

一般口演

一般口演25

生体情報システム・デバイス・その他

2017年11月22日(水) 16:00 ～ 17:30 G会場 (10F 会議室1006-1007)

[3-G-2-OP25-2] 慢性心房細動アブレーションの新たな治療戦略に向けたインシリコの応用

芦原 貴司^{1,2}, 坂田 憲祐², 奥山 雄介², 小澤 友哉², 土谷 健³, 原口 亮⁴, 稲田 慎⁵, 中沢 一雄⁶, 堀江 稔², 杉本 喜久¹, 永田 啓¹ (1.滋賀医科大学医療情報部, 2.滋賀医科大学循環器内科, 3.EP Expert Doctors-Team Tsuchiya, 4.兵庫県立大学大学院応用情報科学研究科, 5.姫路獨協大学医療保健学部, 6.国立循環器病研究センター医療情報部)

【背景】高齢化社会を迎え脳梗塞や心不全の原因である心房細動に対する治療は社会的急務である。薬剤抵抗性の心房細動には心臓カテーテルを用いたアブレーション（心筋焼灼）による肺静脈隔離術が主流だが、慢性化した心房細動に対する有効性は低く、新たな診断・治療戦略が求められている。

【方法】我々は難治性心房細動のリアルタイム映像化が治療成績の改善に繋がると考え、これまでに培った心内心電図の信号処理技術およびインシリコ（コンピュータシミュレーション）研究技術を応用し、オンライン・リアルタイム不整脈マッピング装置（ExTRa Mapping）を開発した。心房内で記録した双極信号をもとに、時空間的に足りない電気生理学的情報をインシリコおよび人工知能で補完して、心房細動を瞬時に映像化するシステムである。それを当院の実臨床例に応用し、本装置の有用性を検討した。

【結果】(1)インシリコで再現したヒト慢性心房細動の興奮動態の動画と、そこから算出した心内心電図に基づき本装置で再構築した動画を比較し、本装置のマッピング精度は心房細動における複雑なリエントリーを映像化するのに十分なレベルであることを確認した。(2)当院で慢性心房細動アブレーションを施行した患者30例において、心房細動中の心房内双極信号を本装置で解析したところ、全例で心房細動の持続に関わる興奮旋回の動画を瞬時に得ることができたが、治療標的と考えられる興奮旋回の分布が、患者ごとに大きく異なっていた。

【結語】我々の開発した本装置は、従来術式における心臓カテーテル操作に変更を加えることなく、複雑な不整脈を瞬時に映像化できる新しいタイプの心電情報処理システムであり、医療情報学と臨床不整脈学の融合によって生まれた。患者負担を増やさずに、難治性不整脈のオーダーメイド医療を実現する上で、このような不整脈映像化は有用であることが示唆される。

慢性心房細動アブレーションの新たな治療戦略に向けたインシリコの応用

芦原貴司^{*1,2}, 坂田憲祐^{*2}, 奥山雄介^{*2}, 小澤友哉^{*2}, 土谷 健^{*3}, 原口 亮^{*4},

稲田 慎^{*5}, 中沢一雄^{*6}, 堀江 稔^{*2}, 杉本喜久^{*1}, 永田 啓^{*1}

*1 滋賀医科大学医療情報部, *2 滋賀医科大学循環器内科, *3 EP Expert Doctors-Team Tsuchiya,

*4 兵庫県立大学大学院応用情報科学研究科, *5 姫路獨協大学医療保健学部,

*6 国立循環器病研究センター医療情報部

Application of *in silico* in developing a novel strategy for chronic atrial fibrillation ablation

Takashi Ashihara^{*1,2}, Kensuke Sakata^{*2}, Yusuke Okuyama^{*2}, Tomoya Ozawa^{*2}, Takeshi Tsuchiya^{*3}, Ryo Haraguchi^{*4}, Shin Inada^{*5}, Kazuo Nakazawa^{*6}, Minoru Horie^{*2}, Yoshihisa Sugimoto^{*1}, Satoru Nagata^{*1}

*1 Department of Medical Informatics and Biomedical Engineering, Shiga University of Medical Science,

*2 Department of Cardiovascular Medicine, Shiga University of Medical Science, *3 EP Expert Doctors-Team Tsuchiya,

