最小ノルム法を用いた心筋虚血ラットの電流源の推定

Current Source Estimation in Rats with Coronary Occlusion by Minimum Norm Estimation

内田 誠也, 立川 光, 後藤 恵一, 伊良皆 啓治, 上野 照剛

東京大学医学系研究科 医用生体工学講座,
東京都文京区本郷7-3-1 113-0033

S. Uchida, A. Tachikawa, K. Goto, K. Iramina, and S. Ueno

Department of Biomedical Engineering, Graduate School of Medicine, University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

(2000年 10月 5日受理、 2001年 1月 24日採録)

In this study, MCGs in seven male rats were measured using a 12-channel high-resolution dc-SQUID gradiometer before and after performing coronary artery occlusion. The source imaging was estimated by minimum norm estimation (MNE). Changes in the current source distribution before and after coronary artery occlusion were clarified. As a result, in the ST segment, the current distribution significantly increased in the ischemic area. In the T wave, the direction of the current distribution clearly shifted to the left. The increased area of the estimated current distribution in the ST segment corresponded to the ischemic area. In conclusion, the large gradient potential of the left anterior region generated by the ischemic action potential produced increased currents. Our system will promote and facilitate future *in vivo* studies on myocardial ischemia.

Key words: high resolution dc-SQUID gradiometer, magnetocardiogram, minimum norm estimations, rats with coronary artery occlusion, ST shift

1 はじめに

近年、心磁図(Magnetocardiographies :MCG)に関して、心筋梗塞や狭心症等のような虚血性心疾患の病巣部位の推定に注目されている^{1,2)}。しかし、これらの研究は心筋梗塞既往歴を持つ患者を対象としており、動物を用いて心臓の疾患モデルを作って病理的ないしは薬理的な実験を行う *in vivo* 研究はほとんど行われていない。

我々は、12ch 高分解能 SQUID 磁束計を用いて、ラットの左心室の冠状動脈を閉塞し、心磁図の変化を研究している。先の研究³⁾で、ベクトルアローマップ解析より、ST 部(心室心筋の脱分極-再分極期)におけるベクトルアローの大きさの増加と T 波(心室心筋再分極時)におけるベクトルアローの左向きの変化を明かにした。しかし、電流源解析を行っておらず、閉塞領域と電流源の変化位置との関係は議論されていない。

近年の用いたヒトの心筋梗塞や虚血の心磁図に関する研究では、虚血や梗塞の電流源を多電流双極子の分布で表現する電流源推定法の有効性が報告されている^{1,2)}。本研究では、電流空間をラットの心臓表面に仮定し、最小ノルム法(MNE: minimum norm estimations)⁴⁾を用いて電流源推定を行った。閉塞前後の電流分布の変化を調べることで、

閉塞虚血領域と電流分布との関係を調べた。その結果、ST 部に関しては、閉塞虚血領域における電流源の有意な増加がみられた。T 波に関しては、心室全体的に電流源の有意な偏向(左向き偏向)がみられた。その電流分布の増加や偏向は、創傷電流が ST 部で阻害された結果現われる二次電流でなくて、正常心筋と虚血心筋との活動電位差が電流源となったと考えられる。つまり、ST 部の有意な電流分布の増加個所をみることによって、虚血心筋の領域を診断できる可能性が示唆された。

2. 装置およびシールドルーム

高分解能 SQUID 磁束計(セイコーインスツルメンツ)のピックアップコイルは、直径 5mm の 12 個のコイルが中心間の距離 7.5mm 離れて格子状に配置されている。デュワーの底面とピックアップコイル間の距離が 5mm であり、ピックアップコイルはベースライン 15mm の 1 次微分型であり、コイルの巻き数は 1 ターンである。計測は、1mm 厚のパーマロイ 5 層、0.035mm 厚の銅箔 1 層の構造からなる磁気シールドルーム((株)竹中工務店製作)内で行われた。

3. 冠状動脈閉塞

実験では、平均重量 $\pm$ STD が 209 ± 11 g の 7 匹の Wister 系の牡ラットを用いた。ラットは Uletane (1g/kg) で麻酔された後、前方頸部を切開され、気管切開術が行われた。外形 2.3mm、内径 1mm、長さ 20mm のシリコンチューブがラットの気管に固定され、Y 字管を通して、人工呼吸器(SN-480-7; シナノ製作所)を用いて強制呼吸された。一呼吸の換気量は 2ml ~ 5ml で、ラットの大きさに応じて変更し、呼吸数は 100/min であった。

ラットは Johns⁵⁾の冠状動脈閉塞術が施された。開胸後、開胸器によって心臓が表に出され、左冠状動脈に絹糸が掛けられ軽く結ばれた。ラットの状態が安定した後、頸部および胸部の切開部が縫合された。そのとき冠状動脈に掛けられた絹糸は引かれると閉塞される用に胸部表面に出された。

