

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：24506

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K01366

研究課題名(和文) WPW症候群における副伝導路位置推定と治療戦略に関するシミュレーション研究

研究課題名(英文) A simulation study of accessory pathway conduction for treatment strategies in WPW syndrome

研究代表者

原口 亮 (Haraguchi, Ryo)

兵庫県立大学・応用情報科学研究科・准教授

研究者番号：00393215

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：単純形状モデルを用いての計算機シミュレーション実験の結果、副伝導路の大きさが1mmを超えると心房から心室への伝導が生じること、副伝導路の伝導率が高くなると伝導が成立しなくなるという結果を得た。解析の結果、伝導率が高いと電気緊張電流が高まり、いわば伝導させるためのエネルギーのロスが生じて伝導が妨げられている可能性が示唆された。

また、成人・小児それぞれを想定したシミュレーション実験システムおよび周辺ツールが開発されたことにより、体格を考慮したシミュレーション実験が可能となった。今後様々な副伝導路を想定した実験により、小児WPW症候群における副伝導路位置推定に向けた検討が可能になると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

WPW症候群においては先天的に副伝導路が存在するが、心電図異常や頻拍発作が顕在化するのとは限らず人によって様々である。また心筋組織における伝導率は一般に加齢とともに低下する。以上のことから、先天的に副伝導路が存在し、かつ加齢により副伝導路の伝導率が低下することにより、副伝導路を介した伝導が成立するようになるというWPW症候群の顕在化メカニズムの可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We performed computer simulations to investigate the relationship between the accessory pathway bundle size, intercellular conductivity, and antegrade conduction. We found that a thick accessory pathway promotes antegrade conduction, high ventricular conductivity promotes antegrade conduction, and high accessory pathway conductivity prevents antegrade conduction. A source-sink mismatch may explain the first two points; an electrotonic current may explain the last one. Our findings provide new insights into the morphological and electrophysiological details of the accessory pathway.

In addition, we developed WPW computer simulation systems and programs for both adults and children. These tools will enable us to conduct the next simulation studies for estimating the location of the accessory pathway in pediatric WPW syndrome.

研究分野：生体医工学

キーワード：生体シミュレーション 不整脈 WPW 小児 モデリング

1. 研究開始当初の背景

Wolff-Parkinson-White (WPW) 症候群は、心臓自体には心筋梗塞などの器質的疾患がないにも関わらず、特有の心電図異常を示す・発作性に頻拍を起こす・また突然頻拍が停止するといった症状を有する。WPW 症候群は致死的な不整脈へ移行することが知られており、以前から若年者の突然死の原因としての WPW 症候群の存在が知られていた[1,2]。WPW 症候群の原因は、正常な伝導路(刺激伝導系)とは別に、先天的に心房と心室をつなぐ副伝導路が存在することである。副伝導路が存在すると、特有の心電図異常が生じたり発作的な頻拍へとつながったりする。副伝導路は Kent 束とも呼ばれ、その存在は病理学的に証明されている[3]。WPW 症候群は、心電図検査や電気生理学的検査の発達により、副伝導路の適当な位置により分類されてその性質も明らかになっていった[4]。また、Arruda らにより心電図をもとに副伝導路位置をより詳細に推定する手法も提案されている[5]。WPW 症候群の治療としては、外科手術や薬物治療に加えて電極カテーテルにより副伝導路を焼灼し根治するアブレーション治療があり、日本循環器学会「不整脈非薬物治療ガイドライン」でもアブレーション治療を有益であるとしている。アブレーション治療を実施するには、副伝導路の位置の同定が必須であり、心電図より副伝導路位置を推定する Arruda らの手法が用いられる。しかし、Boersma らは、この手法を小児に適用すると、副伝導路の位置によっては 8%の症例しか同定できなかったと報告し、その上で新たな位置推定手法を提案しているが、新たな手法であっても全体の 4 割程度の領域では十分な推定結果を得られないと報告している[6]。小児における副伝導路位置の推定がうまくいかない原因の 1 つは、心臓と心電図電極との位置関係が成人と小児とで異なることが原因と考えられる。

