

込まれた Ca^{2+} と同様の取り扱いが可能である。トロポニン C との結合はよく知られている Negroni モデル⁽¹²⁾によって、calmodulin との結合は LR モデル⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾によって計算した。

同一筋節内で発生した収縮力は全て筋節の両端の Z 帯に伝わると考え、該当する節点に等価節点力として与えた。収縮力の計算にも Negroni モデルを用いた。ただしもの式はマクロな使用を想定して細胞全体の力となっているので、筋原線維の分布を考慮してこれを修正した。

3.4 有限要素モデル 一つの小さい心筋細胞をとりだし、二次元化したものとして、図 2 のようなメッシュを用意して解析を行った。平均的なメッシュサイズは $0.5\mu\text{m}$ である。用いた有限要素は 6 面体 8ノド混合要素であるが、二次元問題にするために厚み方向を一要素 ($0.5\mu\text{m}$) として、厚み方向の動きは固定した。また、中央の赤い水平な点線を扶んで対称とし、この線上で垂直方向の変位と流れなどはないものとして上半分のみ計算した。細胞は細胞外液に浮かんでおり外周では流れや圧力は空間的に一様となっていると仮定し、イオン濃度と電位をディリクレ境界条件として与えた。また、力学的な負荷は外部から一切かからないものとし、細胞外領域の外周に応力 0 の境界条件を与えた。

白い部分が細胞外領域、黒い部分が細胞内領域、両者の境界の節点が実質的に細胞膜を表す。細胞膜は十分柔らかく厚さを無視できるとして特別な要素を設けず、混合体の変位や圧力は細胞内外で共通の値を持つとした。また、膜垂直方向の各種流速も細胞内外の値は共通となる。一方、電位やイオン濃度、膜平行方向の流れに関しては細胞内外で別の値を持つため、二重節点として取り扱った。

赤い実線で表したものが筋原線維であり、それぞれは筋節で区切られている。下の 2 つの図は同じ一部を拡大したもので、筋原線維の区切りを今度は白線で表している。左の図に NSR と JSR の節点への振り分けを示す。同一筋節内の JSR 及び NSR は同一 SR に属している。右の図の赤い点は筋原線維内部を示しており、ここで発生収縮力が計算される。NSR の部分においては細胞内液との境界にあたるため 90% の部分だけが筋原線維内部にあるとして自由 Ca^{2+} の濃度を配分した。JSR の部分は筋原線維内部には数えなかった。筋原線維以外の細胞内部では calmodulin との結合がおこる。

固体相はサンブナン体 (St.Venant-Kirchhoff Material) として取り扱った。細胞内外の Young 率をそれぞれ

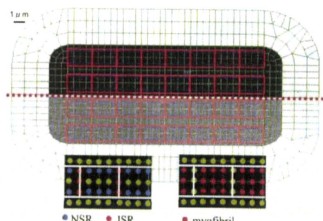


Fig. 2 Finite element cell model

60kPa, 60Pa とし、Poisson 比はともに 0.45 とした。イオンは Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^- の 4 種類とし、拡散係数はそれぞれ 1.33, 1.96, 2.00, $2.00[\mu\text{m}^2/\text{ms}]$ とした⁽¹⁾。初期状態での流体含有率は細胞内外でそれぞれ一様で 50%, 90% とした。今回の解析では細胞膜は水を通さないとしたことから浸透係数 ϕ (式 (4)) は理想値 1⁽³⁾ として浸透圧を無視した。一般に知られている通り、実際には浸透圧による細胞膜からの水の流入出があるので、細胞外液のイオン濃度が細胞内液のイオン濃度と著しく異なる場合は浸透圧についても考慮が必要である。

4. 基礎的な挙動の検討

以上のように構成した細胞モデルの基礎的な挙動について具体的な計算例をもとに考察する。

4.1 濃度勾配 細胞膜はイオン電流を通さず、細胞内には SR などが存在しない均一なものとした計算を一例として行った。 Na^+ イオンを細胞内に注入し、その時刻を 0s とした。 Na^+ と K^+ の濃度分布及び電位分布の移り変わりを図 3、図 4 及び図 5 に示す。

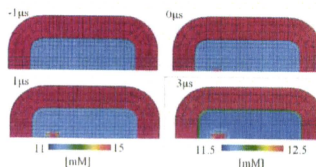


Fig. 3 Na^+ concentration

流入した Na^+ は濃度勾配にしたがって拡散する。また、正電荷が増えることで Na^+ 流入地点の電位が上昇し、 K^+ などの均一に分布していたイオンはこの電位勾配に従って流れる。こうして細胞内部で電気的中性条件を満たすように電荷が移動した結果、膜内側付近では流入した Na^+ と同じだけの正電荷がたまり (図 3, 図 4)、膜電位が上昇する。また細胞内の電位も上

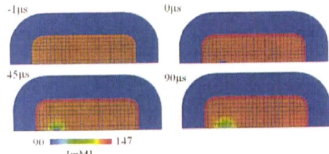
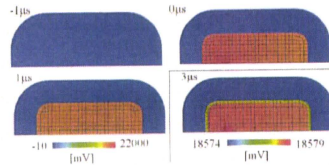
Fig. 4 K⁺ concentration

Fig. 5 Electrical potential

昇する (図 5)。

4.2 細胞内液の流動 長さ $10\mu\text{m}$ の細胞の右端から $2.5\mu\text{m}$ の箇所を固定し左端から $2.5\mu\text{m}$ の箇所を 200ms で細胞長を 10% 程度収縮させる力を与えた計算を例として、細胞内液の流動の効果について調べる。ただし、細胞膜はイオン電流を通さないものとした。

細胞端での収縮速度は $5\mu\text{m/s}$ 程度になるが、仮に

流体と固体の摩擦抵抗が全くなければ相対流速 w は逆向きに $5\mu\text{m/s}$ の値をとる。そこで、もし収縮期の血圧に相当する 120mmHg が細胞両端の圧力差として与えられた場合に $5\mu\text{m/s}$ の流速を生じると仮定すると、浸透係数は約 $\kappa = (3 \times 10^9) \text{I} / \text{I}$ は単位テンソル, 単位: $\mu\text{m}^4 / \text{N} \cdot \text{s}$ となる。実際は細胞組織の摩擦抵抗は空間的な分布や異方性をもつ筈で、このような単純なものではないが、以下では細胞内では浸透係数は一様かつ等方とし、 $\kappa = (1 \times 10^9) \text{I}$ と $\kappa = (1 \times 10^3) \text{I}$ の二つの場合について比較した。図 6 に相対流速 w (矢印, 色は大きさ) と単位混合体当たりの Na^+ 濃度の分布 (塗りつぶしの色) の時間変化を示す。浸透係数が大きい場合には流体は圧縮されたところから押し出されるようにすばやく流れ (左図), 小さい場合にはほぼ固体とともに移動し、力の加わっていない短軸方向にわずかに流れるだけとなる (右図)。 Na^+ 濃度分布はこの流体の動きを反映する。圧縮により流体が押し出される箇所では流体とともにイオンが流出するため単位混合体当たりの濃度は低くなり、流出先では高くなる。一方、固体に対する流体の移動がほとんどない場合にはほぼ均質のままである。なお、境界条件 (収縮力) を一定に保ち続けられれば、流速は徐々に低下し最終的に 0 になる。

