局所多点電極アレイを用いた心外膜広域電気生理マッピング手法の提案

Global Epicardial Electrophysiological Mapping with
Local Multi-Channel Electrode Array高田 祐平 (学生会員)^a, 金 洪浩^{b*}, 小野木 真哉^c, 小林 英津子^c, 佐久間 一郎^c小野 稔^d, 本村 昇^d, 許 俊鋭^d, 高本 眞一^d^a 東京大学大学院新領域創成科学研究科, ^b 東京大学大学院工学系研究科精密機械工学専攻,^c 東京大学インテリジェント・モデリング・ラボラトリー, ^d 東京大学医学部附属病院心臓外科Yuhei Takata^a, Hongho Kim^b, Shinya Onogi^c, Etsuko Kobayashi^b, Ichiro Sakuma^b,Minoru Ono^d, Noboru Motomura^d, Shunei Kyo^d, Shinichi Takamoto^d^aGraduate School of Frontier Sciences, The University of Tokyo.^bDepartment of Precision Engineering, The University of Tokyo.^cIntelligent Modeling Laboratory, The University of Tokyo.^dDepartment of Cardiothoracic Surgery, The University of Tokyo Hospital.

Abstract

Arrhythmia surgery is performed to treat serious arrhythmia such as atrial fibrillation and ventricular tachycardia unable to be treated by catheter ablation. Mapping devices are needed to find electrical abnormal regions. Open heart surgery is invasive for patient's body. Recently, endoscopic arrhythmia surgery is reported as minimally invasive surgery. Existing mapping device can be used only in open heart surgery. There is no mapping device available under endoscopic surgery. We developed a local multi-electrode array to measure epicardial electrophysiological data under endoscopic surgery. However, it can obtain the propagation only in the local area not in the global area. We recorded single beat electrical activities at different time and different location and mapped them onto a three-dimensional heart model. The phase shifts in local potentials were synchronized in reference to the ECG. Location errors due to heart beat and deformation were corrected by a propagation registration method assuming the continuous propagation in the heart. Both registration errors and the distribution of propagation decreased in simulation data. Continuous propagation was obtained in experimental data. Global propagation of excitation can be obtained from local isopotential maps.

Key words

Minimally invasive arrhythmia surgery, Electrode array, Epicardial electrophysiological mapping.

1. 背景

1.1 不整脈外科治療

不整脈に対する外科的治療としては、WPW症候群に対する副伝導路の切断や心房細動、心室頻拍、心室性期外収縮に対する異常興奮部位の焼灼(電気的隔離・絶縁)が挙げられる¹⁾²⁾。通常は、開胸操作や人工心肺補助を必要とするため侵襲的である。

* 東京大学大学院工学系研究科精密機械工学専攻
〒113-8656 文京区本郷 7-3-1 工学部 14 号館医用精密工学研究室
kimhongho@bmpe.t.u-tokyo.ac.jp

受付 2008 年 11 月 10 日 ; 採択 2009 年 1 月 27 日

この副伝導路や異常興奮発生源の同定には術中の電気生理マッピングが必要である。

一方、これと同様の異常興奮部位の同定および焼灼を経カテーテル的に行なうものが、カテーテル・アブレーションである。現在、不整脈外科手術の多くはこれにとって代わっている。しかしながら、カテーテル先端の操作性には限界があり、治療には長時間を有する(4~5時間)。また、その先端位置をモニタ確認するために放射線透視下で行なうことが必要であり、その被曝量も問題となる。カテーテル・アブレーションの不成功例、施行困難例などに対しては外科治療が適応になるため、より低侵襲の不整脈外科手術の開発が求められている。

近年、低侵襲不整脈外科手術として、内視鏡下手術による心房細動に対するマイクロ波焼灼³⁾や内視鏡下手術支援ロボットによる同様の焼灼治療も試みられている^{4) 5)}。こうした治療法は、通常の開胸を行わず、かつ人工心肺を使用しない手術であるため、患者への侵襲は小さく、他の致死性不整脈などの治療にも期待される。しかしながら、内視鏡下手術において利用可能な副伝導路や異常興奮発生源を同定するための電気生理マッピング・デバイスの開発に関する報告は少なく、その開発が急務である。

1.2 心外膜電位マッピング

不整脈外科で使用可能な心外膜の電位マッピングについては、Nittaらは、ヒト心房の形状にかたどったシリコン型電極(256ch)を開発し、46例の心房性不整脈患者の心房電位計測を実施した臨床結果を報告している⁶⁾。Holmらは、 $2.17 \times 3.84 \text{ cm}^2$ の計測領域を有する電極点112極、56チャンネルのバイポーラ計測を行なう電極アレイを開発し、20例において左房ないし右房の心房細動の電気生理データを取得し解析を行なっている⁷⁾。また、フレキシブル基板を利用して電極アレイを製作した心外膜電位マッピングに関する研究も報告されている^{8) 9)}。また、心室頻拍の治療のために、心臓全体を包み込むSock & Snap電極を利用した臨床報告もされている¹⁰⁾。しかしながら、これらの心外膜電気生理マッピングを実現する電極アレイに関する研究では、いずれも開胸下での利用が前提とされており、内視鏡下手術に対応した低侵襲的なアプローチについてはあまり検討されていない。

