

心筋点通電刺激誘発 phase shift 現象発生メカニズムの解析

Analysis of phase shift phenomenon by point electric shocks on myocardium

○谷田部純弥（電機大） 立柳紀林（電機大） 富井直輝（東大） 柴田仁太郎（新宿三井ビルクリニック） 山崎正俊（名古屋大） 本荘晴朗（名古屋大） 荒船龍彦（電機大） 本間章彦（電機大）

Junya YATABE, Tokyo Denki University. Norifusa TACHIYANAGI, Tokyo Denki University. Naoki TOMII, The University of Tokyo. Nitaro SHIBATA, Sinjuku Mitsui Building Clinic. Masatoshi Yamasaki, RIEM, Nagoya University. Haruo HONJO, RIEM, Nagoya University. Tatsuhiko ARAFUNE, Tokyo Denki University. Akihiko HOMMA, Tokyo Denki University.

Abstract: [Background] Previous computer simulation research suggested "Phase shift" that the position of spiral reentry could be changed by low energy electrical point stimulus around the center of spiral reentry. However, it was expected that low energy defibrillation would be accomplished using phase shift, the experimental analysis was still unclear. [Objectives] The objectives of this research was optical mapping image analysis of phase shift phenomenon using the image process algorithm to trace meandering phase singularity continuously. [Method] Image data of optical mapping was off-line image processed to phase variance map, and analyzed with position (Angle and Distance) and interval. [Results and Discussion] Mechanisms of phase shift was explained that pair annihilation of two phase singularity (spiral reentry and VEP induced break excitation) and switched to another one.

Key Words: mapping, arrhythmia, excitation, virtual electrodes polarization

1. 背景

心臓突然死を惹起する重篤な不整脈である心室頻拍/細動 (Ventricular Tachycardia : VT/Ventricular Fibrillation : VF) は、心筋組織を伝播する興奮波が渦巻き状に旋回，持続するスパイラルリエントリが成因である⁽¹⁾。一旦発生した VF の治療には、AED(Automated External Defibrillator)や ICD(Implanable Cardioverter Diibrillaor)などの電氣的除細動器を用いた除細動通電刺激が唯一かつ最も有効な治療法であるが、催細動の危険性や、通電刺激エネルギー過多による治療後の患者の QOL の低下などの課題を抱えている。そのため、確実かつ低エネルギーに除細動を行う新しい除細動治療手法が求められている。

近年、スパイラルリエントリに対しその旋回中心付近に点通電刺激を印加する事で、旋回中心 (Phase Singularity) 位置を制御し、低エネルギーに除細動につなげる手法 (Phase Shift) が心筋数値シミュレーション研究により報告されている⁽²⁾。しかし、複雑に移動，分裂，融合を繰り返すリエントリ中心へ、実験的に的確に通電刺激を印加するのは非常に困難なため、実験的な Phase Shift の実現可能性検証は十分に行われていない。

そこで、本研究ではスパイラルリエントリ発生中の心標本に対し、距離と位相を網羅的に変化させて点刺激を印加した際の興奮様態の光学計測と計測後のオフライン解析を行い、Phase Shift のより詳細な発生機序を明らかにすることを目的とする。

2. 方法

Fig.1 に光学計測システムの概要を示す。本研究では、ウサギを用いて、摘出心臓標本作製し、計測標本に用いた。摘

出した全心を、Langendorff 灌流装置につなぎ、活動電位感受性色素 di-4-ANNEPS を灌流液に加えて染色を行った。さらに心臓の筋収縮による Motion Artifact を防ぐため筋収縮抑制剤 2,3-butanedionemonoxime を灌流液に添加した。摘出心臓標本では、心室筋に厚みがあり、発生するスパイラルリエントリは複雑な三次元構造をとるため、常に渦巻き構造が心臓標本表面に現れるとは限らない。したがって我々は、心室筋の心内膜側を液体窒素で凍結して、心外膜下の心筋（薄さ 1~2[mm]）のみを残存させた二次元標本作製し実験に用いた⁽³⁾。励起光には主波長 520[nm]の光源を用い、活動電位シグナルである放射蛍光を 600[nm]のロングパスフィルタを介してハイスピードカメラ (fastcam-Max ; Photron) にて、解像度 512x512[pixel]，1000[fps]，色調 10[bit]で計測した。

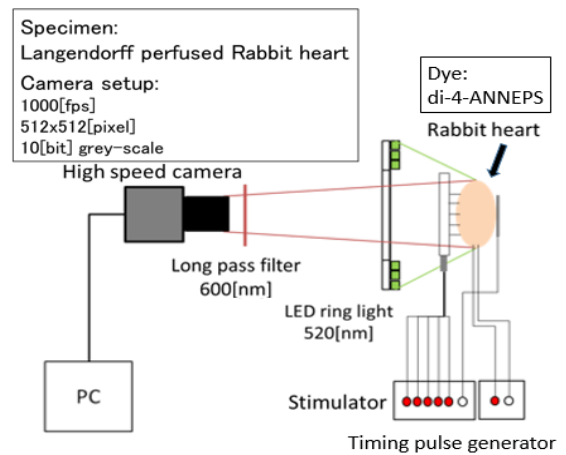


Fig.1 Optical mapping system.