ところで、ヒトの発生においては、心臓はもともと土管のような 1 本の管であり、発生の進行につれて心房と心室とが電氣的に遮断(絶縁)される。この心臓の発生過程において、心房と心室とを電氣的に接続する Kent 束がどのような原因でできるかについては長らく不明であったが、近年、マウスでの実験により 2 つの遺伝子異常が副伝導路の発生と関わることが報告されている[7,8]。遺伝子異常により細胞の電気生理学的性質も変化すると考えられるが、ヒトにおける詳細は不明である。Wei らは、コンピュータシミュレーションを用いて WPW 症候群に伴う上室性頻拍を再現し、臨床心電図と一致した結果を得たと報告している[9,10]。しかしながら、心臓の大きさとして成人を前提としており小児を検討していない、簡易的な心臓モデルを用いているなど、形態的、機能的に再検討の余地が大きいと考えられる。このように WPW 症候群は治療法が確立し治療成績も比較的良好である一方で、そのメカニズムには多くの不明な点が残されていると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、小児 WPW 症候群における副伝導路位置推定が可能なシミュレーションシステムを構築することが目的である。

3. 研究の方法

文献調査の結果、心房と心室とをつなぐ副伝導路の形態的な特徴や電気生理学的な特徴の詳細は明らかではないことが分かった。そこで形状を単純化した心房壁と心室壁とが様々な大きさを持つ副伝導路によって接続されているモデルを開発し、副伝導路の大きさおよび各所の導電率を変化させながら、どのような条件であれば副伝導路を介した伝導が成立するかのシミュレーション実験を行なった。心筋の電気活動を模擬する数理モデルとしては、Courtemanche モデル(心房筋、副伝導路)、O'Hara-Rudy モデル(心室筋)を組み込んだ。副伝導路の幅は 0.30mm から 1.95mm までの 7 種類とした。導電率は、興奮伝導が成立する下限である 0.02 mS/cm から心筋線維走向に沿った方向と同等の 1.36 mS/cm までの生理的な範囲とした。プログラムは OpenMP による並列化を施し、1,000ms のシミュレーション実験に 20 並列で 2 時間を要した。

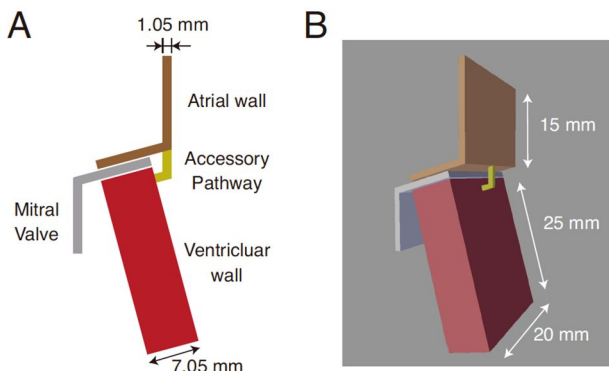


図 1: 形状を単純化した副伝導路モデル
© Ryo Haraguchi (CC BY 4.0)

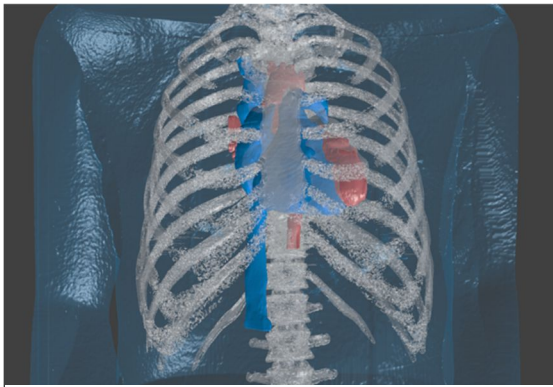


図 2：心臓形状モデルおよび
体表面形状モデル

加えて、成人・小児それぞれを想定した心臓形状モデルおよび体表面形状モデルを構築し、副伝導路における興奮伝播過程と体表面心電図とを再現できるシミュレーション実験システムの開発を行なった。スイス IT'IS Foundation より "Virtual Population" 形状データを 4 例（34 歳男性，26 歳女性，11 歳女児，6 歳男児）購入した上で、体表面領域・肋骨・胸骨・心臓などを抽出して体表面形状モデルを構築した。心臓形状モデルについては、Virtual Population モデルでは解像度が不足していたため、US National Library of Medicine より Virtual Human Male/Female の使用許諾を得てデータを入手した上で、抽出ソフトウェア VoTracer2 を用いて心臓形状モデルを構築した。

