

平成 19 年度

修士論文

心臓左心室の数値シミュレーション解析

(刺激伝達経路の変化および心筋焼灼が心機能に与える影響について)



三重大学大学院 工学研究科 博士前期課程

機械工学専攻

生体システム工学研究室

林 元気

目次

1. 緒言	1
2. 心臓の構造・機能および力学特性	3
2.1 心臓の位置および形態	3
2.2 心筋線維の構造	4
2.3 心筋線維の力学特性	4
2.4 心筋線維の配向	5
2.5 電気刺激伝達系	6
2.6 血液循環器系	6
2.7 左心室の挙動	7
2.7.1 等容収縮期	7
2.7.2 駆出期	7
2.7.3 等容弛緩期	8
2.7.4 拡張期	8
2.8 心内圧－容積関係	8
2.9 心疾患の臨床的知見	8
3. 数理モデル	20
3.1 心筋線維の力学的モデル	20
3.1.1 張力の定式化	20
3.1.2 標準活性化応力への換算	21
3.2 心筋線維の配向構造	22
3.3 電気刺激伝達系モデル	23
3.4 血液循環器系モデル	24
3.5 心内圧の算出方法	26
3.5.1 等容収縮期	26
3.5.2 駆出期	27
3.5.3 等容弛緩期	27
3.5.4 拡張期	27
3.6 三次元有限要素モデル	27

3.6.1 要素の選定	27
3.6.2 発生張力の組み込み	28
4. 数値シミュレーション	36
4.1 左心室初期形状データの作成方法	36
4.1.1 MRI 装置による撮像	36
4.1.2 実形状データの抽出	37
4.1.3 回転楕円体への近似	38
4.1.4 座標変換による補正	38
4.2 要素分割と各種パラメータ	39
4.2.1 要素分割と境界条件	39
4.2.2 心筋線維の物性値と血液循環器系パラメータ	39
5. 健常心モデルの解析結果および検証	44
5.1 心内圧－容積関係	44
5.2 心筋壁運動	44
5.1.1 シミュレーションにおける解析結果	45
5.1.2 MRI の tagging 法を用いた計測結果	45
5.1.3 実計測とシミュレーション結果の比較	45
6. 種々の電気刺激伝達経路を想定した解析	52
6.1 種々の電気刺激伝達経路のモデル化	52
6.2 解析結果	53
6.1.1 心内圧－容積関係および血液拍出量	53
6.1.2 ひずみ解析	53
6.3 考察	55
7. 心筋焼灼を想定した解析	64
7.1 心筋焼灼を想定した左心室のモデル化	64
7.2 解析結果	65
7.1.1 心内圧－容積関係および血液拍出量	65
7.1.2 ひずみ解析	65

7.3 考察.....	67
8.総括.....	71
8.1 数値シミュレーションによる解析結果.....	71
8.1.1 種々の電気刺激伝達経路を想定した解析.....	71
8.1.2 心筋焼灼を想定した解析.....	71
8.2 結言.....	74
参考文献.....	73
謝辞.....	74

1. 緒言

わが国、日本では、戦後の高度経済成長を境に食生活の欧米化が進み、従来の穀物、いも、野菜や魚を中心とした低脂肪・高繊維の食事から、パンや肉を中心とした高脂肪・高たんぱく・低繊維の食事へ変わった。これにより、今まで不足していた栄養素が補われ、日本人は、欧米人と同様に身長が高くがっしりとした体格になったが、その反面、生活習慣病と呼ばれる様々な病気が増加した。その中の一つとして、心臓疾患が挙げられる。

心臓は、全身の組織に血液を循環させる機能を有した臓器であり、この機能は、全身の臓器の活動を支え、我々の生命を維持するという点で必要不可欠である。そのため、心臓の機能障害を引き起こす心臓疾患が、生体において脅威となりうる存在であることは想像が容易であり、心臓疾患における診断・治療技術の向上に対する期待は大きい。

特に、従来の日本人にはあまり見られなかった心疾患に対しては、医療体制の早急な確立が必要とされている。そのような心疾患の一つに頻脈性の不整脈（Arrhythmia）がある。頻脈性不整脈とは、心筋壁において、心筋を収縮させる電気刺激の異常発生やリエントリーが生じることで心拍が増加し、めまいやふらつき、重篤な場合失神を引き起こす心疾患である。この頻脈性不整脈の根治的治療法として注目されているのが、カテーテルアブレーション（心筋焼灼術）である。

カテーテルアブレーションとは、電気刺激を異常発生している心筋部位を電気生理検査に基づき同定した上で、心臓内部に通したカテーテルより高周波を通電し、その心筋部位を焼灼・壊死させるという治療法である。この治療法は、従来の手術に比べて侵襲度が低く、手術と同等ないしそれ以上の有効性と安全性をもつが、10%程度の突然死や再発例が報告されるなど、治療法としては発展段階にあり、治療成績向上の課題として、治療部位同定法の確立や心筋焼灼の技術進歩などが挙げられている⁽¹⁾。

ここで、治療部位同定法の確立については、電気刺激伝達経路の変化が心機能に与える影響を調査することにより、有効な情報が得られると考えられる。なぜなら、電気刺激の発生源が変化した場合、電気刺激伝達経路が変化し、健常心とは異なる心筋壁挙動を示すと考えられ、それを調査することで、心筋壁挙動から逆問題的に電気刺激の発生源を特定することが可能ではないかと考えられるからである。

また、心筋焼灼の技術進歩に関しては、心筋焼灼が不十分であることが再発や突然死の要因の一つとなっているならば、心筋を十分に焼灼できたか否かを評価することができる指標を調査することにより、治療成績向上の一助となる情報を提示することができるので

はないかと考えられる。

しかしながら、ヒト心臓の電気刺激発生源を任意に変化させることや、心筋を焼灼したヒト心臓を用いた実験的な研究は、非常に困難であるといえる。また、臨床現場においても、未だ症例が少ないため、現状を打開するほどの成果は報告されていない。

このことに対し、本研究室で構築してきた心機能評価シミュレータ⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾を用いた心臓左心室の数値解析が有効であると考えられる。これは、実計測では、電気刺激伝達経路を任意に変化させたヒト左心室の解析を行うことは困難であるが、本シミュレータでは、電気刺激伝達経路を任意に想定することが可能だからである。また、シミュレータを構成する数理モデルの一つである心筋の力学特性モデルを変化させることで、任意の部位を焼灼した左心室を解析することが可能であり、カテーテルアブレーションの治療技術向上の一助となる情報を提供することが可能ではないかと考えられるからである。

そこで本研究では、電気刺激伝達経路の変化および心筋焼灼が心機能に与える影響を力学的観点より解明することを目的として、心機能評価シミュレータにより、種々の電気刺激伝達経路および心筋焼灼を想定した左心室の解析を行った。

2. 心臓の構造・機能および力学特性

本研究の対象となる心臓は、心筋線維の配向や電気刺激伝達経路、そしてそれを取り巻く血液循環器系などが複雑に相互作用しあって一つのシステムを形成し機能している。そのため、それぞれの因子を数理モデルとしてシミュレーションシステムに取り込む際には、心臓およびそれを取り巻く血液循環器系の構造や機能について十分な認識を得る必要がある。そこで本章では、まず、心臓およびそれを取り巻く血液循環器系の一般的に知られている構造および機能について説明する。次に、これまでに明らかにされている心疾患の臨床的知見について概説する。