4.3 刺激電流による興奮 最後に刺激電流による興奮における一連の挙動を検討する。浸透係数は $\kappa = (1 \times 10^3) \text{I}$ とし、 Cl^- を刺激電流として細胞膜全

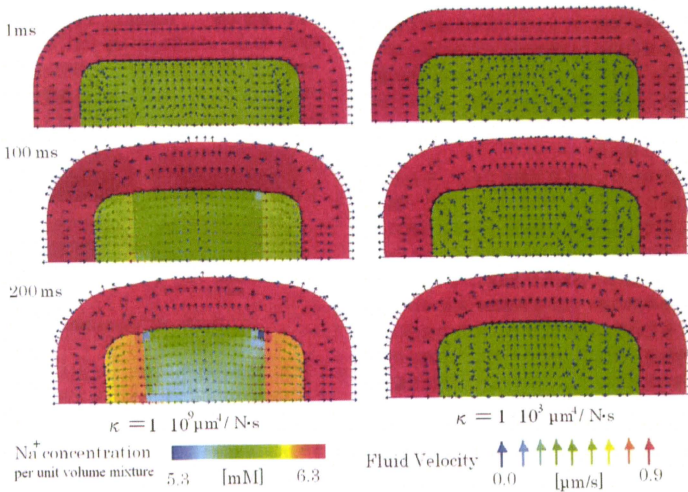


Fig. 6 Advection effect

体から流出させた時の電位分布と変形の様子を図7に示す。時間は刺激を与えてからの時間である。

濃度勾配の項で述べたように、イオンの流入出によって膜電位および細胞内電位が変化する。この場合は Cl^- の流出をきっかけとしてイオンチャネルのゲートが開き細胞膜を通じてのイオンの流入出がおり、細胞膜の特性を反映した膜電位の上昇がおこる。

電位の上昇から少し遅れて長軸方向に収縮力が発生する。細胞膜が流体を通さないで細胞内の体積は一定に保たれ、細胞は長軸方向に縮み(この例では最大10%)短軸方向には膨らむ、そして興奮が冷めるとともにもとの形に戻る。

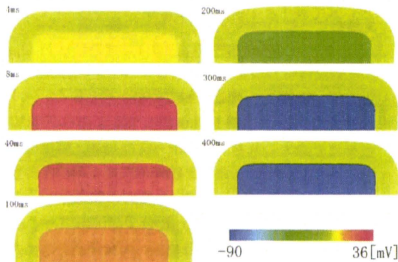


Fig. 7 Current stimulation effect

固定された Ca^{2+} が多い場所では電位は周囲よりも高くなる。本研究では筋原線維ではトロポニンCにより、細胞内液ではcalmodulinにより Ca^{2+} がバッファされていることから、詳しく見ると図8(解析開始後4msの時の電位分布をスケールを変えて示したもの)のように、電位は筋原線維と細胞内液の部分で高くなっている。なお、興奮時の細胞内部のイオンと電位

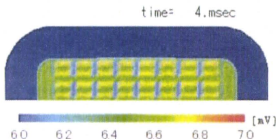


Fig. 8 SR effect on electrical potential

の分布の解析例としては、酒谷らによる研究⁽¹⁾が挙げられる。彼らの解析においては細胞内で均質な場を仮定したため、電位変化は細胞内で一様に起こり、電位勾配は存在しなかった。

4.4 考察 4.1節の計算例のように流体の移動がない場合、各イオンは式(18)右辺第2, 3項に従って

濃度勾配と電位勾配により移動する。 $T = 300K$ とし、静電ポテンシャル ψ を電位に関係付けるためにファラデー定数を用いて計算すると、価数が1のイオンについて、細胞の長さ(約 $100\mu m$)で興奮時と非興奮時の差(約 $100mV$)がうまれるような電位勾配 $1V/mm$ がある場合、一要素($0.5\mu m$)あたりの濃度差が1.9%になったところで濃度勾配と電位勾配がつりあひイオンの移動がない状態に達する。このオーダの電位勾配や濃度勾配は現実には細胞中に存在し得ると予想される。また実際は細胞組織に固定されたイオンがあるので、これが濃度勾配をうみだし、4.3節の図8のように電位勾配とつりあって定常状態となる。一方、現実とは異なり均質な場を仮定した4.1節の場合はこれらの勾配に従って拡散していき、濃度勾配も電位勾配もゼロに近づいて定常状態となる。

同様に、移流項が拡散項、電位勾配項に比べて小さくなる w の閾値 w_c を、それぞれ概算により見積もる。拡散係数は計算しやすく $d^\alpha = 1.0\mu m^2/ms$ とした。電位勾配がないと考えると、流体の移動と濃度勾配について比較すると、一要素あたりの濃度差が1%と仮定した時、 w_c は $20\mu m/s$ である。濃度勾配がないと考えると、流体の移動と電位勾配について比較すると、電位勾配 $1V/mm$ のもと w_c は $38.5\mu m/s$ である。これらの値は4.2節で論じた流速より大きい。空間的な浸透係数 κ のばらつきを考えれば w がこれらの値を超え、移流項がイオン電流に対し寄与する可能性は否定できない。また、単位混合体当たりのイオン濃度 $c^\alpha\phi^m$ は、本来タンパク質によるバッファリングなどの細胞組織との相互作用に影響を及ぼすので、4.2節で例示した通り、細胞内の浸透係数によっては、細胞内液の流動が流体含有率 ϕ^m 、ひいては $c^\alpha\phi^m$ を変化させることで細胞の挙動に影響することが予想される。

5. 電圧による細胞の興奮の計算例

2002年、Sharmaら⁽¹³⁾は図9Aのような単離心筋の長軸方向に電場(電位勾配)をかけた。電場と、1~7までの7箇所で計測した膜電位の時刻歴をそれぞれ図9BとCに示す。この実験によって細胞内の膜電位分布とそれぞれの位置での時刻歴が明らかになり、電圧による興奮についての詳細な考察がなされた。しかしながら観測できたのは膜電位であり細胞内部の様子については実験の限界からデータが得られていない。

本節では解析により細胞内部の詳しい挙動についてのデータも得た上で、Sharmaらの実験と比較を行った。計算負荷の限界から、実験での細胞長約 $170\mu m$ より短い $19\mu m$ (short)と $59\mu m$ (long)で計算を行って

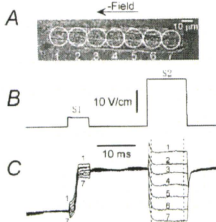


Fig. 9 Field-induced V_m responses of a cardiac cell⁽¹³⁾©[2002] IEEE

その比較から実際の細胞での挙動を類推した。浸透係数は $\kappa = (1 \times 10^3) I$ とし、電位 η は、解析領域の端でディリクレ境界条件として与えた。実験と同様、5ms 間の電圧刺激 (S1) を与えた後、40ms の間隔において 10ms 間の電圧刺激 (S2) を与えた。

