

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月18日現在

機関番号：34448

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01433

研究課題名(和文) パーチャル心臓とベクトル心電図の4次元構成的手法による不整脈の発生部位同定

研究課題名(英文) Arrhythmic origin identification by a four-dimensional constructive method using virtual heart simulation and vector electrocardiogram

研究代表者

中沢 一雄 (NAKAZAWA, kazuo)

森ノ宮医療大学・保健医療学部・教授

研究者番号：50198058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：心臓電気現象の3次元コンピュータシミュレーション技術と、心臓内の電氣的興奮の広がりを3次元的に捉えることに有利なベクトル心電図の特徴量から、特発性不整脈の発生部位に関する研究成果を得た。実際、不整脈患者において、ベクトル心電図の特徴量からの期外収縮の発生部位同定の可能性について検討した結果を国際学会などで発表した。また関連研究として、コンピュータシミュレーションの手法を用いて心房細動時の房室伝導特性をまとめた論文や慢性心房細動のカテーテル焼灼術に関する論文を発表した。その他、不整脈のリスク予測などに関して国際学会で発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

12誘導心電図は簡便で非侵襲的な計測法であり、広く不整脈の診断に用いられている。12誘導心電図から特発性の不整脈の起源となる期外収縮の発生領域を推測する手法を開発することが出来れば、根治療法としてのカテーテル焼灼術における術時間の短縮や焼灼成功率の向上が期待される。コンピュータシミュレーションの技術と心臓電気現象の空間的特徴の表現に有効なベクトル心電図の手法を融合することで、期外収縮の発生領域を推測するシステム開発および関連研究を進展させた。

研究成果の概要(英文)：In this research we obtained the results on the identification of the origin of idiopathic arrhythmia using the three-dimensional computer simulation technology of cardiac electrophysiological phenomena and the feature values of vector electrocardiogram which is advantageous to three-dimensionally grasp the spread of excitation in the heart. In fact, we presented the results of examining the possibility of identifying the origin of arrhythmia from the feature values of vector electrocardiogram in arrhythmia patients at international conferences and so on. As related research, we published a paper about the atrioventricular conduction characteristics during atrial fibrillation using computer simulation, and a paper on catheter ablation of chronic atrial fibrillation. In addition, we presented on the risk prediction of arrhythmia at international conferences.

研究分野：生体医工学、特にコンピュータシミュレーションの技術を基盤とした不整脈など心臓電気現象の解明

キーワード：不整脈 期外収縮 パーチャル心臓 コンピュータシミュレーション ベクトル心電図

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

特発性の不整脈は心筋梗塞や心筋症など器質的心疾患のない症例においても認められ、心臓突然死につながる可能性もある。洞調律時の12誘導心電図(以下、ECG)は明らかな異常を認めないことが多い。しかし、不整脈時のECG波形の詳細な検討により、その発生部位(期外収縮)の領域をある程度推測することが可能である。根治療法としてカテーテル焼灼術が有効であり、術前に不整脈の起源が推測できることは、術時間の短縮と焼灼成功率の向上の点で重要である。

我々の研究グループでは、生体をシステムと見なし、細胞や組織・臓器といったように機能単位を構成的にモデル化する“フィジーム”の考えに基づいて研究を進めてきた。特に、致死性不整脈の研究において、スーパーコンピュータ上に仮想の心臓モデル(バーチャル心臓)を構成し、電気生理学的シミュレーションを行うことで、メカニズムの解明や予防・診断・治療に役立てるための一連の研究を行ってきた。結果として、バーチャル心臓の任意の部位に起こった期外収縮に対し仮想的な心電現象が再現可能であり、期外収縮の発生部位とECGの関連をかなり明確にできることが分かった。