2.1 心臓の位置および形態⁽⁵⁾

ヒトの心臓は、胸腔内で左右の肺にはさまれて、胸骨と肋軟骨の後ろ側に斜めに位置している。全体の $\frac{2}{3}$ は正中線の左にかたより、下側は横隔膜の中心部に接している。重量は成人男性で約 280g、女性では約 230g であり、その大きさはその人の握り拳程度の大きさである。心臓は私達が生まれてから死に至るまで収縮と弛緩を繰り返し、全身に血液を送り続ける生命の維持には不可欠な臓器である。また、心臓自体の複雑な構造と、その周囲を取り巻く血液循環器系の相互作用によって一つのシステムとして機能している。心臓が正常な拍動を続けるためには、心臓を構成している筋肉、血管、弁膜の三つの器官と、心筋が収縮と弛緩を繰り返すための信号を発信し、伝達させる役割を持つ刺激伝導系が正しく機能する必要がある。

心臓の全体図を Fig.2.1 に示す。心臓は左心房 (Left atrium)、右心房 (Right atrium)、左心室 (Left ventricle)、右心室 (Right ventricle) の四つの部屋から構成されており、心房は心房中隔、心室は心室中隔によって左心系と右心系に分かれている。心房は心室へ送る血液を一時的に溜めて心房収縮により心室へ血液流入を助ける役割を担っている。心室は全身や肺へ血液を循環させる役割を持っているため、心房に比べて心筋が厚く、特に左心室は全身に血液を循環させる機能を有しているため右心室に比べてさらに厚い筋肉を持つ。また、心房と心室の間には血液の逆流を防ぐための弁があり、左心系の弁を僧帽弁 (Mitral valve)、右心系の弁を三尖弁 (Tricuspid valve) と呼ぶ。これらの弁は乳頭筋 (Papillary muscle) により動作している。また、大動脈と左心室流出腔の間には大動脈弁があり、肺動脈と右心室流出腔の間には肺動脈弁があり、これらの弁により血液が逆流するのを防いでいる。

心臓から送られた血液は、体循環 (大循環系) と肺循環 (小循環系) とに分かれ体内を循環しており、末梢血管 (毛細血管) でのガス、老廃物、栄養物の交換や肺での酸素と二酸化炭素の交換などが行われる。また、心臓への血液供給は冠動脈 (Coronary artery) によって行なわれており、心筋への酸素や栄養を供給している。

心臓全体には心筋とよばれる心臓特有の線維質が分布しており、この心筋線維が複雑な網目状

に重なり合って心臓壁を構成している。これらの線維は心房と心室の境界である基底部から、心室の先端にある心尖部に向かってらせん状に走っている。

2.2 心筋線維の構造

心臓は上で述べたように血液を全身に循環させるポンプのような役割を果たしている。ポンプの役割を果たす原動力は心臓を構成する心筋の収縮である。この心筋というものは身体の他の部位についている骨格筋と比較すると、構造に異なる部分がある。そこでこの節では、心筋の構造について説明する⁽⁶⁾。

心筋線維の構造を Fig.2.2 に示す。骨格筋では、筋線維が端から端まで平行であるのに対して、心筋では Fig.2.2(a)に示すように心筋線維 (Myocardial fiber) が網目状に枝分かれした構造を持ち、比較的小さい (長さ $100(\mu\text{m})$, 直径 $(20\mu\text{m})$) 心筋細胞の集合により成り立っている。各心筋細胞は介在板 (Intercalated disc) によって結合されており、そのために強い収縮に耐えることができる構造となっている。心筋細胞の中心には核があり、心筋細胞にエネルギーを供給し続けるためのミトコンドリアがフィラメント (筋原線維) (Fig.2.2(b)) に沿って存在しており、その量は骨格筋の場合に比べてはるかに多い。筋原線維はさらにサルコメア (Fig.2.2(c)) と呼ばれる筋線維分節に分割され、筋肉の収縮はサルコメアを単位に行われる。サルコメアはアクチンとミオシンの二つの蛋白フィラメントが重なり合うことによって形成されており、重なっている部分は暗く、そうでない部分は明るく見える。ミオシンの長さは約 $1.5(\mu\text{m})$ で、アクチンのそれは約 $1.0(\mu\text{m})$ である。サルコメアの両端には Z 線と呼ばれる濃い線があり、中心部には太いミオシンフィラメントがあり、A 帯と呼ばれる。この部分はミオシンとアクチンが重なっているため暗く見える。Z 線と A 帯の間には I 帯と呼ばれる明るい領域がある。また、サルコメアが十分に長い時ミオシンとアクチンの重なる長さが短くなり、A 帯の中央部に H 帯と呼ばれる明るい領域が生じる。この領域には A 帯中のミオシンフィラメントのみが存在する。

2.3 心筋線維の力学特性

心筋の収縮様式にはいくつかの仮説が存在しているが、ここでは最も広く受け入れられている「滑りークロスブリッジ説」⁽⁷⁾に基づいて心筋収縮の力学特性について述べる。「滑りークロスブリッジ説」とは、A 帯が筋肉の長さによって変化しないことから、サルコメアの収縮は電気刺激によって細胞が活性化された場合、両フィラメント間に相互作用が生じ、アクチンフィラメントがミオシンフィラメント間に滑り込むことによって生じるという説である。

心筋の力学特性を Fig.2.3 に示す。心筋細胞に電気刺激が加わると、両フィラメント間に滑りが

生じて心筋は収縮し、それに伴って心筋線維に張力が生じる。この張力は発生張力 (Active force) と呼ばれる。発生張力の特性については、従来からの筋肉に関する研究によって次のようなことがわかっている。心筋を両端固定し、電気刺激を与えると、心筋は収縮せずに発生張力だけを生じる。この時、心筋に生じる張力は、Fig2.3(a)に示すようにある時点で最大となりそれ以降は弛緩していく。これは等尺性収縮と呼ばれている。また、ある長さまで心筋を伸ばし、その状態で両端を固定して電気刺激を与えるという作業を、初期心筋長を変えて繰り返すと、Fig2.3(b)の実線に示すような心筋の長さ－最大発生張力関係が得られる。これは、両フィラメントの最初の重なり具合によって発生張力の大きさが変化するためであるとされている。また、心筋が収縮していない時に心筋に負荷をかけて十分にゆっくり伸ばしていった場合、心筋に生じる張力と伸長した長さとの関係は、Fig2.3(b)の破線で示すような非線形的な関係がある。この張力は静止張力 (Passive force) と呼ばれており、心筋の弾性的特性に依存している。静止張力は、骨格筋の場合は筋の長さの作動範囲では無視できるほど小さいが、心筋においては無視できない大きさになる。心臓の拍動においては、このような心筋の持つ性質が複雑にからみあっている。

2.4 心筋線維の配向

心筋線維の配向については古くから研究⁽⁸⁾⁽⁹⁾されてきたため、心筋線維の配向分布をおおよそ知ることができる。Fig.2.4 に左心室の赤道面近傍での心筋線維の配向を示す。心筋線維は、左心室と左心房の境界付近である基底部から左心室の先端にある心尖部にむかってらせん状に配向している。しかし、その方向は心臓壁のどの部分でも同じというわけではなく、内壁での線維は時計方向にらせんを描きながら基底部から心尖部に向かって配向しており、その勾配も大きい。内壁から中壁に向かつては、その勾配が減少してゆく。中壁から外壁に達すると再び勾配は大きくなるが、内壁とは逆の反時計方向にらせんを描きながら心尖部に向かっている。つまり心臓壁における心筋線維は多層構造を形成しており、それぞれ各層で異なった方向に連続的に変化しており配向分布は心臓の部位によって不均一な分布となっている。特に左心室、右心室の内壁表面にある肉柱や、心尖部付近の心筋線維の配向はかなり不連続に分布している。

このような配向分布で心臓壁を形成していることは、心臓の変形挙動や心臓壁内の応力分布などに大きな影響を与えていると予想される。Mall (1911)⁽¹⁰⁾はこのような心筋線維の配向が心臓壁の駆出時にねじれを生み出すであろうと提唱した。実際、現在の MRI (磁気共鳴映像法) などの医療診断画像装置の発達によって、そのようなねじれ現象を確認することができる。

