

令和 2 年 6 月 11 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K09484

研究課題名(和文) RENSフィルタを用いた非侵襲的不整脈起源同定のための心磁図 CTマージ法の開発

研究課題名(英文) Noninvasive Mapping of Premature Ventricular Contractions by Merging Magnetocardiography and Computed Tomography.

研究代表者

吉田 健太郎 (Yoshida, Kentaro)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：30582861

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：心室期外収縮に対するカテーテルアブレーション治療を行う際に、術前に不整脈の発生源を予測することは治療の効果、効率、そして安全性を向上させるために非常に重要である。一般に広く実施される心電図検査により、ある程度の起源推定は可能であるが、その精度には限界がある。身体的負担の少ない新たな非侵襲的不整脈マッピング法の開発が望まれてきた。今回我々は心磁図画像とCT画像を合成する技術を考案し、高精度な3次元不整脈マッピング法を開発した。18例の患者に適用され、90%を超える高い精度を得ることができた。今後の臨床応用が期待される結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一部の心室期外収縮においてはカテーテルアブレーション治療による根治率が低いことが知られている。不整脈発生源が心臓の外側にあったり、心室壁の深層に存在していると、通電エネルギーが不整脈源に届かず、通電効果が及ばないためである。我々が開発した3次元マッピングを用いることで、これら難治性不整脈を術前に診断することが可能となる。患者に予測される成功率、危険性を術前に詳しく情報提供することが可能となり、さらに治療の方法を前もって策定することで、治療の効果、効率、安全性を向上させることができると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Electrocardiography can noninvasively identify the origins of premature ventricular contractions (PVCs). However, its accuracy is limited due to its low spatial resolution. This study aimed to develop a novel PVC mapping method to predict PVC origins in whole ventricles by merging a magnetocardiography (MCG) image with a cardiac computed tomography (CT) image. Estimated origins by MCG-CT imaging matched the origins determined during the procedure in 94% (17 of 18) of patients. The diagnostic accuracy of noninvasive MCG-CT mapping was high enough to allow clinical use to predict the site of PVC origins in the whole ventricles.

研究分野：不整脈

キーワード：心室期外収縮 カテーテルアブレーション 心磁図

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

実臨床における不整脈治療は、大きく薬物治療と非薬物治療に分けることができる。この20年、非薬物治療としては主にカテーテルアブレーション治療が発展し、多くの頻脈性不整脈が根治可能となった。しかし、心電図を使用した不整脈起源の同定は極めて簡便であるが、患者の体格、心臓の偏位、電極パッチの微小な位置ずれによって、その精度には限界があることが知られている。一部の不整脈、特に流出路起源の心室期外収縮/心室頻拍においては、通常的心電図検査では、その起源(右室流出路 vs 左室流出路)を推定することは困難である。多極体表マッピングによる不整脈源の同定法に関しては、古くから数学者によって基礎的研究の報告が散見されるが(Cuculich et al. J Am Coll Cardiol. Vol.58, 1893-902, 2011)、心臓の外側の電気現象の記録に留まるため、実臨床への応用は全く実現していない。

我々は心磁図による非侵襲的な不整脈発生源の三次元的同定法を2014年に開発し、心室期外収縮の右室流出路 vs 左室流出路の識別に関しては心電図検査を上回る識別精度を証明した(Ito and Yoshida et al. Heart Rhythm. Vol.11, 1605-12, 2014)。しかしながら、先行研究は不整脈起源の左右識別を流出路においてのみ可能としたものであって、流出路内の細分化された位置決定や、流出路外の領域における不整脈源の推定は不可能であった。不整脈起源をpin pointで予測するためには、3次元解剖学的構造を何らかの方法で取得して、心磁図情報に張り付ける、いわゆるマージの技術が不可欠であると考えられた。

### 2. 研究の目的

不整脈を有する患者においては、基礎心疾患の有無は生命予後と関連する重要事項である。特に虚血性心疾患(狭心症や心筋梗塞)を除外することは必須であり、その一貫としてアブレーション術前にCoronary Computed Tomography(冠動脈造影CT)が実施されることが多い。このCT情報を流用して心磁図により得られた不整脈座標の情報を正確にマージすることができれば、不整脈発生源をpin pointで推定できる可能性が高いと考えた。