ECGは簡便で非侵襲的な計測法であり、広く不整脈の診断に用いられている。胸部誘導では、心臓病で発生することの多い前胸部の心電情報が6ヶ所記録され、局所の病態が把握できる。しかし、物理的に小さな左右心房や電極配置の問題から、右心室や心臓後壁の心電情報が乏しく、また空間的把握が難しい。そのため、心臓全体を解釈するにはベクトル心電図(以下、VCG)が有利である。我々は、ECGで不整脈の起源を推定するのが困難な場合でも、VCGの考えに基づく空間・時間の4次元変換を行うことで、起源を同定するための特徴が明確になる基礎データを得た。さらに、元データがECGであるため、弱点となる心房や右心室、心臓後壁についてもバーチャル心臓によって補正できる可能性についての示唆を得た。

2. 研究の目的

臨床で広く不整脈の診断に用いられているECGから、特発性の不整脈の起源となる期外収縮の発生領域(部位)の同定を行う手法の開発を目指す。不整脈の起源についての有効な推測を図り、ひいては根治療法としてのカテーテル焼灼術における術時間の短縮や焼灼成功率の向上に貢献する。

3. 研究の方法

本研究では、健常者および不整脈患者データからECGからVCGへの変換を行い、期外収縮の起源同定に有効なVCGの特徴量を導出する。他方、我々の研究グループの成果であるバーチャル心臓において、大規模な電気生理学的コンピュータシミュレーションを実施し、ECGおよびVCGを導出する。さらに、ECGからVCGへの変換を行った健常者および患者データとの比較から研究の進展を図る。基本的には、以下の5つのサブテーマに分けて研究を進めた。1)臨床データ(症例)の収集、2)臨床データの検証とECGからVCGへの再構成、3)期外収縮起源同定アルゴリズムの作成、4)バーチャル心臓による心電現象の計算と期外収縮症例データベースの作成、5)期外収縮起源同定アルゴリズムの検証。

4. 研究成果

(1) 12誘導心電図解析システム

開発したシステムは、12誘導心電図を計測する心電計、計測した12誘導心電図を解析し自発興奮または期外収縮の発生部位を同定し表示するソフトウェアから構成される。図1に開発したソフトウェアの画面を示す。まず図1左に示すような12誘導心電図を、右上に示すようなXYZ誘導心電図へ変換する。変換にはDowerにより開発された方法を用いた。ベクトル心電図は、XYZ誘導心電図を三次元空間内に示したものであり、心臓内の電気的興奮の広がりを三次元的に捉えることが可能である。これに対して、一般に用いられる12誘導心電図はスカラー心電図と呼ばれる。開発したソフトウェアでは、図1右中に示すように、ベクトル心電図を人体の正面(Frontal)、水平面(Horizontal)、左側面(Sagittal)に投影したものを示される(2次元表示)。スカラー心電図の主な構成成分として、P波、QRS波、T波があるが、これに対応するベクトル心電図はそれぞれPループ、QRSループ、Tループとなる。スカラー心電図と同様に、Pループは心房内の電気的興奮の広がりを、QRSループは心室内の電気的興奮の広がりを、Tループは心室の電気的興奮の終了過程を示す。各ループが最大となる方向は、電気的興奮が広がる方向を示している。また、実装中の機能として、ベクトル心電図の3次元による表示(図1右下)自動解析による期外収縮発生部位の同定および表示がある。

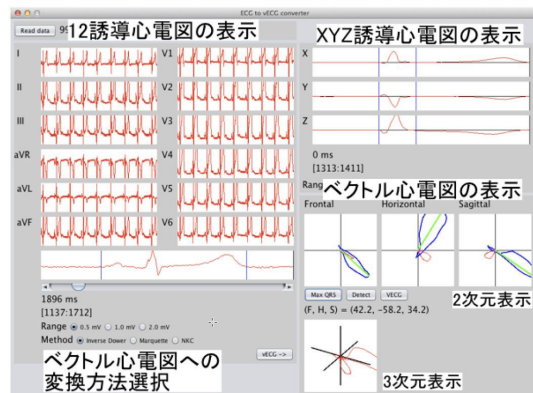
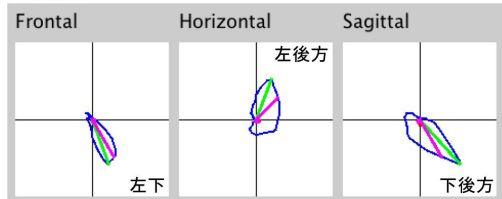