内視鏡下手術において、これらの広い面積を有する電極アレイを利用した場合、トロッカーに挿入で

きるサイズに格納して、胸腔内で広げる操作が必要であり、また、計測後はそれを体外へ回収しなければならない。また、心臓を完全に覆うことは術野を遮ることになり、電位を計測して治療を行ない、その直後に電位を確認する場合に不便であるので、このような電極アレイを内視鏡下手術に対して適用することは困難である。よって、電極アレイの大きさはトロッカーを挿入可能な程度にすべきである。ただし、その場合には計測可能な範囲は限られ、一度に心臓全体のマッピングを実施できないため、局所範囲の電位マップから心臓全体の電位マップを再構成することが必要である。

1.3 局所生体情報統合に関する研究

本研究で想定されているトロッカーを通過してアプローチする方法では、先に述べたように計測可能な領域が限定されるため、複数回の計測を行なって、対象の全体像を把握することが必要と考えられる。脳外科手術支援の分野においては、内視鏡画像で得られる限定的な領域の映像と全体像との関係を把握することを目的として、脳表面の内視鏡画像を術前CT画像より得られた脳形状モデル上に貼り付けて表示させるという研究が報告されている¹¹⁾。胎児外科手術支援の分野においては、同様の内視鏡画像マッピングの研究として、胎盤上に見える動静脈の血管を三次元超音波画像より得られる胎盤モデルにマッピングする研究が報告されている¹²⁾。これらの研究はいずれも内視鏡画像および対象が正確にレジストレーション可能であることが前提となる。一方、対象臓器の位置計測を実施せず、取得画像内の情報を元に、画像間レジストレーションを行ない、1枚の全体マップを得るといった研究として眼底検査における複数の眼底網膜画像をつなぎ合わせて1枚の網膜血管像を得る画像レジストレーションの手法を提案している^{13) 14)}。しかし、この手法の適用は、血管の分岐点といった特徴的な点が複数あることが必要であり、また、精度向上のためには画像同士の重なり面積が大きいことが必要である。眼底網膜は時系列において変形することはないため、計測情報の時系列変化は考慮されておらず、電気生理のマッピングに適用することはできない。

計測対象となる心臓においては、拍動、呼吸動、手術操作によって、その形状および位置を絶えず変化させる。また、内視鏡下にてアプローチして計測するため、電位マップ像を得られる範囲は限

Fig.1 Prototype of local electrode array; design (left) and overview(right) of the electrode array.

定的である。このように得られる局所的な電位マップ像から心臓対象全域の興奮伝播状態を再構成することが必要である。よって、計測対象となる心臓興奮伝播情報の特徴を生かした情報統合技術の開発が必要である。

2. 目的

そこで本研究では、低侵襲不整脈手術における心外膜電気生理マッピングを実現するデバイスおよび情報提示手法の提案することを目的として、具体的には以下の研究開発を行なった。(1)心外膜電位を計測する小型電極アレイの開発。(2)局所電気生理情報の広域マッピング技術の開発。

3. 小型電極アレイの開発

3.1 小型電極アレイ

電極アレイの大きさについては、内視鏡下手術を想定しているため、内視鏡下手術で使用される10mmのトロッカーに挿入可能であることとした。電極アレイは興奮伝播を計測することが可能なように、この挿入可能範囲内において最大の面積を有することが必要である。また、電極アレイのチャンネル数および電極間隔については、興奮伝播を電極アレイによって追跡できるものとした。すなわち、1~2m/sの興奮伝導速度を有する興奮波面の動態を観測しうるものとした。またアブレーション治療に必要な分解能である約5mmを満たすものとした。そこで、電極の測定分解能に関しては2mmであれば充分であると考えられる。

心外膜電位計測をするためには、拍動する心臓に対して、電極を適切に接触させなくてはならない。そこで、心臓表面に密着させて計測するために、心臓の形状および変形を考慮して、柔軟な素

材を採用することとした。また、電極アレイを心臓表面上にて滑らせるような操作をするので、心臓表面を傷つけることのないような形状でなくてはならないが、心臓表面に対して電極をある程度埋没させなければ最適な接触を保つことができないため、心臓表面に傷を与えない程度でかつ突出させるため電極凸部長さを0.3mmとし、先端に丸みをつけることとした。

開発した小型電極アレイのは、シート材料にシ

Fig.2 Isopotential maps made from epicardial electrograms; the coordinate of the electrode array(a), mapping of the sequences of electrograms(b) and the sequences of isopotential maps(c).

Fig.3 Endoscopic electrophysiological mapping system and instruments.