心磁図による不整脈発生源を算出するプログラムは前述のように先行論文でその精度が確認されている。心室期外収縮に対するアブレーション治療を予定している患者において、後述の方法によってマッピングデータを取得し、アブレーションの結果と後ろ向きに照らし合わせることにより、その精度を検証する。さらに、心磁図CTから推定された起源情報を得た上でアブレーション治療に臨み、その手技時間、透視線量、治療成功率、合併症出現率に関して前向きの評価を行って、臨床への実際の貢献度を評価する。術前から不整脈起源を想定することができれば、術者は術前に治療をシミュレーションすることが可能となり、注意を向けるマッピング領域を限定することで、治療時間の短縮、合併症の低減、そして根治率の向上が強く期待される。我々の心磁図CTマージ法においては、心室筋の壁厚までも含めた三次元的な起源推定が可能である。理論的には空間分解能3mmの基礎データを得ている。脳磁図とは異なり、心拍動・呼吸の影響、循環血漿量の経時的差異など、誤差を来たす因子を解析・精査する必要はあるが、現在考えうる最大の精度をもって非襲的に起源を同定できるシステムを構築することが目的である。

今回の研究期間においては、心室期外収縮の起源同定における臨床応用、実用化を目指す。この理論、装置は他の不整脈へ応用可能である。すでに我々は心磁図を用いた心房細動研究を報告している(Sato and Yoshida et al. Circ J. Vol.76, 1601-8, 2012)。心房細動は最も患者数の多い不整脈であるため(65歳以上の5%)心磁図を応用することの意義は大きい。心房細動の9割は肺静脈起源の異常興奮から発生することが知られているが、右心房から発生する異常興奮が心房細動を引き起こし、且つ、右心房に存在するdriverによって心房細動が持続している例をYoshidaらは報告した(右心房細動)(Hasebe and Yoshida et al. Heart Rhythm. Vol.13, 354-63, 2016)。こうした特殊なメカニズムをもつアブレーション治療抵抗性の心房細動を心磁図CTマージ法によって診断して、アブレーション治療の工夫に役立てることができれば臨床における有益性は計り知れない。さらに、心房細動の持続メカニズム、つまりrotorやmultiple reentryなどの機序解明にも応用できるシステムへ発展させることも見据えて長期的に開発を進めていく。

### 3. 研究の方法

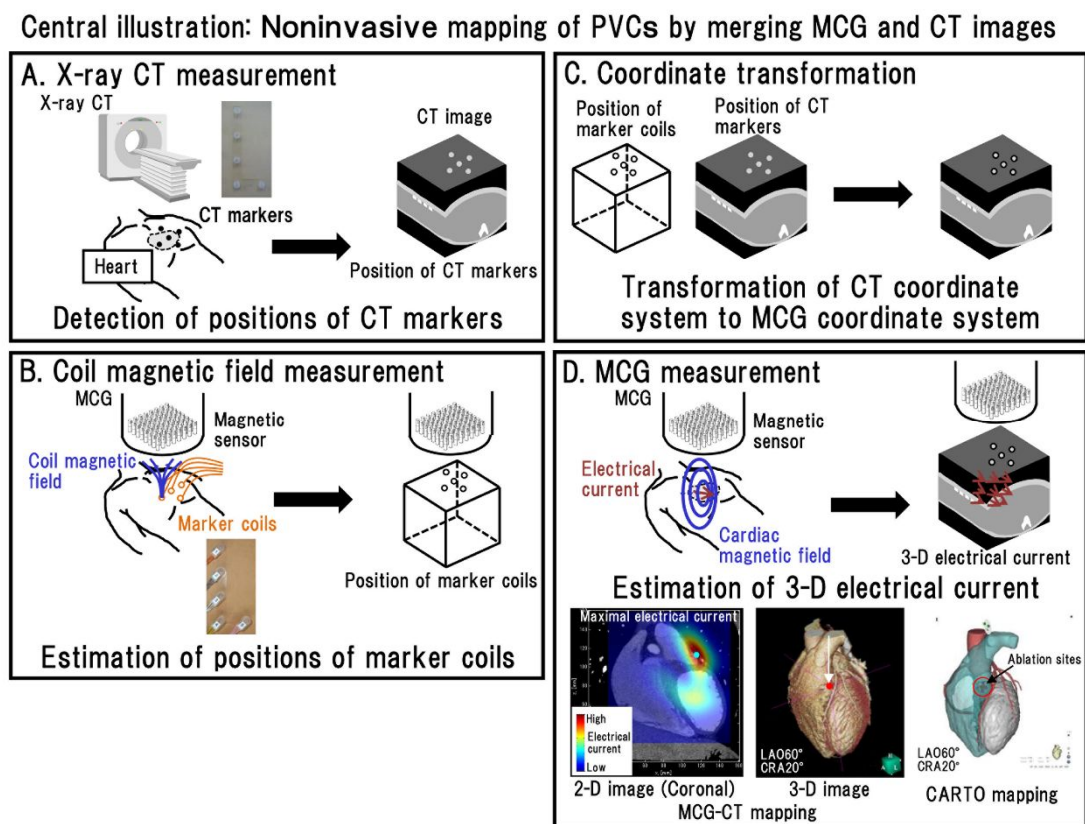
CT撮像時に前胸部にX線不透過アクリルマーカを置き、心磁図検査時に同部位に磁場発生コイルを置いてコイル位置の座標を磁場情報の上で同定した。それらのデータを重ね合わせることでCTと心磁図情報をマージして、CT画像に不整脈起源をpin pointに表示することが可能となった。不整脈起源は3次元マッピング装置ガイドのアブレーション成功部位と定義した。心磁図画像のCT合成の概略を下図に示す。心室期外収縮の三次元電流分布を推定して、不整脈起源の座標を算出した。つづいて磁場発生コイルから発生する微弱な磁場発生源の位置を推定して、コイル座標を算出した。冠動脈CT

