バスケットカテーテルを用いた心房細動における生体ヒト心内膜の興奮伝播解析法：Time shading法の開発と適用

難波経豊^{*1} 芦原貴司^{*2} 藤本千草^{*1} 草野研吾^{*3}
池田隆徳^{*4} 中沢一雄^{*5} 大江 透^{*3}

【目的】バスケットカテーテルによる生体心内膜マッピングの解像度を改善し，spiral wave (SW) の解析も可能にする補間法として time shading 法を開発した．【方法】各興奮の時間的重みの変化を $f(t)$ として定量化し，時間 t での電極の最大 $f(t)$ を $w(t)$ とした．この $w(t)$ を用いて電極間の線形補間を行い， $w(t)$ への対応色で動画表示した．本法の正当性を数値シミュレーションを用いて検討した．SW を誘発した興奮媒質でのマッピングから本法を用いて興奮伝播を再構成し，元の SW と比較した．また，本法をバスケットカテーテルによる心房細動発作中の右房自由壁マッピングに応用した．【結果】本法は元の SW を忠実に再現した．また，ヒト生体心で心房細動発作中の右房自由壁に SW が確認された．【総括】time shading 法は電極数の少ないマッピングから興奮伝播様式を解析するための有用な方法である．

(心電図 21 : No.2, 196 ~ 205, 2001)

Keywords

- バスケットカテーテル
- 心房細動
- 渦巻き興奮波
- time shading 法
- スパイラル

*1 香川県立医療短期大学臨床検査学科
(〒761-0123 香川県木田郡牟礼町大字原 281-1)

*2 滋賀医科大学医学部第一内科

*3 岡山大学医学部循環器内科

*4 東邦大学医学部附属大橋病院第三内科

*5 国立循環器病センター研究所

I. はじめに

頻脈性不整脈の多くは心筋における興奮のリエン トリーによるものであり，その成立機序は治療法や 予防法の決定に重要である．細動は体表面心電図で ランダム波形を呈する頻脈性不整脈である．Moe¹⁾ は細動の機序を“独立した複数の興奮波”とする multiple wavelet 仮説をコンピュータシミュレーショ ンから提唱し，Allessie ら^{2), 3)} はこれらの興奮波が機 能的リエントリーであることを動物実験から示唆し た．機能的リエントリーの成立機序は，シミュレー

Development of time shading method as a novel algorithm for analysis of in vivo human endocardial activation sequences from basket catheter mapping during atrial fibrillation

Tsunetoyo Namba, Takashi Ashihara, Chigusa Fujimoto, Kengo Kusano, Takanori Ikeda, Kazuo Nakazawa, Tohru Ohe

2000年11月7日 原稿受領／2001年1月4日 掲載承認

ションや、動物の心筋表面に配置された多数の電極による細胞外膜電位の局所同時記録(マッピング)によって研究されてきた^{1)~12)}。また、最近では、心筋膜電位光シグナルマッピング技術の導入により、さらに多点でのマッピングが可能となっている。これらの解析により、現在、機能的リエントリーの成立機序として渦巻型の旋回興奮(spiral wave)が示唆されている。

近年、カテーテル先端のバスケットに複数の電極を配列したバスケットカテーテルを用いると生体心内膜でのマッピングが可能である^{13)~15)}。しかし、このカテーテルは電極数が少なく電極間距離も広いため空間分解能は高くない。したがって、このマッピングから機能的リエントリーの興奮伝播を解析するためには、電極間の適切な補間が必要である。そこで、我々は少ない電極によるマッピングから機能的リエントリーを解析するための補間アルゴリズムとしてtime shading法を開発し、その正当性を数値シミュレーションを用いて確認した。また、このアルゴリズムをバスケットカテーテルによる右房の心内膜マッピングに適用して、生体ヒト心房細動の興奮伝播様式を解析した。

II. 方 法

1. Time shading 法のアルゴリズム

図1はtime shading法のアルゴリズムの流れ図である。はじめに、各電極において興奮間の時間補間

を行う。まず、時間補間過程1として、各興奮を図2に示すような時間的重みの変化として定量化する。すなわち、電極におけるn番目の興奮について、興奮時間 T_n および時間窓定数 T_w を用いて時間的重みの変化 $f_n(t)$ を下記のように定義する。

$$|t - T_n| > T_w \rightarrow f_n(t) = 0$$

$$|t - T_n| < T_w \rightarrow f_n(t) = 0.5 + 0.5\cos\{(t - T_n)/T_w\}$$

次に、時間補間過程2として、電極の時間 t における $f_n(t)$ の最大値を $w(t)$ とする(図3)。すなわち、 $w(t)$ は電極の $f_n(t)$ の最大値に沿った時系列変化を