リコンを使用し、そのサイズは内視鏡トロッカーに挿入可能な幅9mm、長さ24mm、厚み4mmとした。電極材料は白金とし、直径0.5mm、極数32、間隔2mm、電極凸部長さを0.3mmとし、Rを設けた。開発した小型電極アレイをFig. 1に示す。この電極アレイは屈曲鉗子の先端に装着し、対象部位までアプローチを行ない、同時に心臓表面に対して押し付けることを行なった。内視鏡画像およびリアルタイム表示される心電波形を確認しながら、心臓表面に対して電極アレイを接触させた。

また、心臓の拍動および呼吸動に対しては、可能な限り追従させることとした。

3.2 電位マップの作成方法

電極アレイにより計測された電位データより電位マップは次のように作成した(Fig. 2)。電極には1番から32番までの番号が割り当てる。各電極において計測された心電図データは時系列情報として

与えられており、その二次元的な分布により興奮伝播を把握することができる。そこで、時刻 t における各電極の電位を算出し、各電極間を0.2mm間隔で分割したグリッドに対して、その電位 $V(x, y)$ は、電極アレイ32極の電位データを用いて三次スプライン補間によって算出し、その電位の大きさに対して色を割り当てることによって電位マップを作成した。

3.3 小型電極アレイ搭載屈曲鉗子

屈曲鉗子はトロッカーに挿入可能であり、先端に屈曲の自由度を有し、電極アレイを搭載し、電極アレイの心電信号および位置姿勢を計測するものである。先端の屈曲自由度は、心臓側面に沿って進入し、心臓表面の電位を計測するためには、多自由度であることが望ましいが、一方、多自由度の場合、術者にとって操作が複雑になることが考えられるので、本研究では、従来の術式を妨げ

Fig.4 Calculation of position and orientation of electrode array.

ることなく、操作性を重視し、手元の操作に加えて、屈曲の1自由度を配置した。

電極アレイの位置姿勢の測定に関しては、電磁気コイルを用いた磁気式計測システムが体内深部の位置を計測するのに有用であるが、電極アレイによる電気信号計測に対する磁気式計測システムが発生する磁界の影響については、十分に検討されていないため、まずは電極アレイによる電位計測の性能評価と電磁気使用の問題による影響とを分離して検討するために、他の手術ナビゲーション分野において盛んに利用されている光学式位置計測システムを使用することとした。先端部に0~90°の屈曲を有し、直径5mmの1自由度屈曲鉗子(オジギ鉗子, 新興光器)を使用し、その先端に電極アレイを搭載し、多チャンネル心電図解析装置(EpWorkMate, EpMedSystems)と接続して電位計測を行った(Fig. 3(a)). 内視鏡トロッカーに挿入可能で、先端の屈曲を実現している(Fig. 3(c)). この鉗子はリンク機構を有し、把持部の屈曲に対して先端が屈曲する。電極アレイの位置姿勢を計測するために、光学式位置計測システム(Polaris Vicra, NDI)を使用した。把持部に2つの光学式マーカー装着することによって、電極アレイの位置および姿勢を計算した。マーカーの1つは基準マーカーとして鉗子固定部に装着し、鉗子の位置姿勢を表わし、マーカーのもう1つは角度マーカーとして把持部の可動部に装着し、鉗子の屈曲角度を表わすものとした(Fig. 3(b)).

3.4 電極アレイの位置姿勢計算

電極アレイの位置姿勢は、基準マーカーおよび角度マーカーの計測位置姿勢を用いて式(1)のように計算した(Fig. 4(a)). 屈曲鉗子はリンク機構を有し、先端の屈曲角度は把持部レバーの開閉角度によっ

て決定される。そこで、把持部レバーの開閉角度と先端部の屈曲角度の関係を先端部に別途装着したピボット・マーカーと角度マーカーより事前に求め(Fig. 4(b)), 式(2)のように1次式でフィッティングした。その結果、 $a = 4.18$, $b = -0.02$ であった。フィッティングによって求められる先端屈曲角度と実際の屈曲角度との誤差は1.4度であり、心臓拍動等による測定誤差に対しては影響がないと考えられる。電極アレイの位置姿勢は事前に測定した個々の同次変換行列を用いて式(1)により計算される。

$${}^O_E H = {}^O_R H {}^R_P H (\Phi_P) {}^P_{P'} H {}^{P'}_E H \quad (1)$$

$$\Phi_P = a\Phi_A + b \quad (2)$$

4. 興奮伝播レジストレーションによる局所電位マップの統合手法

異なる時刻、異なる位置で取得された局所の電位データから全体を再構成するには2つの問題がある。異なる時刻に計測した場合、電位信号の位相が個々のデータにおいて揃っていないという問題と、心臓の拍動、呼吸動、心臓操作による心臓の移動および変形のため、測定時の位置と現在位置が異なる場合があるという問題である。そこで、位相の問題に対しては、電位信号の周期性を利用して、本研究では基準電位信号として共通して計測している体表面心電図を利用して心電図同期によって位相を揃えることを行なった。これは、画像診断装置のMRIやCTにおいて心臓を撮影する際に、心電図同期を利用すること、あるいはカテテル・マッピングにおいて心内の基準電位からの興奮到達時刻を利用して位相を揃えることから妥

Fig.5 Illustration of two types of discontinuous propagation(left)(middle) and similar patterns of propagation around circular wave(right).

Fig.6 Schematic diagram of two-dimensional projection.

