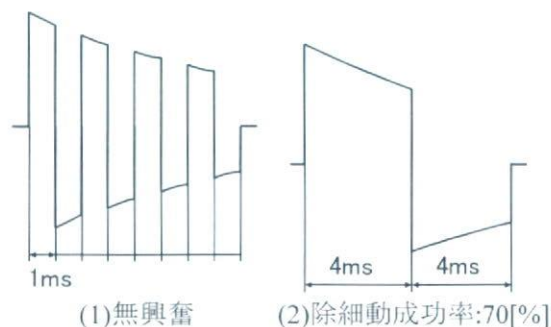


図 C-2-7 成功例と失敗例の図

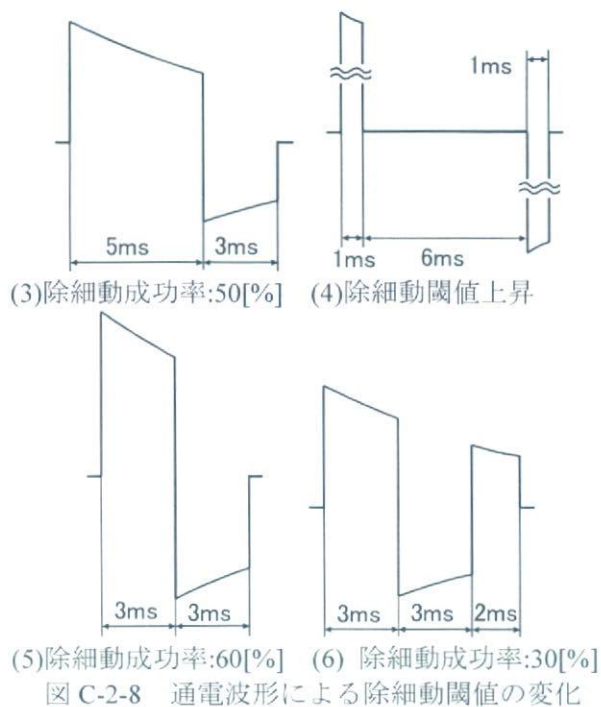
C-2-4 通電波形の最適化

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



(1)無興奮

(2)除細動成功率:70[%]



(3)除細動成功率:50[%]

(4)除細動閾値上昇

(5)除細動成功率:60[%]

(6)除細動成功率:30[%]

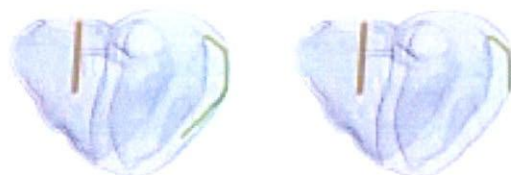
図 C-2-8 通電波形による除細動閾値の変化

C-2-5 試行回数に対する除細動閾値の変化

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

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

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



RV2(+)\leftrightarrowLMV(-)

RV2(+)\leftrightarrowLMV1(-)

図 C-2-9 RV電極の位置変化

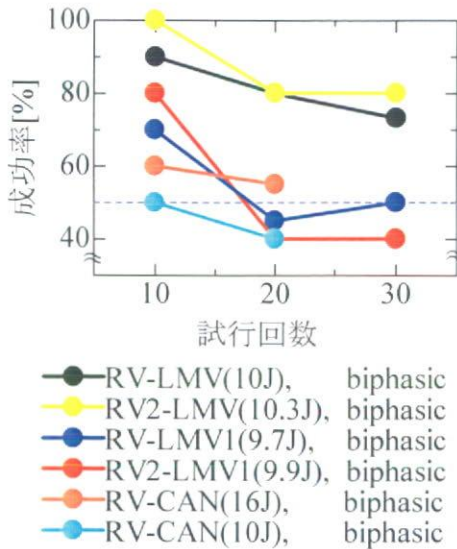


図 C-2-10 試行回数による除細動成功率の変化

C-2-6 新しい電極配置についての考察

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

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

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

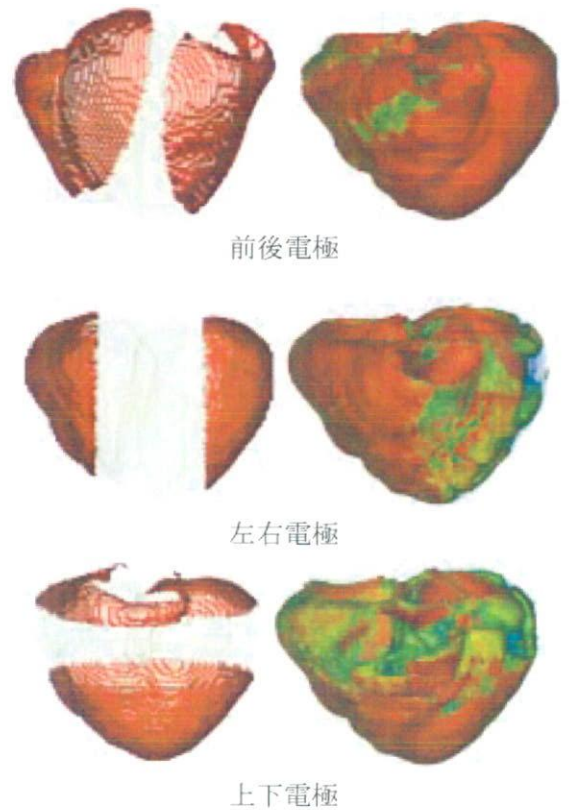
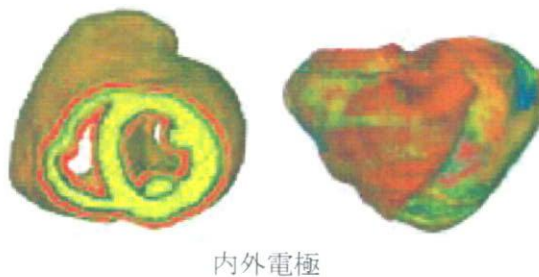


図 C-2-11 心臓包囲電極と通電時の膜電位分布

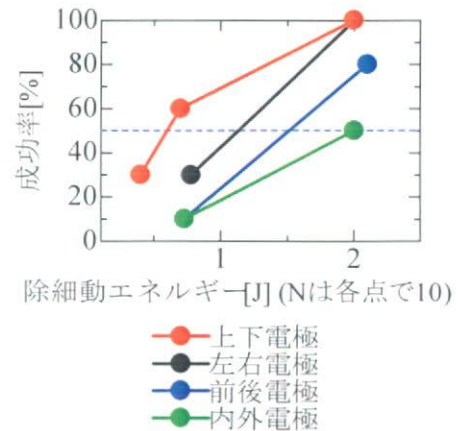


図 C-2-12 新しい電極配置での除細動閾値の計算

表 C-2-2 新しい電極配置での除細動閾値

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

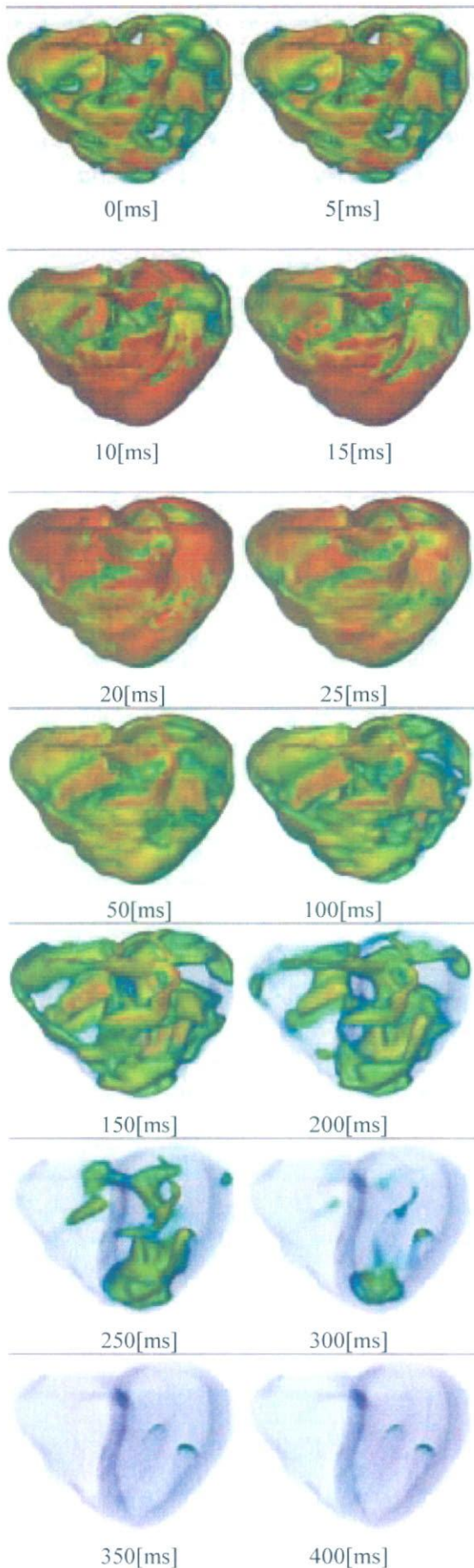


図 C-2-13 新しい電極配置での除細動閾値の計算

C-3 人間モデルの高精度化と検証

C-3-1 刺激伝導系のモデル化

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

左心室を切り開きプルキンエ線維を表示した解剖学図¹⁴⁾を元にまず図 C-3-1 に示すような左心室 Purkinje 線維の 1 次元要素による平面モデルを作製した。これを心臓シミュレータの 3 次元左心室内面に張り込むためには心臓モデル左心室内壁の有限要素節点を 2 次元に写像し図 C-3-1 と対応付ける必要がある。そこで当研究室で考案された「電位ポテンシャル法」を用いてこれを行い、さらに心内膜下に存在するプルキンエ線維を追加した。また右心室プルキンエ線維とヒス束を組み合わせたヒス-プルキンエ系は解剖学的知見に合うよう手作業で作成した。

