

一般口演11

画像情報・生体信号処理

2019年11月23日(土) 09:00 ～ 11:00 E会場 (国際会議場 3階中会議室301)

[3-E-1-07] コンピュータシミュレーションを用いた右室流出路を起源とする不整脈発生機序の検討

○稲田 慎¹、相庭 武司²、柴田 仁太郎³、原口 亮⁴、芦原 貴司⁵、草野 研吾²、清水 渉⁶、池田 隆徳⁷、中沢 一雄¹（1. 森ノ宮医療大学, 2. 国立循環器病研究センター, 3. 新宿三井ビルクリニック, 4. 兵庫県立大学, 5. 滋賀医科大学, 6. 日本医科大学, 7. 東邦大学）

キーワード：Computer simulation, Ventricular fibrillation, Arrhythmia, Right ventricular outflow tract

【背景・目的】心臓突然死の引き金となる不整脈の発生機序の一つとして、心筋内における電氣的興奮の伝播の異常が考えられている。しかしながら、その詳細は不明である。本研究では、コンピュータシミュレーションによる致死性不整脈の発生機序を検討することを目的とした。

【方法】約2000万の心筋細胞の集合に対応したユニットで構成された両心室形状モデルを構築した。各ユニットに対して、心筋細胞の電氣的興奮に伴う活動電位を再現することが可能なモデルを組み込んだ。電氣的興奮伝播の異常を再現するために、心筋組織の一部に対してユニット間の電氣的結合を弱くし、この領域における興奮伝播を遅くした。興奮伝播を遅くする領域、大きさ、ユニット間の電氣的結合の程度、不整脈を誘発する電気刺激の条件を変えながらシミュレーションを実行し、不整脈が誘発される条件について検討した。

【結果・考察】正常な心臓を想定した興奮伝播の異常がない心臓モデルでは不整脈を誘発することができなかった。これに対して、興奮伝播の異常がある心臓モデルでは不整脈が誘発された。不整脈の誘発性は、興奮伝播の異常な領域の大きさが大きいほど、また、その領域におけるユニット間の電氣的結合が弱いほど高かった。さらに、興奮伝播の異常領域が臨床で見られるような右室流出路の心外膜面にある場合、その他の領域にある場合と比較して不整脈の誘発性は高かった。これは、電氣的興奮の伝播の異常領域の面積や体積のみならず、心臓の複雑な解剖学的構造も不整脈の誘発性に影響を与えていることを示唆していると考えられた。

【まとめ】本研究では、構築した心臓モデルを用い、様々な条件下における心室内の電氣的興奮伝播を再現した。また、電氣的興奮伝播の遅い領域が心筋内にあることで、不整脈が誘発されることが明らかとなった。不整脈の誘発性は様々な要因が複雑に影響していることが考えられた。

コンピュータシミュレーションを用いた 右室流出路を起源とする不整脈発生機序の検討

稲田慎^{*1}、相庭武司^{*2}、柴田仁太郎^{*3}、原口亮^{*4}、芦原貴司^{*5}、草野研吾^{*2}、清水渉^{*6}、池田隆徳^{*7}、中沢一雄^{*1}

*1 森ノ宮医療大学、*2 国立循環器病研究センター、*3 新宿三井ビルクリニック、
*4 兵庫県立大学、*5 滋賀医科大学、*6 日本医科大学、*7 東邦大学

Mechanisms of induction of ventricular arrhythmia generated from right ventricular outflow tract using computer simulation

Shin Inada ^{*1}, Takeshi Aiba ^{*2}, Nitaro Shibata ^{*3}, Ryo Haraguchi ^{*4}, Takashi Ashihara ^{*5}, Kengo Kusano ^{*2},
Wataru Shimizu ^{*6}, Takanori Ikeda ^{*7}, Kazuo Nakazawa ^{*1}

*1 Morinomiya University of Medical Sciences, *2 National Cerebral and Cardiovascular Center,
*3 Shinjuku Mitsui Building Clinic, *4 University of Hyogo, *5 Shiga University of Medical Science,
*6 Nippon Medical School, *7 Toho University Faculty of Medicine