図1 Time shading 法による処理のフローチャート

図2 $f(t)$ の設定 (時間補間過程 1)

興奮時間で最大値(= 1.0)となる時間的重みの変化 $f(t)$ で各興奮を定量化する。

図3 $w(t)$ の設定 (時間補間過程2) と対応色

電極の時間 t における $f(t)$ の最大値をその電極の $w(t)$ とし、これに対応色を定義する。

図4 空間補間過程 (左図) とグラフィックス表示 (右図)

表 $W(t)$ の計算式

$$\begin{aligned} w(t)(X+nx, Y) &= w(t)(X, Y) + |w(t)(X+1, Y) - w(t)(X, Y)| \cdot (nx/Nx) \\ w(t)(X+nx, Y+1) &= w(t)(X, Y) + |w(t)(X+1, Y+1) - w(t)(X, Y+1)| \cdot (nx/Nx) \\ w(t)(X+nx, Y+ny) &= w(t)(X+nx, Y) + |w(t)(X+nx, Y+1) - w(t)(X+nx, Y)| \cdot (ny/Ny) \end{aligned}$$

呈す。

$$w(t) = \text{Max } f_n(t)$$

次に、空間補間過程として、各電極の $w(t)$ から電極間の $w(t)$ を線形補間法を用いて補間する。すなわち、図4に示すように、電極間補間数を X 軸および Y 軸方向にそれぞれ Nx , Ny とすると、電極座

標 (X, Y) から X 軸および Y 軸方向にそれぞれ nx , ny だけ離れた電極間座標 $(X+nx, Y+ny)$ の $w(t)$ は表の式のように計算される。

さらに、各電極および電極間を2次元平面および3次元円筒の座標として図3に示すような $w(t)$ への対応色で描写する(図4)。また、時間 t を進めるこ

図5 数値シミュレーションに用いる興奮媒質とその局所電位記録部位(左図), および, 媒質を構成する各ユニットの興奮特性(右図)

とによってこれを動画として表示する。

プログラムはC言語とJAVA Scriptで記述し, PC9821Xv(NEC)とDimension XPS B1000(DELL)で実行した。

2. 数値シミュレーション

Time shading法の正当性を数値シミュレーションを用いて検討した。数値シミュレーションには80×40mmの心筋表面に対応した80×40(3,200)ユニットからなる2次元配列を興奮媒質として用いた(図5左)。各ユニットには図5右に示す活動電位と不応期, およびそれらの変化を設定した。また, 各ユニットは隣接する周囲の6ユニットと電氣的に結合させ, 時間および電位依存性に変化するユニットの興奮能(sink)と, それに隣接する周囲6ユニットとの電位差(source)との関係で興奮の伝播を定義した。

媒質では下辺への刺激(S1)により planar waveを誘発した後, このrefractory tailに垂直に当たるように媒質左半分に行った刺激(S2)によって spiral waveを誘発した(crossfield stimulation法)。これと同時に媒質上の8×4(32)極マッピングを記録し, このマッピングからtime shading法を用いて興奮伝播様式を再構築し, 元のspiral waveと比較した。

3. 心内膜電位マッピング

器質的心疾患および理学的所見の異常を認めない

発作性孤立性心房細動の患者(70歳男性)に, 電極間距離が2mmの8F32極バスケットカテーテル(Constellation catheter, EP Technologies)を用いて, 心房細動の発作中に右房自由壁の16(4×4)極マッピングが記録された。マッピングはバンドパスフィルター(30~400Hz)で処理された双極電位として記録された。このマッピングにtime shading法を適用し, 右房心内膜におけるヒト心房細動の興奮伝播様式を解析した。