以上により作成されたヒス-プルキンエ系モデルをボリュームレンダリングし、心臓シミュレータの心室モデルと組み合わせた (図 C-3-2)。



図 C-3-1 平面状に作成したプルキンエ線維モデル

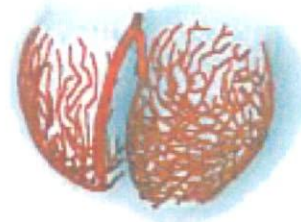


図 C-3-2 ヒス-プルキンエ系モデル

C-3-2 興奮伝播解析モデルとシミュレーション

プルキンエ線維の細胞モデルとしては D.DiFrancesco ら¹⁶⁾により提案された電気生理モデ

ルを用いた。また興奮伝播解析にはバイドメインモデルを用いた。

心室心内膜興奮順序の実測結果^[15]から興奮は右室では下部の1点、左室では中隔、自由壁の2点から始まっていることが分かるが、プルキンエ線維の配置と照らし合わせるとプルキンエ線維の興奮が先に通過しても心筋の興奮が後から起こる部位が存在する。このような逆転現象を再現させるためにはプルキンエ線維-心筋接続部における伝導遅延を導入し、接続部ごとに調整する必要がある。

以下では、この接続部における伝導遅延を再現するための基礎的検討を行った。そのために用いたプルキンエ線維-心筋接続部の局所モデルの概念図を図C-3-3、実際のモデルを図C-3-4に示す。

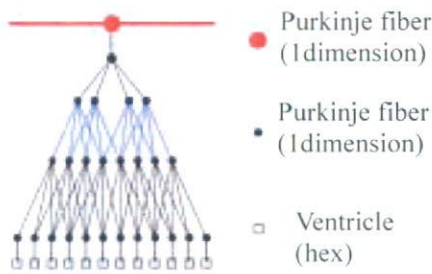


図 C-3-3 ヒス-プルキンエ系モデル

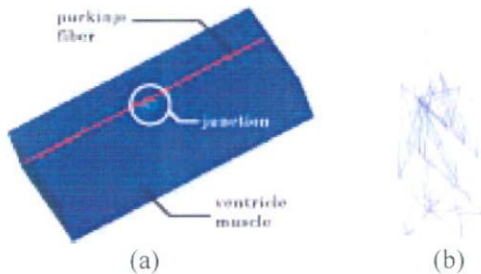


図 C-3-4 心筋細胞との接続部を含む局所モデル

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

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

横軸に接続部プルキンエ線維の断面積と調節した断面積の比(area ratio)、縦軸に接続部から2.4mm離れた点まで興奮が伝わる時間(time)とし結果を図C-3-5に示す。area ratio0.3では12msec、0.57では35msecとなり23msecの伝導遅延差が再現できた。図C-3-6にそれぞれの電位、図C-3-7に心筋興奮伝播の様子を比較図にして示す。

図から伝導遅延の長さによらずその後の心筋部の興奮伝播の仕方は同様になっていることがわかる。

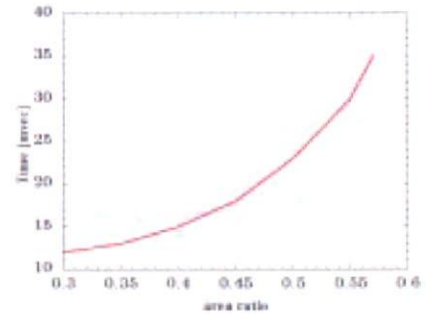


図 C-3-5 伝導遅延の調整例

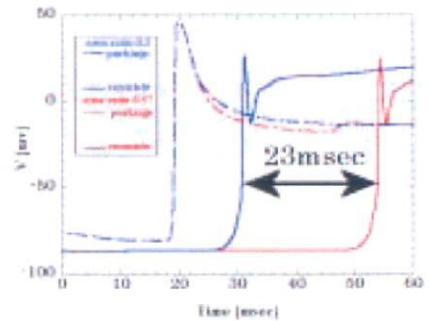


図 C-3-6 正伝導における area ratio0.3 と 0.57 のプルキンエ線維、心筋の電位

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

またもう一つの接続部の特性としてプルキンエ線維-心筋に興奮が伝播する正伝導よりも心筋からプルキンエ線維に興奮が伝播する逆伝導に要する時間のほうが短いという異方性がある。昨年度の接続部モデルはこの特性を再現できなかったが、今年度のものでは逆伝導において area ratio に関わらず心筋-プルキンエ線維の逆伝導の時間は8msec程度で正伝導のものよりも短くなり特性を再現することができた(図C-3-8)。

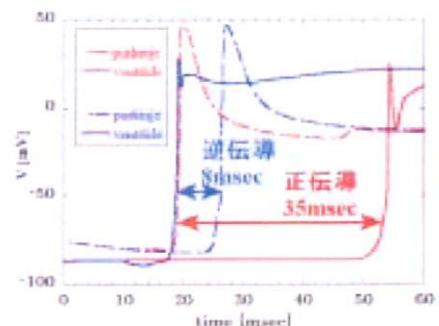


図 C-3-8 area ratio0.57 の正伝導,逆伝導における
プルキンエ線維,心筋の電位

C-3-3 興奮伝播解析結果と心電図

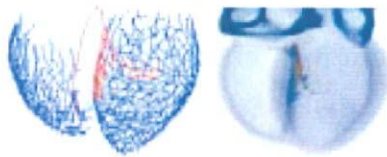
興奮伝播解析結果を図 C-3-10 に, 心電図を図 C-3-11 に示す. 心電図は図 C-3-9 に示す体表面の各点で測定した. Durrer の論文に従い心筋の最早期興奮部位は3点(中隔, 左室自由壁, 右室心尖部)になるように調整した. 心電図には, まだ臨床データと一致しない点も見られさらに調整が必要である.



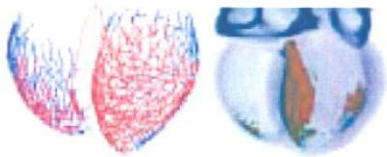
図 C-3-9 心電図の測定点



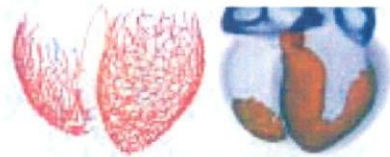
0[ms]



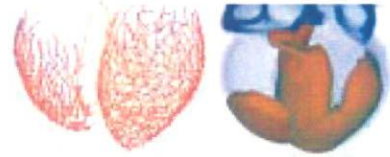
20[ms]



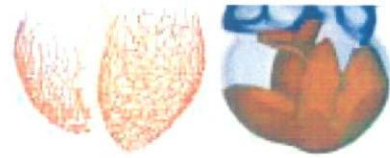
30[ms]



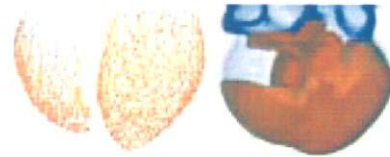
40[ms]



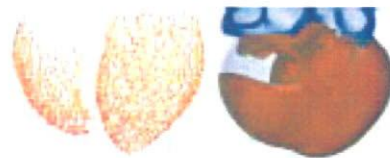
50[ms]



60[ms]



70[ms]