Electrical excitation propagation abnormalities at the right ventricular outflow tract (RVOT) are one of the arrhythmogenic substrates in the structural and non-structural heart diseases. However, how much delay at RVOT develops ventricular arrhythmias is not quantitatively investigated. In this study, we constructed a three-dimensional human ventricular model (approximately 20 million myocardial units) to investigate the role of propagation delay in the RVOT on initiation and maintenance of the ventricular arrhythmias. Degree of propagation delay and its size in the RVOT could freely be changed by alteration of the conductance between two units. No spontaneous arrhythmias occurred in the mild to moderate propagation delay of 2.3 cm diameter in the RVOT, but in the severe delay, propagation of the wave front was broken up into the multiple wavelets in the RVOT, thus, maintained the ventricular arrhythmias. The ventricular arrhythmias inducibility is larger in the larger abnormal region size (3.0 cm diameter). In contrast, these findings could not be reproduced in the delayed propagation set at the right ventricular free wall. Arrhythmic substrate of RVOT depends on the size and degree of propagation delay, furthermore, these findings are only observed at the RVOT but not right ventricular free wall, suggesting that the structural vulnerability for ventricular arrhythmias in RVOT.

Keywords: Computer simulation, Ventricular fibrillation, Arrhythmia, Right ventricular outflow tract

1. 緒論

心臓突然死の引き金となる心室性不整脈の発生機序の一つとして、心筋内における電気的興奮の伝播の異常が考えられている。しかしながら、その詳細は不明である。これまで我々は、大規模心室モデルの構築および構築した心室モデルを用いた電気的興奮伝播のコンピュータシミュレーションによる再現から、不整脈の機序を検討する研究を行ってきた¹⁾。本研究の対象であるブルガダ症候群は遺伝性不整脈の一つであり、右室流出路における電気的興奮伝播の異常との関連があると考えられている²⁾。

2. 目的

本研究では、コンピュータシミュレーションを用いて致死性不整脈の発生機序を検討することを目的とした。本研究では特に、右室流出路およびその周辺における興奮伝播の異常と不整脈の誘発性および持続性との関係について検討した。

3. 方法

約 2000 万の心筋細胞の集合に対応したユニットで構成された両心室形状モデルを構築した¹⁾。各ユニットには、心筋細胞の電気的興奮に伴う活動電位を再現することが可能なモデルを組み込んだ³⁾。このモデルは、心室壁の心内膜側、心外膜側および中間層における電気生理学的特性の差、すなわち、活動電位の特徴の違いを再現することが可能なモデルである⁴⁾。電気的興奮伝播の異常を再現するために、心筋組織の一部に対してユニット間の電気的結合を弱くし、この領域における興奮伝播を遅くした。興奮伝播を遅くする領域の解剖学的部位、領域の大きさ、領域におけるユニット間の

電気的結合低下の程度、不整脈を誘発させるための電気刺激の条件を変えながらシミュレーションを実行し、不整脈が誘発される条件について検討することとした。興奮伝播を遅くする領域には右室流出路に加え、右室自由壁、それらの領域の間の2つの領域を設定した。興奮伝播を遅くする領域は、形状を円形とし、その直径を小(2.3 cm)および大(3.0 cm)の2種類とした。さらに、興奮伝播を遅くする領域におけるユニット間の電気的結合(コンダクタンス)については、正常の15%、10%および5%とした。不整脈を誘発させるために、まず正常心拍を想定した1000 ms間隔の電気刺激を5回、心臓刺激伝導系に相当する心内膜面に与え、正常な電気的興奮伝播を再現した。次に、不整脈を誘発させるために、短い間隔で電気刺激を与えた。正常な電気的興奮に相当する電気刺激と不整脈を誘発させる電気刺激との間隔を変え、不整脈が誘発される条件について検討した。シミュレーションの実行には、ベクトル型のスーパーコンピュータであるSX-ACE(NEC)を用いた。一心拍分(1000 ms)の計算に要する時間は約16時間である。

4. 結果

正常な心臓を想定した興奮伝播の異常がない心臓モデルでは、不整脈を誘発させるための様々な条件の電気刺激に対して不整脈を誘発することができなかった。これに対して、興奮伝播の異常がある心臓モデルでは不整脈が誘発される場合があった。図1は2つの条件におけるシミュレーション結果の一例である。心臓モデルを構成する各ユニットの活動電位の大きさを色で表しており、静止状態が青、興奮状態が赤を示す。表示した数値は、計算開始時を0としたときの時刻(単位 ms)である。いずれのシミュレーションについても、右室