Ⅲ. 結 果

1. 数値シミュレーションを用いたtime shading法の正当性

図6aは数値シミュレーションで誘発されたplanar waveとspiral waveである。また, time shading法によって再構築された興奮伝播様式を図6b(Tw = 5msec), 図6c(Tw = 20msec), 図6d(Tw = 40msec)に, 図6aと同様のtime stepで表示した。再構築された興奮波は, パラメータTwが小さいと数珠状となり, 大きいと近くの興奮波と融合する傾向を呈したが, 興奮伝播のパターンには影響しなかった。したがって, time shading法により32極マッピングからspiral waveは忠実に再現された。

図 6a

図 6b

図 6c

図 6d

図 6 数値シミュレーションによる興奮媒質に誘発された spiral wave (a) と、その媒質でのマッピングから time shading 法を用いて再構築された興奮伝播様式
(b) $T_w = 10\text{msec}$, (c) $T_w = 20\text{msec}$, (d) $T_w = 40\text{msec}$

2. 生体ヒト心房細動における右房心内膜の興奮伝播様式

心房細動の発作中にバスケットカテーテルを用いて記録された右房自由壁の16極マッピングから、

time shading法を用いて興奮伝播が2次元平面(図7a)および3次元円筒(図7b)に再構築された。2次元平面では右房内側より自由壁を観察した構図となっており、左側が三尖弁側、右側が分界稜側である。

図 7a

図 7b

図7 バスケットカテーテルを用いて心房細動発作中に記録されたヒト右房自由壁でのマッピングからtime shading法を用いて再構築された興奮伝播様式($T_w = 100\text{msec}$, time step = 20msec)

a : 2次元表示 b : 3次元表示

一方、2次元円筒では右房外側より自由壁を観察した構図となっており、左側が分界稜側、右側が三尖弁側である。これらのグラフィックス描画により、心房細動発作中のヒト右房自由壁において三尖弁側を上から下に、分界稜側を下から上に伝播するspiral waveが観察された。

IV. 考 察

1. 心筋の興奮伝播様式

不整脈の停止および予防処置、特にアブレーション治療には、心筋の興奮伝播様式が重要である。現在、頻脈性不整脈の機序として基礎研究で解明され臨床応用されている興奮伝播様式は、興奮波が一定の回路を周期的に巡回する解剖学的リエントリー(= ordered reentry)や、焦点から同心円状に伝播するパターンである。

周期性をもたない機能的リエントリー(= random reentry)の研究は、心筋表面に配置された多数の電極による高解像度マッピングや、オプティカルマッピングを用いた動物実験で行われてきた^{1)~8)}。また、数値シミュレーションによる興奮伝播様式の理論的解析も行われており、これらによってspiral waveが機能的リエントリーの成立機序として知られるようになった^{9)~12)}。

臨床においても心腔内マッピングが行われてきたが、近年、電極が規則的な配列で装着されているバスケットカテーテルによって、以前よりも多くの電位を同時に生体心内膜から記録できるようになった^{13)~15)}。しかし、動物実験での高解像度マッピングに比べると、バスケットカテーテルは電極数が少なく電極間距離も広いため空間分解能が高くない。さらに、バスケットカテーテルによるマッピング記録には2次元空間に時間を含めた3次元情報を有するため、従来のような2次元紙面への電位変化の経時的表示から正確な興奮伝播様式を認識することは困難である。したがって、バスケットカテーテルによるマッピングから興奮伝播様式を解析するためには、電極間の適切な補間処理およびカラーグラフィッ

クス表示が必要である。

2. 電位マッピングから興奮伝播様式を表示する従来の処理方法

マッピングを2次元表示する従来の処理方法には、電極の電位を用いて電極間の電位を補間する等電位図(図8c)と、電極の興奮時間を用いて電極間の興奮時間を補間する等時線図(図8b)がある。前者は、いかなる興奮伝播様式も処理できるが、電極間の興奮時間が補間されないために画像の解像度が非常に低い。後者は、全電極に共通な時間枠内での相対的な興奮時間を用いて電極間の興奮時間を補間するため、画像の解像度は高い。しかし、興奮時間を空間補間に用いるためには、時間枠内での興奮時間は各電極につき1回ずつでなければならない。したがって、リエントリー性興奮伝播は1周期しか解析できないことから、心房粗動のようなordered reentryの解析には有用であるが、心房細動のようなrandom reentryの解析には対応しない。

