

# 体表心電情報の成立要因と信号処理に関する研究

## 1. 目的

心電図は体表で記録される電位変動で、心臓の電氣的活性に基づいて成立する。その記録は今日臨床検査法として広く用いられ、この中には極めて多くの情報が含まれている。しかも被検者に負担を与えず、比較的簡単な装置で容易に記録できる点など極めて有用な方法となっている。

心電図の基礎には心筋の興奮過程、伝導過程があり、さらに体表面への伝達過程がある。体表にはこれらの総合としての電位変動が生ずるので、あるものは間接的情報となり、また成因の解明されない部分も残されており、検出の難しいものもある。これらの問題点を解決し、十分な活用をはかるためには成立機転のより一層の理解、ならびに近年進歩の著しい生理学的知見、エレクトロニクス技術を駆使してモデル作成や情報処理を進めることが必要となる。

本研究は学際的な研究組織をもって基礎実験、コンピュータ処理、臨床応用の各面の研究を進め、これを総合して心電現象に対する理解を深め、体表電位に含まれる情報の最大限の活用をはかる。これによって心疾患のみならず多くの臨床状態の的確な把握が可能になると期待される。

## 2. 組織

代表者	真島三郎	昭和大学医学部
共同研究者	春見建一	国立療養所中野病院
	杉下靖郎	筑波大学医学専門学群
	松尾博司	埼玉医科大学
	岡本良夫	千葉工業大学
	国分真一朗	日本大学医学部（平成 2, 3 年度）
	平野裕司	東京医科歯科大学（平成 4 年度）

## 3. 計画及び材料と方法

1) 心筋細胞の活動電位は諸イオン電流系の動態に基づいて決定される。各イオンチャンネルの研究が最近進歩しているが、さらにこれを追求し、活動電位がどの程度再構成されるかを検討する。従来各種コンピュータモデルを用いて、計算した場合、電気生理学的諸性質がどの程度説明されるかを確認し、これを改善するために新しいモデルの可能性についても考察する。

次に活動電位が伝導していくさいには線維のケーブル的な性状を記述する方程式を満足すべきであり、これを膜電位の式と組み合わせる。この場合一般的には計算量が大となる。しかし一部の省略や単純化、計算法の改良などによってある程度可能であり、これを目的に応じて試みる。

2) 心臓全体の電氣的興奮過程と心電図のシミュレーションについても従来の心筋を等方性としたモデルから進んで、異方性を考慮したもの、また体内各部の不均質を組み入れたモデルを開発して体表電位の計算とともにリエントリー現象、細動発生などの再構成を試み、そのための条件を決定する。

3) 臨床例に体表電位を各種の新しい技法によって観察する。加算平均と高感度増幅器を用いる方法で、QRS 末尾の微小電位を検出する方法はリエントリー性不整脈の予知などに有用といわれるので、これを心筋梗塞などの例に応用し、また周波数分析の併用によって有用度を改善し得るか否かについても検討を加える。長時間記録と RR 変動の解析を行う方法は各種疾患の病態との関連が指摘されており、これについても心筋症例などに応用して検討する。また心電図所見一般も含み、諸疾患の病態、他の検査所見との比較する。

上記の基礎的研究、シミュレーションの成績と併せ検討し、各方法の意義と応用法を確率せんとする。

#### 4. 成果

心筋細胞と膜電位については細胞内 Ca イオンと各電流系について K、Cl 電流及び Na-Ca 交換電流への影響を観察し、また細胞内 Ca の動態をコンパートメントに分けて考察するモデルを検討した。Beeler-Reuter その他各種モデルの記述し得る現象にはかなり制限があることを確認した。

伝導現象を含めたモデルは膜電流のモデルとケーブルを記述するバイドメインモデルを組み合わせて作成し、これを離散化して一次元、二次元の応用を試みた。一部傷害された心筋に相当して不活性部をもつ組織で、興奮が伝導していく状態をシミュレートした。異方性組織における空間定数の方向性を実験的に求め、これを計算によって或る程度再現することができた。

リエントリー現象のシミュレーションについては心臓全体のモデルとして従来の等方性モデルを用いた場合、連続刺激を加え、早期刺激に対する不応期の変化が心室筋と Purkinje 線維で異なり、伝導速度も遅くなるという設定で作成可能であった。これに対し異方性モデルを用いた場合は作成が容易になり、速度遅延の条件がなくても興奮波面の不整を生じ、細動となり得る。また四面体分割モデルによっても細動作成が可能であった。

加算平均心電図、高分解能心電図に関し、周波数分析と梗塞後の重篤な不整脈との関係を検討した。心室頻拍のある例では QRS 持続時間 f-QRS が長く、最後の 40 msec の平均電位  $V_{40}$  が小さくなる傾向を認め、異常例の割合も 50% と高率であった。なお体表面電図から QRST area map を作って非双極子性を検討し、やはり心室頻拍群で高率に異常がみられた。遅延電位の周波数分析では、Haberl 法の基準を検討した。いわゆる factor of normality は感度不十分であるが、QRS 幅の大な例での応用が可能であり、また下壁梗塞での偽陽性が少ないなどの結果を得た。

RR 変動の FFT 分析では心不全の経過と平行して、日内変動の減少がみられ、LF/HF 比は軽い心不全では増加するが、Ⅲ度以上の心不全では減少した。心筋梗塞例では治療後回復するが、DCM 例では回復が少ない。また臨床電気生理学的検査法によって各年代の洞結節