4. 実験方法

デュワーの底面の中心がラットの心臓部の直上の皮膚表面に接触するように置かれ、実験中固定したままであった。約 10 分間閉塞前の心磁図が計測された後、ラットの位置が動かないように冠状動脈が閉塞され、その後 30 分間以上、

心磁図が計測された。解析データ区間は、閉塞前5分間(pre)と閉塞後5分から10分までの5分間(post)とした。

計測終了後に解剖して、心臓の大きさや位置の計測、冠状動脈閉塞状態の確認を行った。

心磁図は、四肢から計測した心電図(ECG)のR波に同期して1000回加算平均された。MCGおよびECGはバンドパスフィルター0.5-500Hzで処理された。R波の出現した時刻を0msとおき、P波の前(-90ms~-80ms)でMCG波形のオフセット処理が行われた。

Fig. 1 Measurement and analysis time course.

5. 解析

電流源推定はMNE⁴⁾を用いて計算された。磁束密度 $B = [b_1, b_2, \dots, b_M]^T$ は電流分布 $Q = [q_1, q_2, \dots, q_N]^T$ は次のような関係にある。

$$B = LQ \quad (1)$$

ここで、 L はリードフィールド行列を示す。 M は測定数を示し、今回は12である。 N は推定電流源の数を示す。実際に、推定電流源数は測定数より大きく($N > M$)、一般解は無数に存在する。そこで、ノルム二乗和を最小にするように解を求めた。

$$Q = \Gamma^{-1}BL \quad (2)$$

ここで

$$\Gamma = LL^T \quad (3)$$

ただし、解を求める際、ノイズによって数値的に不安定になるため、 Γ の小さな固有値を無視した。その時の特異値のランクを K と定義した ($K \leq M$)。電流源は、Fig. 2のような楕円球の半球の表面に仮定した。楕円球の大きさや位置は解剖して実測した。

6. 結果

Fig. 2 Current space assumed to be an elliptical surface.

Fig. 3は左冠状動脈閉塞前後に関するラットに心磁図の変化を示す。上図は閉塞前、下図は閉塞後の12心磁図波形の重ね書き図を表す。時刻0msは心電図のR波のピーク時と定義した。図中に示すST部およびT波にかけて磁場の大きさが閉塞後増加した。電流源推定はST部(5msから20ms区間の磁場分布の平均)およびT波のピークに関して行った。

ST部に関して、MNEで閉塞前後の電流源推定した結果を

Fig. 3 Superimposed waveforms of a rat's MCG pre- (upper) and post- (lower) occlusion.

Fig. 4に示す。上図は閉塞前、下図は閉塞後の電流分布を示す。矢印は電流源の大きさと向きを示す。閉塞前、全体的に目だった電流源は存在しなかった。閉塞後、心室心尖部において、左向きの電流双極子の大きさが増大した。左冠状動脈は先突部および左心室の心筋に血液を循環させており、電流双極子の増加領域と左冠状動脈の支配心筋領域が一致していた。

ST部における電流双極子の大きさの変化に関する統計的検定を行った結果をFig. 5に示す。灰色の円は有意に電流が増加した場所を示す ($p < 0.05$, paired t-test)。ただし、黒い点は電流空間の座標位置を示す。閉塞によって、ST部の電流双極子が中央先突領域で有意に増加した。この領域は左冠状動脈の支配心筋領域と一致した。

T波に関して、MNEで閉塞前後の電流源推定した結果をFig. 6に示す。上図は閉塞前、下図は閉塞後の電流分布を示す。矢印は電流双極子の大きさと向きを示す。閉塞前、電流双極子は全体的に左下方に電流双極子が向いていたが、閉塞後、大きさはほとんど変わらないが、双極子の向きが左方

Fig. 4 Current distribution pre- (upper) and post- (lower) occlusion in an ST segment. The arrows indicate the currents. The cross indicates the point of left coronary artery occlusion. Maximum current pre-occlusion and post-occlusion were 5.2 nAm and 12.9 nAm, respectively. Cutoff value $K = 6$.

Fig. 6 Current distribution pre- (upper) and post- (lower) occlusion in a T wave. The arrows indicate the currents. The cross indicates the point of left coronary artery occlusion. Maximum current pre-occlusion and post-occlusion were 12.5 nAm and 13.2 nAm, respectively. Cutoff value $K = 6$.

Fig. 5: Significant increase in the current distribution between pre- and post-occlusion in an ST segment. The black dots indicate positions in the current space. The circles indicate the position of the significant increase in the current distribution post-occlusion ($p < 0.05$, paired t-test).