当だと考えられる．一方，位置の問題について，興奮波面は周囲の心筋組織を次々に伝播するものであり，飛び越えて伝播することはない．すなわち，興奮伝播は連続的かつ滑らかに伝播すると考えられる．そこで，興奮伝播の滑らかな連続性を利用した電極アレイの位置レジストレーション方法を提案する．

4.1 興奮伝播レジストレーション

興奮伝播が不連続である場合として Fig. 5(left) または (middle) に示す興奮伝播状態が考えられる．Fig. 5(left)(middle) は，横軸に位置，縦軸に興奮時刻を表わし， x 軸上に沿って興奮が伝播していく様子を示している．Fig. 5(left) では，時刻 T_s にて興奮活動点が2点存在し，興奮が隣接領域を飛び越えて伝播していることを示している．Fig. 5(middle) では，位置 X_s にて興奮が断続していることを示している．いずれの興奮伝播も生理的にも不合理であり，このような不連続なつながりに対しては，興奮伝

Fig.7 Cost function of the translation and rotation of an electrode array on the heart surface.

播が連続的になるように電極アレイ位置姿勢を補正する必要がある．

一方，興奮伝播の連続性のみでは電極アレイの位置は定まらない場合がある．Fig. 5(right) のように中心から興奮が周囲に広がる場合は，円周上に同じ興奮伝播状態を表わす電極アレイの位置姿勢が複数存在するため，そのうちのどれを選ぶべきかが不定である．そこで，計測時の電極アレイの位置姿勢を可能な限り保持することを拘束条件とした．以上により電極アレイの位置姿勢を可能な限り保持しながら興奮伝播が連続的になるように，電極アレイの位置姿勢を補正した．

4.2 興奮時刻の取得

電極における興奮時刻の取得については，心外膜電位の計測部位（心房，心室）およびリファレンス電極の計測部位によって，電位信号の急峻な変化が正と負の場合があるため，電位信号変化が最大となる時刻(式(3))を興奮時刻と定義した．

$$\left| \frac{dV}{dt} \right| \rightarrow \max \quad (3)$$

また、興奮時刻の正確な取得を実現するために、実際のサンプリング間隔1msの計測電位データに対して間隔0.1msにて三次スプライン補間を行なった。このような興奮時刻の取得作業によって電極点の興奮時刻を定めれば、興奮活動点をととして抽出することができる。興奮伝播の連続性について、興奮活動点を滑らかで連続な関数で表わせるものとして、式(4)の三次曲面によって最小二乗法を用いてフィッティングを行なった。

$$t = a_1 + a_2x + a_3y + a_4xy + a_5x^2 + a_6y^2 + a_7x^2y + a_8xy^2 + a_9x^3 + a_{10}y^3 \quad (4)$$

Baylyらは平面上の興奮時刻のフィッティング関数を二次曲面によって与えた¹⁵⁾¹⁶⁾が、本研究では心臓表面形状の三次元曲面上の興奮時刻を扱うため、投影平面上の位置 (x, y) によって決まる興奮時刻関数を“ゆがめて”考えることとし、二次多項式よりも高次の多項式である三次多項式を使用した。

4.3 心電図同期

位相合わせは、共通して計測している体外心電図に同期させることで行なうこととした。各測定データにおいて体外心電図の興奮時刻を取得し、実験最初の測定時刻を基準として各測定データの興奮時刻との時間補正量を算出した。その補正量を各電極アレイの時系列データに適用し、時間補正を行なった。同時に、同期計測された位置姿勢データについても同様の時間補正を行なった。

4.4 心臓基準平面投影

心外膜電位計測時には、電極アレイは心臓表面に接触しているので、そのときの電極アレイの位置は心臓表面に一致していると考えられる。よって、心電同期によって同位相となった電極アレイの位置はその時刻における心臓表面の形状を表わしていると考えられる。そこで、心臓表面の形状モデルを作成するために、電極アレイの位置を利用することとした。

心臓三次元曲面上の点を1対1で写像できるような基準平面を設け、曲面座標は基準平面からの高さ z として、二次曲面によりフィッティングした(式(5))。

$$z = f(x, y) = b_1 + b_2x + b_3y + b_4xy + b_5x^2 + b_6y^2 \quad (5)$$

式(5)によって表わされる心臓三次曲面上の複数

の計測情報を扱うために、この基準平面を投影面として、三次元空間上で計測される電極点を投影面に投影することによって、二次元平面上で興奮伝播を取り扱うこととした。Fig. 6において三次元空間上の電極位置は、電極アレイの位置姿勢および電極アレイ上の電極位置から表わすことができる。電極アレイ面の法線ベクトルを $\vec{n}$ とすると、その延長線上において心臓曲面と一致する点を心臓曲面上での電極アレイの投影位置 F とする。心臓曲面上での電極アレイの姿勢は心臓曲面上の法線ベクトルと一致するとして、電極アレイ E から F への回転を与える回転ベクトルおよび回転角 ϕ は式(6)のように表わされる。

$$\vec{n} = \frac{\vec{n}_1 \times \vec{n}_2}{|\vec{n}_1 \times \vec{n}_2|}, \quad \phi = \arctan\left(\frac{\vec{n}_1 \times \vec{n}_2}{\vec{n}_1 \cdot \vec{n}_2}\right) \quad (6)$$

よって、電極点の心臓曲面上での投影位置 p_f は式(7)のように表わされる。

$$\vec{p}_f = {}^O_E H_F^E H(\vec{n}, \phi) \cdot \vec{q} \quad (7)$$

ここで、 $\vec{p}_f = (x_f, y_f, z_f, 1)^T$ とすれば、二次元平面上の電極点投影位置 $\vec{p}_g = (x_f, y_f, 1)^T$ となる。