5.1 結果 S1, S2 の強度をそれぞれ 62.5V/cm, 12.5V/cm とした際の short 細胞の各位置での膜電位の時刻歴を図 10 に示す。凡例に示した数字は、中央を原点とし、陽極 (右) 側を正とした時の観測点の位置である。静止膜電位において電圧刺激を与えると、実験⁽¹³⁾と同様に興奮により膜電位が上昇し、細胞外電位の空間勾配と膜電位の空間勾配が一致した。しかし、興奮に必要な S1 刺激の強度は計算では実験の 10 倍以上であり、そのため刺激開始直後の電位の変化もそのぶん大きくなった。また、実験では刺激中に一瞬で膜電位が上昇したのに対し、計算では膜電位は刺激終了後までかけて緩やかに上昇した。

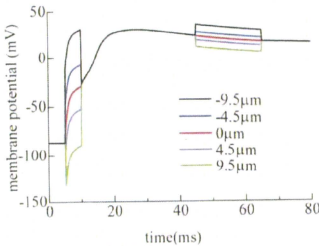


Fig. 10 V_m responses at five sites along cell

long は short より小さい S1 刺激で興奮した。S1, S2 刺激の強度を共に 15.0V/cm とした時の、short と long の膜電位 (中央と両端近傍) を図 11 に比較する。

5.2 考察 細胞外ではイオンは自由に流れ、細胞内の状態に関わらず境界で与えられた電位がその

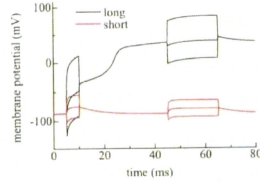


Fig. 11 Cell length dependency of V_m responses

まま内部まで続く。これまで示してきたとおり細胞膜直下の電位 ψ_i はほぼ 1 様であることから、膜電位 $V_m = \psi_i - \psi_e$ の分布は細胞外電位 ψ_e の勾配と一致した。式で表すと $\partial \psi_i / \partial x \approx 0$ より

$$\frac{\partial V_m}{\partial x} = \frac{\partial (\psi_i - \psi_e)}{\partial x} \approx -\frac{\partial \psi_e}{\partial x} \quad (36)$$

となる。ただし、細胞長軸方向を x 軸とした。

膜電位の上昇と興奮は次のようなメカニズムでおこったと考えられる。電位を与えた瞬間、膜電位は中心より陰極側では上昇し、陽極側では下降する。もとの V_m は静止膜電位なので、正電荷は膜電位が下降している (過分極) ところでは流入し、上昇しているところのうち興奮閾値以下では流出、興奮閾値を超えた部分では流入する。その結果合計では流入した正電荷のほうが多く、これが電位勾配に従って細胞膜内表面に表早く分布することにより、膜電位はいっせいに上昇して全ての箇所まで興奮が起きたと考えられる。

以上の議論から、全体の細胞膜面積に対して興奮閾値を超えた細胞膜面積が少ない場合、流入する電荷の量は細胞の興奮に必要な量に達しない、もしくは刺激不足により膜電位の上昇が緩やかになる。ここでは同じ電位勾配を与えているので細胞が長ければ電位差が大きくなり、全体の細胞膜面積に対して興奮閾値を超える細胞膜面積が大きくなる。よって図 11 に示したとおり、興奮に必要な電場の強さは細胞の長さ依存したと考えられる。両者の関係が反比例であると仮定して外挿すると実験と同じ長さの細胞の興奮に必要な電場の強さは実験で用いられた S1 刺激である 5V/cm にほぼ近い値になる。なお、興奮による膜電位の上昇が緩やかで刺激終了後 (10ms 以降) まで続いているのは細胞に十分な電流が流れ込めなかったからで、それは仮定した細胞膜の特性が実験とは異なっていたためと考えられる。

6. 結 論

本研究では力学・電気化学連成現象を考慮した心筋細胞モデル化への二相理論適用の可能性を検討した。

未知数の取り方を変更することで、従来より低計算負荷に離散化する手法を考案した。また従来の三相理論では固定電荷 e^f は一定であったが、これを可変とすることで細胞生理学モデルと接続する工夫を行った。特に細胞膜においては、これをはさんだ細胞内外で三相理論の電気的中性条件が成立すると考え、膜をコンデンサとみなす細胞生理学モデルと整合させた。

以上の手法を実装することにより、細胞組織の変形、細胞液の流れ、圧力、イオンの流れ(電流)、電位を総て連成して解くことが出来るようになった。そして、2次元の簡単なモデルではあるが、基礎的な挙動を数値計算により調べ、a) 複数のイオンがそれぞれ均一に分布している状態からある一つのイオンのみに濃度勾配を与えた際に他のイオンも電位勾配に従って移動する、b) 固定電荷の存在によって電位勾配がうまれる、c) 細胞組織の変形による細胞液の流動は細胞組織あたりのイオン濃度を変化させ得る、などを確認した。またイオンの濃度勾配、電位勾配、移流に関する考察を行い、心筋細胞の挙動にはこれらの因子が複合して影響を及ぼすことを論じた。更に、電場による単離心筋細胞の興奮実験と類似の数値実験を行い、定性的にはあるが同様の結果を得た。以上のように、極めて簡単な2次元モデル化やパラメータ設定のでも三相理論を応用することにより心筋細胞の基本的特性を表せることを実証した。

最後に、現在の細胞モデルでの問題点を挙げておく。第一に、2次元モデルでは細胞内組織構造の表現に限界がある。核やミトコンドリアなどの器官が形態学的にも無視されている。第二に、諸定数の値は不十分な実験データをもとにしており、結果も実験結果と定量的な比較をするまでには至っていない。第三に平衡方程式において慣性力項を無視したことの妥当性を検証する必要がある。第四に、細胞膜を通過する水分、代謝、エンドサイトーシスなどの細胞生理学的な要素が未導入である。第五に、現在のプログラムは並列化されていないため取り扱える自由度が限定されている。今後は、本論文で可能性を示すことができた三相理論を基盤とする手法により、上記の問題点を改善しつつ実験データの収集を行い、信頼性の高い本格的な細胞のモデル化を行って行きたい。なお本論文では計算負荷低減のため未知数の取り方を従来の手法から変更したが、その定量的評価については紙面の都合上別報にて報告する予定である。