流出路の電氣的興奮伝播を遅くしており、この領域内におけるユニット間の電氣的結合は正常の5%、領域の直径はAが2.3 cm、Bが3.0 cmである。いずれの結果も、右室流出路付近の電氣的興奮伝播が遅い領域を除いた心臓全体に電氣的興奮が伝播した後、遅い領域に伝播していることがわかる。Aではその領域内に電氣的興奮が広がり、その後興奮が消失した。これに対して、興奮伝播の遅い領域がAよりも大きいBでは、興奮伝播の遅い領域内に残った電氣的興奮から新たな電氣的興奮の広がりが発生し、周囲の心筋組織へ伝播していることがわかる。これが引き金となって心室性の不整脈へ移行した。

不整脈の誘発性は、興奮伝播の遅い領域の直径が大きいほど、また、その領域におけるユニット間の電氣的結合が弱いほど高かった。さらに、興奮伝播の異常領域が臨床で見られるような右室流出路にある場合、右室自由壁や右室自由壁と右室流出路の間の領域にある場合と比較して不整脈の誘発性は高かった。

5. 考察

本研究で行ったシミュレーションの結果より、心臓における電氣的興奮の伝播の異常領域が存在することにより引き起こされる心室性不整脈の誘発性および持続性は、興奮伝播の異常領域の面積に関連していると考えられた。図2には、図1に示したシミュレーション結果について、興奮伝播の異常領域を含む心臓断面における興奮伝播と、黒色で示す巡回する興奮の巡回中心(フィラメント)⁵⁾の時間経過をそれぞれ示した。Aに示すように、興奮伝播の異常領域を有するにも関わらず、心室性不整脈へ移行しない例では、フィラメントは生成されるものの、興奮伝播の異常領域内にのみ存在し、また、その大きさは徐々に小さくなり、最終的には消失した。これに対して、Bに示した心室性不整脈に移行した例では、Aと同様に縮小するフィラメントは存在するものの、それとは別の新たなフィラメントが周囲に生成された。さらにこのフィラメントは、興奮伝播の異常領域外へ移動し、その長さは延長した。このフィラメントが心室性不整脈の発生および持続に関与していると考えられる。Bに示した例のように、興奮伝播の異常領域が大きい場合、この領域は右室壁と左室壁との境界付近まで存在することになる。右室壁と左室壁では、組織を構成する心筋組織の量が異なり、組織の量が小さな右室壁から大きな左室壁への電氣的興奮の伝導性が低下していると考えられる⁶⁾。これに電氣的興奮伝播の異常が加わることで、さらに伝導性が低下し、不整脈の誘発性が高くなっている可能性が考えられた。本研究で行ったシミュレーション結果として、電氣的興奮伝播の異常が右室流出路以外にある場合についても

検討したが、不整脈の誘発性は低かった。このことは上記の仮説を裏付けるものと考ええる。

本研究で構築した心臓モデルには、実際の心臓で見られるような心基部と心尖部との間の電気生理学的較差や心筋線維走向が組み込まれていない。これらの要素は、心電図の理論的算出における精度に影響を与えると考えられる。今後はこれらの要素をモデルに組み込み、実計測された心電図との比較検討が可能なモデルへ発展させることも、将来の臨床応用を視野に入れた場合、重要になると考えられる。

6. 結論

本研究では、大規模心室モデルを構築し、シミュレーションにより様々な条件下における心室内の電氣的興奮伝播を再現した。また、心筋組織内の電氣的興奮伝播の異常領域があるときの、心臓全体における電氣的興奮伝播を再現し、この領域が引き起こす不整脈の誘発性および持続性を検討した。その結果、不整脈の誘発性や持続性には、興奮伝播の異常領域の電気生理学特性のみならず、心臓の解剖学的構造も不整脈の誘発性に影響を与えていることが明らかとなった。

参考文献

- 1) Noda T, Shimizu W, Taguchi A, et al. Malignant entity of idiopathic ventricular fibrillation and polymorphic ventricular tachycardia initiated by premature extrasystoles originating from the right ventricular outflow tract. J Am Coll Cardiol. 2005; 46: 1288-94.
- 2) 中沢一雄, 稲田慎, 原口亮, 相庭武司, 池田隆徳, 芦原貴司. FSK イオンチャネルモデルを用いた心臓興奮伝播の機能的シミュレーション. 生体医工学, 2015;53:151-9.
- 3) Findlay I, Suzuki S, Murakami S, Kurachi Y. Physiological modulation of voltage-dependent inactivation in the cardiac muscle L-type calcium channel: a modelling study. Prog Biophys Mol Biol. 2008; 96: 428-98.
- 4) Haraguchi R, Ashihara T, Namba T, et al. Transmural dispersion of repolarization determines scroll wave behavior during ventricular tachyarrhythmias. Circ J. 2011; 75: 80-8.
- 5) Iyer AN, Gray RA. An experimentalist's approach to accurate localization of phase singularities during reentry. Ann Biomed Eng. 2001; 29: 47-59.
- 6) Wang Y, Rudy Y. Action potential propagation in inhomogeneous cardiac tissue: safety factor considerations and ionic mechanism. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2000; 278: H1019-H1029.