各電極アレイ上の電極点に対して、この作業を行なうことにより、すべての電極点を1つの平面上において扱うことが可能である。この二次元平面上において興奮伝播レジストレーションを行ない、レジストレーション後に、電極点を三次曲面上に再投影することを行なった。

4.5 興奮伝播レジストレーション評価関数

電極アレイはレジストレーションの過程で移動・回転を行なうものとし、変換行列を式(8)のように与える。

$$T = \begin{pmatrix} \cos \theta & \sin \theta & x \\ -\sin \theta & \cos \theta & y \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (8)$$

興奮伝播レジストレーションの評価関数は変換行列 T の関数として式(9)のように定める。

$$C(T) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |t(x_i, y_i) - t_i| + \lambda_1 L^2 + \lambda_2 \theta^2 \quad (9)$$

ここで N は電極数とする。興奮活動点を2組の電極アレイより区別することなく取得し、式(4)の興奮時刻フィッティング関数を計算する。式(9)の第1項はこれらのフィッティング誤差を示し、2組の電極アレイ間の興奮伝播の連続性をフィッティン

Fig.8 Simulation Data; circular wave(left) and initial positions of electrode arrays(right).

Fig.9 Results for simulation data.

グ誤差の大きさによって示すこととした。式(9)の第2項および第3項は、この評価関数の拘束条件を与え、式(9)の第2項は電極アレイの移動によるコストを表わし、式(9)の第3項は電極アレイの回転によるコストを表わす。移動および回転の大きさによる影響を調整するため、 λ_1 および λ_2 を拘束パラメータとして設定した。第2項の L は心臓曲面上の移動距離を表わし (Fig. 7), 心臓曲面 $z = f(x, y)$ 上の p_0 から p_1 までの曲線 L の長さは s をパラメータとして、式(10)により計算される。

$$L = \int_0^1 \sqrt{\left(\frac{dx}{ds}\right)^2 + \left(\frac{dy}{ds}\right)^2 + \left(\frac{dz}{ds}\right)^2} ds \quad (10)$$

L を求めるための積分はシンプソン求積法を用いた。第3項の θ は電極アレイの回転を表わし、心臓曲面 $z = f(x, y)$ 上の法線ベクトルを回転軸とした回転で表わすものとした (Fig. 7).

2組の電極アレイ m および k ($k \neq m, k = 1, \dots, M$) 間の評価関数は、電極アレイ間の距離に応じた重み付けを与え、式(11)にて計算する。

Fig.10 Registration evaluation; registration error(left) and vector distribution(right).

$$C_m = \sum_{k=1}^M \frac{1}{(1 + d_{mk})^2} C_{mk} \quad (11)$$

ここで d_{mk} は電極アレイ m と電極アレイ k との距離とする。各電極に対して、式(11)の評価関数を最小にするような移動回転を求めることとした。評価関数の最小を求める数値計算はNelder-Mead Simplex法を用いた。

5. レジストレーション精度評価

5.1 シミュレーションに対する本手法の評価

5.1.1 シミュレーション・データ

興奮伝播レジストレーション手法の妥当性を評価するために、興奮伝播を模擬したシミュレーション・データを利用し、レジストレーションの評価を行なった。シミュレーション・データによる興奮活動点 (x, y, t) は $t = \sqrt{x^2 + y^2}$ で与えられる同心円状の様な興奮伝播とした。Fig. 8は各時刻における興奮波面および興奮時刻を示した等時相線図に興奮伝播方向を表わすベクトル図を重ね合わせて表示したものである。このマップ上に8つの電極アレイを整列させて配置し、基準位置とした(Fig. 8)。心臓の拍動および変形による計測位置のずれを模擬するために、基準位置の電極アレイに対して式(12)の変換行列を与えて、ランダムに移動・回転させた。これには、平均値0および標準偏差1を持つガウシアン・ノイズ σ に、重み付け ξ_1, ξ_2 を与えて使用した。ただし、電極アレイ1番は基準として固定するものとした。

$$T = \begin{pmatrix} \cos(\xi_1 \sigma_1) & \sin(\xi_1 \sigma_1) & \xi_2 \sigma_2 \\ -\sin(\xi_1 \sigma_1) & \cos(\xi_1 \sigma_1) & \xi_2 \sigma_3 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (12)$$

興奮伝播レジストレーションの計算順序は電極アレイ番号 $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4 \rightarrow 5 \rightarrow 6 \rightarrow 7 \rightarrow 8$ とし、評価関数の重み付け $\lambda = (0.05, 0.5)$ とした。

5.1.2 興奮伝播レジストレーションの評価手法

興奮波面レジストレーションの評価として、基準位置の興奮時刻とレジストレーション後の興奮時刻との差の二乗平均をレジストレーション誤差(式(13))として算出した。

$$\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (t_i - t_i^{\text{ref}})^2 \quad (13)$$