謝 辞

本研究は日本学術振興会特別研究員奨励費による助成の下で行われた。日頃ご指導を頂いている名古屋大

学・田中英一先生、名古屋工業大学・松本健郎先生、国立循環器病センター・杉町勝先生、稲垣正司先生に感謝の意を表します。

文 献

- (1) Sakatani, S. and Hirose, A., The spatiotemporal dynamics theory of ionic concentration and potential. *IEICE technical report. Neurocomputing*, Vol. 103, No. 732(2004), pp. 5-10.
- (2) Okada, J., Sugiura, S., Nishimura, S. and Hisada, T., Three-dimensional simulation of calcium waves and contraction in cardiomyocytes using the finite element method. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, Vol. 288, No. 3(2005), pp. C510-C522.
- (3) Chen, Y. Chen, X. and Hisada, T., Non-linear finite element analysis of mechanical electrochemical phenomena in hydrated soft tissues based on triphasic theory. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, Vol. 65, No. 2(2006), pp. 147-173.
- (4) Sun, D.N., Gu, W. Y., Guo, X. E., Lai, W. M. and Mow, V. C., A mixed finite element formulation of triphasic mechano-electrochemical theory for charged, hydrated biological soft tissues. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, Vol. 45, No. 10(1999), pp. 1375-1402.
- (5) Lai, W. M., Hou, J. S. and Mow, V. C., A triphasic theory for the swelling and deformation behaviors of articular cartilage. *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 113, No. 3(1991), pp. 245-258.
- (6) Holmes, M. H. and Mow, V. C., The nonlinear characteristics of soft gels and hydrated connective tissues in ultrafiltration. *J Biomech*, Vol. 23, No. 11(1990), pp. 1145-56.
- (7) Hisada, T., Noguchi, H., *Foundations and Applications of Nonlinear Finite Element Method*, (1995), p.345, Maruzen (in Japanese)
- (8) Tusscher, ten K. H., Noble, D., Noble, P. J. and Panfilov, A. V., A model for human ventricular tissue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, Vol. 286, No. 4(2004), pp. H1573-89.
- (9) Hirabayashi, S., Inagaki, M. and Hisada, T., Effects of wall stress on the dynamics of ventricular fibrillation: a simulation study using a dynamic mechanoelectric model of ventricular tissue. *J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. 19, No. 7(2008), pp. 730-9.
- (10) Luo, C. H. and Rudy, Y., A dynamic model of the cardiac ventricular action potential. I. simulations of ionic currents and concentration changes. *Circ Res*, Vol. 74, No. 6(1994), pp. 1071-96.
- (11) Zeng, J., Laurita, K. R., Rosenbaum, D. S. and Rudy, Y., Two components of the delayed rectifier K^+ current in ventricular myocytes of the guinea pig type: theoretical formulation and their role in repolarization. *Circ Res*, Vol. 77, No. 1(1995), pp. 140-52.
- (12) Negroni, J. A. and Lascano, E. C., A cardiac muscle model relating sarcomere dynamics to calcium kinetics. *J Mol Cell Cardiol*, Vol. 28, No. 5(1996), pp. 915-29.
- (13) Sharma, V. and Lu, S. N. and Tung, L., Decomposition of field-induced transmembrane potential responses of single cardiac cells. *IEEE Trans Biomed Eng*, Vol. 49, No. 9(2002), pp. 1031-7.

重回帰分析を用いた致死性不整脈検出アルゴリズムに関する検討

阿部 誠*・テルマ ケイコ スガイ**・吉澤 誠*・山家 智之***・清水 一夫†
後藤 萌†・稲垣 正司††・杉町 勝††・砂川 賢二†††

Study on Detection Algorithm of Fatal Arrhythmia using Multiple Regression Analysis

Makoto ABE,* Telma Keiko SUGAI,** Makoto YOSHIZAWA,* Tomoyuki YAMBE,*** Kazuo SHIMIZU,†
Moe GOTO,† Masashi INAGAKI,†† Masaru SUGIMACHI,†† Kenji SUNAGAWA†††

Abstract The implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is an effective therapeutic device for rescuing patients with cardiac diseases from death caused by life-threatening arrhythmias. For development of the ICD, it is important to accurately distinguish among normal sinus rhythm, ventricular tachycardia (VT), ventricular fibrillation, and supraventricular tachycardia (SVT). Thus, in this study, we have proposed a multiple regression model based on 14 indices extracted from two-dimensional statistics of intracardiac electrocardiograms to detect four kinds of cardiac rhythms as accurately and quickly as possible. The experimental results showed that the proposed method had a sensitivity of 0.97 for detecting SVT and a specificity of 0.99 for detecting VT, which were improved respectively from 0.83 and 0.85 obtained from the previous method, and that early detection within about 1.6 seconds was attained.

Keywords : arrhythmia, implantable cardioverter-defibrillator, intracardiac electrocardiogram, multiple regression model.

1. はじめに

近年、日本における突然死者数は10万～11万人におよび[1]、年々増加の傾向にあると予想され、その対策は医

学のみならず社会的な課題となっている。突然死の中でも急性心筋梗塞、狭心症、不整脈、心筋疾患、弁膜症、心不全などの心血管系疾患に起因するものを心臓突然死といい、突然死の死亡原因として全体のおよそ6割～7割を占めるといわれている[1]。

生体医工学シンポジウム 2010 発表 (2010 年 9 月, 札幌)
2010 年 7 月 30 日受付, 2010 年 9 月 16 日改訂, 2010 年 10 月 5 日再改訂

Received July 30, 2010; revised September 16, 2010, October 5, 2010.

* 東北大学サイバーサイエンスセンター
Cyberscience Center, Tohoku University

** 東北大学大学院医工学研究科
Graduate School of Biomedical Engineering, Tohoku University

*** 東北大学加齢医学研究所
Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University

† オリンパス株式会社
Olympus Corporation

†† 国立循環器病研究センター研究所
National Cerebral and Cardiovascular Center Research Institute

††† 九州大学大学院医学研究院
Graduate School of Medicine, Kyushu University

心臓突然死において心臓が停止する直接の原因は、心室頻拍 (VT: Ventricular Tachycardia) や心室細動 (VF: Ventricular Fibrillation) といわれる心室性頻脈性不整脈であり、全体の 80～90% を占める [2, 3]。このような致死性不整脈は再発率が高いといわれており、致死性不整脈発作を起こした患者の再発後の早期治療システムが必要であると言える。そこで、1960 年代に Mirowski らにより植込み型除細動器 (ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator) と呼ばれる装置が提唱され、開発されてきた [4]。

現在は洞性頻拍および上室性不整脈 (SVT: supraventricular tachyarrhythmia) などの致死性でない不整脈に対する誤作動を防ぐため、心房内電位もモニタすることで致死性不整脈の鑑別をより確実に行う第 5 世代 ICD が臨床使用されている [5]。しかし、既存の ICD における不整脈検出アルゴリズムは、心電図 (ECG: electrocar-

diagram) の時間間隔情報のみに基づいて VF や VT の発生検出を行っているものがほとんどであり、VF と VT を確実に区別することが困難である。また、一方で ICD が洞性頻拍、心房細動、上室性頻拍といった致死的でない不整脈を誤認して不適切な治療が行われることがあり、その結果 VT や VF が惹起される場合がある。このような誤作動により影響を受けたとされる患者は 20~30% と報告されている [6, 7]。したがって、致死性不整脈を的確に検出する ICD の開発が急務とされてきた。