*4 Graduate School of Applied Informatics, University of Hyogo,

*5 Faculty of Health Sciences, Himeji Dokkyo University,

*6) Department of Medical Informatics, National Cerebral and Cardiovascular Center

Background: Atrial fibrillation (AF) is a major cause of cerebral infarction and heart failure, and the number of AF patients is about to reach 1 million in Japan. Therefore, AF treatment is regarded as a social urgent task. Because AF is often refractory to antiarrhythmic drugs, catheter ablation has become mainstream of AF treatment. However, it is known that the chronicity of AF markedly decreases the effectiveness of the pulmonary vein isolation by catheter ablation. Meanwhile, the importance of theoretical medicine based on computer simulation (*in silico*) has been increasing in recent years in clinical practice.

Methods: We have developed for the first time the online real-time arrhythmia visualization system (ExTRa Mapping) because we considered that real-time visualization of random reentry during AF would improve the outcome of chronic AF ablation. In this system, 41 intra-atrial bipolar signals recorded by a 20-pole spiral-shaped catheter were spatio-temporally interpolated by both the *in silico* and the rapid prediction of artificial intelligence. The mapping accuracy was verified with *in silico* model study. Then we applied the system to the chronic AF patients who undergo ablation at our university hospital.

Results: (1) We confirmed that the mapping accuracy was sufficient by comparing the movies of excitation wave dynamics in the *in silico* chronic AF model to the ExTRa Mapping movies reconstructed based on the simulated intra-atrial bipolar signals. (2) In 30 patients who underwent chronic AF ablation, we observed non-passive activations in forms of meandering rotors and multiple wavelets assumed to contain AF drivers. The distributions of the non-passive activation areas were different among the patients.

Conclusions: The novel arrhythmia visualization system was developed by the combination of the medical informatics and the clinical arrhythmology, and achieved online real-time AF imaging without changing the conventional catheter maneuver. This system might be very useful for realizing tailor-made treatment of refractory chronic AF without increasing patient burden.

Keywords: atrial fibrillation, catheter ablation, visualization, *in silico*, and signal processing.

1. はじめに

脳梗塞や心不全の主な原因として知られる心房細動(AF)は加齢とともに増えることから、超高齢社会を迎え、AF 患者数が 100 万人に達しようとしているわが国において¹⁾, その治療は社会的急務である。抗不整脈薬の AF に対する有効性は低く、カテーテルアブレーション(経皮的カテーテル心筋焼灼術)による肺静脈隔離術²⁾が第一選択とされている。しかし、AF は慢性化すると肺静脈隔離術の有効性が低くなる³⁾ことが知られている。慢性 AF は AF 全体の約半数を占めていることを考えると、新たなアブレーション戦略を探ることの意義は大きいと言える。

AF の持続性にかかる維持基質または駆動機構(driver)を標的としたアブレーションを考えるにあたり、それをどのように検出すべきかという問題は、これまで長年のテーマであった。

かつて心臓外科の領域で行われた Maze 手術⁴⁾では維持基質は検出せずに、心房筋を区別していた。それを模倣した線状アブレーションでは、心房の解剖学的な観点から興奮旋回(rotor)が存在すると思われる領域の修飾を目指したが⁵⁾, 患者毎の基質の違いには対応できず、かえって医原性の心房頻拍に陥ることも少なくなかった⁶⁾。

AF の維持基質や driver を間接的に反映する指標を標的とするアブレーション戦略もいくつか提案されたが⁷⁻⁹⁾, すべての間接的指標が維持基質を反映しているとは限らず、そうし

た指標を標的としたアブレーションについても限界が指摘されている^{10,11)}。やはり、AFの維持基質やdriverを直接反映した指標を標的とすることが望ましい。

一方、近年、実臨床においてコンピュータシミュレーション(*in silico*)に基づく理論医学および医療情報学の重要性が高まっている。AFの慢性化にかかる基質をどのように検出して治療するのか。本研究ではその問題を解決すべく、理論医学・医療情報学を融合した新たなAF治療戦略の提案に繋がる医療機器の開発を試みた。