図1 心電図解析ソフトウェア

不整脈を有する患者の 12 誘導心電図を解析対象 (n=21) とし、開発したソフトウェアを用いて解析を行った。なお、各患者の心電図には正常な心拍 (洞調律) に対応する心電図と不整脈 (期外収縮) に対応する心電図がそれぞれ含まれている。図 2 は洞調律時 (A) および期外収縮発生時 (B) における QRS ループの一例である。洞調律時のベクトルループは多くの例において、正面から見た場合左下を、水平面で見えた場合は左後方を、左側面から見た場合は下後方をそれぞれ向いていた。これに対して、期外収縮が発生したときにはベクトルループは洞調律時と比較して大きく変化することがあった。B に示した例では、正面から見たループが下方に、水平面で見えた場合には左方に、左側面から見た場合には下方にそれぞれ変位した。

各患者のベクトルループ特徴量をまとめたものを図 3 に示す。ここでは、各患者の洞調律および心室期外収縮発生時における QRS ループおよび T ループの特徴量をそれぞれ示した。特徴量として、正面および水平面から見たときの QRS ループおよび T ループが最大となる角度をそれぞれ求め、正面から見たときの最大角度を横軸に、水平面から見たときの最大角度を縦軸としてそれぞれ示した。白丸は QRS ループ、黒丸は T ループの特徴量である。

A. 洞調律



B. 期外収縮

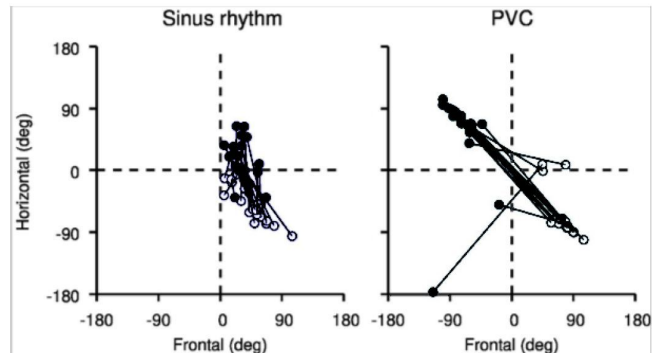
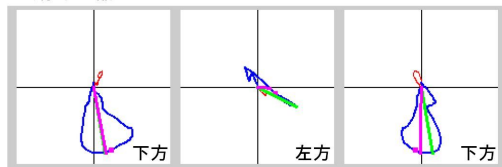


図 2 洞調律と期外収縮のベクトルループ 図 3 洞調律と期外収縮のベクトルループの特徴量

(2) パーチャル心臓によるコンピュータシミュレーション

各ユニットコンピュータシミュレーションには、約 2,000 万のユニットで構成された両心室モデルを用いた。さらに、各ユニットには Findlay らにより構築された電氣的興奮に伴う電位変化 (活動電位) を再現することが可能なモデルを導入した。このモデルには、心外膜から心内膜にかけての電氣生理学的特性の差 (心室較差) も導入した。NEC のスーパーコンピュータ SX-ACE を用いた大規模計算により、心室内の電氣的興奮の広がり を再現した。再現された電氣的興奮の広がりから 12 誘導心電図を理論的に算出し、さらに 12 誘導心電図をベクトル心電図に変換した。12 誘導心電図からベクトル心電図への変換には Dower により考案された方法を用いた。正常な心臓では、心室に存在する特殊な電氣的興奮の伝導経路 (刺激伝導系) であるプルキンエ線維網から心室へ電氣的興奮が伝わる。このことにより、心室全体がほぼ同時に興奮することができる。このことを模擬するために、プルキンエ線維網の興奮伝導を想定した時間差をつけて、心内膜面に対して電氣刺激を与えた。次に、期外収縮の起源となる電氣的興奮の発生とその広がり を再現するために、心室内の各部位に電氣刺激を与えた。それぞれの方法から求めたベクトル心電図を比較検討した。