前述の単純形状モデルと比較してユニット数が 100 倍多くなることから、心筋の電気活動を模擬する数値モデルとして計算負荷の低い RogersMcCulloch モデルを採用した。合わせて仮想心電図計算プログラム，計算結果の可視化環境の整備を行なった。

4．研究成果

形状を単純化した心房壁と心室壁とが様々な大きさを持つ副伝導路によって接続されているモデルを用いた実験の結果，副伝導路の大きさが 1mm を超えると心房から心室への伝導が成立すること，1mm に満たない副伝導路の場合は伝導が成立しないことが分かった。また副伝導路の伝導率が高くなると伝導が成立しなくなるという直感と反する結果を得た。詳細な解析の結果，伝導率の上昇に伴い電気緊張電流 Electrotonic current が高まり，いわば伝導させるためのエネルギーのロスが発生することで伝導が妨げられていることが示唆された。

WPW 症候群においては先天的に副伝導路が存在するが，心電図異常や頻拍発作が顕在化するのは生後すぐとは限らず人によって様々である。また心筋組織における伝導率は一般に加齢とともに低下する。以上のことから，先天的に副伝導路が存在し，かつ加齢により副伝導路の伝導率が低下することにより，副伝導路を介した伝導が成立するようになるという WPW 症候群の顕在化メカニズムの可能性が示唆された。

成人・小児それぞれを想定した心臓形状モデルおよび体表面形状モデルを用いたシミュレーション実験システムおよび周辺ツールが開発されたことにより，成人・小児それぞれの体格を考慮したシミュレーション実験が可能となった。今後様々な副伝導路を想定した実験により，小児 WPW 症候群における副伝導路位置推定に向けた検討が可能になると考えられる。

< 引用文献 >

- [1] Kaplan et al., Am J Cardiol, 1969
- [2] Dreifus et al., Circulation, 1971
- [3] Wood et al. Am Heart J, 1930
- [4] Narula et al., Circulation, 1973
- [5] Arruda et al., J Cardiovasc Electrophysiol, 1998
- [6] Boersma et al., J Cardiovasc Electrophysiol, 2002
- [7] Rentschler et al., J Clin Invest, 2011
- [8] Aanhaanen et al., J Clin Invest, 2011
- [9] Wei et al., Jpn Heart J 1987
- [10] Wei et al., Int J Bioelectromagnetism 2007