また、本手法は電極間の興奮伝播が滑らかな連続になるように位置補正を行なっているので、興奮伝播の連続性の改善を興奮伝播ベクトルのばらつきの程度によって評価することとした。興奮伝導ベクトルのばらつきは式(14)で表わされる。

$$\frac{1}{N} \sum (u_x^2 + u_y^2 + v_x^2 + v_y^2) \quad (14)$$

ここで、 (u, v) は興奮伝播ベクトルを示し、 u_x, u_y, v_x, v_y はそれぞれ x 方向および y 方向の偏微分を表わす。

5.1.3 レジストレーション結果

シミュレーション・データに対する本手法の適用結果をFig. 9に示す。興奮伝播レジストレーションによって、もとの同心円状の興奮伝播に近い興奮伝播が得られている。Fig. 10に30通りのシミュレーション・データに対するレジストレーション誤差および興奮伝播ベクトルのばらつきを示す。レジストレーション前と比較してレジストレーション後のレジストレーション誤差は $3.9 \pm 1.7\text{ms}$ から $1.6 \pm 1.4\text{ms}$ に減少した($p < 0.05$)。また、興奮伝播ベクトルのばらつきは $0.07 \pm 0.10\text{m/s}$ から $0.01 \pm 0.03\text{m/s}$ に減少した($p < 0.05$)。本手法によって興奮伝播の

Fig.11 Experimental setup.

Fig.12 Epicardial mapping procedure in endoscopic view.

Fig.13 ECG synchronization; pre-synchronization(left) and post-synchronization(right).

連続性が改善されることが確認された。

5.2 in vivo 実験による評価

5.2.1 実験方法

この *in vivo* 実験は東京大学動物実験委員会の承認を得て実施した。全身麻酔下のブタを仰臥位に固定して、腹腔内における内視鏡挿入時の作業空間の確保のために吊り上げ鉤による腹壁吊り上げを行ない、臍上部から内視鏡を挿入して、左右の側腹部から内視鏡手術機器を挿入し、横隔膜へアプローチを行なった。横隔膜ならびに心膜を切開し心臓を露出させ、内視鏡下にて術野を確保しながら、トリガー回路により電位計測および位置計測は同期させて、心室背面部の電位計測を行なった。なお、位置計測装置を術中に移動することが想定されるため、手術台に手術空間基準座標としてのベットサイドマーカを設置し、ベットサイドマーカ基準に座標を計測することとした。本実験では左心室を計測対象とした。内視鏡下で観測される範囲において9回の計測を行なった。心表面に対して電極アレイが接触していること、電位および

位置が測定されていることを確認し同時計測を行なった。1回の計測では6心拍以上計測することとし、電極アレイにて対象領域を可能な限り隙間なく計測した。電位計測用のリファレンスは左前足部に穿刺した針より取得した。実験セットアップを Fig. 11 に、実験の内視鏡画像を Fig. 12 に示す。

5.2.2 心電図同期の精度評価

体外心電図同期の精度評価を行なった。Fig. 13(left) は各計測データにおける計測開始点をそれぞれ 0ms として、心電波形を表示したものであり、それぞれの心電波形の位相はずれていることがわかる。心電データのひとつを基準として、これらの心電データの興奮時刻と基準心電データの興奮時刻が一致するように時間補正を行なった。Fig. 13(right) に同期結果を示す。ブタ心電図の R 波(立下りのピーク)が一致し、また、P 波および T 波(図中矢印)も R 波の同期によって一致していることがわかる。これは、麻酔下安静時のブタ心臓の心電図であり、心房と心室の同期が取られているからである。ただし、心房細動時においては、通常、心房と心室の同期は取られておらず、R 波に対して電位信号を同

Fig.14 Isochronal maps; (a) original map (b) $\lambda(0.005, 0.5)$ (c) $\lambda(0.001, 0.1)$ (d) $\lambda(0.0, 0)$

Fig.15 Reconstruction of potential maps on three-dimensional curved surface.

期したとしても、心房心電図の同期はできない。そのため、体外心電図R波への同期は心房細動時には適用できず、その際は心房電位に対して同期する必要があると考えられる。

心電図同期による心電波形の一致度を基準の心電波形との差の二乗平均平方根 (RMS) によって評価した。全計測シーンについては心電同期前の $\text{RMS}=58.49 \pm 25.86$ であり、心電同期後は $\text{RMS}=29.20 \pm 1.49$ ($p < 0.05$) であった。よって、本実

験データに関してはR波同期によって心電波形の位相の一致を得られた。

5.2.3 実験データに対するレジストレーション結果

Fig. 14 に各時刻毎の興奮波面を一枚のマップに表わした等時相線図を示す。Fig. 14(a) は興奮伝播レジストレーション前の等時相線図、Fig. 14(b)(c)(d) はそれぞれ興奮伝播レジストレーション評価関数の拘束パラメータを $\lambda(0.005, 0.5)$, $\lambda(0.001, 0.1)$, $\lambda(0.0, 0.0)$ と変化させてレジストレーションを行なった等時

Fig.16 Isopotential map; unregistered images(left) and registered images(right).

