

バーチャルハート：突然死予防のための 心臓電気現象の包括的シミュレータの開発

国立循環器病センター研究所・循環動態機能部 杉町 勝

Virtual Heart: A Comprehensive Simulator of Cardiac Electrophysiology
Aiming at Suppressing Sudden Cardiac Death
Masaru Sugimachi
Department of Cardiovascular Dynamics
National Cardiovascular Center Research Institute

Abstract. Although a large number of studies on cardiac electrical properties have been conducted, it remains difficult to integrate all fragmented data into one unified framework. As an approach to this, we developed a large-scale (6×10^6 elements) three-dimensional simulator of cardiac electrical activity based on human ventricular geometry and experimentally derived ionic channel models. This simulator has the advantages over previous simulators in that ventricular fibrillation can be induced with clinical programmed extrastimulation, fibrillation can be induced more easily by extrastimulation at right ventricular outflow tract as in a clinical situation, and it is possible to examine the contribution of early afterdepolarization to arrhythmogenicity in patients with for example, long QT syndrome. These advantages indicate that our simulator is useful in supporting a wide range of clinical studies of arrhythmias.

はじめに

心臓病学の分野では、近年の生物学・生理学の分野での進歩にもかかわらず、二大心臓死の原因である重症心不全と致死的不整脈はともに世界の主要国の間でいまだ克服が困難な病態である。これまでの多くの治療法の開発は、多くの生理学的知識にも関わらず、最終的には経験的に行われていると言っても過言ではない。治療法の有効性は最終的には多くの患者を用いたメガトライアルで試用して確認するしかないのが現状である。つい 10 年ほど前にも、重症心不全と致死的不整脈のいずれの治療法に対しても、有効と期待された薬物の効果がメガトライアルで否定された。それどころか CAST study では、イオンチャンネルや心筋細胞の電気生理学的性質を指標として開発された抗不整脈薬に実は催不整脈作用があり、偽薬群に比べて死亡率を増加させた。

このような悲劇的な結果がもたらされた理由を考えると、そこには心臓病学をはじめ医学研究における構造的な問題点がある。致死的不整脈は、心室内の機能性ランダムリエントリ（電気的興奮の旋回）を基礎として起こる病態であり、臓器としての心臓全体にしか起こらない現象といえる。一方で、心臓は心筋細胞から構成され、その電気生理学的性質は細胞膜上のイオンチャンネルの機能を含めて詳細に定量的に知られている。致死的不整脈の克服の第一歩としてはこれらの詳細な電気生理学の知見が心臓全体としてどのように表現されるかを知る（電気生理学の知識を統合する）必要があるが、現在の生理学ではこのような努力は限られており、包括的な理解には達していない。直感的に統合を行うことはもはや不可能である。抗不整脈薬が偽薬群に比べて死亡率を増加させた CAST study はこのような直感的演繹が非常に困難であることを如実に物語っている。

心臓電気現象の包括的シミュレータの開発

このように直感による統合「イオンチャンネルの性質から臓器としての心臓全体の性質を知ること」が困難であることをふまえ、私たちはこの統合を行うため計算機上にシミュレータを構築した。私たちがすでに開発しているシミュレータは 3 次元心室形状をもとに得られた 564 万個の立方体要

素（一辺約 0.25mm）から成り、各要素が次に述べるイオンチャンネルモデルに従って動作する。現時点ではユニット間の結合は等方性である。各ユニットの特性を表すイオンチャンネルモデルとして私たちは現在、Luo と Rudy の開発した 8 個の状態変数から成るモデルを用いている（Luo-Rudy phase 1 model）。これは最も基本的な心筋イオンチャンネルモデルであり、膜電位は I_{Na} , I_{Ca} , I_K , I_{K1} , I_{Kp} , I_b の電流によって変化して活動電位を生成し、 I_{Na} , I_{Ca} , I_K の各電流は 3 つのゲート変数、2 つのゲート変数と細胞内 Ca 濃度、1 つのゲート変数で制御されている。これらのゲート変数の動態は膜電位依存である。このモデルは細胞レベルでは生理学的な活動電位の電位・持続時間・形状を再現することが知られている。正常調律は、心内膜側に生理的な興奮の順序を与え、壁内の部位にしたがって活動電位の持続時間を変えることで再現した（図 1）。その結果、正常の 12 誘導心電図を再現することができた（図 2）。このシミュレータに臨床で行うようなプログラム期外刺激法によって心室細動の誘発を行うと、致死的不整脈である心室細動が発生する。図 3 はこのシミュレータによって誘発した心室細動における興奮パターンのひとつである。早期の期外刺激によりリエントリを表す渦状の興奮波が生じ、それが分裂して多形性のランダムリエントリに変化していくことが再現できた。このシミュレータは実際の複雑な 3 次元心室形状を反映しかつイオンチャンネルモデルを基礎としているため多様な病態にも対応可能である。本シミュレータではスーパーコンピュータのベクトル化と並列化による高速化手法や指数関数の線形化近似、3 次元形状の 1 次元配列化などにより 2600 倍の高速化を実現した。しかしながら、なお 1 秒分のシミュレーションを行うのになお 6 時間を要している。