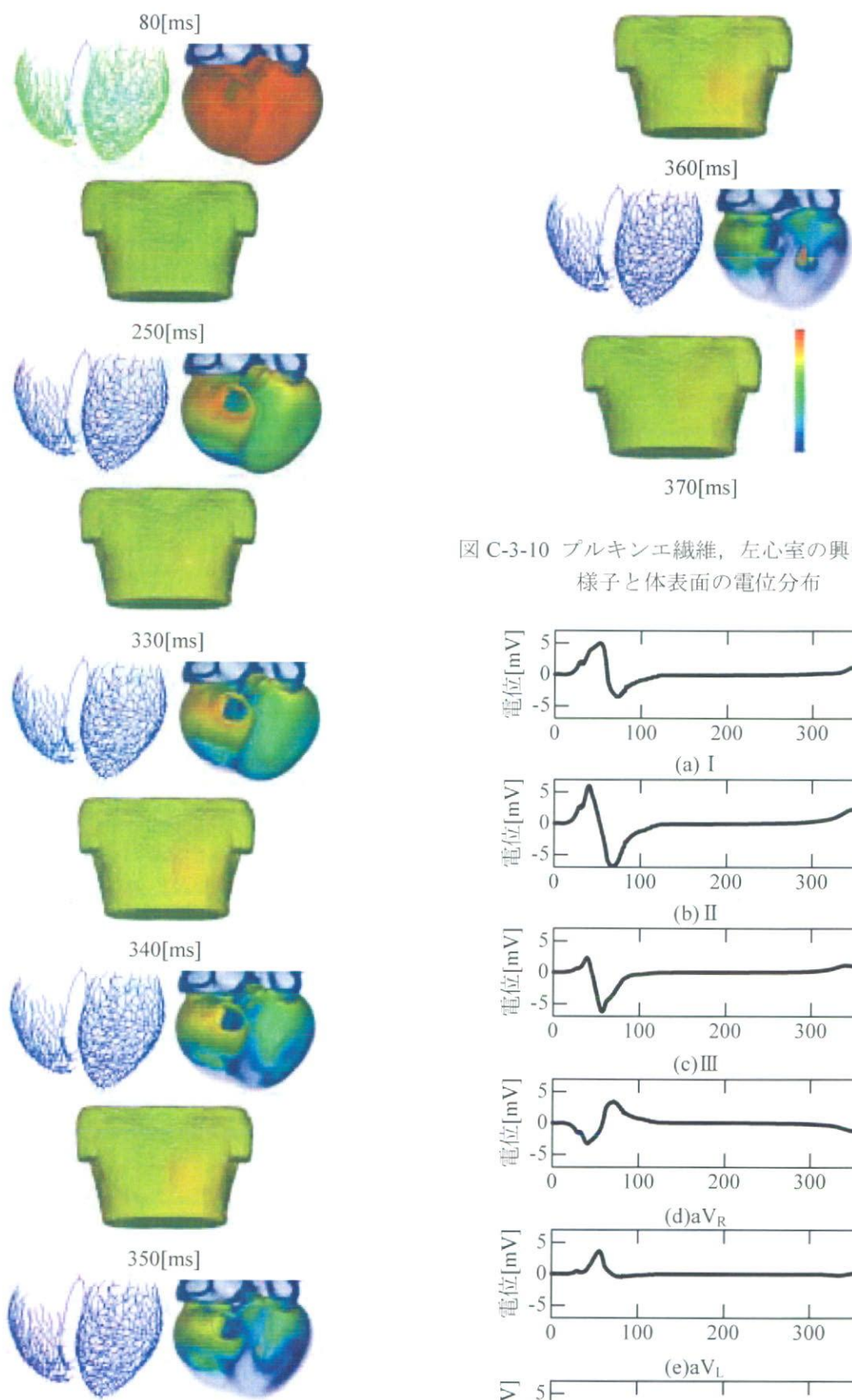
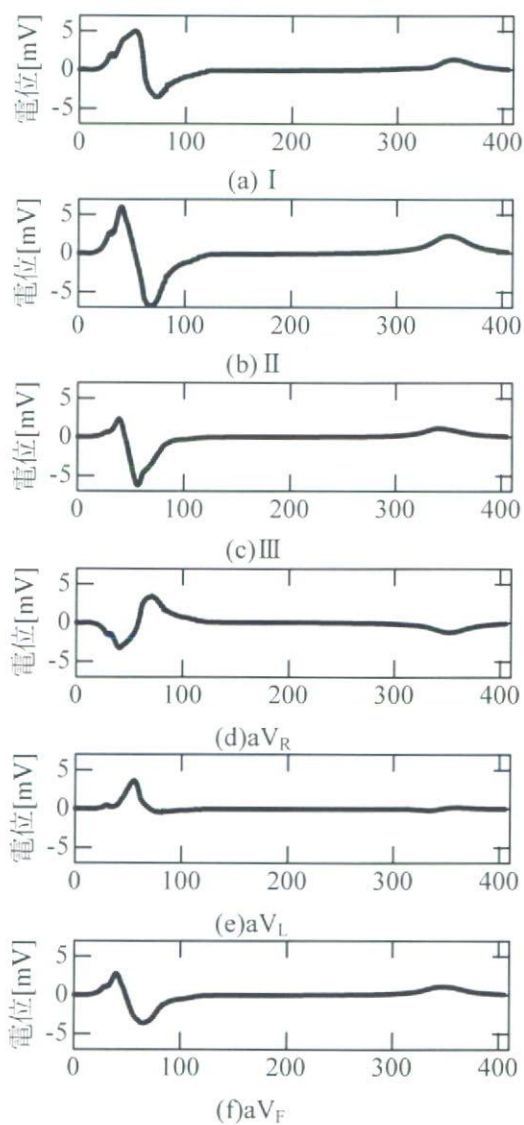


図 C-3-10 プルキンエ繊維，左心室の興奮伝播の様子と体表面の電位分布



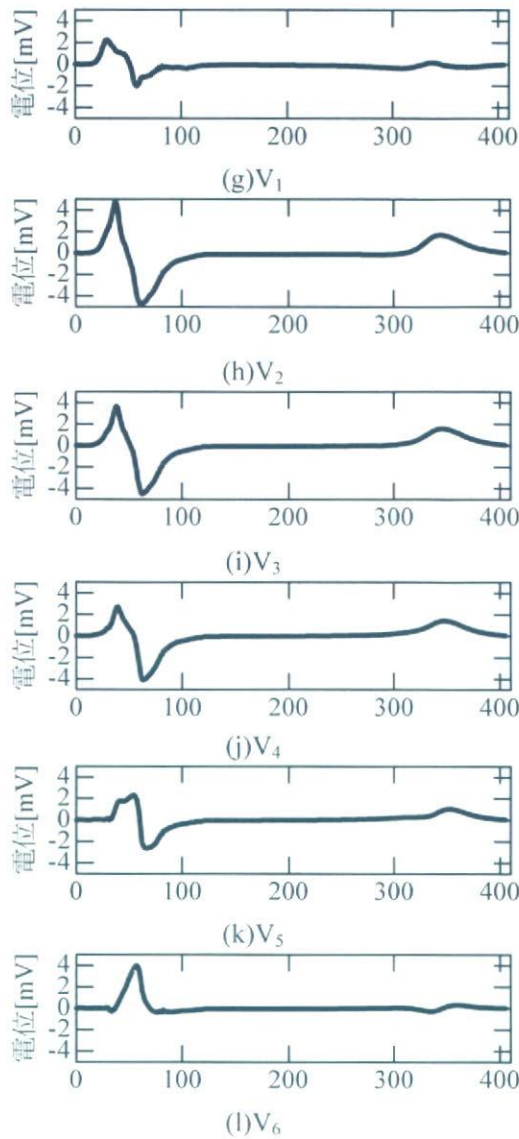


図 C-3-11 心電図

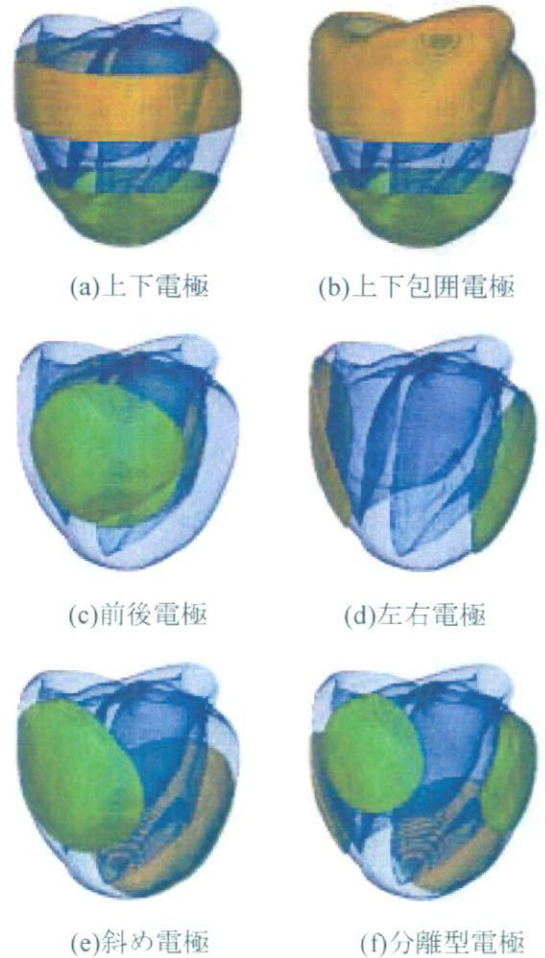


図 C-4-1 犬モデルに対するシート状電極の配置

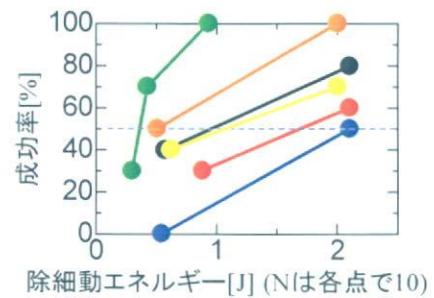


図 C-4-2 シート状電極における除細動閾値の測定

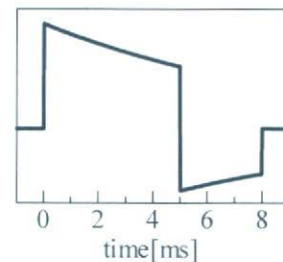


図 C-4-3 通電波形

表 C-4-1 シート状電極における除細動閾値

C-4 犬モデルに対する動電場解析による検証

C-4-1 シート電極による検討

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-4-1 に示す。図 C-4-1 (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-4-2、表 C-4-1 に示す。通電波形は、図 C-4-3 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]以下の除細動閾値が実現できる可能性が示された。