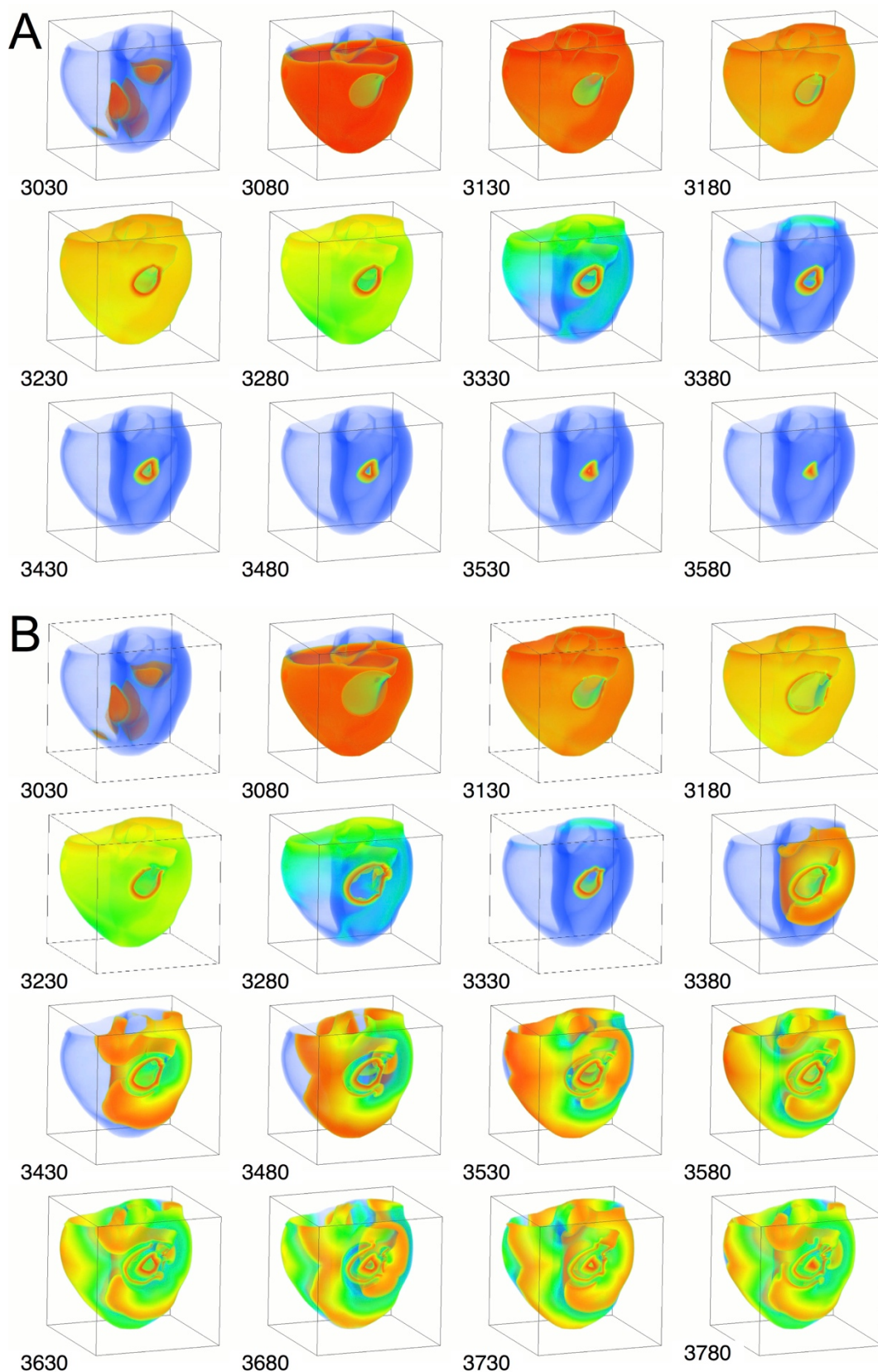


図1 電氣的興奮伝播の異常を有する心臓モデルを用いた興奮伝播過程のシミュレーション結果.
A: 不整脈が誘発されない場合, B: 不整脈が誘発される場合.