2. 方法

2.1 リアルタイム不整脈映像化装置の開発

このような状況を踏まえ、我々は日本光電工業(株)との産学連携により世界で初めてのオンライン・リアルタイム不整脈映像化システム(ExTRa MappingTM)を開発した¹²⁾。本システムは2015年8月の薬機承認と、当院の倫理委員会の承認(27-46)を経て臨床応用を開始した。

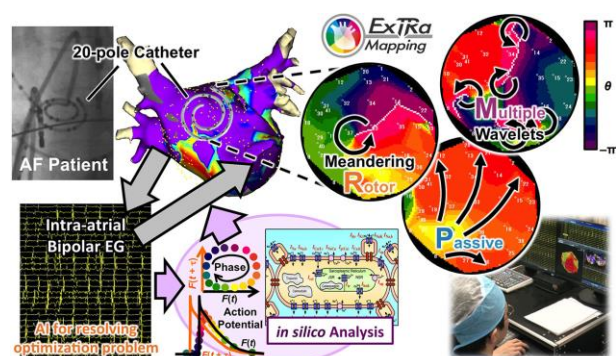


図1 ExTRa Mapping の原理

我々が開発した世界初のオンライン・リアルタイム不整脈映像化システム(ExTRa MappingTM)と、それを用いて観察されたヒト慢性AFにおける興奮動態の典型例。

ExTRa Mapping では、心房内に挿入した直径 2.5 cm の螺旋状の 20 極カテーテルで記録した 41 双極シグナルに基づき、心房細動中の興奮動態を位相変換された映像として再構築した。そもそも心内心電図に基づくリアルタイム映像化が難しいのは、電気生理学的な情報が失われ過ぎているからであり、本システムではそれを *in silico* と特化型人工知能をハイブリッドした超高速演算処理システムとして克服したことで、世界初となるAFのオンライン・リアルタイム映像化を実現した(図1)。

なお、ExTRa Mapping で映像化した心房内の場所は、3Dナビゲーションシステムの併用により把握できるようにした。

2.2 慢性AF患者への応用

我々は当院でカテーテルアブレーションによる慢性AF治療が予定され、当院の倫理委員会で承認された文書で同意を得ることのできた患者に対して、ExTRa Mapping を適用することを試みた。

カテーテルアブレーションの Protokol は以下の通りである。まず標準的な肺静脈隔離術²⁾を施行した後、AF誘発性と持続性の残る30症例にExTRa Mappingによる位相マッピングを施行した。なお、ExTRa Mappingは単独で行うのではなく、慢性AFに対して従来から広く用いられてきた心房内分裂電位指標(CFAE)マッピング⁷⁾との同時マッピングとして行った。そのため従来法と比べて患者負担を増やすことがない。

3. 結果

3.1 ExTRa Mapping の精度検証

ExTRa MappingのAFマッピング精度については、ヒト慢性AFの*in silico*モデル¹³⁾の映像と、そのモデルから計算して得られた心内心電図に基づきExTRa Mappingで再構築された映像の比較を繰り返すことで十分に検証した(図2)。

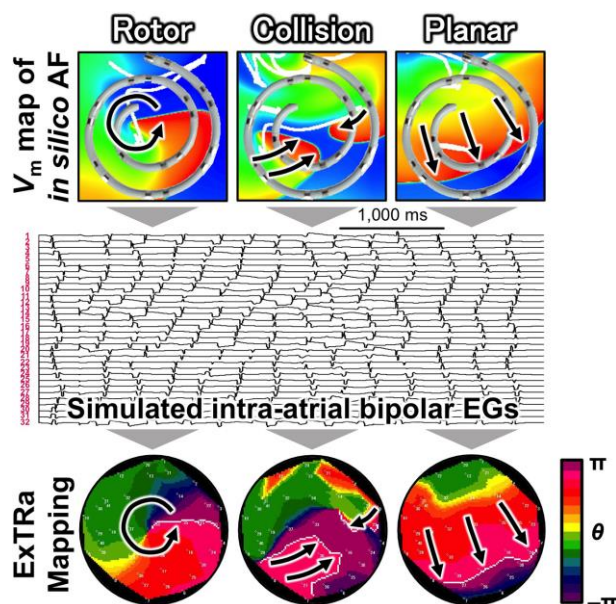


図2 ExTRa Mapping の精度検証

ヒト慢性AFの*in silico*モデルによる映像(上パネル)と、そこから計算して得られた心内心電図(中パネル)、そしてその仮想心内心電図に基づきExTRa Mappingで再構築された映像(下パネル)。可視化にかかる処理時間は約1秒と短い。