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4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 Haraguchi Ryo, Matsuyama Taka-aki, Yoshimoto Jun, Ashihara Takashi	4. 巻 46
2. 論文標題 Computer Simulation of Anterograde Accessory Pathway Conduction in Wolff-Parkinson-White Syndrome with a Simplified Model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Computing in Cardiology 2019	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.22489/CinC.2019.009	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 Matsuyama Taka-aki, Haraguchi Ryo, Nakashima Junko, Kusano Kengo, Ishibashi-Ueda Hatsue	4. 巻 37
2. 論文標題 Three-dimensional histologic reconstruction of remnant functional accessory atrioventricular myocardial connections in a case of Wolff-Parkinson-White syndrome	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cardiovascular Pathology	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.carpath.2018.07.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 原口 亮	4. 巻 37
2. 論文標題 心臓イメージング -技術と応用-	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Imaging Technology	6. 最初と最後の頁 95-106
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11409/mit.37.95	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Matsuyama Taka-aki, Ohuchi Hideo, Saito Koji, Kondo Fukuo, Fukusato Toshio, Ishibashi-Ueda Hatsue	4. 巻 (in press)
2. 論文標題 Occurrence of a primary liver cancer with an unusual histologic appearance as a late Fontan complication	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Pathology - Research and Practice	6. 最初と最後の頁 (in press)
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.prp.2019.02.016	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松山 高明	4. 巻 36
2. 論文標題 不整脈の既往がある心臓を解剖するために知っておきたいこと	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 診断病理	6. 最初と最後の頁 7-14
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Ryo Haraguchi, Taka-aki Matsuyama, Jun Yoshimoto, Takashi Ashihara
2. 発表標題 Computer Simulation of Anterograde Accessory Pathway Conduction in Wolff-Parkinson-White Syndrome with a Simplified Model
3. 学会等名 Computing in Cardiology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Haraguchi, Takashi Ashihara, Taka-Aki Matsuyama, Jun Yoshimoto
2. 発表標題 Computer Simulation of Accessory Pathway Conduction in Wolff-Parkinson-White Syndrome with a Simplified Heart Wall Model
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Taka-Aki Matsuyama, Ryo Haraguchi, Kengo Kusano, Ishibashi-Ueda Hatsue, Kinta Hatakeyama, Katsuhiko Hatake
2. 発表標題 Histologic Features of the Right and Left Side Bundles of Kent; Two Autopsy Cases of WPW Syndrome
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 原口 亮, 芦原 貴司, 松山 高明, 芳本 潤
2. 発表標題 WPW症候群における副伝導路の伝導成立条件のコンピュータシミュレーションによる検討
3. 学会等名 第63回システム制御情報学会研究発表講演会 (SCI ' 19)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Haraguchi, Takashi Ashihara, Taka-aki Matsuyama, Jun Yoshimoto
2. 発表標題 Computer simulation of accessory pathway conduction in Wolff-Parkinson-White syndrome with a simplified heart wall model
3. 学会等名 第66回日本不整脈心電学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Haraguchi, Takashi Ashihara, Taka-aki Matsuyama, Jun Yoshimoto
2. 発表標題 Computer Simulation of Anterograde Conduction of the Accessory Pathways in Wolf-Parkinson-White Syndrome with a Simplified Heart Wall Model
3. 学会等名 11th Asia Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ashihara T, Sakata K, Okuyama Y, Ozawa T, Haraguchi R, Nakazawa K, Tsuchiya T
2. 発表標題 Mechanism of atrial fibrillation: Initiation and perpetuation: Persistent mechanisms of non-paroxysmal atrial fibrillation: A combined study of clinical ExTRa Mapping and in silico.
3. 学会等名 The 65th Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS 2018) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 芦原貴司, 坂田憲祐, 奥山雄介, 小澤友哉, 原口 亮, 稲田 慎, 中沢一雄, 土谷 健
2. 発表標題 難治性不整脈の病態解明・診断・治療における戦略的技術開発」: 臨床不整脈映像化システムによる非発作性心房細動の維持機構の解明: ExTRa Mapping Project
3. 学会等名 第57回日本生体医工学会大会(JSMBE) (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 松山高明, 藤城雅也, 李曉鵬, 佐藤啓造, 原口亮, 中嶋絢子, 植田初江, 草野研吾
2. 発表標題 WPW 症候群の侵襲的治療歴のある2剖検例の組織学的検討
3. 学会等名 第39回心筋生検研究会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Ashihara
2. 発表標題 Driver mapping and ablation for atrial fibrillation: ExTRa Mapping and Rotor targeted ablation
3. 学会等名 The 10th Asia-Pacific Heart Rhythm Society Scientific Session (APHRs) in conjunction with the Annual Meeting of the Japanese Heart Rhythm Society (JHRS) 2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 T. Ashihara
2. 発表標題 ExTRa Mapping-guided non-passively activated area ablation is very effective for patients with non-paroxysmal atrial fibrillation
3. 学会等名 The 44th International Congress on Electrocardiology (ICE)/The 17th Congress of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology (ISHNE) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 芦原貴司, 坂田憲祐, 小澤友哉, 土谷 健, 原口 亮, 稲田 慎, 中沢一雄, 堀江 稔
2. 発表標題 「可視化および計算科学に基づく心臓不整脈治療戦略の構築」: 非発作性心房細動に対するExTRa Mappingガイド下アブレーションの有用性: ExTRa Mapping Project
3. 学会等名 第56回日本生体医工学会大会(JSMBE) (招待講演)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 橋爪 誠	4. 発行年 2018年
2. 出版社 誠文堂新光社	5. 総ページ数 304
3. 書名 多元計算解剖学の基礎と臨床への応用 (担当: 分担執筆, 範囲: 4.7. 循環器内科学への臨床応用; 心臓)	

〔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	芳本 潤 (Yoshimoto Jun) (20795330)	地方独立行政法人静岡県立病院機構静岡県立こども病院 (臨床研究室)・臨床研究室・医長 (83809)	
研究 分担者	松山 高明 (Matsuyama Taka-aki) (40349113)	昭和大学・医学部・教授 (32622)	
研究 分担者	芦原 貴司 (Ashihara Takashi) (80396259)	滋賀医科大学・情報総合センター・教授 (14202)	