これに対して、われわれの研究グループでは先に、左右両心室の 2 組の心電図信号の同時確率分布に基づく新しい不整脈検出法を提案してきた [8]。この方法では、2 組の心電図信号の統計的独立性あるいは分散を利用することにより VF と VT の鑑別を可能としているが、SVT を VT と誤分類する確率が高いという問題点を抱えていた。これは、心電図信号の統計的独立性や分散だけでは、SVT と VT の差異を特徴づけることが難しいためであると考えられる。

そこで、本研究では、心内心電図 (IECG: Intracardiac electrocardiogram) のうち右心室内 ECG (IECG_{RV})、左心室内 ECG (IECG_{LV}) および右心房内 ECG (IECG_{RA}) から得られる最大 14 個の特徴量に対して重回帰モデルを用いることで、致死性ではない上室性不整脈を考慮した致死性不整脈の検出方法を提案し、動物実験によってその妥当性を検証した。

2. 方 法

2.1 実験データとその処理

本研究では、5 頭の成犬を対象とした急性実験を行ない、*in vivo* にてデータを取得した。200 Hz または 1000 Hz のサンプリング周波数で、左心室内、右心室内、および右心房内における心電図を記録した。記録後、すべての心電図に対し、250 Hz にて再サンプリングを行なった。なお、不整脈の自然発生を計測するのは困難なため、以下のような方法によって SVT、VT および VF を模擬した。SVT を右心房ペースング、VT を右心室または左心室のペースングによって模擬した。また、表面心電図において R 波が発生した直後に電気刺激を与えることで VF を誘発した。なお、データには 1 度だけ自然発生した VF も含まれている。

最初に、取得した心内心電図データに対して、0.8 Hz ~ 40 Hz の帯域通過型フィルタを用いてノイズ成分を除去した。フィルタ処理後、図 1 に示すように、1 s の長さの窓を用いて 0.2 s ずつシフトさせながらデータを抽出した。そして、窓ごとに心内心電図の特徴量に基づく指標を算出した。

(倫理面への配慮)

実験に用いた成犬は、国立循環器病センター研究所の倫理

委員会の規定に従って適切に管理され、実験は苦痛を与えない麻酔下で行われた。

2.2 不整脈の分類

本研究では、4 種類の心調律の状態 SR、SVT、VT、および VF の鑑別を行うために、次のような、心内心電図の特徴量に基づく複数の指標を入力とした重回帰モデルに基づく方法を用いた。

いま、上述のデータ窓の 0.2 s の各シフトに増える離散時間を k とする。各データに対して全部で後述する m 個の指標を求め、これらを要素とする $m \times 1$ ベクトルを $x(k)$ とおく。また、4 種類の心調律の種類 SR、SVT、VT、および VF に対応する番号をそれぞれ $i = 1, \dots, 4$ とするとき、検出結果を

$$y_i(k) = \begin{cases} 1 & (i\text{番目の心調律に該当}) \\ 0 & (i\text{番目の心調律に該当せず}) \end{cases} \quad (1)$$

で表す。 $y_i(k)$ を要素とする 4×1 ベクトル $y(k) = [y_1(k), \dots, y_4(k)]^T$ を検出結果ベクトルと呼ぶ。

データベクトル $x(k)$ を説明変数とし、検出結果ベクトル $y(k)$ を目的変数とする重回帰モデルを

$$y(k) = Ax(k) + e(k) \quad (2)$$

で表す。ここで、 A は $4 \times m$ 行列であり、 4×1 ベクトル $e(k)$ は残差である。

本研究では、指標の数を $m = 4, 9, 11, 14$ 、データ数を $K = 100, \dots, 600$ として、最小二乗法により (2) 式の重回帰モデルの係数行列 A を計算した。

運用時には、逐次的に計算した各指標から作られる $x(k)$ を、(2) 式で $e(k) = 0$ としたモデルに入力し、SR、SVT、VT、および VF に対応する 4 つの目的変数 $y_i(k)$ の推定値を計算し、それらの中の最大値に対応する不整脈

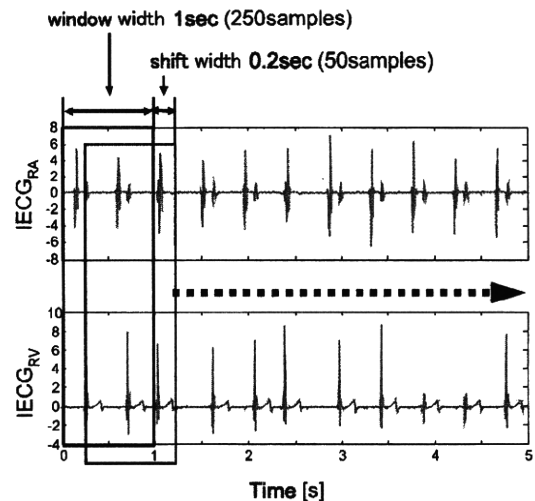


図 1 1 s の長さの窓を用いて 0.2 s ずつシフトさせながらのデータ抽出

Fig. 1 Data acquisition using a 1 s long window shifting every 0.2 s.

番号をその時の不整脈の種類として判定する。

全部で $W = 5221$ 個のデータ窓から無作為に K 個のトレーニングデータを選択し、重回帰モデルの推定に用いた。また、 $W - K$ 個のデータはテストデータとして、推定された重回帰モデルの妥当性を検証するために用いた。

2.3 心内心電図にもとづく指標

本研究では、重回帰モデルの入力として以下に示す 14 個の特徴量を用いた。

1) ヒストグラムに基づく指標 (Histogram)

SR, SVT, および VT のように心房から心室への 1:1 伝導が保持される場合は、心房と心室での心電図には関連性があるため、互いの信号の独立性が低いと考えられる。本研究では、心房と心室の 2 つの信号の独立性を判定するために、Pearson の χ^2 統計量を採用した。

まず、2 種類の心電図に対して、 I 個 \times J 個のビンで表される 2 次元のヒストグラムである同時度数分布を作る。本研究では $I = J = 5$ とした。例として、あるデータ窓における $IECG_{LV}$ と $IECG_{RV}$ によって得られる同時度数分布は図 2 のようになる。上記のような同時度数分布の i 行 j 列に対応するビンの度数 k_{ij} は、1 つ目の心電図の i 番目と 2 つ目の心電図の j 番目が同時に起きた度数を表している。ここで、総度数 N は

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

で表される。

χ^2 統計量は

$$\chi^2 = \frac{1}{N^2} \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J \frac{(Nk_{ij} - k_{i\cdot}k_{\cdot j})^2}{k_{i\cdot}k_{\cdot j}} \quad (4)$$

で定義される。ここで、

$$k_{i\cdot} = \sum_{j=1}^J k_{ij}, \quad k_{\cdot j} = \sum_{i=1}^I k_{ij} \quad (5)$$

である。 χ^2 が小さいほど 2 つの事象が非同期で独立性が強いと判断する。

また、2 つの心電図信号の不規則性を、 k_{ij} の標準偏差 σ

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{IJ} \sum_{i=1}^I \sum_{j=1}^J (k_{ij} - \bar{k})^2} \quad (6)$$