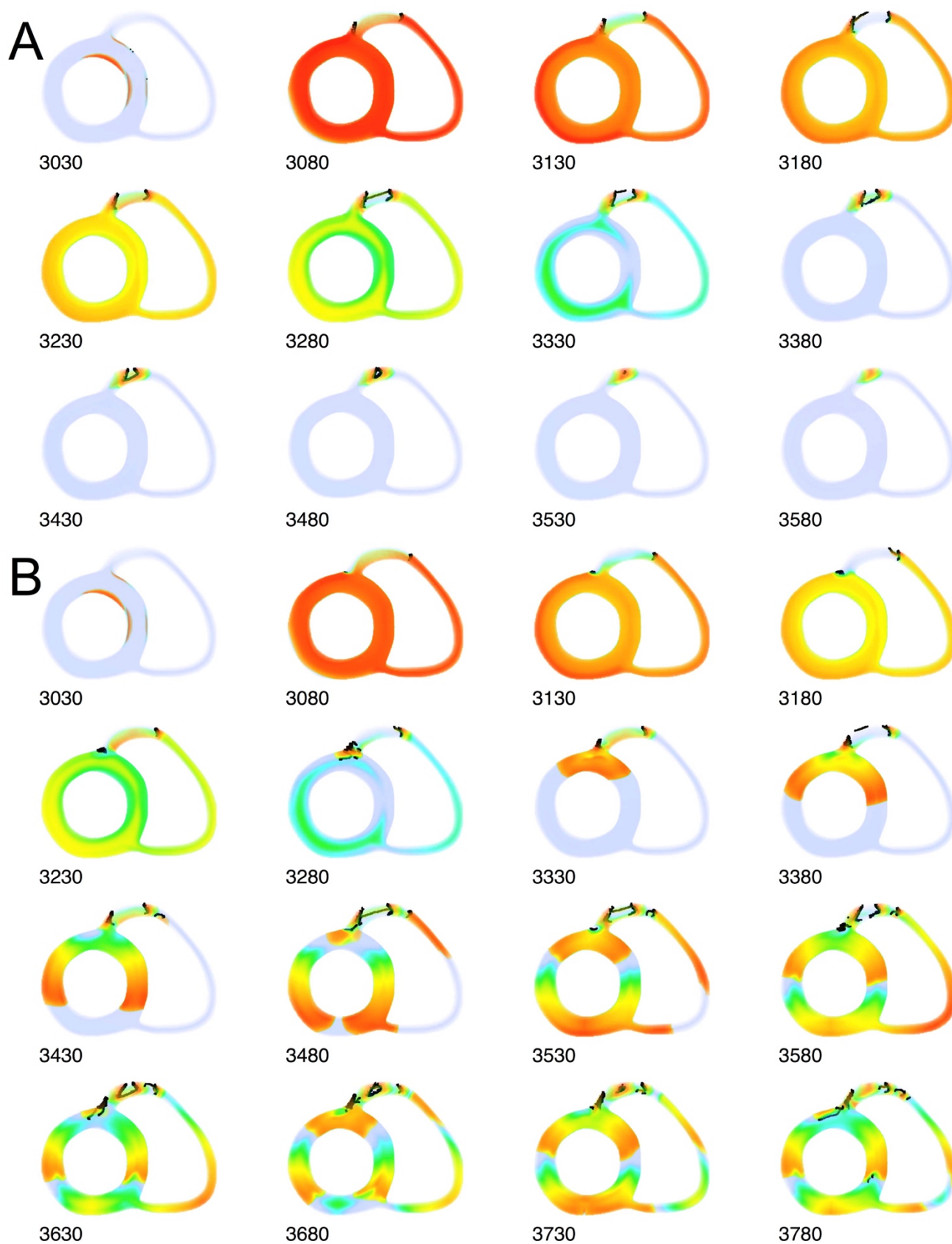


図2 電氣的興奮伝播の異常を有する心臓モデルを用いた興奮伝播過程のシミュレーション結果. 異常領域を含む心臓断面における興奮伝播過程とフィラメント(黒)を示した. A: 不整脈が誘発されない場合, B: 不整脈が誘発される場合.