図 4 は正常な電氣的興奮の広がり を想定したシミュレーション結果である。図 4A には電氣的興奮の広がり、図 4B には 12 誘導心電図、図 4C にはベクトル心電図をそれぞれ示した。図 4C に示したベクトル心電図は上から順に、人体を正面から見たとき、上面から見たとき、左側面から見たときのものである。算出された 12 誘導心電図およびベクトル心電図には、実測による心電図やベクトル心電図に見られるように、心電図については電氣的興奮の開始に対応する QRS 波および電氣的興奮の終了に対応する T 波、ベクトル心電図については QRS ループ (青) および T ループ (赤) がそれぞれ見られた。

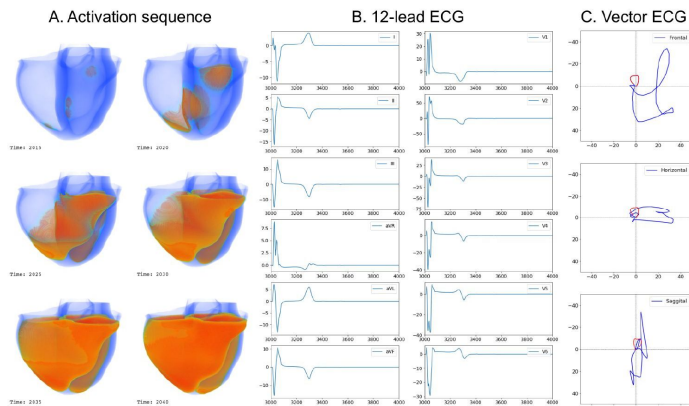


図 4 生理的条件下における電氣的興奮伝播と心電図

図5は期外収縮を想定したシミュレーション結果である。左心室の前壁(A-C)および後壁(D-F)にそれぞれ期外収縮がある場合を想定したシミュレーションである。電氣的興奮の広がり、心臓の断面図を用いて示した。図の左側が右心室、右側が左心室を示す。電氣的興奮の広がりを正常の場合と比較すると、心臓全体への電氣的興奮の広がりが遅く、この特徴は12誘導心電図のQRS波の幅に反映されていた。また、ベクトル心電図については、QRSループおよびTループの形態が正常なベクトル心電図とは大きく異なり、QRSループの大きさとTループの大きさが同程度であった。また、期外収縮の発生箇所が異なると、ベクトル心電図の形態が大きく異なることがわかる。このことから、期外収縮の発生部位に依存したベクトル心電図の特徴量が得られる可能性が示唆された。

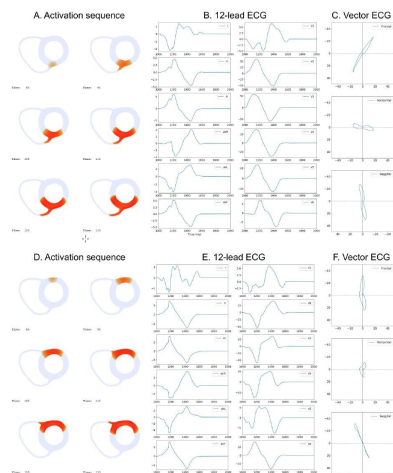


図5 左室前壁および後壁の期外収縮に対する電氣的興奮伝播と心電図

図6は、期外収縮の発生起源について、より高精度の推定を目指したシミュレーションとして、心室中隔の近接する2箇所が期外収縮の起源となる可能性を想定したものである。AからCは、心室中隔の右心室側が起源となる場合、DからFが心室中隔の左心室側が起源となる場合である。AおよびDの電氣的興奮の広がり比較では大きな差は見られない。また、BおよびEの12誘導心電図の比較では、QRS波の初期には差が見られるが、その後の時相における差は小さい。これらに対して、CおよびFのベクトル心電図の比較では、ベクトル心電図の形態が大きく異なった。このことから、ベクトル心電図の形態は期外収縮の起源に大きく依存する可能性が示唆された。