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-4-2 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-4-4 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

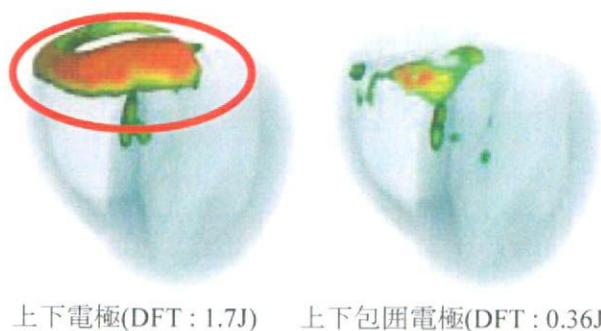


左右電極：楕円形コイル電極

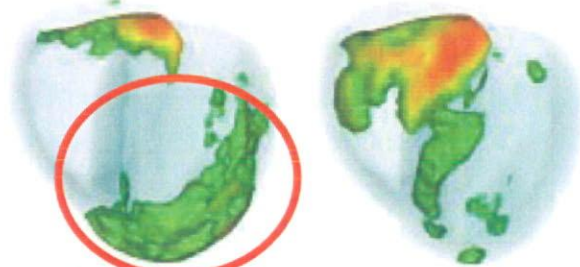
図 C-4-4 検証実験の様子(提供:国立循環器病センター)

C-4-3 膜電位変化速度解析による分析

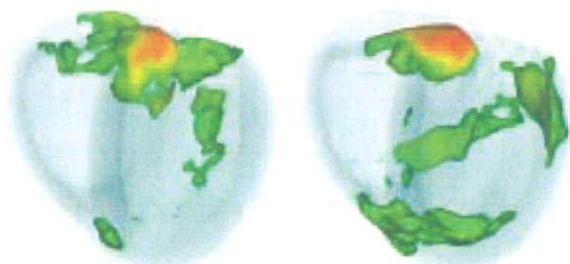
図 C-4-1 に示した電極配置において、膜電位変化速度解析を行ない、表 C-4-1 の除細動閾値との関係を明らかにする。392[V/s]以下の膜電位変化速度を示した領域を図 C-4-5 に示す。赤線で囲んだ領域の様に、膜電位変化速度の低い領域が一定体積以上固まって存在すると、除細動閾値が上昇する事が分かる。電極面積を一定とした場合には、心筋の広い範囲が電流の流路に入るように、心臓に対して斜めに電極を配置した場合に良好な結果を示した。



上下電極(DFT : 1.7J) 上下包囲電極(DFT : 0.36J)



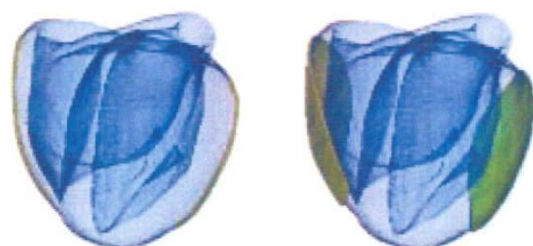
前後電極(DFT : 2.1J) 左右電極(DFT : 0.95J)



斜め電極(DFT : 0.5J) 分離型電極(DFT : 1.1J)
図 C-4-5 犬モデルに対するシート状電極の膜電位変化速度解析

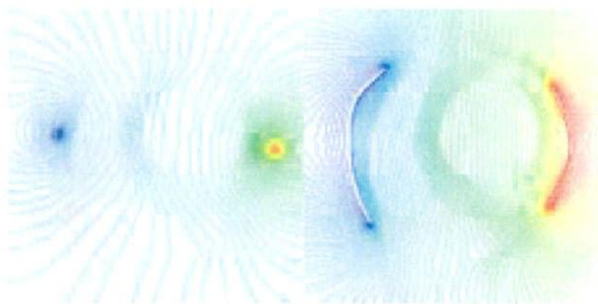
C-4-4 シート状電極と棒状電極の比較

従来の棒状電極に比べてシート状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-4-6 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。

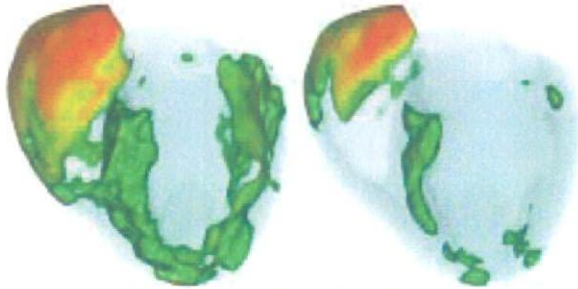


棒状電極

シート状電極



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-4-6 犬モデルに対するシート状電極と棒状電極の比較

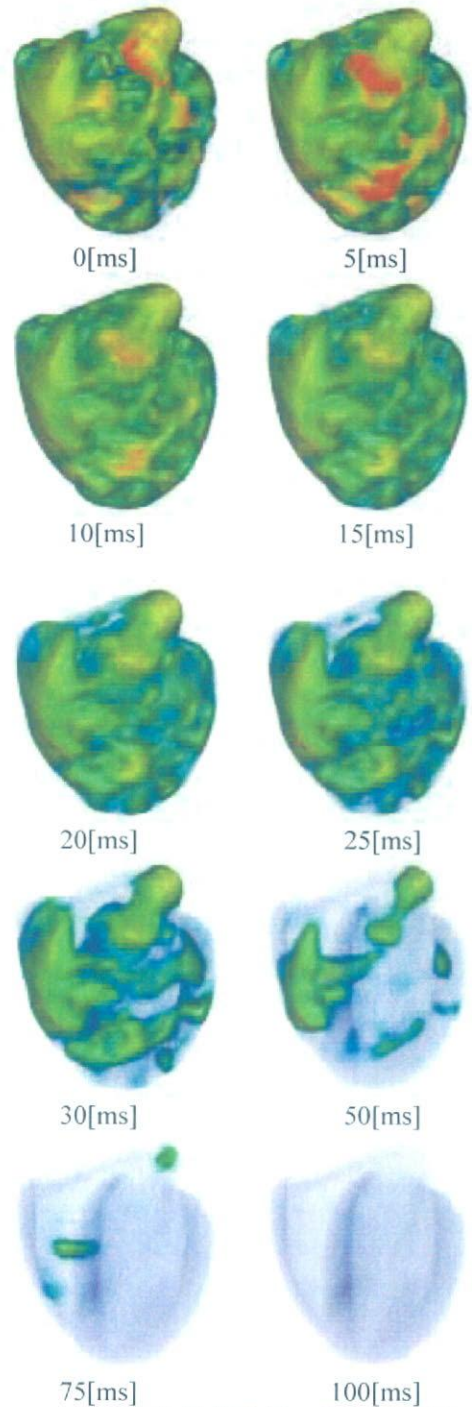


図 C-5-2 3次元市松模様電極の除細動解析の一例

C-5 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-5-1 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。

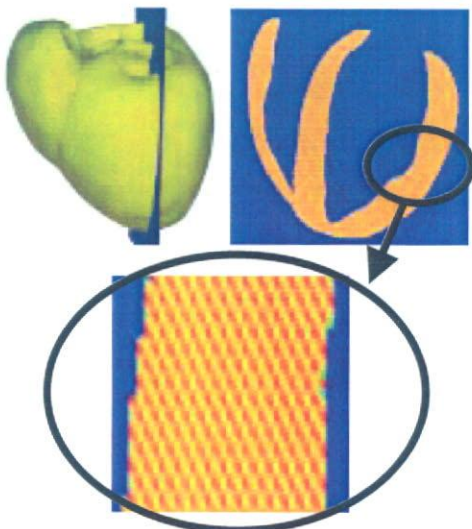


図 C-5-1 3次元市松模様電極

C-6 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囊の表面)

次に B-3-2 節で示した胸腔鏡でアプローチできる心筋表面の範囲内で電極配置の最適化を行なう。

C-6-1 膜電位変化速度解析によるスクリーニング

図C-6-1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-6-2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。