で評価する。ここで、 \bar{k} は k_{ij} の平均値である。SR, SVT および VT の発生時のヒストグラムは基線付近のデータが多いため、ほとんどのデータが一つのビンに集中する。一方、VF 発生時には、心内心電図信号は互いに非同期な信号となるため、ヒストグラムによる分布は一様な分布に近くなる。以上から、VF の発生時において σ は小さな値をとり、それ以外のときは大きな値となると考えられる。

本研究では左心室心電図 $IECG_{LV}$ と右心室心電図 $IECG_{RV}$ の間、および右心房心電図 $IECG_{RA}$ と右心室心電図 $IECG_{RV}$ の間に対して χ^2 と σ を求めた。

2) 心周期に基づく指標 (Period)

心電図から得られる基本的な指標として心周期の算出を

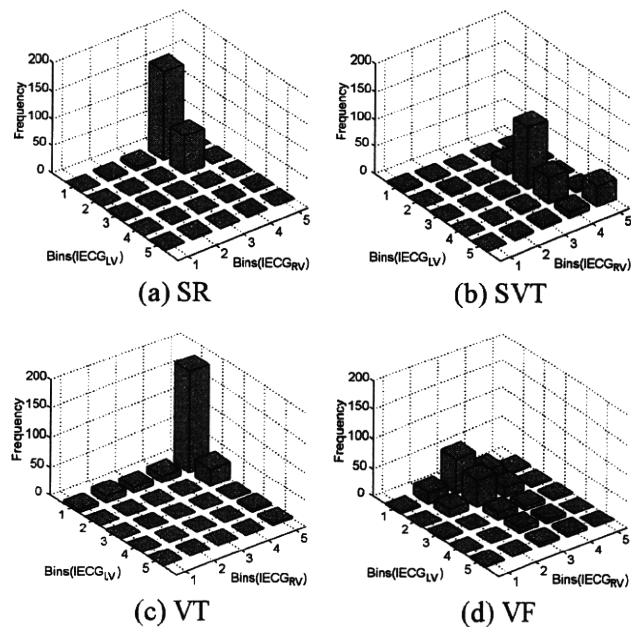


図 2 $IECG_{LV}$ および $IECG_{RV}$ における (a) SR, (b) SVT, (c) VT, (d) VF における同時度数分布

Fig. 2 Joint frequency distribution between $IECG_{LV}$ and $IECG_{RV}$, when the cardiac rhythms of (a) SR, (b) SVT, (c) VT, and (d) VF occurred.

行なった。一般的に、心周期は心電図における R 波検出による R-R 間隔から求められる。本研究では、心電図にノイズが多く含まれた場合でも R 波が検出できるように、自己相関関数による方法を用いた。各心電図において、1 s の長さの窓で切り出したデータの範囲内で、自己相関関数の最初のピークが得られる時間を検出し、心周期を近似的に求めた。

本研究では、 $IECG_{LV}$, $IECG_{RV}$ および $IECG_{RA}$ からそれぞれの心周期 $Period_{LV}$, $Period_{RV}$ および $Period_{RA}$ を求めた。さらに、 $Period_{RV}$ とそれ以外の心周期との比として $Period_{LV}/Period_{RV}$ と $Period_{RA}/Period_{RV}$ を算出した。

3) 相対的遅れ時間による指標 (Delay)

2 つの心電図における相対的な遅れ時間に基づく指標を、相互相関関数を用いて算出した。具体的な計算方法は、2 つの心電図の時系列 $x(k)$, $y(k)$ の相互相関関数 $R_{xy}(l)$

$$R_{xy}(l) = \sum_{k=1}^{K-l} x(k)y(k+l) \quad (7)$$

の最初のピークを、相対的な遅れ時間として近似的に求めた。本研究では、 $IECG_{RV}$ を基準信号とし、 $IECG_{RA}$ から $IECG_{RV}$ までの遅れ時間および $IECG_{RV}$ から $IECG_{LV}$ までの遅れ時間を指標として用いた。

この指標は、房室伝導の影響を反映するため、2 つの心電図が同期しているときは、遅れは 0 に近い値となるが、不整脈によって非同期な状態になると、0 から大きく離れた値となる。同様な指標として、VT 診断のための R-P 間

隔が知られているが、R 波、P 波ともに鮮明な心電図の場合には、提案方法とほとんど差異はないと考えられる。

4) 心電図の同時分布に基づく複素数平面から得られる指標 (Complex)

最後に、2つの心電図をそれぞれ実部と虚部とする複素数と見なし、その偏角と絶対値に関する指標を求める。

複素数 Z を

$$Z = IECG_{RV} + i \cdot IECG_{LV} \quad (8)$$

と定義する。ここで i は虚数単位である。

Z の偏角のうち、第一象限に含まれるものの中央値と第三象限に含まれるものの中央値をそれぞれ指標として求めた。偏角は VT のときに約 80 deg となり、SVT のときの約 50 deg と比べて大きな値をとる傾向にある。また、脱分極の長さ

$$|Z| > 0.05 \cdot \max_{\text{心周期内}} |Z| \quad (9)$$

となるサンプルの個数で近似し、指標とした。VF 発生時には 1 心周期内においてほとんど脱分極を起こしているため、この指標は窓幅とほぼ同じ値となる。一方、SR のときは他の心調律に比べて相対的に小さな値となる。

2.4 評価方法

提案手法の妥当性を評価するために、前述のとおり、 $W = 5221$ 個のデータ窓から、無作為に K 個の窓で区切られたトレーニングデータを選択し、残りの $W - K$ 個のデータはテストデータとして心調律の分類を行なった。さらに、提案方法のロバスト性を評価するため、この操作を 100 回繰り返し行なった。

トレーニングプロセスにおいて、すべての指標に対して規格化を行なった。また、テストデータの規格化のためには、トレーニングデータで用いたものと同じ規格化係数を使用した。

トレーニングデータによって得られた重回帰モデルの分類性能の評価を行なうため、テストデータの分類結果におけるそれぞれの心調律の感度と特異度を算出し、ROC (receiver operating characteristic) 曲線における曲線下の面積 ROCA (area under the ROC) を算出した。ROCA はその値が 1 に近いほど、分類器としての有効性が高いといえる評価基準である。ROC 曲線のグラフは、2 値分類システムにおいて、縦軸が感度 (Sensitivity)、横軸が 1-特異度 (Specificity) で表される。Sensitivity と Specificity はそれぞれ

$$\text{Sensitivity} = \frac{TP}{TP + FN} \quad (10)$$

$$\text{Specificity} = \frac{TN}{TN + FP} \quad (11)$$

のように定義される。ここで、 TP は true positive (真陽性) のデータの個数、 FN は false negative (偽陰性) のデータの個数、 TN は true negative (真陰性) のデータの個数、 FP は false positive (偽陽性) のデータの個数を