2.5 電気刺激伝達系

心臓の収縮は、心筋が電気刺激を受けることにより生じる。この電気刺激を伝達する役目を果たすのが刺激伝達系である。これらは神経組織ではなく、特殊な心筋組織でできており、自発的、周期的に興奮し細胞膜内外の電位差を変える。この発生した電位差は活動電位（インパルス）とよばれ次々と伝達され、心筋を収縮させる。

Fig.2.5 に心臓の電気刺激伝達経路を示す。心臓の電気刺激伝達系は右心房と上大静脈の合わせ目にある洞結節 (Nodus sinuatrialis) から始まる。洞結節は特殊筋線維の集合体であり、交感神経、副交感神経の働きかけにより心臓の鼓動のリズムを決定し「心臓のペースメーカー」とよばれている。洞結節から発生した刺激は、心房の壁を収縮させながら伝わり、一旦右心房の下面にある房室結節 (Nodus atrioventricularis) に集まる。また、心房と心室との間には結合組織の膜が存在するため、直接の刺激伝達は行われず、刺激はその膜を貫通しているヒス束 (His's bundle) と呼ばれる特殊筋線維の束によって心室に伝えられる。洞結節から発せられた電気刺激の速度は、心房を伝達するときには秒速 100cm 程度であるが、ヒス束を通過して心房から心室へ伝わるときには極端に落ちて、秒速 1 cm 程度になってしまう。この伝達速度の差によって、心房が収縮し終わって心室が収縮し始めるまでに 0.1 秒程度の時間差が生じる。これにより、心室に十分な量の血液を流入させることができる。ヒス束を通った電気刺激はその後、右脚と左脚に分かれて心室中隔下部に伝達される。心尖部に達した電気刺激は心室内面を走るプルキンエ線維を通過して秒速数 100(cm)の速さで心筋壁全体に広がり、その後、心筋線維に沿って心内壁から心外壁に向かってゆっくりと伝わって行く。

2.6 血液循環器系

血液循環器系は、全身の器官や組織で酸素消費された血液を肺まで運搬して再び酸素供給を受けるための肺循環系と、肺で酸素供給された新鮮な血液を全身へ送る役割を担う体循環系の二つの循環器系からなっている。Fig.2.6(a)に血液循環器系の模式図を示す。

体内を循環した血液は上大静脈、下大静脈から右心房に流入する。右心房の収縮によって右心房圧が右心室圧よりも高くなると三尖弁が開いて、血液は右心房から右心室へ流入する。そして右心室の収縮によって右心室圧が肺動脈圧よりも高くなると肺動脈弁が開いて肺動脈に血液が流出し、左右の肺に送られ、ここで肺毛細管を流れる間にガス交換を受けて再び酸素を含んだ血液になり、肺静脈を経て左心房に流入する。このような右心系を中心とした血液循環経路を肺循環と呼ぶ。

肺循環と同様に、左心房に流入した血液が左心房の収縮によって僧帽弁を通過して左心室に流入する。そして左心室の収縮によって血液は大動脈弁、大動脈を通過して全身に送られる。血液は体

内の各器官、臓器の末梢血管でのガス、老廃物、栄養物の交換を行った後、大静脈を通過して右心房に流入する。このような左心系を中心とした血液循環経路を体循環系と呼ぶ。また、心筋に血液を供給するために冠動脈があり、大動脈の根元のバルサルバ洞という膨らんだ部分から始まっており、すぐに右冠動脈と左冠動脈に分かれて心臓の表面を取り囲んでいる。左冠動脈はさらに左前下行枝と左回旋枝の2つの主要冠動脈に分かれている。主要冠動脈からは小さな動脈がたくさん枝分かれしており、心筋の隅々まで血液を送り届けている。主要冠動脈はそれぞれ心筋のどの部分に血液を供給するかが大体決まっており、右冠動脈は心筋の下壁、左前下行枝は前壁、左回旋枝は側壁に血液を供給している。そのため心筋梗塞などが起きて冠動脈が詰まった場合、その冠動脈が血液を供給していた領域の心筋に血液が供給されなくなり、心筋壊死を起こしてしまう。Fig.2.6(b)に冠動脈の全体図を示す。

2.7 左心室の挙動

心室が血液を駆出、充満し再び同じ状態に戻るまでを一心周期といい成人の場合およそ 0.8 秒程度である。ここでは、一心周期における左心系の挙動について述べるが、右心系の挙動も左心系と同様である。

一心周期を大きく分類してみると、収縮期（等容収縮期、駆出期）と拡張期（等容弛緩期、拡張期）から構成されている。また、一心周期を通しての大動脈圧（Aortic pressure）、左心房圧（Left arterial pressure）、左心室圧（Left ventricular pressure）、左心室容積（Left ventricular volume）の時間変化を Fig.2.7 に示す。

2.7.1 等容収縮期 Fig.2.7 (1)

左心室が電気刺激を受けて収縮を開始すると、左心室圧が上昇し左心室圧が左心房圧を越えたところで僧帽弁が閉鎖する。その後、心室容積はほぼ一定に保たれたままで左心室圧が大動脈圧を越えて大動脈弁が開放するまで上昇を続ける。僧帽弁の閉鎖から大動脈弁の開放までを等容収縮期と呼ぶ。

2.7.2 駆出期 Fig.2.7 (2)

左心室圧が大動脈圧を越えて大動脈弁が開放されると血液が大動脈へと流出する。この流出は収縮初期においては急速に流出し、収縮末期では緩慢になる。その後、左心室圧が大動脈圧以下になると大動脈弁が閉鎖し血液の駆出が終わる。大動脈弁の開放から閉鎖までを駆出期と呼ぶ。

2.7.3 等容弛緩期 Fig.2.7 (3)

僧帽弁と大動脈弁が共に閉じた状態で左心室は弛緩しはじめ、容積がほぼ一定の状態を保ちながら左心室圧が左心房圧以下まで低下していく。この期間を等容弛緩期と呼ぶ。

2.7.4 拡張期 Fig.2.7 (4)

左心室圧が左心房圧以下まで低下すると僧帽弁が開放されて血液は左心房から左心室へと流入する。この流入は初期では急速に血液が流入し（急速充満期）、末期において血液はほとんど流入せずほぼ一定になる（緩徐流入期）。その後電気刺激を受けて左心房の収縮が起こり、僧帽弁が閉鎖するまで血液の流入が続く。この期間を拡張期と呼ぶ。

2.8 心内圧－容積関係

一心周期中の心内圧と心室容積の変化を同時に計測し、縦軸に心内圧、横軸に心室容積をとったグラフを作成すると、Fig.2.8 に示すような反時計周りの閉ループを描く。この閉ループで囲まれている領域の面積は心臓の外的仕事を表しており、図中SVで示す心室容積変化の幅は一心拍で拍出する血液量である。この心内圧－心室容積関係は、一心周期中の心室挙動をよく反映しており、左心室の機能評価を行なう上で極めて重要な情報となるものである。

2.9 心疾患の臨床的知見⁽¹¹⁻¹⁵⁾

循環器系の生理学的目的は、全身組織に対しその需要に応じて、必要にして十分な血液量を保障することにある。心不全とは、心臓のポンプ機能の低下により、生体の需要に応じるだけの心拍出量を維持し得ない状態と定義することができる。すなわち、すべての心疾患の最終段階を意味する病態であり、すべての器質的、機能的な心疾患および心臓に対し負荷となる病態生理を持つ疾患は心不全の基礎疾患になり得る。以下に、心不全の原因となり得る疾患の主要なものについて概説する。

(1)虚血性心疾患

生体組織のエネルギー需要は、心臓のポンプ作用により拍出された血液の循環によって維持されている。当然、心臓自身も冠循環器系を介して血液の循環を受ける。この冠循環が障害される