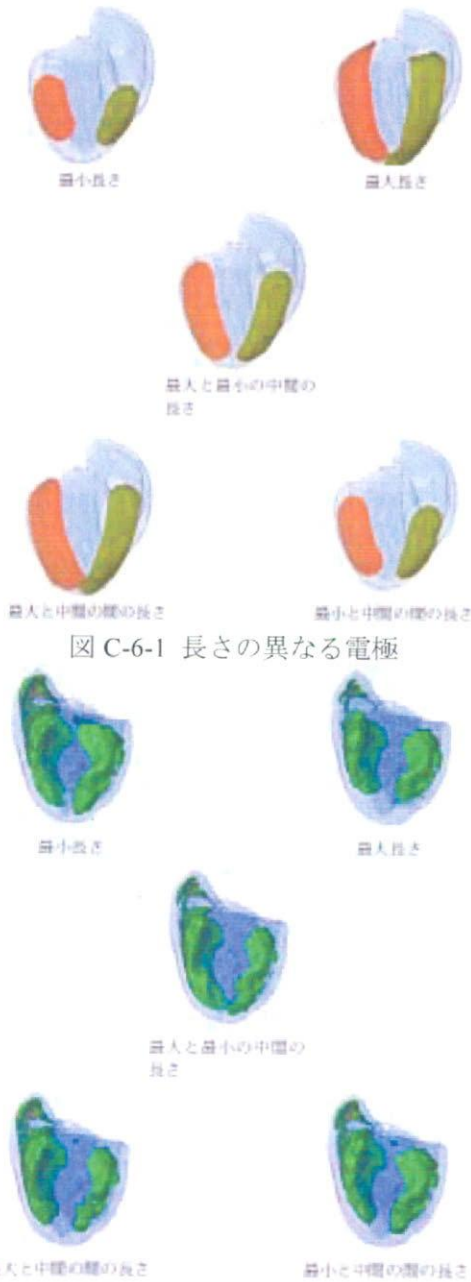


図 C-6-1 長さの異なる電極

図 C-6-2 電極長に対する膜電位変化速度の変化

C-6-1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-6-3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-6-1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° の5種である。比較のため基準配置(0°)をともに示す。解析結果を図C-6-4に示す。比較のため基準配置(0°)をともに示す。30度が最も良好な結果であり、次いで0度、30度、以下は優劣がつけがたいという結果となった。

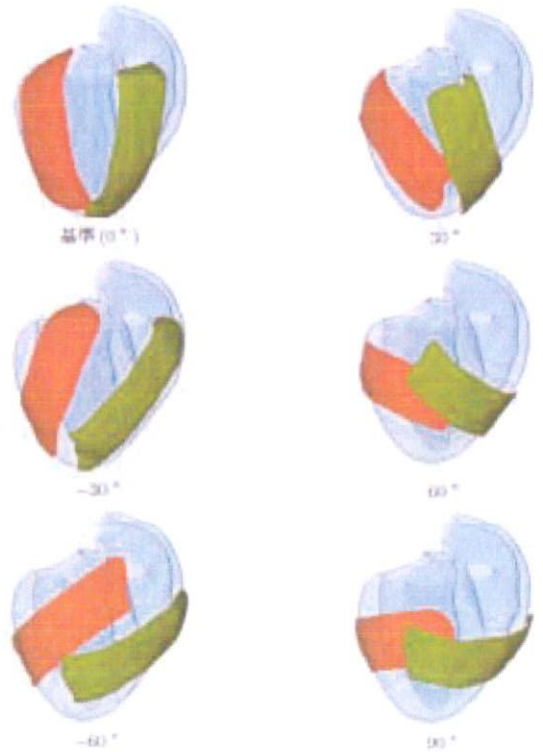


図 C-6-3 設置角度の異なる電極(同方向回転)

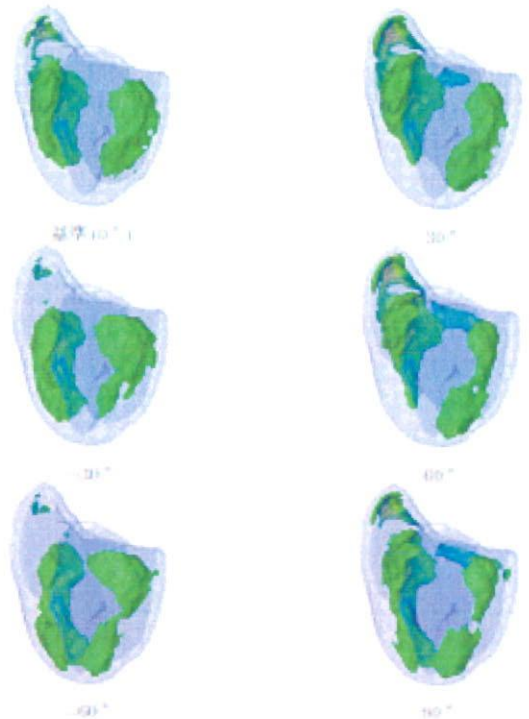


図 C-6-4 電極角度に対する膜電位変化速度の変化 (同方向回転)

C-6-2 動電場解析による検討

C-6-1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-6-5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-6-6、表C-6-1に示す。左室電極を -30° 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-6-7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-6-8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。

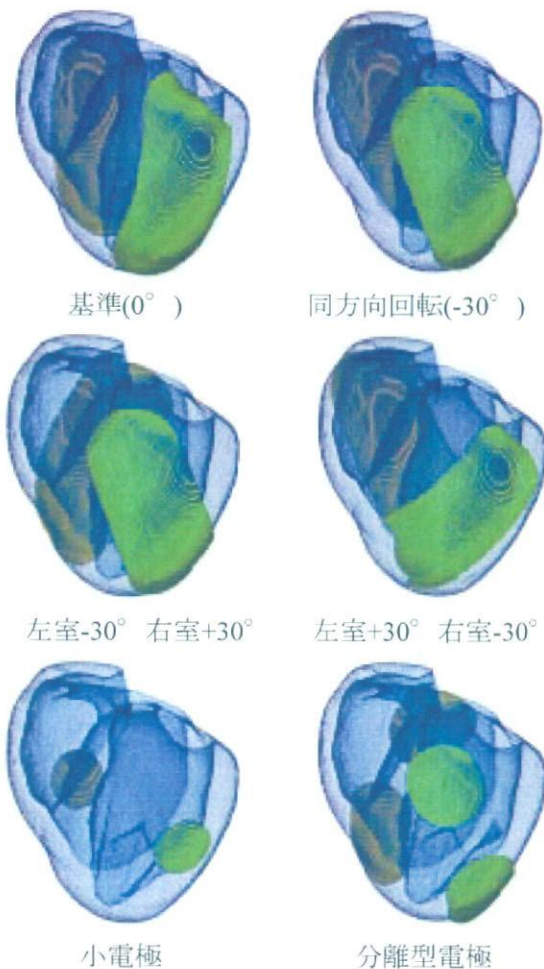


図 C-6-5 胸腔鏡でアプローチできる心囊表面内でのシート状電極の配置

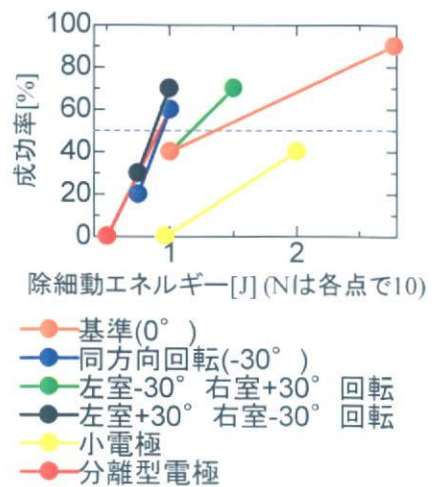
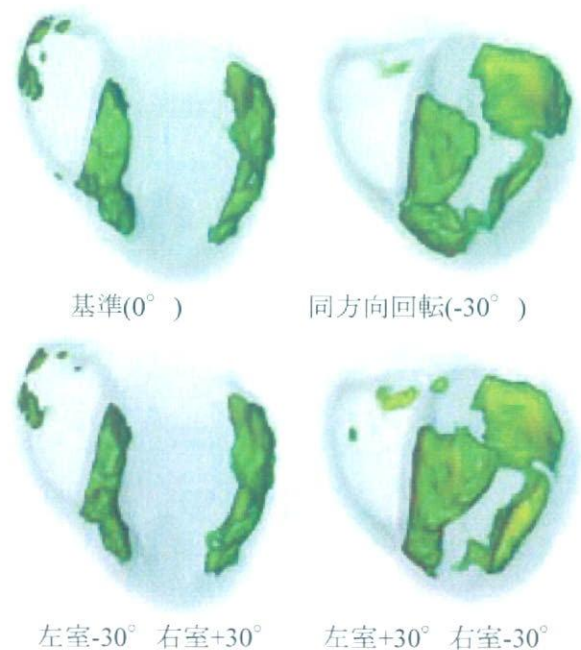
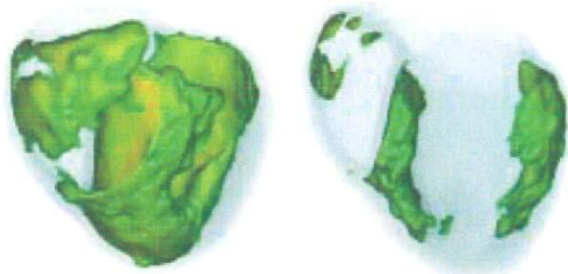


図 C-6-6 胸腔鏡でアプローチできる心囊表面内でのシート状電極における除細動閾値の測定

表 C-6-1 胸腔鏡でアプローチできる心囊表面内で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-6-7 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