さらに、従来は興奮伝播様式を静止画像として描画することが多かったが、random reentryを静止画像として描画することは困難もしくは不可能である。

3. Time shading 法

Time shading法は、興奮間の時間補間、および電極間の空間補間を同時に行う補間アルゴリズムである。さらに、コンピュータグラフィックスを併用して興奮伝播様式を2次元または3次元の動画で表示する。

Time shading法では、まず各興奮に設定したサイン曲線 $w(t)$ によって興奮間の時間補間を行う。この $w(t)$ は興奮時間を頂点とするため、各興奮の時間関係は保たれる。そして、この曲線を用いて電極間の空間補間を行う。このように電極間の空間補間に時間を用いないため、全電極に共通の時間枠を設定する必要がない。したがって、バスケットカテーテルによる心内膜マッピングから周期性をもたない機能的リエントリーを長時間連続で動画表示が可能となる。また、この動画は $w(t)$ への対応色で構築されることから等時線図となるため高解像度であ

図8 マッピングの解析法

a)：興奮の伝播モデル，b)：等電位図，c)：等時線図，d)：time shading法

り，興奮波は色帯状に表現され，その中央が興奮前面となる。

さらに，図8aのように興奮波が $(X, Y+1) \rightarrow (X+1, Y+1) \rightarrow (X+1, Y) \rightarrow (X, Y)$ と伝播する心筋でのマッピングに対して，全電極に共通な時間枠内での相対的な興奮時間を用いて電極間の空間補間を行うと，図8cのように $(X, Y+1) \rightarrow (X+1, Y+1) \rightarrow (X+1, Y) \rightarrow (X, Y)$ の興奮伝播だけでなく $(X, Y+1) \rightarrow (X, Y)$ への逆方向の遅い興奮伝播もアーチファクトとして構築される。これに対して，time shading法ではこのようなアーチファクトを生じない(図8d)。

Time shading法は，開胸術における心外膜マッピングや，動物実験でのマッピングにも応用できる。さらに，計算機への負荷が少ないためパーソナルコンピュータでの解析が可能である。また，従来のバスケットカテーテルと記録システムを使用できるため，コストパフォーマンスに優れている。

数値シミュレーションを用いてtime shading法の正当性の検討を試みたが，誘発されたspiral wave

とその誘発の際のplanar waveはtime shading法によって忠実に再現された。このほか，興奮伝播様式で重要なものに，障害物の周囲を旋回するordered reentryや，焦点から放射状に伝播するradial waveがある。しかし，いずれも興奮前面はspiral waveやplanar waveと同様の形態であるため，両者ともtime shading法によって再現できると考えられる。

また，time shading法のパラメータ T_w は各興奮に設定したサイン曲線 $w(t)$ の周期に関わるが，構築された画像の解像度に影響し，興奮伝播様式には影響しない。したがって，パラメータ T_w は画像の解像度に合わせて自由に設定できる。

4. 心房細動の興奮伝播様式

ヒト右房自由壁において，バスケットカテーテルによる心房細動の発作中の $16(4 \times 4)$ 極マッピングからtime shading法を用いて興奮伝播を解析したところspiral waveが確認された。これは生体ヒト心房筋における心房細動の興奮伝播様式が，動物実験やコンピュータシミュレーションで報告されているspiral waveであることに同意する所見である^{1)~12)}。

5. Time shading 法および興奮伝播様式の解析に 対する今後の課題

Time shading 法も含めたすべての等時線図において必要な興奮時間の決定作業には多大な時間と労力を要し、特に低電位部位ではその決定に計測者の主観が入りやすく、客観的解析に影響する。我々は、客観性を保ったまま、興奮時間を確定する方法を開発中である。

また、バスケットカテーテルを用いたマッピングには、電極が接していない局所電位を解析できない欠点があり、このマッピングの限界である。このような局所電位を解析するためには non-contact mapping が有用かもしれないが、この方法によるランダムリエントリーの解析についての報告はない。電極が接する部位であれば、time shading 法による画像も、電極数が多く電極間距離の密な電極配列によるマッピングからの解析であるほど解像度は高くなる。したがって、このようなバスケットカテーテルの開発が望まれる。

さらに、我々が提示した興奮伝播様式は右房内膜の一部の所見である。心房細動の興奮伝播様式の検討には、さらに、右房全体や左房の心内膜に加え、心外膜側の興奮伝播の解析も必要である。