機能を検討した。基本リズムは年齢による変化が少ないが、薬理的除神経下の内的リズム、洞房伝導時間は年齢とともに延長した。年齢による洞機能低下の傾向が示された。

なお各年度毎の成果は各年度の報告書に記載の通りである。

## 5. 考察

本研究の特色は細胞レベルから臨床例に至る心臓電気活性の評価、解明にある。細胞レベルの知見は近年大いに増加したが、未知の領域が大きく、まだ臨床応用の段階に至るものは少ない。今回の検討では細胞内 Ca イオンの動態、影響される電流系の一部を明らかにしたのみで、活動電位に再構成はまだ緒についてのみといってもよい。しかしケーブルを伝導する現象を計算で求めることや二次元以上の計算で異方性組織を構成することなどに成功し、或る程度実測との一致をみている。これはこの方式による研究の進め方を一部正当化するとともに、現在の知見のレベルを確認するものといえよう。

マクロの組織におけるリエントリー現象は以前から多くの報告があつて可能性についても論じられてきたが、膜についての知見が進むにつれて、膜モデルと結合した形でリエントリーを再構成する可能性も生じてきた。Barr らの一次元モデルでの可能性を述べた論文も現れたが、かなり critical な条件が必要と思われる。伝導速度や不応期についての一般論が可能かどうかに興味ある点であるが、結論には達していない。心室細動の作成は特に臨床的な興味が大きいため、条件の解明が望まれる。今回は比較的単純なモデルにおいても発生することが可能であること、組織の不均質性を要することなどを示した。厳密には心室筋の中にも不均質性が多少あると思われるので、細動条件は一般的には満たされているであろう。そうするとどの程度起こり易いかの問題となり、諸病態の電氣的機能に対する影響を知ることが必要になろう。

なお心臓電気現象コンピュータモデルを考える会の第 4 回と第 5 回（抄録別添）を非公式であるが後援する形をとり、本研究の成果を幾つか発表した。

各種臨床応用に関してもいくつかの新しい知見を得ることができた。遅延電位の検出が梗塞後の不整脈事故との関連性があることは実用的にも重要で、悲観血的方法という意味でも有用であろう。RR 変動の周波数解析も諸病態との関連が明らかにされたが、今後さらに発展性のある領域と思われる。

## 6. 発表

Kawabata M, Tsunakawa H, Kobayashi T, Mashima S: Influence of coronary reperfusion on the time course of late potentials and its relation to late ventricular arrhythmias after myocardial infarction.

J Am Coll Cardiol 17:98A, 1991

小林千春, 川端美緒, 綱川 宏, 真島三郎: 加算平均心電図の経時的変化に対する冠動脈血栓溶解療法の影響。心臓 11 S-4:26, 1991

川端美緒, 綱川 宏, 中山雅裕, 小林千春, 真島三郎: Spectra-temporal mapping による心筋梗塞後心室頻拍の予知。心臓 24 S-4:66, 1992

中山雅裕, 綱川 宏, 真島三郎, 岡本良夫: 心室筋の anisotropy と心室期外収縮の形状。心電図 13 S-1:206, 1993

- Kokubun S, Tamura T, Saigusa A: Comparison of effects of a novel dihydropyridine derivatives, M<sub>z</sub>-105, on L-type Ca channels between vascular smooth muscle and ventricular cells. *Eur J Pharmacol* 182:252, 1990
- Kokubun S, Saigusa A, Tamura T: Blockade of Cl channels by inorganic blockers in vascular smooth muscle cells. *Pflugers Arch* 418:204, 1991
- Kokubun S, Miura Y: TEA-sensitive and insensitive Ca-activated outward current contribute to prolongation of the action potential during the negative staircase of contraction in rat ventricular cells. *Jpn J Physiol* 41 Suppl:S 315, 1991
- Hirano H, Hiraoka M: Ca-dependent potentiation and inactivation of single cardiac L-type Ca current under simultaneous optical monitoring of intracellular calcium concentrations. *Biophys J* 64:A203, 1993
- 平野裕司, 山分規義, 沢登 徹, 平岡昌和, January CT: 早期後脱分極に対する L 型 Ca 電流の役割。 *Therapeutic Research* 14:101, 1993
- 岡本良夫, 大湯重治, 福田 聡: 四面体分割心臓モデルによる非等方・不均質興奮伝播過程。 *医用電子と生体工学* 30:32, 1992
- 岡本良夫: 心筋内興奮伝播過程。 *心臓* 25:332, 1993
- 岡本良夫: バイドメインモデルに基づく興奮伝播方程式の導出とその解法。 *心電図* 13 S-1:198, 1993
- Wei D, Yamada G, Musha T, Tsunakawa H, Tsutsumi T, Harumi K: Computer simulation of supraventricular tachycardia with the Wolff-Parkinson-White syndrome using three-dimensional heart models. *J Electrocardiol* 23:261, 1990
- Wei D, Okazaki O, Harumi K, Harasawa E, Musha T: Inducing and suppressing ventricular fibrillation: A simulation study with three-dimensional heart model and experimental data. *Proc IEEE Engineer Med Biol Soc* 14:400, 1992
- Okazaki O, Wei D, Harumi K: Ventricular fibrillation induced by extrastimuli on a three-dimensional computer cardiac model. *J Electrocardiol* 25 Suppl: 112, 1993
- Kuga K, Yamaguchi I, Sugishita Y: Age-related changes of sinus node function and autonomic regulation in subjects without sinus node disease. *Jpn Circ J* 57:760, 1993