作成した心臓標本において、スパイラルリエントリを誘発し、心臓標本表面に設置した微小電極から点刺激を 20[V]で

印加し，それによるスパイラルリエントリ旋回中心の変化を，光学計測した結果に対し Tomii らが開発した Phase variance 法を用いて画像処理を行った⁽⁴⁾．作成した Phase Variance Map を興奮波面前面動画と重畳し，重畳動画をもとに Phase Shift 現象の詳細な分類を行った．また心筋組織へ点通電刺激を印加すると，通電刺激の間，電極近傍に電極の形状とは異なる脱分極領域と過分極領域が混在する分極現象が発生する．この現象は仮想電極分極現象（Virtual Electrode Polarization: VEP）と呼ばれ，形成される仮想陰極は心筋線維走向に直行して形成されることが確認されている⁽⁵⁾．そこで VEP の二値化画像から心筋線維走向を求め，心筋線維走向を Y 軸，電気刺激を印加した電極を原点とした旋回中心と電極との Position-Interval Map (Angle, Distance and Interval) を作成し，発生メカニズムの考察を行った．

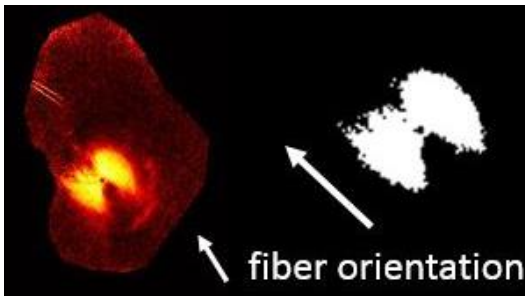


Fig.2 Leading method of fiber orientation (cathodal shock).

Left) VEP of optical signal from cardiac specimen, Right) Binary image of virtual cathode (depolarization area)

3. 結果

光学計測にて，確認された旋回中心と刺激によって誘発された旋回興奮が相互作用による旋回興奮同士の対消滅によって起きた Phase Shift (以下，対消滅 PS と略称)，53 例から作成した Position-Interval Map を fig.3 に示した．

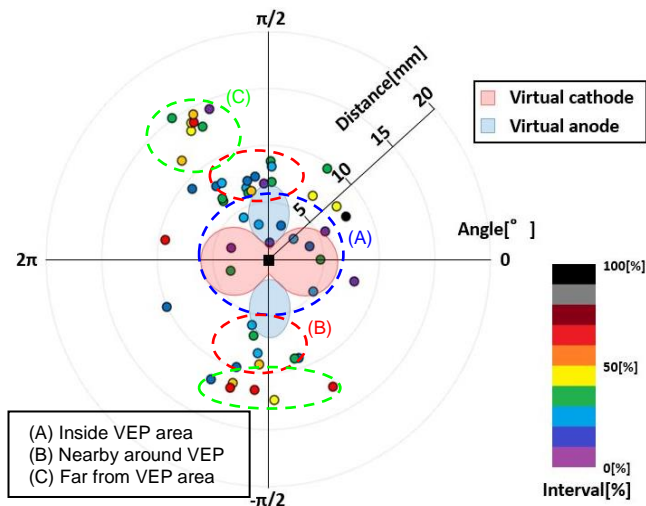


Fig. 3 Position-Interval Map of pair annihilation phase shift.

Fig.3 から，旋回中心が VEP 内 (Distance = 0~6[mm]) に位置した場合，VEP 外縁部付近 (Distance = 7~9[mm]) に位置している場合，電極から遠い距離 (Distance = 10~15[mm]) で起きたものについて考察を行った．

4. 考察

対消滅 PS は，逆方向回転の旋回興奮同士が衝突し消滅することで起きる現象であるが，通電刺激印加時のスパイラルリエントリ旋回中心の位置によって対消滅 PS に至るメカニズムが異なる結果となった．通電時 VEP 領域内部に旋回中心が存在した場合，VEP による脱分極領域形成が新たなリエントリ興奮波面前面の一部になることで，見かけ上旋回中心位置が変化し，対消滅 PS に至った．

VEP 領域外縁部近傍にリエントリ旋回中心が存在した場合，シミュレーション研究で確認された現象と同様の，通電刺激誘発 Break 興奮とリエントリ旋回中心の衝突による対消滅 PS メカニズムが発生した．

通電刺激印加電極から遠い位置のリエントリ旋回中心との相互作用については，対消滅 PS が Interval が 50~70[%]帯で発生している．これは，リエントリの興奮波前進行方向と VEP による脱分極形成が同じ方向を向いて長い波面前面を形成し，旋回中心位置まで延びた結果の相互作用で生じたと考えられる．

5. 結論

点刺激誘発旋回興奮とスパイラルリエントリ旋回中心の相互作用から旋回中心位置変化(Phase shift)が起きるメカニズムを光学マッピングシステムと Phase variance 解析によって明らかにした．

また，PS が起きる前に，VEP により形成される電位勾配によって旋回中心が，押し出されたは引き寄せられる現象が確認された．

参考文献

- (1) Weiss JN, Qu Z, Chen PS, et al, Karagueuzian HS, Hayashi H, et al. The dynamics of cardiac fibrillation. Circulation 2005 ; 112 : 1232-40.
- (2) Ashihara T, Namba T, Ito M, et al "Spiral Wave Control by a Localized Stimulus: A Bidomain Model Study" .Journal of Cardiovascular Electrophysiology 2004;Volume 15:Issue 2, 226-233
- (3) Kodama I, Honjo H, Yamazaki M., et al. Optical imaging of spiral waves: pharmacological modification of spiral-type excitations in a 2-dimensional layer of ventricular myocardium. J Electrocardiol 2005;38Suppl:126-30.
- (4) Tomii N, Yamazaki M, Arafune T, et al "Detection Algorithm of Phase Singularity Using Phase Variance Analysis for Epicardial Optical Mapping Data", IEEE 2015; Volume:PP Issue:99
- (5) Arafune T, Mishima A, Sakuma I, et al."High Spatial and Temporal Resolution Optical Mapping System of Electrical Stimulation Induced Virtual Electrode Phenomenon" Japanese Society for Medical and Biological Engineering 2003; Volume 41: Issue 4,314-320