を撮像する際に、コイル位置と同じ部位に X 線不透過アクリル製マーカーを置き、CT 画像上でアクリル製マーカーの位置、座標を知ることができるようにした。これら3つの情報を重ね合わせることで、CT 情報と心磁図情報のマージ精度が高まり、不整脈発生源が心室のどの部位であるかを CT 画像上に pin point に推定することが可能となった。アブレーション治療における不整脈根治部位と比較することで本手法の精度を評価した(図参照)。

#### 4. 研究成果

18 例の患者に適用され、90%を超える高い精度を得ることができた。成果は不整脈分野の国際誌、JACC Clinical Electrophysiology 2019;5:1144-1157. doi: 10.1016/j.jacep.2019.06.010. に掲載された。一部の心室期外収縮においてはカテーテルアブレーション治療による根治率が低いことが知られている。不整脈発生源が心臓の外側に位置する、あるいは心室壁の深層に存在しているために通電エネルギーが不整脈源に届かずに通電効果が及ばないためと考えられる。我々が開発した 3 次元マッピングを用いることで、これら難治性不整脈を術前に診断することが可能となる。患者に、予測される成功率、危険性を術前に詳しく情報提供することが可能となり、さらに治療の方法を術前に策定することで、治療の効果、効率、安全性を向上させることができると考えられた。なお、本成果は2019年8月25日付、日本経済新聞全国版に掲載され、広く社会に公開された。

心房細動患者における心磁図解析に関しても研究デザインが定まった。今後は、対象患者を選定し、解析手法を改良して、心房細動の再発メカニズムを非侵襲的に評価できるシステム作りを目指して研究を継続する。



図：心磁図画像と CT 画像の合成法

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Aita Satoshi, Ogata Kuniomi, Yoshida Kentaro, Inaba Takeshi, Kosuge Hisanori, Machino Takeshi, Tsumagari Yasuaki, Hattori Ai, Ito Yoko, Komatsu Yuki, Sekihara Kensuke, Horigome Hitoshi, Aonuma Kazutaka, Nogami Akihiko, Kandori Akihiko, Ieda Masaki	4. 巻 5
2. 論文標題 Noninvasive Mapping of Premature Ventricular Contractions by Merging Magnetocardiography and Computed Tomography	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 JACC: Clinical Electrophysiology	6. 最初と最後の頁 1144 ~ 1157
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1016/j.jacep.2019.06.010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 吉田健太郎
2. 発表標題 心磁図 CT合成画像を用いた非侵襲的心室不整脈起源同定法の評価
3. 学会等名 第39回日本ホルター・ノンインバイシブ心電学研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Satoshi Aita
2. 発表標題 Non-invasive mapping for premature ventricular contractions by means of merging a magnetocardiographic image with a three-dimensional computed tomography image
3. 学会等名 American Heart Association, Scientific Session 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 會田敏
2. 発表標題 心室性期外収縮に対する心磁図と3次元CT画像の合成による非侵襲的マッピング法
3. 学会等名 日本生体磁気学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Aita Satoshi
2. 発表標題 Non-invasive magnetocardiographic mapping merged with 3-dimensional computed tomography in patients with ventricular arrhythmias
3. 学会等名 Biomagnetic Sendai 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	野上 昭彦 (Nogami Akihiko)  (80708602)	筑波大学・医学医療系・教授  (12102)	
研究協力者	會田 敏 (Aita Satoshi)		