と、心筋の正常な代謝が行われなくなり、ついには心臓の機能が損なわれることになる。冠血流の減少あるいは不足などの障害によって起こる心疾患を虚血性心疾患と総称する。この疾患の主要なものには、狭心症と心筋梗塞がある。冠血流不足の状態が一定時間以内に回復すると、一時的に機能低下した心筋は壊死に陥ることなく、元の状態に戻る。このような一過性の心筋虚血で、前胸部に痛みを感じるものを疾患名として狭心症と呼ぶ。

(2)心筋疾患

心筋細胞の肥大、変性、変性物質沈着、心筋間質線維化などを基礎病変として一定の臨床像を呈するものを心筋疾患と総称する。心筋疾患の中で、これら心筋病変をきたす原因の明らかなものを特定心筋疾患、原因または関連の明らかでないものを心筋症と呼ぶ。心筋症は、異常な心肥大による心室充満不全を基礎病変とする肥大型心筋症と、心筋収縮不全による心拡大を主徴とする拡張型心筋症に大別される。

(3)弁膜症

弁膜症は、弁そのものまたは弁支持組織の炎症または変性により弁機能が障害された状態であり、その結果、血液循環動態の異常を生ずるものである。弁膜症の原因疾患の多くは急性リウマチ熱であり、他に感染性心内膜炎、梅毒などがある。しかし、感染性疾患の減少により、弁膜疾患の病因は変化し、最近では虚血性心疾患、心筋症、膠原病などによる弁膜障害が多くなっている。

(4)不整脈

不整脈とは、字義どおりには脈拍が不整になることである。しかし、広義には、調律、伝導の異常がこの名のもとに総括される。不整脈は、刺激の生成の異常と伝導の異常、あるいは頻脈型不整脈と徐脈型不整脈に大別される。心拍数の増加または減少は、一心周期に占める拡張期の割合を変化させる。心拍数の増加とともに、一心周期に占める拡張期時間の割合は減少し、心室は急速充満期のみとなる。すなわち著明な頻脈では、心室充満の減少により必要な一回拍出量が維持できなくなり、分時拍出量が減少する。また、著明な徐脈では、一回拍出量増加に限界があることから、分時拍出量の低下をきたし、その持続は心拡大をきたす。

(5)高血圧症

高血圧症とは、血圧が単に正常範囲を超えて高いだけではなく、それが持続して、経過とともに高血圧性血管病変を惹起する症候群と定義される。高血圧症は、その原因が明らかな二次性高血圧症と、高血圧発症の基礎疾患が不明の本態性高血圧に大別される。高血圧症は成人の約 10%

2. 心臓の構造・機能および力学特性

を占めると推定され、本態性高血圧症は高血圧症全体の80～90%を占めているとされる。高血圧により左室の駆出抵抗が大きくなると、心筋は肥大を形成して心収縮力を増強させ、心機能を正常に保持するように代謝する。すなわち、心肥大の形成は負荷に対する心筋の適応現象であり、この高血圧により心筋肥大をきたす疾患を高血圧性肥大心と呼ぶ。しかし、過剰な負荷が持続して加わると、しだいに心筋の収縮力が低下して心機能を維持することができず、心不全が発症する。