表す。

3. 結 果

提案方法を用いて分類を行なったときの、ROCA を用いた評価結果を図 3 に示し、感度および特異度を用いた評価結果を図 4 に示す。ここでは、トレーニングデータとして選択する窓の個数を $K = 100, \dots, 600$ と変化させ、さらに、上述で説明した全部で 14 個の指標の中から、入力として実際に採用する指標の個数 m を $m = 4$ (Histogram), 9 (Histogram + Period), 11 (Histogram + Period + Delay), 14 (Histogram + Period + Delay + Complex) のように増加させた。ただし、4つの心調律への分類のうち、SR と SVT についてはいずれの場合でも ICD が作動しないため同じカテゴリーとして分類した。

4. 考 察

図 3、図 4 よりトレーニングデータの窓の個数を増やすほど ROCA、感度、特異度のいずれも上昇する傾向が見られたが、 $K = 400$ 以上ではその傾きが緩やかとなっている。トレーニングデータの個数 K が増えるほど重回帰モデルを推定するための計算量が増えるため、適度な個数を選択する必要があると考えられる。

図 4 より SR or SVT と VT は、指標の個数 m を増やすほど、感度が上昇する傾向が見られた。一方、VF に関しては χ^2 統計量および標準偏差 σ を用いたとき、感度が高かった。この傾向は、図 2 のヒストグラムからもわかるように、VF 時の σ は他の心調律と比較して小さな値をとる

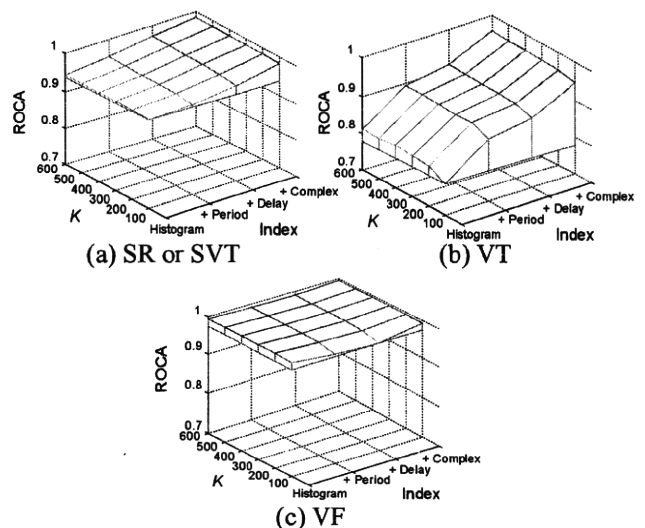


図 3 トレーニングデータの個数と指標の個数を増加させながら、心調律の分類を行なったときの ROCA。分類対象は SR or SVT (左上)、VT (右上) および VF (下段) となっている。

Fig. 3 Classification of cardiac rhythms, which shows ROCA of SR or SVT (upper left), VT (upper right), and VF (lower), in varying the number of training data and the kind of indices.

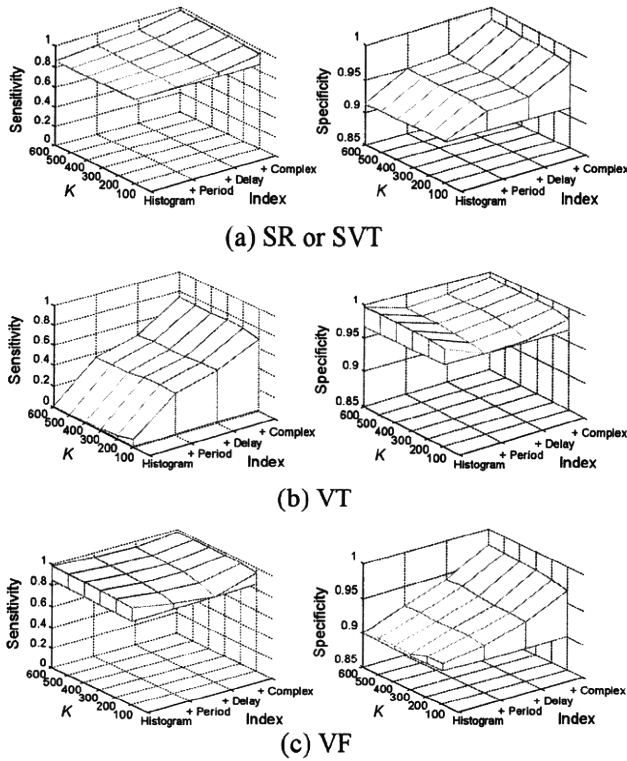


図4 トレーニングデータの個数と指標の個数を増加させながら、心調律の分類を行なったときの感度(左)と特異度(右)。分類対象はSR or SVT(上段)、VT(中段)およびVF(下段)となっている。

Fig. 4 Classification of cardiac rhythms, which shows sensitivity (left) and specificity (right) of SR or SVT (upper), VT (middle), and VF (lower), in varying the number of training data and the kind of indices.

という特徴に対応する。VFのみを分類する場合は、同時度数分布の統計量に基づく指標のみを用いて高い感度で分類することが可能であるため、すべての指標を計算する場合に比べて高速に検出できる。

SR or SVTとVFのROCAは、 m の値によらず0.93以上と高い検出性能を持っている。一方、VTのROCAは $m = 4$ のときは0.8程度と低く、他の心調律と同程度の性能を得るには $m = 14$ とする必要がある。この特徴は、図4からわかるように、VTの感度の特徴に起因しており、少ない指標ではVTをVTと判別することが難しいといえる。このことから、VTを正しく検出するには、多くの指標を用いて重回帰モデルを推定する必要があると考えられる。

先行研究[8]では、本研究と同様に、2つの心電図における同時度数分布の χ^2 統計量と標準偏差 σ を用いた不整脈検出方法を提案していた。従来法は早期検出が可能なアルゴリズムである一方、SVTとVTの識別が困難であるという問題点があった。本研究で用いたものと同じデータに対して先行研究の分類法を適用したときの感度、特異度、および本研究の方法で $K = 400$ 、 $m = 14$ としたとき

表1 各心調律の検出における感度と特異度の平均値

Table 1 Mean of sensitivity and specificity in the detection of cardiac rhythms.

	Previous study [8]		Present study (K=400)	
	Sensitivity	Specificity	Sensitivity	Specificity
SR or SVT	0.83	0.80	0.97	0.98
VT	0.67	0.85	0.73	0.99
VF	0.80	0.99	0.98	0.97

の感度、特異度の比較を表1に示す。従来法では、表1のようにSVTがVTと誤分類されることが多く、SR or SVTの感度は0.83、VTの特異度は0.85となった。一方、本研究の分類法では、それぞれ0.97、0.99と改善が見られた。このことから、本研究での提案方法では、従来法の問題点であるSVTのVTへの誤分類が減少し、検出精度が向上したといえる。

次に、不整脈検出に要した時間について、SVTでは約1.2 s、VTでは約1.6 s、VFでは約1 sであった。この結果より、複数の心内心電図を用いた提案方法による分類では、既存のICDの検出時間が2~3 s程度[9]であることと比較して、致死性不整脈を早期に検出することが可能であるといえる。これは、分類に必要な指標を抽出する際に、1 sという短時間の窓を使うことで実現されていると考えられる。ただし、1 sより短い窓を採用すると検出精度が急速に悪くなることを確かめている。