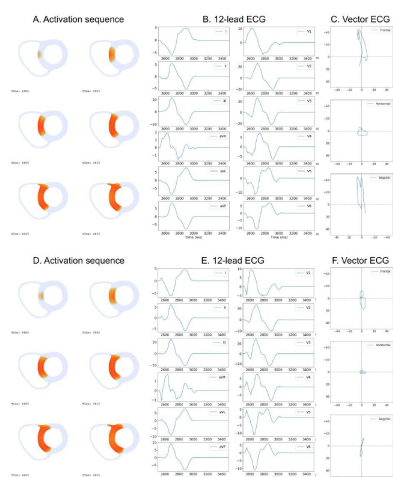


図6 心室中隔の期外収縮に対する電氣的興奮伝播と心電図

ベクトル心電図の特徴量の定量化として、QRSループが生じた時点におけるベクトルループ(初期ベクトル)の向きを検討した。図7に結果を示す。図7は、図6に示したベクトル心電図から、正面図と水平面図を拡大して表示したものであり、Aは図6A-Cに、Bは図6D-Fにそれぞれ対応する。また、初期ベクトルを矢印で示した。初期ベクトルは、心室内の電氣的興奮が始まった時点における電氣的興奮の広がりを反映している。このことから、初期ベクトルはベクトル心電図を定量的に評価する指標として有用であると考えられる。このように、12誘導心電図からは電氣的興奮の広がり差を評価することが困難な場合においても、ベクトル心電図を用いることで差を明確にすることができる可能性が示唆された。

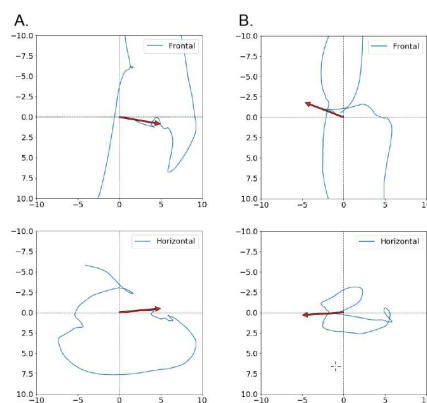


図7 心室中隔の期外収縮に対する初期ベクトルの比較

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2 件)

Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Haraguchi R, Nakazawa K, Tsuchiya T, Horie M, Ashihara T: Not all rotors, effective ablation targets for nonparoxysmal atrial fibrillation, are included in areas suggested by conventional indirect indicators of atrial fibrillation drivers: ExTRa Mapping project, Journal of Arrhythmia, 査読有, Volume 33, 2018, 176-184 <https://doi.org/10.1002/joa3.12036>

Shin Inada, Nirato Shibata, Michiaki Iwata, Ryo Haraguchi, Takashi Ashihara, Takanori Ikeda, Kazuyuki Mitsui, Halina Dobrzynski, Mark R. Boyett, Kazuo Nakazawa: Simulation of ventricular rate control during atrial fibrillation using ionic channel blockers, Journal of Arrhythmia, 査読有, Volume 33, 2017, 302-309

<https://doi.org/10.1016/j.joa.2016.12.002>

〔学会発表〕(計 24 件)

稲田慎, 柴田仁太郎, 井上優子, 山本剛, 奈良崎大士, 原口亮, 芦原貴司, 池田隆徳, 草野研吾, 三井和幸, 中沢一雄: 12誘導心電図から再構成したベクトル心電図を用いた心室性不整脈発生源の推定 ~シミュレーションによる理論的検討~, 電子情報通信学会 MEとバイオサイバネティックス研究会, 2019

稲田慎, 柴田仁太郎, 井上優子, 山本剛, 奈良崎大士, 原口亮, 芦原貴司, 池田隆徳, 草野研吾, 三井和幸, 中沢一雄: コンピュータシミュレーションにより再構成したベクトル心電図の不整脈発生源同定への応用, 第39回医療情報学連合大会, 2018

Ikeda T: Prediction of sudden cardiac death using noninvasive makers, The 23rd Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP), 2018