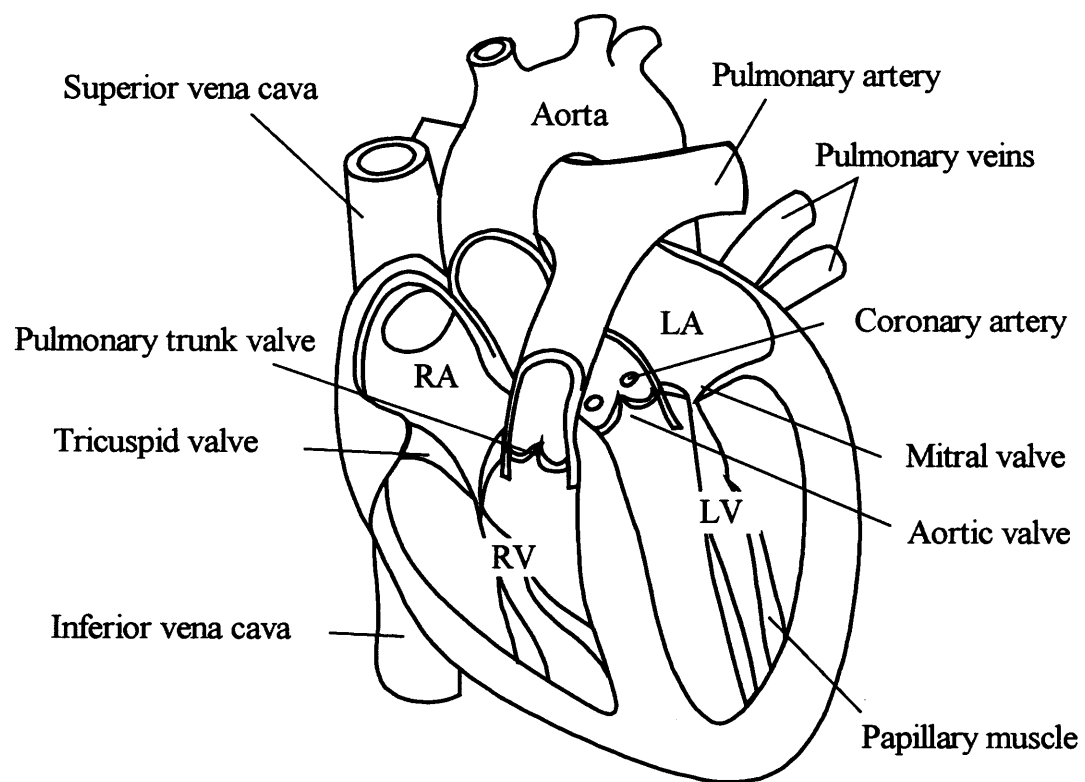


Fig.2.1 心臓の構造

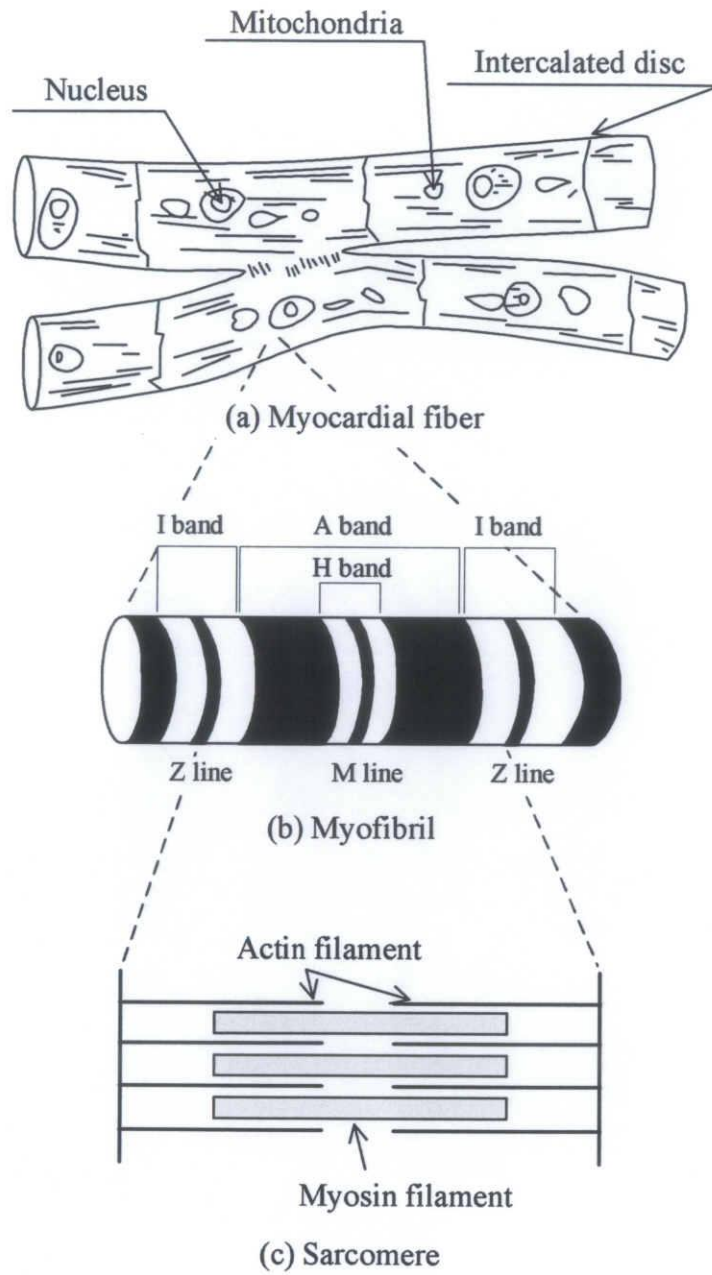
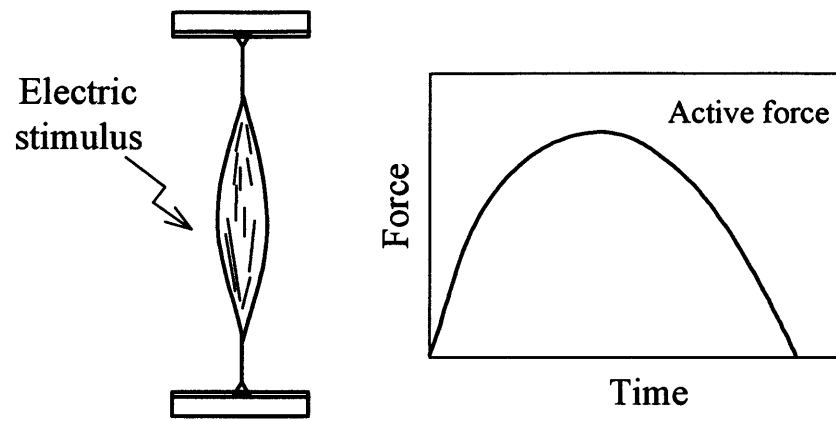
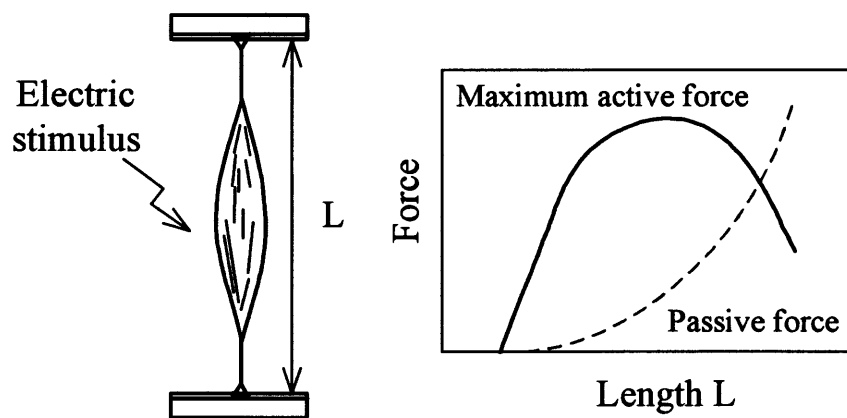