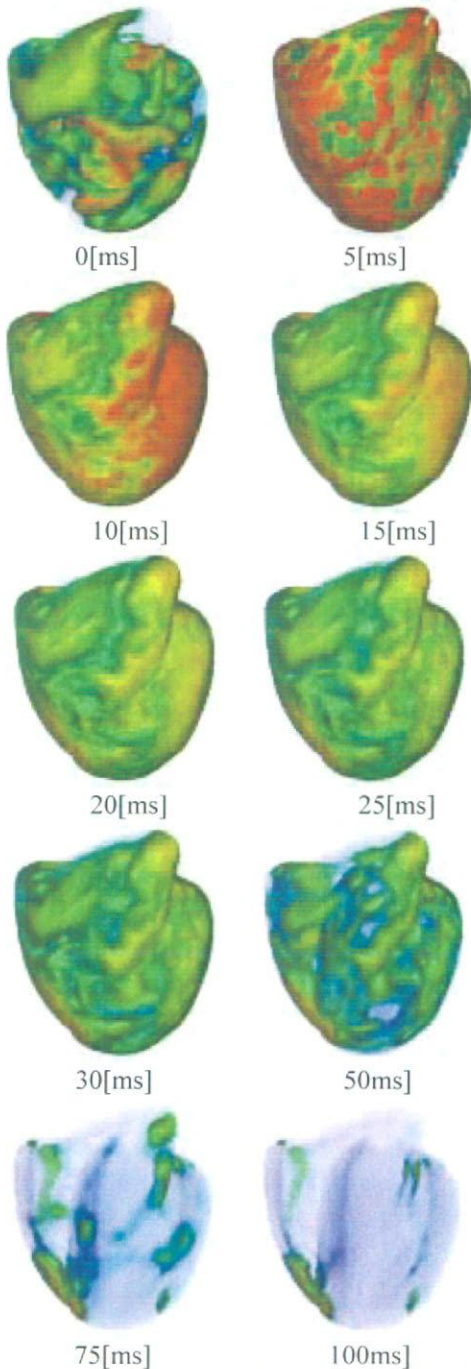


図 C-6-8 左室-30° 右室+30° の除細動解析の一例

C-7 除細動の失敗原因の分析

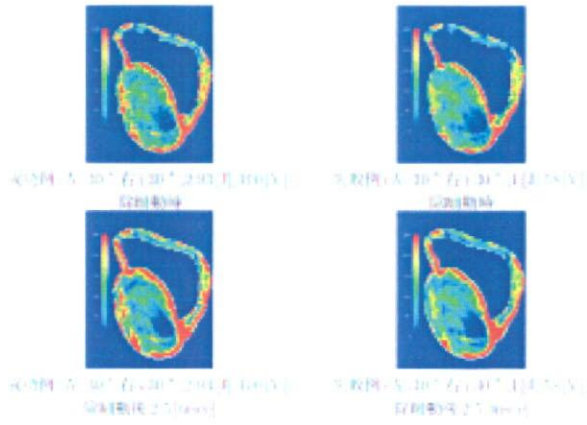
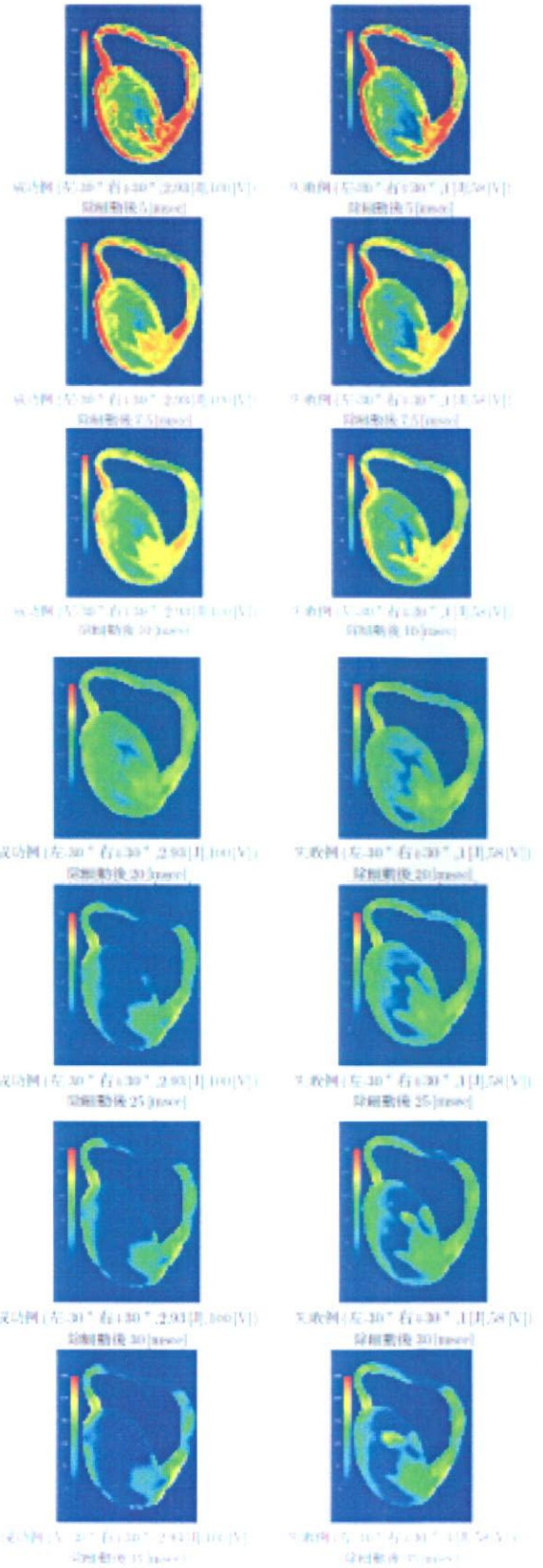
胸腔鏡でアプローチできる心囊の表面内でのシート状電極を用いた動電場解析において除細動が失敗したケースを分析する事により除細動の失敗原因を考察する。除細動後も細動が残留又は新規発生(再細動)した部位を表C-7-1に示す。図C-6-1の膜電位変化速度が低い心室中隔と左室背面が多い事が分かる。

図C-7-1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-7-1 細動残留部位

電極配置	ener.[J], volt[V]	螺旋動 タイミング	spiral wave 発生位置
基準 (0°)	1.00	1500[μsec]	左室背側
		2000[μsec]	心室中隔
		3000[μsec]	心室中隔-左室背側
		4000[μsec]	左室背側
		1500[μsec]	心室中隔
同方向回転 (90°)	1.5734	1500[μsec]	左室背側
		2000[μsec]	心室中隔
		3000[μsec]	心室中隔
		4500[μsec]	心室中隔
		5000[μsec]	心室中隔
左 (30°) 右 (30°)	0.757658	1000[μsec]	心室中隔
		1500[μsec]	心室中隔-左室背側
		2000[μsec]	心室中隔-左室背側
		2500[μsec]	左室背側
		3000[μsec]	心室中隔-左室背側
		4000[μsec]	左室背側
		4500[μsec]	心室中隔
左 (30°) 右 (90°)	1.00417	1500[μsec]	左室背側
		2000[μsec]	心室中隔
		3500[μsec]	心室中隔
		4500[μsec]	心室中隔



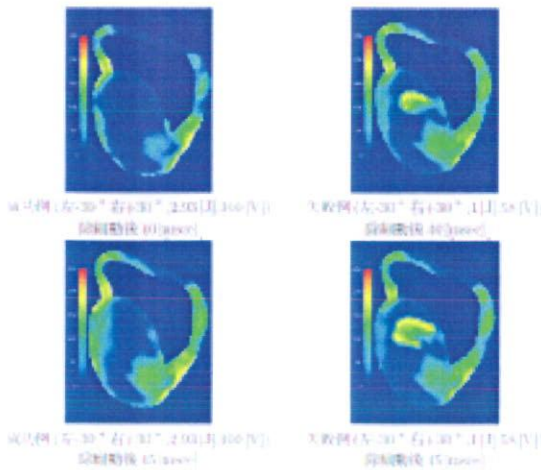


図 C-7-1 再細動発生部位を含む心筋断面の膜電位変化

C-8 犬モデルの高精度化

C-8-1 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^[2]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C-8-5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チャン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C-8-5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C-8-5)

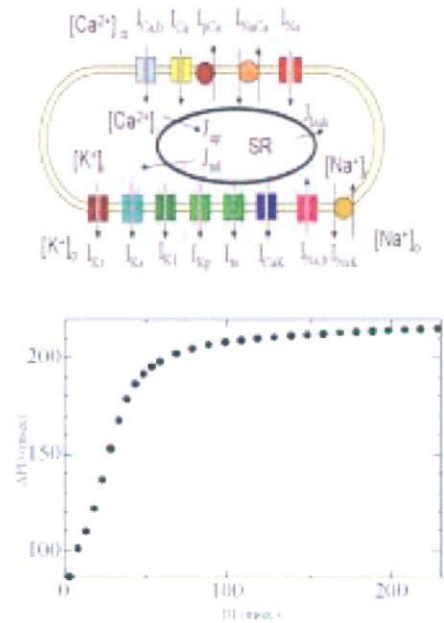
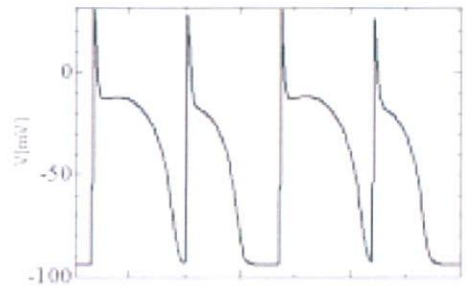