3.2 ExTRa Mapping の臨床応用

本研究における慢性AF患者30名の臨床的特徴は以下の通りである:年齢 64±9 歳、男性 20 名(67%)、初回アブレーション 23 名(77%)、慢性AF期間 31±57 か月、左房径 44±6 mm (正常値 40 mm 未満)、BNP 値 155±109 pg/mL (正常値 18.4 pg/mL 未満)。

これらの対象患者に対して、AFの心内心電図(心房内双極シグナル)をExTRa Mappingで解析したところ、全例でAFの持続に関わる興奮動態の映像を瞬時に得ることができた。直径 2.5 cm の円領域の 5 秒間の連続的な記録において、主に平面波による受動的な興奮伝播様式(passive activation)が観察された一方で、さまよい運動を示す機能的な rotor (meandering rotor)や、分裂と融合を繰り返す複数の興奮波 (multiple wavelets) のような非受動的興奮 (non-passive activation)が観察された(図1, 右上パネル)。

この ExTRa Mapping によって映像化された non-passive activation の領域は、AFの慢性化や持続性にかかるdriverを含蓄していると考えられるが、そうした領域の分布は患者毎に大きく異なっていた。

4. 考察

4.1 ExTRa Mapping の意義

我々の開発した ExTRa Mapping は、世界初のオンライン・リアルタイム不整脈映像化システムであり、心臓内に挿入され

た 20 極カテーテルによる心内心電図の取得から映像化までが約1秒という超高速演算を実現している。

本システムの有用性は、今後、臨床研究を重ねていくなかで徐々に証明されることが期待されるが、本システムの意義は、これまで難治性とされた慢性 AF に対するカテーテルアブレーションの限界を、AF の直接的な映像化によって克服できる道を切り開いたことにある。

実際、ExTRa Mapping で映像化された慢性 AF における興奮伝播様式は非常に複雑なものであり、過去の動物実験¹⁴⁾で示唆された定在 rotor のような単純なものではなかった。また、治療標的と考えられる non-passive activation 領域の分布が患者ごとに大きく異なっていたことは、慢性 AF アブレーションには、いわゆるオーダーメイド医療が必要であることを示唆するものと考えられた。

4.2 過去の不整脈映像化装置との比較

このような AF の映像化にかかる研究は、近年、国内外で盛んになりつつあるが、実は世界初の試みは 2000 年の難波・芦原ら^{15,16)}による Time shading 法にまで遡る。64 極のバスケットカテーテルで記録した心内心電図のシグナルを、時間的に拡げて空間的に補間するややシンプルなアルゴリズムではあったが、当院でアブレーション予定の発作性 AF 患者の右房内において meandering rotor が観察された。ただ、当時はオフライン解析で、ハードウェアの性能にも限界があったことから、アブレーション戦略を見極めることはできなかった。

それから 12 年の時を経て、今度は海外で開発競争が始まった。Narayan ら¹⁷⁾は AF 中に 64 極のバスケットカテーテルで記録した単極シグナルに基づき、心房内における興奮波の伝わり方を位相変化として描く装置 (Topera® Solution, Abbott Lab.) を開発し、巣状興奮と定在 rotor の中心 (FIRM) を標的とするアブレーションの有用性を報告した。ただし、彼らのシステムもオフライン解析で処理に時間がかかる上に、半分ほどの電極は心房壁への接触不良で、FIRM と同定された部位に rotor が存在しない等の矛盾も指摘されている¹⁸⁾。

Haissaguerre ら¹⁹⁾は、252 極の体表面心電図から逆問題を解くことで、AF における興奮波の伝わり方を位相変化として描く装置 (CardioInsight™, Medtronic Inc.) を開発した。非侵襲的という利点がある一方で、やはりオフライン解析に時間がかかること、心房中隔のような死角があること、逆問題そのものが含蓄する信憑性の問題などの限界も指摘されている。