Ikeda T: Risk stratification of sudden cardiac death: a global update, World Congress of Cardiology (WCC)2018, 2018

Inada S, Inoue Y, Shibata N, Yamamoto T, Ashihara T, Aiba T, Kusano K, Ikeda T, Mitsui K, Nakazawa K: Analyzing vectorcardiograms synthesized from 12-lead electrocardiogram to predict the origin of sinus rhythm and premature contraction, The 44th International Congress on Electrocardiology (ICE), 2017

稲田慎, 井上優子, 柴田仁太郎, 山本剛, 芦原貴司, 相庭武司, 草野研吾, 池田隆徳, 三井和幸, 中沢一雄: ベクトル心電図特徴量と不整脈発生源との関係, 第37回医療情報学連合大会, 2017

稲田慎, 井上優子, 柴田仁太郎, 山本剛, 芦原貴司, 相庭武司, 草野研吾, 池田隆徳, 三井和幸, 中沢一雄: 健常者と患者におけるベクトル心電図特徴量の比較検討, 第32回心電情報処理ワークショップ(JSCE2017), 2017

稲田慎, 井上優子, 柴田仁太郎, 山本剛, 芦原貴司, 相庭武司, 草野研吾, 池田隆徳, 三井和幸, 中沢一雄: 12誘導心電図から生成したベクトル心電図の解析による期外収縮発生源の推定, 第56回日本生体医工学会大会, 2017

稲田慎, 井上優子, 柴田仁太郎, 山本剛, 鈴木信宏, 芦原貴司, 池田隆徳, 三井和幸, 中沢一雄: 12誘導心電図からの期外収縮発生源同定の検討, 電子情報通信学会 MEとバイオサイバネティックス研究会: 2017

稲田慎, 竹村匡正, 鈴木信宏, 芦原貴司, 三井和幸, 柴田仁太郎, 中沢一雄: 12誘導心電図から再構成したベクトル心電図による心房内自動能発生源の3次元位置同定の検討, 第55回日本生体医工学会大会, 2016

Inada S, Shibata N, Ashihara T, Mitsui K, Nakazawa K: Basic study for establishing a method to detect atrial focal activity using 12 lead electrocardiogram, 第83回日本不整脈心電学会学術大会, 2016

Ikeda T: Noninvasive risk stratification techniques for sudden cardiac death, 9th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Sessions (APHR2016) , 2016

〔図書〕(計 2 件)

池田隆徳(分担執筆), 青沼和隆(編): 医歯薬出版, 別冊・医学のあゆみ:不整脈を科学する(突然死のリスク同定検査を識る), 2017, 総ページ数160 (pp.71-78)

池田隆徳(分担執筆), 野上昭彦, 小林義典, 里見和浩(編集): 南江堂, 心室頻拍のすべて(非侵襲的リスク評価法), 2016, 総ページ数352 (pp.18-27)

〔その他〕

ホームページ等

<https://ken.morinomiya-u.ac.jp/mumhp/KgApp?kyoinId=ymkigsgdgggy>

その他論文

中沢一雄, 天野晃: 心臓が有する制御系と心臓の計測・制御技術の現状と展望, 計測と制御, 査読有, 57巻, 2018, 553-554

稲田慎, 柴田仁太郎, 芦原貴司, 中沢一雄: 房室結節における心拍制御機構の解析 コンピュータシミュレーションによる検討, 計測と制御, 査読有, 57巻, 2018, 563-569

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名: 池田 隆徳

ローマ字氏名: (IKEDA, takanori)

所属研究機関名: 東邦大学

部局名: 医学部

職名: 教授

研究者番号(8桁): 80256734

研究分担者氏名: 芦原 貴司

ローマ字氏名: (ASHIHARA, takashi)

所属研究機関名: 滋賀医科大学

部局名: 医学部

職名: 講師

研究者番号(8桁): 80396259

研究分担者氏名: 稲田 慎

ローマ字氏名: (INADA, shin)

所属研究機関名: 森ノ宮医療大学

部局名: 保健医療学部

職名: 教授

研究者番号(8桁): 50349792