Fig. 7 Clear changes in the direction of the current distributions between pre- and post-occlusion in an ST segment. The black dots indicate positions in the current space. The circles indicate the position of the currents clearly flowing to the left in the post-occlusion current distribution ($p < 0.05$, paired t-test).

向に向いた。ただし、電流源の向きは、ラット側から見た向きを示す。

T波における電流源の向きの変化に関する統計的検定を行った結果をFig. 7に示す。灰色の円は有意に電流向きが左向きになった場所を示す ($p < 0.05$, paired t-test)。ただし、黒い点は電流空間の座標位置を示す。閉塞によって、T波の電流双極子の向きが心室全体で有意に左方向に向いた。

7. 考察

左心室の心筋に血液を循環している左環状動脈を結糸したときのラットの心磁図を計測し、ST部およびT波をベクトルアローマップおよびMNEを用いて解析した。ST部における電流分布の有意な増加、T部における電流分布の有意な偏向（左向き電流）が明かにされた。

Cohen⁶⁾らは犬の冠状動脈をバルーンで閉塞し、磁束密度のベースラインの変化とST部の変化が負の相関関係にあることを報告した。ST部の変化は、創傷電流がST間で阻害された結果現われる二次電流であると報告している。

本実験では、急性の虚血状態の心磁図を計測するために、閉塞直後の5minから10minのデータを解析した。この時間では心筋細胞は壊死しておらず、虚血状態にあったと考えられる。正常心室心筋が虚血になると、伝達速度の遅れと活動電位の異常が起こる。心筋の活動電位に関して、虚血になると、活動電位のピークが0mVまでしか上がらず、活動電位の定常状態（プラトー相）も短くなり、早く再分極が起こる⁷⁾。

実形状モデルでかつ正常心筋の一部に虚血部位を作り、活動電位を用いて心磁図を解析するシミュレーションがCzapski⁸⁾ら（梗塞個所2条件：前方部、先突部）やKillmann⁹⁾（梗塞個所8条件：前壁中隔、後方基底部、側壁、横隔膜側、各々大小二種類）らによって報告されている。Czapskiの先突部に梗塞があるときのST部およびT部の磁束密度分布の結果は、ST間について、湧き出し吸込み共に上昇し、モデル側から見て右側に湧き出し、左側に吸込みの分布になった。もしこの分布をベクトルアローマップで解析すると上向きのベクトルアローとなる。T波については、ピークの高さはほとんど変わらないが、上部に湧き出し下部に吸込みの分布になった。ベクトルアローは左向きとなる。

Killmannらは8条件の梗塞個所を作り、計算された磁束密度分布からさらにMNEを用いて逆問題を解き、ST部の電流分布を計算した。特に本研究で関係がある左側壁梗塞の結果は、梗塞個所での電流分布の大きさが最大になり、電流の向きは右方向を向いていた。ただし、梗塞個所を小さくすると最大電流が小さくなり、電流の向きは若干下向きになる。

つまり、Czapski⁸⁾らやKillmann⁹⁾の結果を合わせて考えると、本研究で得られたST部の電流源の増加やT波の電流源の偏向は、正常心筋と虚血心筋との電位差が電流源となったと推測される。つまり、ST部の有意な電流分布の増加個所をみることによって、虚血心筋の領域を診断できる

可能性が示唆された。

参考文献

- 1) B. Seese, W. Moshage, S. Achenbach, R. Killmann, and K. Bachmann: *Biomagnetism: Fundamental Research and Clinical Applications* ed by C. Baumgartner C. et al, p. 628 (Elsevier Science, IOS Press, Amsterdam, 1995).
- 2) U. Leder, H.P. Pohl, S. Michaelsen, T. Fritschi, M. Huck, J. Eichhorn, S. Muller, and H. Nowak: *International Journal of Cardiology* **64**, 83 (1998).
- 3) 内田誠也, 後藤恵一, 原浩之, 伊良皆啓治, 上野照剛: *応用磁気学会誌* **24**, 935 (2000).
- 4) M.S. Hamalainen, R. J. Ilmoniemi: *Medical & Biological Engineering & Computing* **32**, 35 (1994).
- 5) T. N. P. Johns, B. J. Olson: *Annals of Surgery*, **140** 5, 675 (1954).
- 6) D. Cohen, L.A. Kaufman: *Circulation Research* **36**, 414 (1975).
- 7) P.R. Holland, and J.P.R. Brooks: *Circulation Research* **37**, 471 (1975).
- 8) P. Czapski, C. Ramon, J. Haueisen, L.L. Huntsman, H. Nowak, G.H. Bardy, U. Leder, Y. Kim Y: *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* **45**, 1313 (1998).
- 9) R. Killmann, G.G. Jaros, P. Wach, R. Graumann, W. Moshage, M. Renhardt, P.H. Fleischmann: *Medical & Biological Engineering & Computing* **33**, 643 (1995).