Fig.2.2 心筋線維の構造



(a) 発生張力－時間関係



(b) 張力－心筋の長さ関係

Fig.2.3 心筋の力学特性

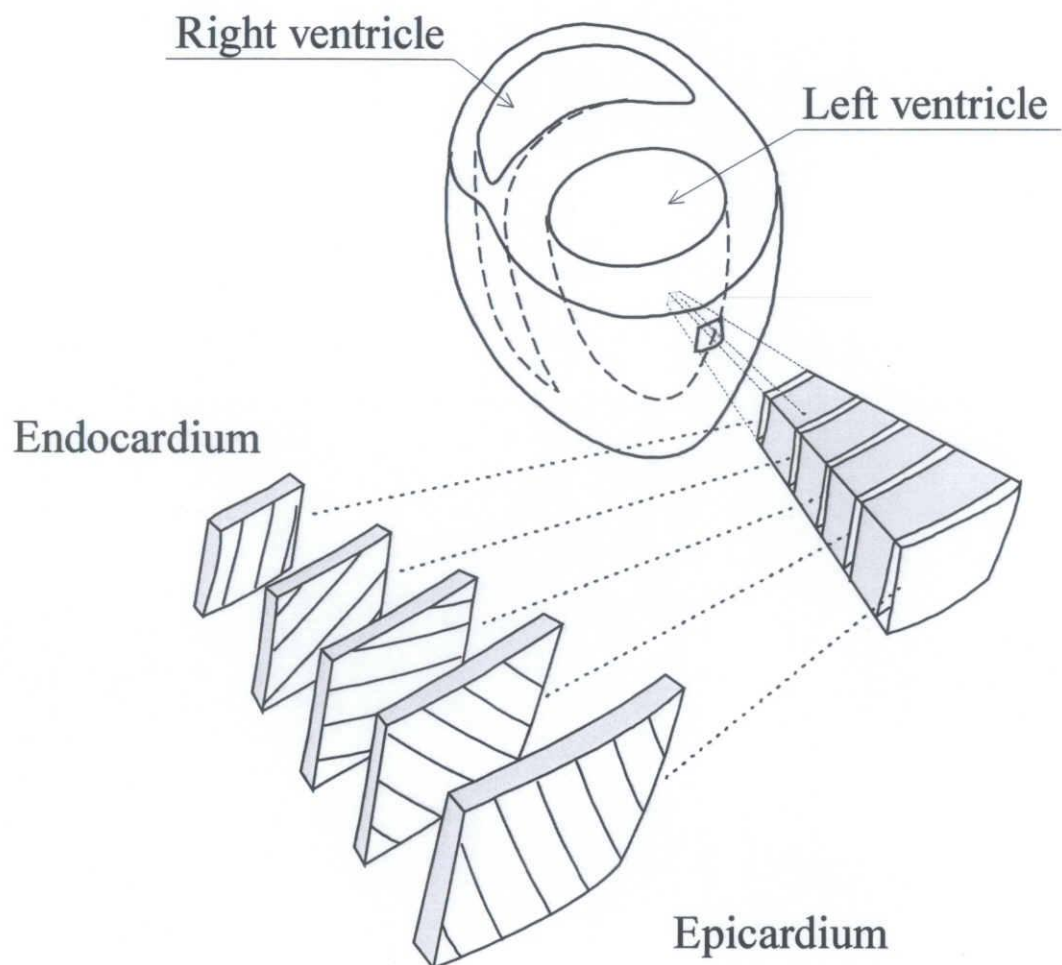


Fig.2.4 左心室の赤道面近傍における心筋線維の配向

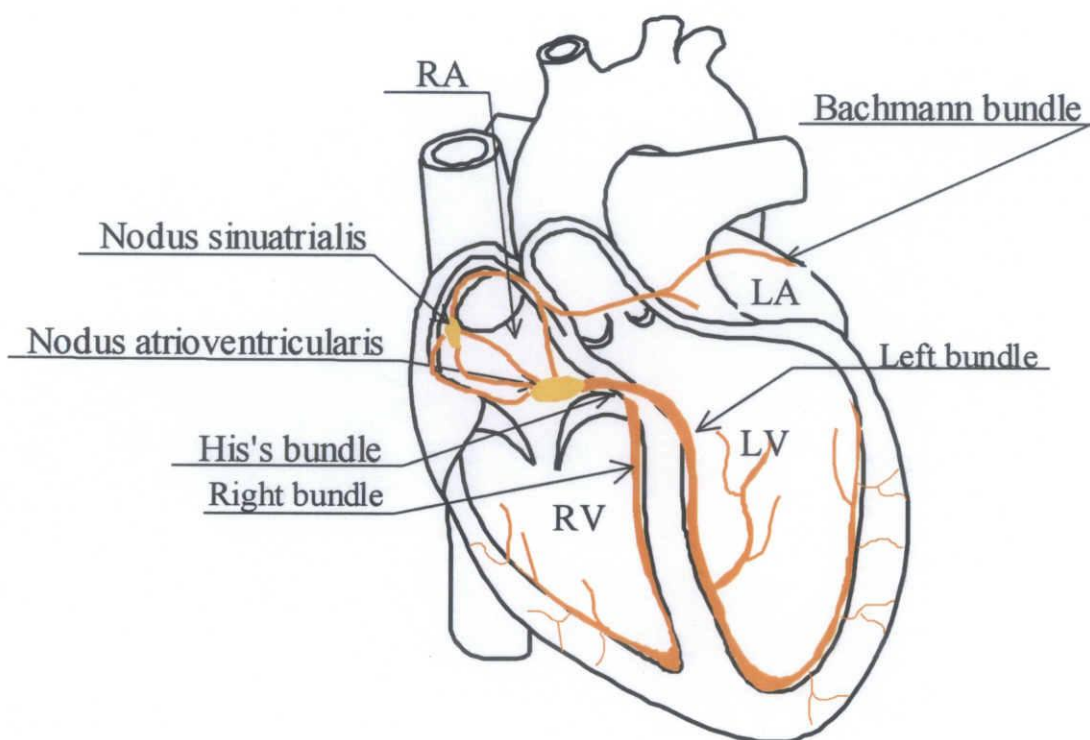


Fig.2.5 心臓の電気刺激伝達経路

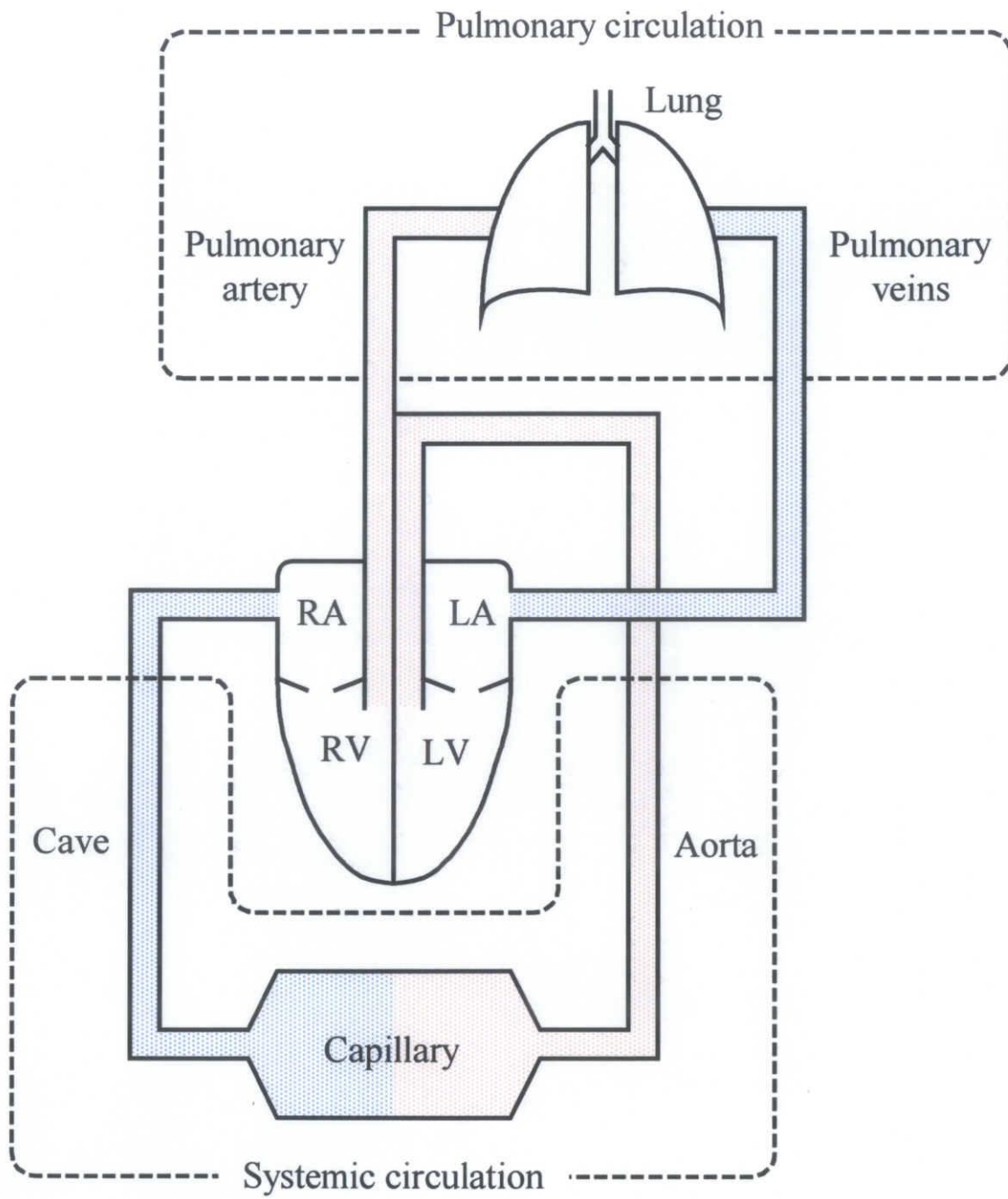
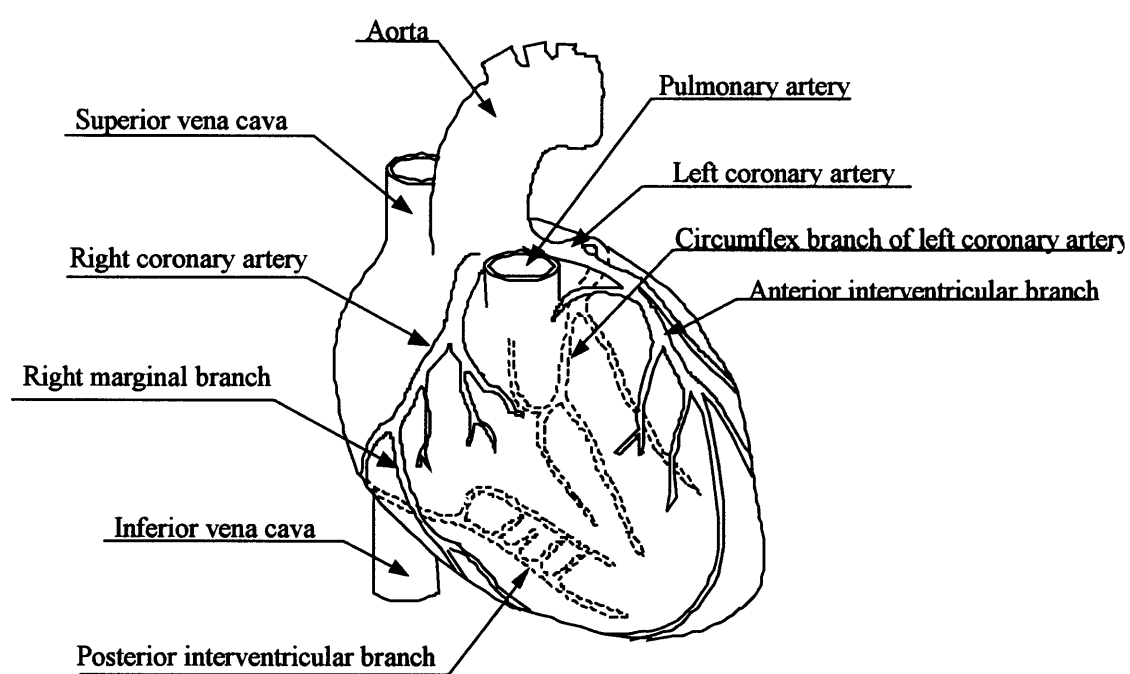