相線図を示す。図中Aの電極アレイ間の等時相線を比較すると、Fig. 14(a)では等時相線が二重に現われているのに対し、(b)(c)(d)では電極アレイの位置が補正され、二重の等時相線が重なっている。図中BではFig. 14(c)において断絶していた電極アレイ間の等時相線が一致しており、(d)では等時相線が十字に交差している。図中Cでは、Fig. 14(d)において同様の等時相線の交差が見られている。以上の結果により、評価関数の拘束パラメータに関しては、拘束力が過大の場合は、興奮伝播の不連続点をすべて改善することが難しく、拘束力がゼロあるいは過小の場合は、電極アレイの位置が定まらず、移動によって新たな不連続点が生じる場合があることが確認された。本実験データに対しては、拘束パラメータ $\lambda(0.001,0.1)$ が最適であり、これを採用した。in vivo実験により得られた計測データに対して、上記の結果より最適であった拘束パラメータにおいて興奮伝播レジストレーション手法を適用した。Fig. 15は二次元投影面上におけるレジストレーション後、三次元心臓曲面上に投影した電位マップを表わす。

5.2.4 電位マップによる連続性の評価

統合された電位マップ上において興奮波面の連続性を評価した。Fig. 16(left)はレジストレーション前の統合電位マップであり、Fig. 16(right)はレジストレーション後の統合電位マップである。興奮領域に相当するところは赤の領域であり、その境目が興奮波面を示す。図中Aにおいては、レジストレーション前において興奮波面が二重になって伝播しているように見受けられる(Fig. 16(left))が、レジストレーション後は電位を含めて一致している(Fig. 16(right))。また、図中Bにおいて、隣り合う3つの電極アレイ上の興奮波面において段差が見られる(Fig. 16(left))が、レジストレーション後では、完全に同一線上に並び(Fig. 16(right))、もともと凹凸のない滑ら

Table1 Evaluation of the similarity of epicardial electrograms.

	A	B	C	D	E	F
RMS (mV)	2185	947	0.483	0.779	1.141	0.667
SNR (dB)	10.95	19.01	28.778	21.057	15.853	24.258

かな興奮波面形状をしていたと考えられる。以上の比較の結果、興奮伝播レジストレーションによって電位マップ上の興奮波面の一致が確認された。

5.2.5 心電波形による評価

電極アレイ同士の重なった電極点における心電波形の比較を行なった。Fig. 17に電極アレイの位置および比較電極点を示し、Fig. 18にそれぞれの比較電極点における心電波形を示す。図中AおよびBの電極点では、心電波形の一致は見られなかった。一方、図中CからFでは、心電波形の立ち下がり時刻が一致し、心電波形の形状も概ね一致した。これは、電極アレイの位置補正が正しく行なわれていることを示している。それぞれの心電波形のRMSおよびRMSに対する最大振幅の大きさを信号雑音比(SNR)としてTable 1に示す。

その結果、レジストレーション後のRMSはレジストレーション前と比較して有意に低く、SNRは高かった。すなわち、興奮伝播レジストレーションによって、心電波形の一致が見られた。

6. 考察

6.1 小型電極アレイに関する考察

従来、研究開発された心外膜電位計測用電極アレイは開胸下での使用を前提としたものであり、いずれもその形状が大きく、内視鏡下手術用のトロッカーを経由して使用するものではない。一方、カテーテル電極は心内膜電位計測であり、血管内を経由して心内腔に到達するものではあるが、複雑に湾曲した血管内を滑らかに進入させることを可能とするため、その材質は柔軟であり、心外膜アプローチで対象部位まで到達し、拍動する心臓表面に接触してその電位を計測するには、その強度が不足であると考えられる。本研究にて開発した小型電極アレイは、10mmのトロッカーに挿入可能であり、また先端に屈曲の自由度を有し、心臓側面の電位を計測することが可能であった。

6.2 興奮伝播レジストレーションに関する考察

局所的な電位マップより得られる電位情報と位置情報から、興奮伝播の連続性を仮定し、電極アレイ位置のレジストレーションを行なった。その結果、拍動等による測定誤差をシミュレーション

Fig.17 Position of the electrode arrays; original position(left) and corrected position(right).

Fig.18 Comparison between epicardial electrograms at the same position of different electrodes.

したデータに対して適用した結果、レジストレーション誤差および興奮伝導ベクトルのばらつきが改善された。in vivo実験データに対しては、同じ位置を表わす電極同士の心電波形が一致することが示された。複数の局所マップから1枚の全体マップを再構成する従来の手法と比較すると、従来の手法は画像同士の重なり領域のみを評価対象とし、両画像の対応点が一致するようにレジストレーションを行なう。この場合、重なり部分の面積の大きさが、レジストレーションの精度に影響するため、可能な限り多くの画像を必要とする。

本研究の実験状況においては、局所電極アレイを用いて、カメラ画像のように映像を重複させながら多数の画像を取得することは困難である。また、従来の画像レジストレーションにおいては同一点においての類似度あるいは相異度が重要であって、隣り合う画像の相互の関係は重要視されていない。一方、興奮伝播現象においては、隣り合う2つの電極上での興奮時刻が連続的であるということと興奮時刻のフィッティング誤差によって表

わすこととした。

なお、本研究においてはin vivo実験において麻酔下の安定した正常な興奮状態においてのみ手法の適用を行なった。しかしながら、実際の対象である不整脈を誘発した状態においての実験は行なっていないため、臨床的な実現性については今後研究を進める必要がある。また、得られた電位マップが実際の電位マップと比較して妥当であるかの評価については、開胸下で使用可能なマッピングと比較を行ない、その妥当性を検証しなければならない。