また、残念なことに、これら海外で開発された装置については、わが国では未承認のため、臨床で使うことができない。

我々の開発した ExTRa Mapping は、世界初のオンライン・リアルタイム不整脈映像化システムであり、心臓内に挿入された 20 極カテーテルによる心内心電図の取得から映像化までが約1秒という超高速演算を実現しており、わが国の薬機法 (旧薬事法) でも承認されている。

5. 結語

ExTRa Mapping は、不整脈に対するカテーテルアブレーションの従来術式におけるカテーテル操作に変更を加えることなく、複雑な興奮伝播様式を瞬時に映像化できる新しいタイプの心電情報処理システムであり、医療情報学と臨床不整脈学の融合によって生まれた。患者負担を増やさずに、難治性不整脈のオーダーメイド医療を実現する上で、このような不整脈映像化装置は有用となることが示唆される。

6. 謝辞

本研究の一部は、文部科学省の科学研究費補助金の基盤(C)(15K09077,16K09431,25461106)、基盤(A)(15H01801)等の助成を得て行われた。

参考文献

- 1) Inoue H, et al. Prevalence of atrial fibrillation in the general population of Japan: an analysis based on periodic health examination. *Int J Cardiol* 2009 ; 137 : 102-7.
- 2) Haissaguerre M, et al. Electrophysiological breakthroughs from the left atrium to the pulmonary veins. *Circulation* 2000 ; 102 : 2463-5.
- 3) Oral H, et al. Pulmonary vein isolation for paroxysmal and persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002 ; 105 : 1077-81.
- 4) Cox JL, et al. Five-year experience with the maze procedure for atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 1993 ; 56 : 814-24.
- 5) Kottkamp H, et al. Time courses and quantitative analysis of atrial fibrillation episode number and duration after circular plus linear left atrial lesions: trigger elimination or substrate modification: early or delayed cure? *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 44 : 869-77.
- 6) Jaïs P, et al. A deductive mapping strategy for atrial tachycardia following atrial fibrillation ablation: importance of localized reentry. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009 ; 20 : 480-91.
- 7) Nademanee K, et al. A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol* 2004 ; 43 : 2044-53.
- 8) Sanders P, et al. Spectral analysis identifies sites of high-frequency activity maintaining atrial fibrillation in humans. *Circulation* 2005 ; 112 : 789-97.
- 9) Ganesan AN, et al. Bipolar electrogram shannon entropy at sites of rotational activation: implications for ablation of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013 ; 6 : 48-57.
- 10) Verma A, et al. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 1812-22.
- 11) Vogler J, et al. Pulmonary vein isolation versus defragmentation: The CHASE-AF clinical trial. *J Am Coll Cardiol* 2015 ; 66 : 2743-52.
- 12) <http://square.umin.ac.jp/ash/extramap.html>
- 13) Ashihara T, et al. The role of fibroblasts in complex fractionated electrograms during persistent/permanent atrial fibrillation: Implications for electrogram-based catheter ablation. *Circ Res* 2012 ; 110 : 275-84.
- 14) Mandapati R, et al. Stable microreentrant sources as a mechanism of atrial fibrillation in the isolated sheep heart. *Circulation* 2000 ; 101 : 194-9.
- 15) Namba T, Ashihara T, et al. New procedure for analysis of activation sequences from basket catheter mapping: Development of time shading method. *PACE* 2000 ; 23 : 713.
- 16) 難波経豊, 芦原貴司ほか: バスケットカテーテルを用いた心房細動における生体心内膜の興奮伝播解析法: Time shading 法の開発と適用. *心電図* 2001 ; 21 : 196-205.
- 17) Narayan SM, et al. Treatment of atrial fibrillation by the ablation of localized sources: CONFIRM trial. *J Am Coll Cardiol* 2012 ; 60 : 628-36.
- 18) Benharash P, et al. Quantitative analysis of localized sources identified by focal impulse and rotor modulation mapping in atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015 ; 8 : 554-61.
- 19) Haissaguerre M, et al. Noninvasive panoramic mapping of human atrial fibrillation mechanisms: a feasibility report. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013 ; 24 : 711-7.