

## 論文の内容の要旨

論文題目 低エネルギー除細動に向けた  
点通電刺激による心臓旋回興奮制御

氏名 富井 直輝

心疾患は先進国で死因の上位を占める重大な疾患である。中でも、心室頻拍(ventricular tachycardia : VT)や心室細動(ventricular fibrillation : VF)は心臓突然死につながる致死性不整脈であり、一旦発生したこれらの不整脈に対しては、電気刺激によって心臓内の異常な興奮状態をリセットする電氣的除細動が現在唯一の治療法である。我が国においても、体外から通電刺激を行う自動体外式除細動器(Automatic Electric Defibrillator: AED)や、慢性患者に適用される植込み型除細動器(Implantable Cardioverter Defibrillator: ICD)の適用例は増加している。しかしながら、除細動時に用いられる通電刺激のエネルギーは非常に高エネルギーであるため、心臓組織へのダメージという身体的な侵襲性と同時に、刺激時の強い痛みへの不安による患者の精神的負担もまた患者の生活の質(quality of life: QOL)を大きく低下させる要因となっている。患者の負担を軽減し、かつ確実に治療が可能な低エネルギー除細動法についてこれまでも多くの検討がなされてきた。

抗頻脈ペーシング(anti-tachycardia pacing : ATP)は、植込み型装置から比較的弱い点通電刺激を与える除細動法であり、現在臨床にも応用されている。ATPは、心臓突然死につながるVFの多くがその前段階に発生するVTから進展して発生する点に着目し、VTを検出した時点で高頻度のペーシング刺激を与える事で、VF発生前の頻脈の停止を狙った治療法である。ただしATPの有効な適用対象は一定頻度以内のVTに限定されており、成功率も90%以下にとどまる。また不整脈に対するATPの点通電刺激の作用機序についても未だ明らかではない。

心臓は通常、ペースメーカー細胞から発生した電氣的興奮波が組織内で伝播することにより駆動されている(洞調律)。この興奮波を高分解能で計測するため、膜電位感受性色素によって染色した心臓標本の蛍光を高速度カメラで撮影する心臓光学マッピングシステムがこれまで開発された。本システムを用いれば、標本に対して通電刺激を印加することにより、頻脈性不整脈の成因として知られる旋回興奮波(spiral wave: SW)を誘発し、高

次空間分解能で計測することが可能である。

本研究の目的は、光学マッピングによる計測を応用し、SWに対して印加された点通電刺激が旋回の挙動に与える影響を定量的に解析することにより、効果的なSW停止のための通電刺激条件を明らかにすることである。

第2章では、光学マッピング計測における新たなSW解析手法を提案した。光学マッピングを用いた効果的なSW停止法の検討のためには、客観的なSWの挙動解析手法が不可欠である。SWの挙動解析手法としてはこれまで、SWの中心位置を位相解析によって導出される位相特異点（phase singularity：PS）として検出する手法が提案され、さらにPSの自動検出手法として、位相勾配に対してフィルタ畳込を適用する手法が提案された。これらの解析手法は光学マッピングを用いた多くの研究における解析手法として用いられてきた一方で、既存手法では多くの誤検出と未検出が発生する事が知られており、SWの中心検出精度には限界があった。本章では、位相分布の空間的な位相値分散の大きさによってSW旋回中心を検出する位相分散解析と呼ぶ新たなSW挙動解析手法を提案した。既存手法と提案手法でのSW検出精度に対する評価結果を示し、提案手法が複雑な旋回興奮の解析で有用であることを示すと共に、既存手法と比較した場合の原理的な優位性についても議論した。

第3章では、実際の心臓に対して行った通電刺激実験の結果を示した。心臓標本に設置した複数の点電極から、SW誘発後に様々なタイミングで通電刺激を印加し、第2章で提案した効果的な通電刺激条件について検討した。

第4章・第5章では、心臓電気シミュレーションモデル上で行った点通電刺激実験について述べている。動物実験において誘発するSWは標本毎、誘発毎のばらつきに影響され、標本数も制限される。本研究では通電刺激パターンの違いによる刺激後のSW挙動の比較検討を行うため、これまで開発されてきた心臓電気現象のコンピュータシミュレーションモデルを応用し、モデル上での通電刺激実験を行った。第4章では、通電刺激を再現する上で重要となる、心臓2次元バドメインモデルの構築方法について説明し、モデルの動作検証結果を示した。第5章では、第3章で明らかとなった効果的な通電刺激条件に基づき、SWを効果的に停止させるための複数点からの組み合わせ通電刺激プロトコルを提案した。第4章で構築したモデル上で、誘発したSWに対する通電刺激実験の結果を示し、刺激によるSWの移動軌跡を第2章で提案した位相分散解析法を用いて解析する事により、提案した通電刺激プロトコルの有用性をシミュレーションモデル上で確認した。

最後に第6章で、本研究により明らかとなった効果的な通電刺激条件について、不整脈治療への応用における有用性、および実現に向けた今後の課題について議論した。