6.3 本研究の貢献

本研究の医学的貢献は、従来のカテーテル電極による心内膜電位マッピングあるいは開胸下における心外膜電位マッピングに対して、本研究で開発された手法によって、内視鏡下手術における低侵襲アプローチによる心外膜電位マッピングが可能とすることである。本研究の成果により、内視鏡下手術においてマッピングが可能となれば、術

中における異常興奮部位の同定および焼灼効果の確認を実施することが可能であり、致死性の不整脈に対する不整脈外科の実現が期待される。

また、本研究の工学的貢献について、従来の心臓電気生理学研究における電気生理マッピング手法の多くは、同時刻において多点計測したものに対してマッピング表示するものであり、局所の興奮伝播に対して適用することは困難であったが、異なる時刻、異なる場所において計測された心電情報と統合する興奮伝播レジストレーション手法により、局所の興奮伝播をつなぎ合わせて全体の興奮伝播を再構築することが可能となった。

7. 結論

本研究では、トロッカー挿入可能な小型電極アレイを開発し、異なる時刻に計測された局所の電位マップ、体外心電図に同期させ、通常のレジストレーションで用いられる幾何学的な誤差に加え、心臓拍動、呼吸動、術具操作による興奮時刻のずれを考慮した評価関数を設定し、本レジストレーション手法により電極アレイの位置補正を行なうことによって、広範囲の興奮伝播を再現した。本研究の成果は、内視鏡下不整脈外科における心外膜電気生理マッピングを実現する上で有用であると期待される。

謝辞: 本研究(の一部)はNEDOインテリジェント手術機器研究開発事業により実施された。

文献

- 1) Cox JL. Surgical treatment of atrial fibrillation: a review. *Eurpace* 2004; 5 Suppl 1: S20-S29.
- 2) Cox JL. Cardiac surgery for arrhythmias. *J Cardiovasc Electro-physiol* 2004; 15 : 250-262.
- 3) Saltman AE, Rosenthal LS, Francalancia NA, Lahey SJ. A completely endoscopic approach to microwave ablation for atrial fibrillation. *Heart Surg Forum* 2003; 6 : E38-E41.
- 4) Bolotin G, Kypson AP, Nifong LW, Chitwood WR. Robotically-assisted left atrial fibrillation ablation and mitral valve repair through a right mini-thoracotomy. *The Annals of Thoracic Surgery* 2004; 78 : e63 - e64.
- 5) Hastenteufel M, Yang SW, Christoph C, Vetter M, Meinzer HP, Wolf I. Image-based guidance for minimally invasive surgical atrial fibrillation ablation. *International Journal Of Medical Robotics And Computer Assisted Surgery* 2006; 2 : 60-69.
- 6) Nitta T, Ohmori H, Sakamoto Si, Miyagi Y, Kanno S, Shimizu K. Map-guided surgery for atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129 : 291-299.
- 7) Holm M, Johansson R, Olsson B, Brandt J, Luhrs C. A new method for analysis of atrial activation during chronic atrial fibrillation in man. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 1996; 43 : 198-210.
- 8) Yang C, Fang Z, Wu X, Lu J, Lou A. A new system for whole-atrial epicardial mapping. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology - Proceedings* 2005; 7: 7080 - 7082.
- 9) Xiaomei W, Cuiwei Y, Zuxiang F. The simultaneous multiple sites epicardial mapping of ventricular fibrillation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2005; 4: 3861-3863.
- 10) Iwa T, Misaki T, Kawasuji M, Matsunaga Y, Tsubota M, Matsumoto Y. Long-term results of surgery for nonischemic ventricular-tachycardia. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1991; 5 : 191-198.
- 11) Dey D, Gobbi D, Slomka P, Surry K, Peters T. Automatic fusion of freehand endoscopic brain images to three-dimensional surfaces: creating stereoscopic panoramas. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 2002; 21 : 23 - 30.
- 12) Liao H, Tsuzuki M, Kobayashi E, Dohi T, Chiba T, Mochizuki T, Sakuma I. Fast image mapping of endoscopic image mosaics with three-dimensional ultrasound image for intrauterine treatment of twin-to-twin transfusion syndrome. *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics)* 2008; 5128: 329 - 338.
- 13) Shen H, Stewart CV, Roysam B, Lin G, Tanenbaum HL. Frame-rate spatial referencing based on invariant indexing and alignment with application to online retinal image registration. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 2003; 25 : 379-384.
- 14) Can A, Stewart CV, Roysam B, Tanenbaum HL. A feature-based, robust, hierarchical algorithm for registering pairs of images of the curved human retina. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence* 2002; 24 : 347-364.
- 15) Bayly P, KenKnight B, Rogers J, Hillsley R, Ideker R, Smith W. Estimation of conduction velocity vector fields from epicardial mapping data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 1998; 45 : 563 - 71.
- 16) Barnette A, Bayly P, Zhang S, Walcott G, Ideker R, Smith W. Estimation of 3-d conduction velocity vector fields from cardiac mapping data. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* 2000; 47 : 1027 - 35.