心臓機械現象のシミュレータの開発とその統合

ここまででは心臓電気現象を主として述べてきたが、心臓の機械的活動と電氣的活動との間には双方向の密接な関係が存在する。心臓の機械的活動は電氣的活動をトリガとして発生し、また機械的活動が電氣的活動を修飾する。心臓死の二大原因である心不全の重症化と致死的不整脈の発生は並行して進行することが多く、「不整脈を予防するには心不全の治療が重要」とすら言われるほどである。したがって致死的不整脈の危険性にさらされている心不全患者や心筋梗塞患者では、心臓の機械的現象もまた電氣的現象とともに統合して理解する必要がある。これは典型的な連成問題であり、双方向の相互作用の強さから機械現象・電気現象を同時に解く必要がある。図 4 はこのようにして電気・機械・流体現象を連成して解析したバーチャルハートの計算例である。巨大な行列の演算を行うことから、計算コストの増加により心臓の電気・機械統合シミュレーションを十分に行うのは現在のスーパーコンピュータでもいささか能力不足である。このような計算による生体現象の統合が今後の疾患治療にはますます必要となることからコンピュータ計算能力の飛躍的進歩もまた必要であると考えられる。

ネットワークの活用について

前項で述べた心臓電気現象のシミュレータの利用環境をネットワークを介して公開するために、Web ブラウザを介したシミュレーション環境の構築を行った。国立循環器病センターのスーパーコンピュータの属するネットワークには患者情報も流れる場合がありファイアウォールによる外部からのアクセスを制限を行っている。このような制限を克服するために Web サーバ自体は外部（金沢工大）に置き、スーパーコンピュータとはファイアウォールで認証されているプロトコルのみを通してデータ送受を行うこととした。回線容量を考慮し端末にはシミュレーションデータそのものではなく可視化したデータのみを送ることとした。図 5 は Web ブラウザを介したシミュレーション環境の画面例である。

展望とまとめ

いったん起こった致死的不整脈の最も有効な治療法は、現在でもなお電気ショックにより停止さ

せる除細動装置である。近年植え込み式除細動装置が開発され、これは確かに致死的不整脈の治療に大きく貢献した。しかしながら、除細動装置をどのような患者に植え込む必要があるのか、あらかじめ論理的に知ることはできていない。これも、心臓の電気生理学の階層間の知識が現在は統合されていないことを物語っている。今は致死的不整脈を起こしながらも幸いに一命をとりとめた人たちが植え込み式除細動装置の恩恵を受けているにすぎない。致死的不整脈を起こすことなく除細動装置植え込みの必要性を決めることができれば、今までは救命できなかった多くの患者を救命することが可能となる。

最終的に私たちはこのシミュレータをもとに致死的不整脈の危険群の同定法の開発をめざしている。生体のシミュレーションでは入力データやモデルの不確実性があり、目標に対して十分な精度が得られているか実験的に確認する必要がある。また生体のシミュレータでは必要とされる自由度が予測外に大きく計算コストが大きいことを認識する必要がある。生体の形状は複雑なものが多く対称性を利用して計算を節約することができないことや、生体システムは基本的に分布定数系であり種々の性質の異なる細胞が混在していることが原因である。細胞はひとつの機能単位として動作することから少なくともこれをひとつのユニットとして（理想的には細胞内の構造も）シミュレートする必要がある。これすら現在のスーパーコンピュータでも現実的な時間では不可能であり、私たちの開発中のシミュレータでも実現していない。さらに生体ではわずかの環境のちがいで異なる動作を行うことがあり、繰り返し計算が必要と考えられる。さらに患者ごとに異なる心室の形状や電気生理的性質を用いたシミュレーションを行う必要があるため、多くの計算を要することは明らかである。致死的不整脈の危険度を定量的に知るには、患者ごとに構築したバーチャルハートにおいて臨床と同様の電気刺激試験を網羅的に行うほかに適切な方法が考えられない(図6)。上述のような多くの課題を依然として克服する必要があるが、臨床的に重要な問題でありその開発を続けていく必要がある。

研究実施体制

杉町 勝	国立循環器病センター研究所・循環動態機能部
鈴木良次	金沢工業大学・人間情報システム研究所
岡本良夫	千葉工業大学・電気工学

参考文献

1. Afterdepolarizations promote the transition from ventricular tachycardia to fibrillation in a three-dimensional model of cardiac tissue. Ashihara, Nakazawa, et al. *Circ J.* 2002; 66: 505-510
2. Electroporation in a model of cardiac defibrillation. Ashihara, Inagaki Sugimachi, Nakazawa, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12: 1393-1403
3. Breakthrough waves during ventricular fibrillation depend on the degree of rotational anisotropy and the boundary conditions: a simulation study. Ashihara, Nakazawa, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2001;12: 312-322

