている RR 間隔の 2 つのパラメータの線形距離を用いた分類を行った.

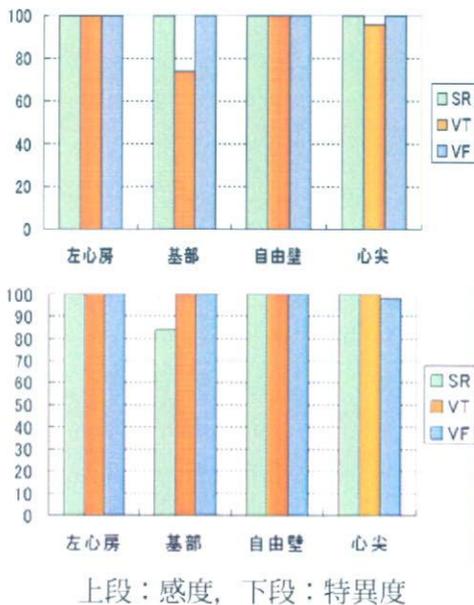


図 11 PEA の合成ベクトルデータに対して分類した際の感度・特異度

教師データを SR, VT, VF それぞれ 30 拍とし, 評価データを SR, VT を 50 拍, VF を 30 拍とした. ここでは, センサを貼り付けた 6 箇所の中から, 特に特徴的な動きを行う 4 箇所を選択した. すなわち, 左心室の中で最も動く心尖と自由壁, 最も動かない基部, それから左心室に血液を拍出する左心房の 4 箇所である. 実験 A の PEA の合成ベクトルと RR 間隔のデータに対して分類した際の感度・特異度を図 11 に示す. 同図より, 左心房, 自由壁の PEA を用いた際に感度・特異度が 100% になったので, これらの部位が VT, VF 検出には最適であると考えられる. 合成ベクトルではなく, 各軸について見ると, 自由壁の PEA の Z 軸方向成分に関して感度・特異度が最も高くほぼ 100% であった. 実験 B についてもほぼ同様な結果が得られたが, AF の感度のみ 75% 程度となって低かった.

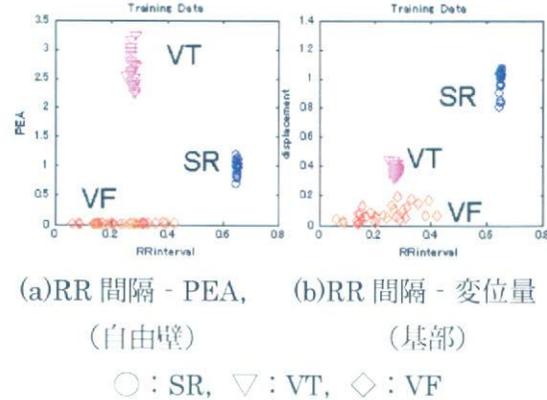


図 12 教師データの分布図

実験 A の変位量の合成ベクトルと RR 間隔のデータに対して分類した際, 基部と心尖で SR・VT・VF の感度・特異度が 95% 以上となった. 実験 B も同様であるが, やはり, AF の感度が 80% 程度で低かった.

RR 間隔 - PEA, RR 間隔 - 変位量の教師データの分布図を図 12 に示す. 同図より, RR