Fig. 8-5 300ms以下のペースで刺激した際に、徐々に短くなるAPDとAPDとDIの関係



図C-8-5 CVMモデル

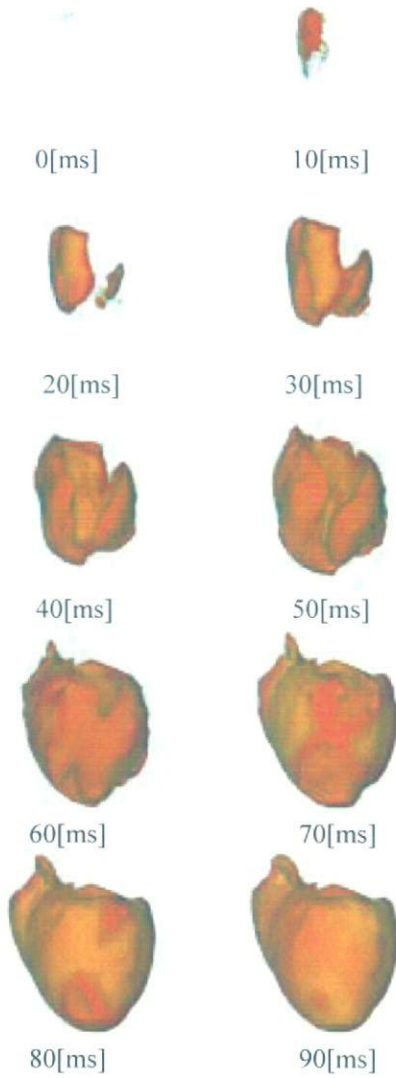
D-8-3 正常興奮伝播での興奮順序、心電図の実験データとの比較

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。

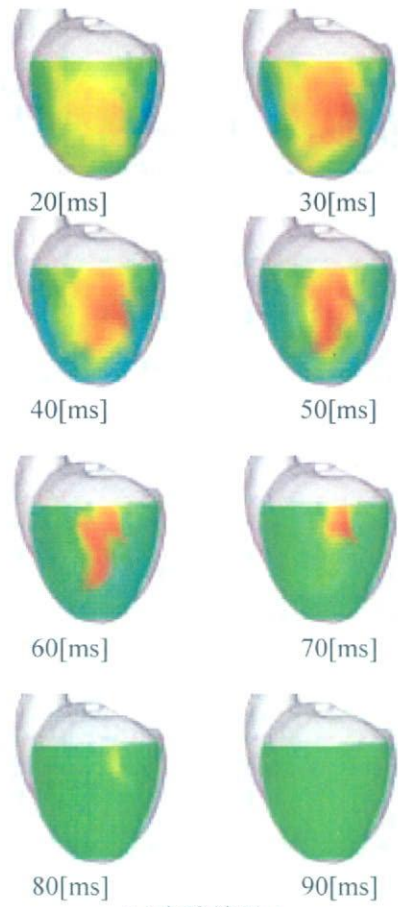
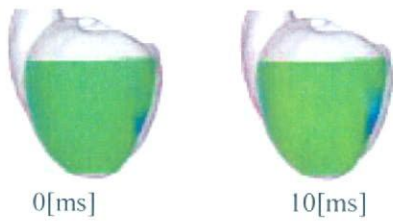
実験と同じくモデルの左心室自由壁に46個の電極を仮想的に配置して(図C-8-6)、心表面心電図を得る。そのR波の時間微分が最小の点を興奮通過のタイミングとして等時線図を作成し、それらを比較する。また、体表面心電図(第II誘導)の波形を比較する。



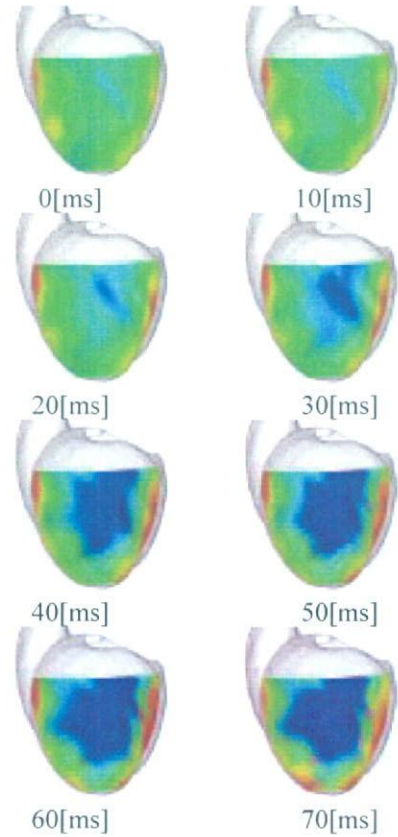
図C-8-6 数値解析での心表面の電極配置

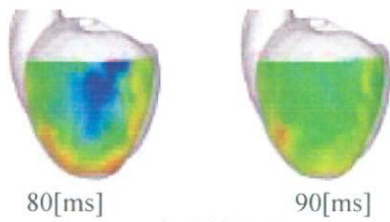


図C-8-7 正常興奮伝播解析における左室自由壁の興奮順序



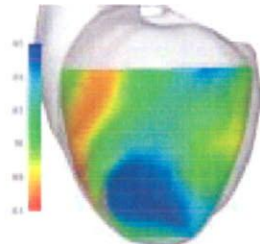
(a)実験結果 1



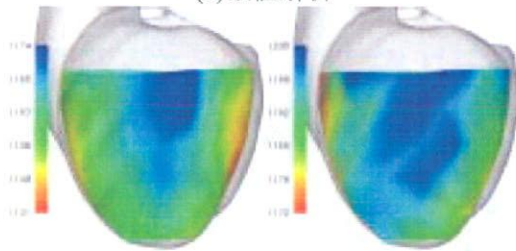


(a)実験結果 2

図 C-8-8 実験において測定された左心室自由壁の興奮順序



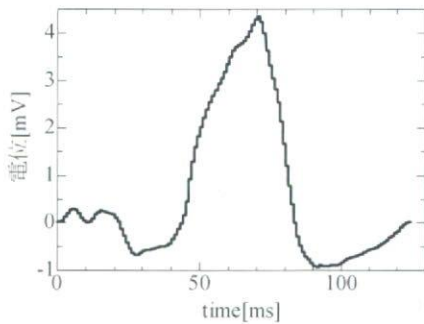
(a)数値解析



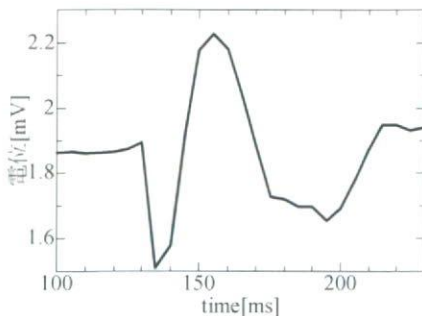
(b) 実験結果 1

(b) 実験結果 2

図 C-8-9 実験と数値解析の等時線図比較



(a)数値解析



(b) 実験

図 C-8-10 実験と数値解析の心電図比較

図C-8-7に数値解析によって得られた膜電位を、図C-8-8に実験によって得られた心表面心電図を、図C-8-9に実験と数値解析の当時線図を、図C-8-10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。二つ目は電極の位置の問題である。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。

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た事により、膜電位変化速度の空間分布を考慮す

る事が可能となり、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]J.J. Fox, J.L. McHarg and R.F. Gilmour Jr., *Am. J. Physiol* 282, H516-H530 (2002).
- [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.
- [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

各年度の分担研究報告書に記載のとおり

H. 知的所有権の取得状況

各年度の分担研究報告書に記載のとおり

厚生労働省科学研究補助金（医療機器開発推進研究事業）
総合分担研究報告書

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、心室細動・頻拍（VF/VT）の発生・維持・停止をスパイラル・リエントリーのダイナミクスの面から解析し、高電圧・高エネルギー直流通電（DC shock）に代わる VF/VT の治療技術を開発することである。高速ビデオカメラによる高分解能心筋活動電位光学マッピングシステムを用いて、ウサギ摘出灌流心臓の心室筋二次元標本における興奮波伝播ダイナミクスを解析し、心筋イオンチャネル遮断や心筋冷却による心室スパイラル・リエントリーの制御について検討した。心室筋 I_{Kr} チャネルを遮断したり、心室筋の一部あるいは心臓全体に適度な可逆的冷却を加えると、心室スパイラル興奮波が心臓の特定の領域に定在化することが妨げられ（unpinning）、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してリエントリーが早期に停止した。一方、高電圧 DC shock によるリエントリーの停止では、活動電位の位相が揃う（phase resetting）のパターンが多かった。スパイラル興奮波の unpinning を促すことにより、高電圧・高エネルギー DC shock を加えることなく、VF/VT を停止させうる可能性が示唆された。