一方、本研究の提案方法には次のような問題点がある。トレーニングデータを用いた妥当性の評価実験では、VTのようにデータ数が少ないものについては、全100回の試行において、無作為に選択されるデータの個数のばらつきが大きくなる可能性がある。すなわち、SRのデータ数に比べて、そのほかの不整脈データが不足していることが問題である。そのため、今後はさらに不整脈のデータセットを取得して提案アルゴリズムを適用し、評価を行なう必要がある。

5. おわりに

本研究では、心内心電図から得られる複数の指標を用いた重回帰モデルによって、従来の方法に比べて高い感度で4つの心調律(SR, SVT, VT, VF)に分類することが可能であることが示された。さらに、不整脈検出のために短い窓を用いることで、心調律の変化を早期に検出できることが示された。

今後は、より完全なデータセットを用いて、それぞれの指標の妥当性を評価する必要がある。さらには、重回帰モデルにおける出力と係数の物理的・生理学的解釈を明白にする必要がある。加えて、提案アルゴリズムのICDへの実装化に向けて、それぞれの指標における計算コストとメ

モリコストも考慮に入れながら、アルゴリズムの改良と指標の有効性を評価する必要がある。

文 献

1. 笠貫宏: 植込み型除細動器(ICD)の歴史. 日本心臓ペースンク・電気生理学学会, 植込み型除細動器調査委員会編, 植込み型除細動器の臨床. 医学書院, 東京, 1998, p. 1.
2. 杉本恒明: 突然死と不整脈. 杉本恒明編, 不整脈学. 南江堂, 東京, 1992, pp. 12-14.
3. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF: Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. Am Heart J. 117(1): 151-159, 1989.
4. Mirowski M, Mower MM, Reid PR: The automatic implantable defibrillator. Am Heart J. 100 (6), pt. 2: 1089-1092, 1980.
5. 大西哲, 笠貫宏: ICD の原理と構造. 田中 茂夫編, 心臓ペースメーカー・植込み型除細動器. メジカルビュー社, 東京, 2001, pp. 154-171.
6. Aliot E, Nitzsche R, Ripart A: Arrhythmia detection by dual-chamber implantable cardioverter defibrillators. A review of current algorithms. Europace. 6: 273-286, 2004.
7. Nanthakumar K, Paquette M, Newman D, Deno DC, Malden L, Gunderson B, Gilkerson J, Greene M, Heng D, Dorian P: Inappropriate therapy from atrial fibrillation and sinus tachycardia in automated implantable cardioverter defibrillators. Am Heart J. 139: 797-803, 2000.
8. Yoshizawa M, Kinoshita H, Sugai TK, Shimizu K, Inagaki M, Sugimachi M, Sunagawa K: Detection algorithm of fatal Arrhythmia for implantable cardioverter defibrillators using joint probability. Proc. of the Tohoku University Global Nano-Biomedical Engineering Education and Research Network Center, pp. 399-410, 2009.
9. Nair M, Saudi N, Kroiss D, Letac B: Automatic arrhythmia identification using analysis of the atrioventricular association. Circulation. 18(95): 967-973, 1997.

阿部 誠 (アベ マコト)

2009 年東北大学大学院工学研究科博士後期課程修了。同大学サイバーサイエンスセンター厚生科研究費研究員, 同大学産学官連携研究員を経て, 現在, 東北大学サイバーサイエンスセンター厚生科研究費研究員。映像の生体影響評価, 致死性不整脈検出アルゴリズムの開発に関する研究に従事。



IEEE の会員。

テルマ ケイコ スガイ (テルマ ケイコ スガイ)

2008 年東北大学大学院工学研究科修士課程修了。現在, 東北大学大学院工学研究科博士後期課程在学中。致死性不整脈検出アルゴリズムの開発, 補助人工心臓装着時における心機能推定に関する研究に従事。



IEEE の学生会員。

吉澤 誠 (ヨシザワ マコト)

1983 年東北大学大学院工学研究科博士後期課程修了。同大学工学部通信工学科助手, 助教授, 豊橋技術科学大学知識情報工学系助教授, 東北大学大学院情報科学研究科助教授, 同大学情報シナジーセンター教授を経て, 現在, 東北大学サイバーサイエンスセンター教授。モバイル健診装置の開発, 人工心臓の制御等の研究に従事。



IEEE, 日本生体医工学学会, 日本・米人工臓器学会等の会員。

山家 智之 (ヤンベ トモユキ)

1989 年東北大学大学院医学研究科博士課程修了。東北厚生年金病院循環器科医師, 仙台厚生病院循環器科診察医, 東北大学抗酸菌病研究所助手, 加齢医学研究所助手, 講師, 助教授を経て, 現在, 東北大学加齢医学研究所教授。人工心臓の開発, 循環器病学の臨床研究等に従事。



日本・米国・欧州人工臓器学会, IEEE, 日本生体医工学学会, 日本循環器病学会等の会員。

清水 一夫 (シミズ カズオ)

1983 年長岡技術科学大学大学院電気電子システム専攻科修了。88 年オリンパス株式会社 中途入社第 2 開発部所属, 98 年同社新事業推進本部 DM-pj グループリーダー(課長), 2005 年同社研究開発企画部課長を経て, 現在, オリンパス株式会社医療技術開発本部医療探索部部長。医療機器の研究開発に従事。



不整脈学会の会員。

後藤 萌 (ゴトウ モエ)

2009 年東京大学大学院工学研究科修士課程修了。同年, オリンパス株式会社入社。現在, オリンパス株式会社医療技術開発本部医療探索部研究員。専門分野は生体信号処理。



稲垣 正司 (イナガキ マサシ)

1987 年千葉大学医学部卒業。同年同大学医学部付属病院勤務, 91 年国立循環器病センター内科心臓部門, 96 年同研究所循環動態機能部研究員を経て, 現在, 国立循環器病研究センター研究所循環動態制御部室長。専門分野は循環器病学, 不整脈学。



日本循環器学会, 日本心電学会, 日本内科学会等の会員。

杉町 勝 (スギマチ マサル)

1984年九州大学医学部卒業，92年論文博士取得．同年，国立循環器病センター研究所室長，2004年同研究所部長を経て，現在，国立循環器病研究センター研究所循環動態制御部部長．心臓力学，循環動態，循環制御の研究，医療機器開発等に從事．



日本循環器学会，日本生体医工学会，日本循環制御医学会，日本心電学会，計測自動制御学会，IEEE EMBS等の会員．

砂川 賢二 (スナガワ ケンジ)

1974年九州大学医学部卒業．論文博士取得．同大学医学部循環器内科医員，ジョンスホプキンス大学医学部研究生，講師，助教授，九州大学医学部助手，講師，国立循環器病センター研究所循環動態機能部長を経て，現在，九州大学大学院医学研究院循環器内科教授．専門分野はバイオニック心臓病学，心血管の力学等．



日本内科学会，日本循環器学会，日本生体医工学会，IEEE EMBS等の会員．