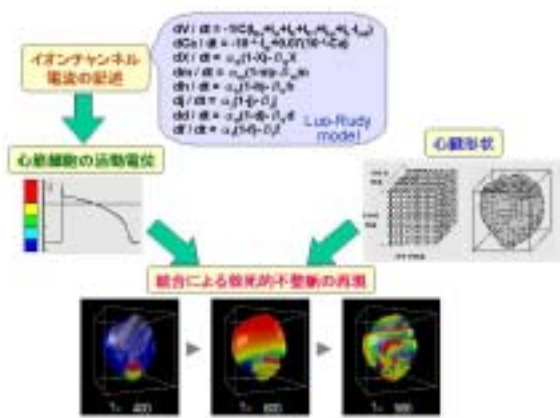


図 1

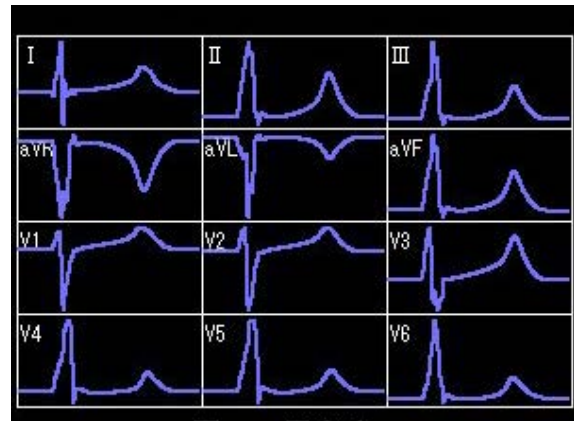


図 2

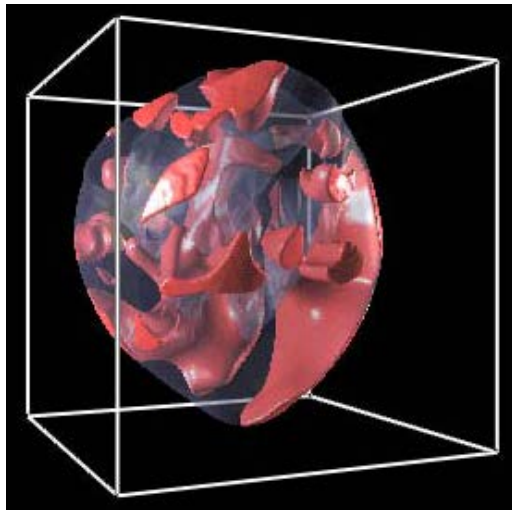


図 3

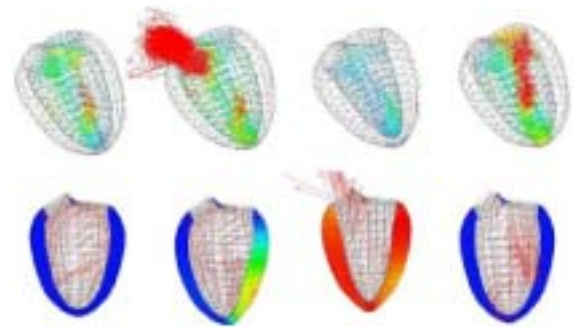


図 4

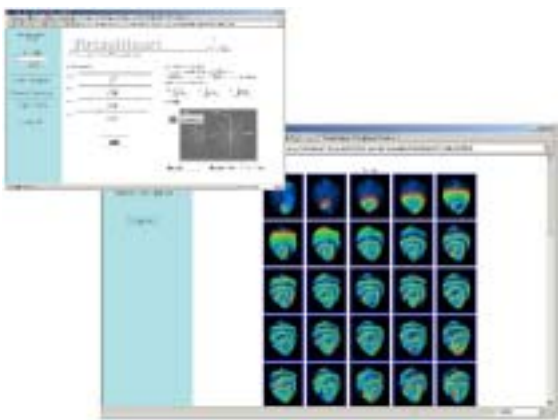


図 5

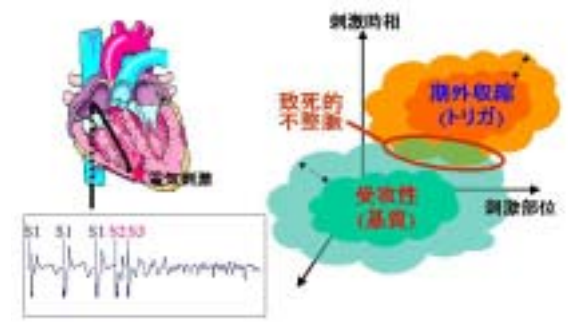


図 6