Fig.2.6 (a) 血液循環器系の模式図



Coronary arteries

Fig.2.6 (b) 冠動脈の全体図

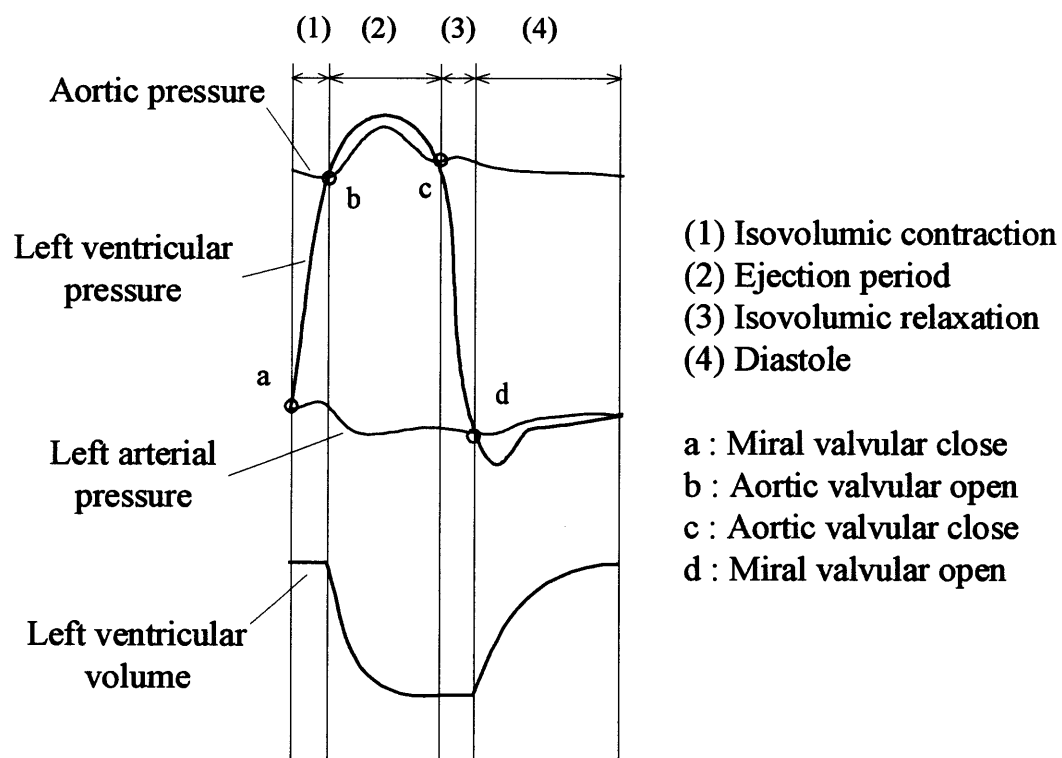
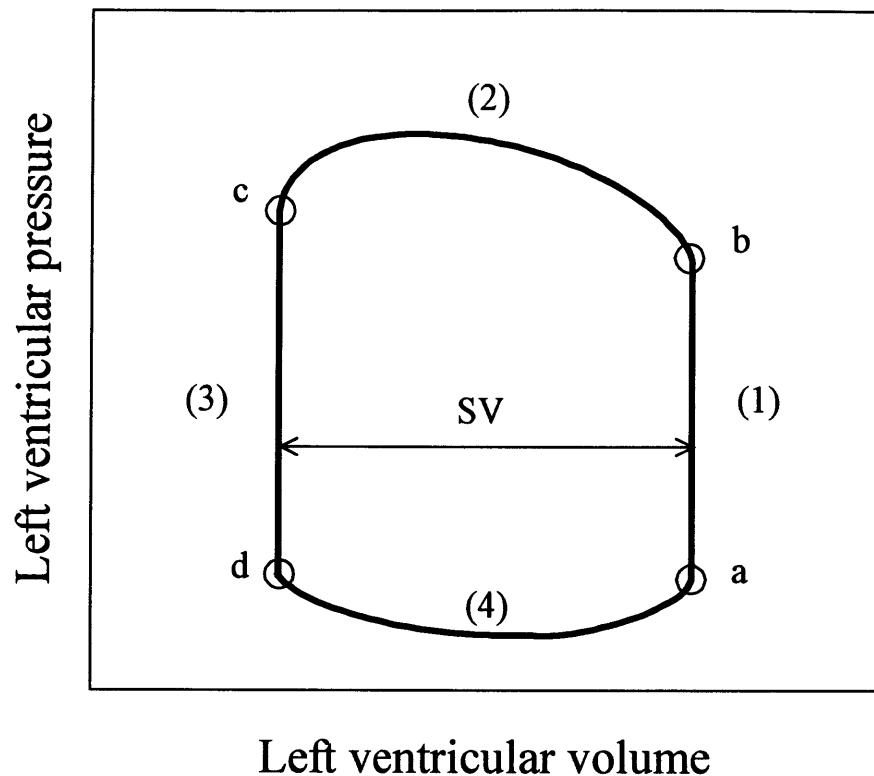


Fig.2.7 一心周期における各時間変化



(1) : Isovolumic contraction

(2) : Ejection period

(3) : Isovolumic relaxation

(4) : Diastole

a : Mitral valvular close

b : Aortic valvular open

c : Aortic valvular close

d : Mitral valvular open

SV: Stroke volume

Fig.2.8 心内圧－容積関係

3. 数理モデル

本研究で使用しているシミュレーションシステムで解析を行なうためには、心筋の力学的特性、心筋線維の配向構造、電気刺激伝達系、血液循環器系などを数理モデル化しなければならない。そこで本章では上記の各因子についてのモデル化について述べる。

3.1 心筋線維の力学的モデル

心筋に生じる張力は発生張力と呼ばれる電気刺激を受けることによって自ら収縮する能動的な張力と、静止張力と呼ばれる外力によって生じる受動的な張力から構成されている。前述のように心筋の場合には静止張力を無視できないため、心筋の力学的モデルには並列弾性要素を取り入れる必要がある。そこで、本研究では最も簡単な心筋モデルとして Fig.3.1(a)のような収縮要素と並列弾性要素とを組み合わせた並列 2 要素モデルを取り扱うことにした。この他に、筋肉の力学的モデルとしては、直列弾性要素と収縮要素とを組み合わせた二要素モデルや二要素モデルに並列要素を取り入れた Maxwell の三要素モデル、そのほかに Voigt の三要素モデルなどが知られている。以下に静止張力および発生張力の定式化および実際の計算における発生張力の取り扱いについて述べる。

3.1.1 張力の定式化

発生張力は電気刺激を受けると時間とともに増加してゆき、ピークを経て徐々に減少していく。このため、発生張力に関しては Fig.3.1(b)に示すような sin 関数で近似し、次式のように決定した。

$$\sigma_a = \sigma_{\max} \sin \frac{\pi t}{T_0} \quad (3.1)$$

ここで σ_{\max} は最大発生張力、 T_0 は心筋の活性化時間、 t は電気刺激が到達してからの時間である。

σ_{\max} に関しては、心筋が電気刺激を受ける時のサルコメア長によって変化することを考慮しなければならない。そこでこのサルコメア長- σ_{\max} 関数は Fig.3.1(c)に示すような二次関数で近似したものをを用いた。

$$\sigma_{\max} = \begin{cases} \{ A(L - 2.20)^2 + 100 \} \sigma_0 & (1.50 < L < 2.90) \\ 0 & (L < 1.50, 2.90 < L) \end{cases}$$

$$A = -100 / (2.20 - 1.50)^2 \quad (3.2)$$

ここで、 σ_0 は心筋が発生することのできる最大発生張力、 L はサルコメア長さで単位は $[\mu\text{m}]$ である。

また、静止張力については、サルコメアの伸び比に依存し、静止張力-ひずみ関係は指数関数的になることが一般的に知られている。しかし、静止張力が急激に増加するのはサルコメアのひずみが約 50～80%以上となった場合であり、実際に収縮を行なう範囲ではほぼ線形とみなすことができるため、本研究では簡単化のために線形として扱った。