V. 結 語

新しい補間アルゴリズムである time shading 法の開発により、バスケットカテーテルのような少ない電極によるマッピングから機能的リエントリーの解析が可能となった。これによって、心房細動における spiral wave が生体ヒト心房でも確認された。現在、心房細動へのアブレーション治療の適応は興奮焦点を伴った症例に限定されており、これを広げていくためには生体ヒト心筋における興奮伝播様式のさらに詳細な研究が必要である。本法は生体ヒト心筋における機能的リエントリーの解析に非常に有用な方法であり、将来のアブレーション治療に貢献することが期待される。

①文部省科学研究費補助金・基盤研究(A)
(12308046)

②文部省科学研究費補助金・基盤研究(C)
(12670698)

③科学技術振興事業団；計算科学技術活用型特定研究開発推進事業費(12B-1)

〔文 献〕

- 1) Moe GK : On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. Arch Int Pharmacodyn 140 : 183, 1962
- 2) Allesie MA, Bonke FIM, Schopman FJG : Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia : III. The "leading circle" concept : A new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. Circ Res 41 : 9, 1977
- 3) Allesie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J : Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In : Zipes DP, Jalife J (eds) : Cardiac Arrhythmia. New York, Grune & Stratton, 1985, 265
- 4) Jalife J, Davidenko JM, Michaels DC : A new prospective on the mechanism of arrhythmias and sudden death : spiral waves of excitation in heart muscle. J Cardiovasc Electrophysiol 2 : S133, 1991
- 5) Davidenko JM, Pertsov AV, Salomonsz R, Baxter W, Jalife J : Stationary and drifting spiral waves of excitation in isolated cardiac muscle. Nature 355 : 349, 1992
- 6) Pertsov AV, Davidenko JM, Salomonsz R, Baxter WT, Jalife J : Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. Circ Res 72 : 631, 1993
- 7) Ikeda T, Uchida T, Hough D, Lee JJ, Fishbein MS, Mandel WJ, Chen P-S, Karagueuzian HS : Mechanism of spontaneous termination of functional reentry in isolated canine right atrium. Evidence for the presence of an excitable but nonexcited core. Circulation 94 : 1962, 1996
- 8) Ikeda T, Sugi K, Yamaguchi T, Karagueuzian HS, Chen P-S : Mechanism of atrial fibrillation : "Single meandering spiral wave" theory. Jpn J Electrocardiology 18 : 179, 1998
- 9) Namba T, Ashihara T, Nakazawa K, Ohe T : Effect of pilsicainide, a pure sodium channel blocker, on spiral waves during atrial fibrillation : Theoretical analysis

- by numerical simulation. *Journal of Electrocardiology* 32 : 321, 1999
- 10) Namba T, Ashihara T, Nakazawa K, Ohe T : Spatial heterogeneity in refractoriness as a proarrhythmic substrate : Theoretical evaluation by numerical simulation. *Jpn Circ J* 64 : 121, 2000
 - 11) Ashihara T, Namba T, Ito M, Kinoshita M, Nakazawa K : The dynamics of vortex-like reentry wave filaments in three-dimensional computer models. *J Electrocardiol* 32 (Suppl) : 129, 1999
 - 12) Ashihara T, Namba T, Ishimoto N, Sugimoto Y, Ito M, Kinoshita M, Ikeda T, Nakazawa K : Vortex Wave Filament Dynamics in Three-Dimensional Computer Ventricular Models. *Circulation* 100 (18) (Suppl. I) : 873, 1999
 - 13) Schmitt C, Zrenner B, Schneider M, Karch M, Ndrepepa G, Deisenhofer I, Weyerbrock S, Schreieck J, Schomig A : Clinical experience with a novel multielectrode basket catheter in right atrial tachycardias. *Circulation* 99 : 2414, 1999
 - 14) Schalij MJ, van Ruyne FP, Siezena M, van der Velde ET : Endocardial activation mapping of ventricular tachycardia in patients : First application of a 32-site bipolar mapping electrode catheter. *Circulation* 98 : 2168, 1998
 - 15) Elder M, Ohad DG, Goldberger JJ, Rotstein Z, Hsu S, Swanson DK, Greenspon AJ : Transcutaneous multielectrode basket catheter for endocardial mapping and ablation of ventricular tachycardia in the pig. *Circulation* 96 : 2430, 1997