A. 研究目的

日本では年間4-7万人が心臓の異常で突然死する。その心臓突然死の最も多い原因は持続性心室不整脈（心室細動や持続性心室頻拍、VF/VT）であり、これらに対する有効な予防法や治療手段の確立が望まれている。VF/VT を停止させる最も効果の高い方法は、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 であり、植込み型除細動器（ICD）においてもこの方法が用いられている。しかし、このような高電圧・高エネルギー通電を行うと通電時に心筋細胞膜の一時的破壊が生じて、新たな不整脈が誘発されたり（催不整脈作用）、心筋収縮・弛緩機能が障害されて心機能が悪化することが避けられない。また意識下で ICD が作動した場合には、高電圧

通電に伴って大きな衝撃が患者に加わるため、患者は著しい不快感や不安感を訴え、生活の質（QOL）が大幅に損なわれることが大きな問題となっている。これらを解決するためには、現在用いられているような高電圧・高エネルギー通電に代わる新たな低侵襲で高効率な VF/VT 治療技術を開発することが必要である。

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（図1）。しかし、心臓スパイラル・リエントリーの詳細なダイナミクスは複雑であり、その制御方法についてはこれまで十分に解明されていない。

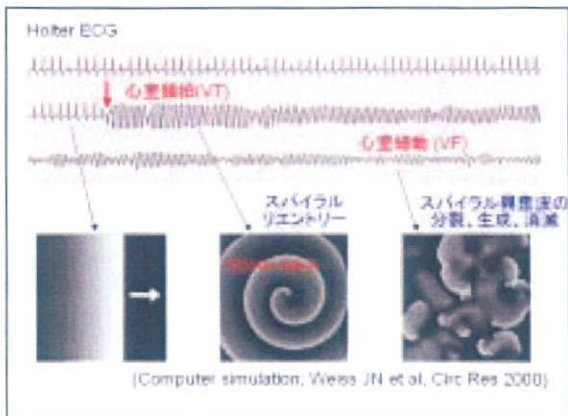


図 1. VT/VF と心室スパイラル・リエントリー

低電圧・低エネルギー通電による心臓スパイラル・リエントリー制御についても、コンピュータ・シミュレーション研究からいくつかの方法が考案されている（図 2）しかし、そのいずれもが未だ動物実験で有効性を示すまでには至っていない。

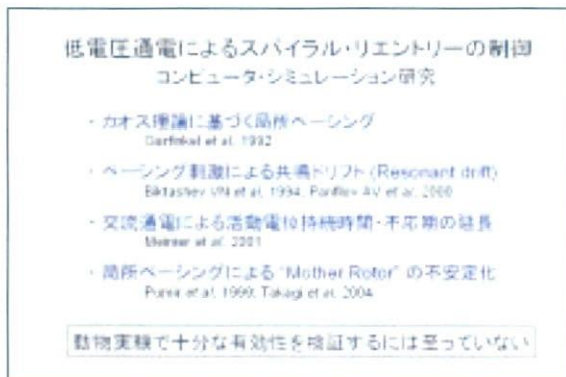


図 2. 低電圧通電によるスパイラル・リエントリーの制御（シミュレーション研究）

本研究の目的は、心室スパイラル・リエントリーのダイナミクスを活動電位波形変化の面から解析し、高電圧 DC shock に代わる新たな VF/VT の治療・予防制御技術を開発することである。具体的には、①心臓のスパイラル・リエントリーのダイナミクスを詳細に解析できる高分解能の光学マッピングシステムを開発する。②ウサギ摘出灌流心臓の心室に誘発したスパイラル・リエントリーを活動電位波

形変化の面から解析する。③イオンチャネル遮断や心筋冷却（心臓全体あるいは一部）が心室筋興奮波伝播に及ぼす作用を調べ、心室スパイラル・リエントリー制御による VF/VT の停止の可能性について検討する。

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で承認された方法で行った。

B-2. 高速ビデオカメラを用いた心筋活動電位高分解能光学マッピングシステムの作製

心臓におけるスパイラル・リエントリーの興奮波動態を活動電位波形変化の面から詳細に解析するためには、時間および空間分解能に優れたマッピングシステムが必要である。我々は、東京大学大学院工学系研究科の佐久間教授の研究室と共同で、蛍光画像の撮影に高速ビデオカメラを用いる新しいマッピングシステムを開発した（図 3）。

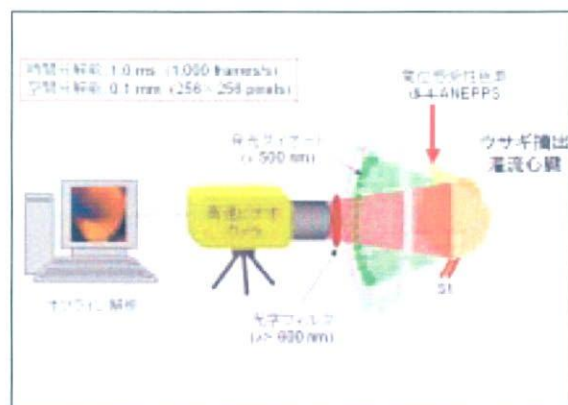


図 3. 高速ビデオカメラを用いた心筋活動電位光学マッピングシステムのブロック図

高速ビデオカメラはPhotron社製Fastcam-UltimaあるいはFastcam-Maxを用い、256x256画素からなる画像（各画素256階調(8bit)あるいは1,024階調(10 bit)のモノクロ画像）を750-1,000フレーム/sで撮影した。（空間分解能0.10-0.12 mm、時間分解能1.0-1.3 ms）。画像データはパーソナルコンピュータに転送してオフラインで画像解析した。

また、本システムでは電位感受性色素di-4-ANEPPSを励起する光源に、電子制御が容易な高輝度発光ダイオード(LED)（中心波長500 nm）を用いた。72-300個のLEDをリング状に配置した光源を心臓と高速カメラの間に配置した。各LEDを定電流回路で安定駆動した。蛍光画像の撮影には、励起光をカットするためロングパス光学フィルター（カットオフ波長600 nm）を使用した。

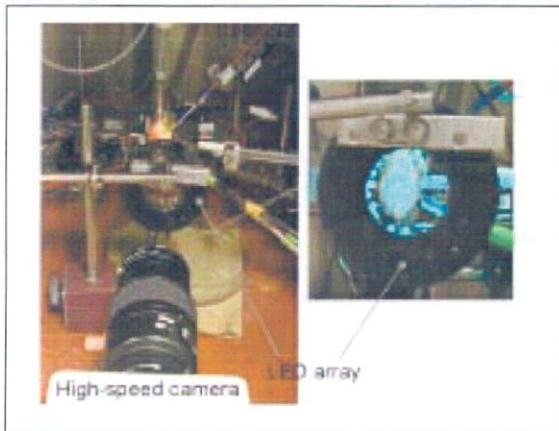


図4. 心筋活動電位光学マッピングシステム

Langendorff灌流ウサギ摘出心臓を用いたシステムの評価（心室に定常刺激を加えて活動電位を計測）では、1画素の蛍光シグナルS/N比は3.5（10.9 dB）、背景蛍光(F)に対する活動電位に伴う蛍光強度変化(ΔF)の割合(fractional ratio, $\Delta F/F$)は6.2であった。4x4画素の空間平均を加えると蛍光シグナルS/N比が10.6（20.5 dB）まで上昇し、更に3フレームの時間平均処理を加えるとS/N比

が14.8（23.4 dB）となった。また、30 sの励起光照射を繰り返し行い蛍光色素の光退色を評価した。背景蛍光(F)とfractional ratio ($\Delta F/F$)の減衰率はそれぞれ3.4%/minと2.4%/minと低く、同一標本から繰り返し画像撮影が可能であった。これらの性能は、現在までに報告されている光学マッピングシステムのなかでも世界最高水準である。

B-3. ウサギ摘出灌流心臓の心室筋二次元標本

心室筋には厚みがあるため、そこで発生したスパイラル・リエントリーの興奮波は三次元構造(スクロールと呼ばれる)をとるため、渦巻き構造が心表面に常に現れるとは限らない。そこで、我々は心表面におけるスパイラル興奮波ダイナミクスの解析を容易にするために、ウサギLangendorff灌流心臓の左心室内膜側を液体窒素を用いて凍結して心外膜下の厚さ約1 mmの心筋層のみを残存させた心室筋二次元標本作製した(図5A)。

この二次元標本の左心室前面中央部に刺激電極を置き、基本刺激を加えると（基本刺激間隔BCL, 180-800 ms）、心筋線維走行に沿う方向(L方向)を長軸とし、それを横切る方向(T方向)を短軸とする楕円形の興奮伝播が観察され、均一な異方向興奮伝導(uniform anisotropic conduction)が確かめられた(図5C)。L方向とT方向の伝導速度の比(anisotropic ratio)は2.4-3.2であった。

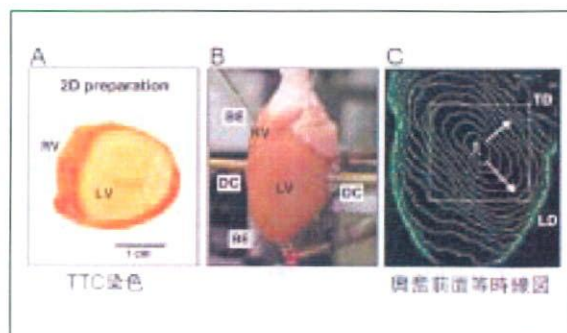


図5. ウサギ心臓の二次元標本と異方性興奮伝導特性