3.1.2 標準活性化応力への換算

心筋は一般の工業用の無機材料とは異っており、ミオシンとアクチンと呼ばれる蛋白質繊維の組み合わせによって構成されている。一般の工業用材料は引っ張り、圧縮によって生じる力は材料の断面積に比例することが知られているが、心筋では心筋線維を基本単位としているので、心筋の断面積よりもむしろその心筋を構成する心筋線維の本数に比例している。実際に心臓左心室では、電気刺激により心筋線維が収縮すると、その断面積は増加し応力は減少する。つまり、心筋線維の本数は変化しないので、それに生じる発生張力は収縮前と変わらない。そこで、このような応力に関する指標として以下に示す標準活性化応力を定義する必要がある。収縮前の心筋線維の断面積を A_0 、収縮後の心筋線維の断面積を A 、心筋線維に生じる発生張力を F_a とすると、次のような式が成立する。

$$F_a = \bar{\sigma}_a A = \sigma_a A_0 \quad (3.3)$$

ここで、 $\bar{\sigma}_a$ は標準活性化応力であり、 σ_a は公称活性化応力である。一方、心筋線維が非圧縮体であると仮定すると、その体積 V は常に一定である。そこで、心筋線維の収縮前の長さを l_0 、収縮後の長さを l とすると次式が成立する。

$$V = A_0 l_0 = A l \quad (3.4)$$

式(3.3), (3.4)を用いることにより、標準活性化応力 $\bar{\sigma}_a$ は以下のように表すことができる。

$$\bar{\sigma}_a = \sigma_a \frac{A_0}{A} = \sigma_a \frac{l}{l_0} \quad (3.5)$$

以後、本研究では心筋線維に発生する張力は、上式によって換算した標準活性化応力として扱う。

3.2 心筋線維の配向構造

心筋線維の配向角度は心筋壁に対して一様に分布しておらず、内壁から外壁にかけて連続的に変化している。この心筋線維の配向を有限要素モデルで取り扱えるように以下の操作を行なった。今回左心室の形状を構成する要素は心臓壁の厚さ方向を 3 層に分割したものをを用いた。

この計算では、ガウス積分法を用いて 4 点積分を行なうので、各ガウス点に働く標準活性化応力 $\{\bar{\sigma}_a\}$ の方向を適切に定めることによって、心筋線維の配向構造を取り込むことができる。まず、Fig.3.2(a)のような各有限要素での局所座標系 ξ, η, ζ における基準有限要素 a-h について考える。ここで、心筋線維の方向 e と基準有限要素の局所座標系の各 x, y, z 軸との方向余弦を l_e, m_e, n_e とすると、これらの関係は

	ξ	η	ζ
e	l_e	m_e	n_e

となる。なお、ヒトの心臓左心室での配向分布は、Fig.3.2(b)のように分布していることがわかっている⁽¹⁰⁾。よって、ここでは Fig.3.2(c)のように、要素内での心筋線維の傾きを内壁で $\alpha_{max}=70^\circ$ 、外壁で $\alpha_{min}=80^\circ$ とした。また、局所座標系の各 ξ, η, ζ 軸と全体座標系の各 X, Y, Z 軸との方向余弦の関係は

	ξ	η	ζ
X	l_X	m_X	n_X
Y	l_Y	m_Y	n_Y
Z	l_Z	m_Z	n_Z

となる。これらの関係に基づいて局所座標系の基準要素 $\mathbf{a-h}$ から全体座標系 $\mathbf{A-H}$ に座標変換を行なえば、全体座標系での心筋線維の配向が与えられ、これより発生張力の方向を求めることができる。

3.3 電気刺激伝達系モデル

Fig.3.3 に電気刺激伝達系モデルの概略図を示す。前述のように電気刺激は心室全体を一度に刺激するわけではないため、心筋壁の部分によって収縮の開始に時間差が生じる。この収縮に時間差を生み出す刺激伝達系を考慮することが、左心室の変形挙動を解析する上では必要である。そこで、この電気刺激に関してはプルキンエ線維を伝達して内壁を速度 v_ϕ で高速に伝達していく刺激と、心筋線維を伝達して内壁から外壁へと速度 v_r で低速に伝達していく刺激の二つに分けてモデル化を行なった。前者に対しては、刺激の開始点を心尖部として、そこを中心にして内壁を沿って子午線方向に刺激が伝わっていくものとした。後者に対しては、簡単化のため心筋線維の配向を考慮せず、内壁から外壁へ向かう壁厚方向に刺激が伝わっていくものとした。

以上のことから、心尖部から内壁に沿った子午線方向の距離 d_ϕ と、その内壁から壁厚方向への距離 d_r だけ離れた所に位置する心筋線維の発生張力は、次式で表すことができる。

$$\sigma_a = \sigma_{mx} \sin \frac{\pi(t - \tau_\phi - \tau_r)}{T_0} \quad (3.6)$$

ここで、 τ_ϕ 、 τ_r はそれぞれ子午線方向および壁厚方向への電気刺激の伝達が遅れた時間であり、それぞれ

$$\tau_\phi = \frac{d_\phi}{v_\phi} \quad (3.7)$$

$$\tau_r = \frac{d_r}{v_r} \quad (3.8)$$

と表すことができる。ここで v_ϕ 、 v_r はそれぞれ子午線方向および壁厚方向への刺激伝達

速度である。また、発生張力が負の値を取らないようにするために、以下の条件式を与えた。

$$\sigma_a = 0 \quad \begin{cases} t - \tau_\phi - \tau_r < 0 \\ t - \tau_\phi - \tau_r > T_0 \end{cases} \quad (3.9)$$

3.4 血液循環器系モデル

左心室はそれを取り巻いている血液循環器系と密接に影響をおよぼし合って活動しているため、左心室の機能評価を行なうためには血液循環器系に関する数理モデルを考慮する必要がある。以下に血液循環器系モデルについて述べる。

左心室に加わる負荷には、前負荷と後負荷の二種類がある。前負荷とは、左心室が左心房からの血液の流入によって、ある容積になるまで拡張する時に受ける負荷のことであり、左心房の容量や肺静脈系平均圧等を含む左心室の入り口側における血管系の働きなどによって変化する。後負荷とは、左心室が大動脈に血液を送り出す際に大動脈系の圧力から抵抗を受ける際に生じる負荷であり、大動脈の弾性的特性や末梢血管抵抗値などによって変化する。ここでは簡単化のために、血液循環器系モデルは血管自体に生じる抵抗および血管の弾性的特性であるコンプライアンスを集中定数化した等価電気回路モデルとした。

この血液循環器系モデルの回路図を Fig.3.4 に示す。この図において記号 LV で示されている左心室を中心として左側半分が前負荷を与える循環器系モデルで、右側半分が後負荷を与える循環器系モデルである。血管系の弾性的特性がコンデンサーに、血管抵抗や弁抵抗が抵抗に、平均圧力が電圧に、血液流量が電流に対応している。以下にこのモデルの方程式を示す。

まず、前負荷については Fig.3.4 の血液循環器系モデルにおいて次式のような回路方程式が成立する。

$$Q_1(t) = \frac{P_v - P_{vl}(t)}{R_{v1}} \quad (3.10)$$

$$Q_2(t) = \frac{P_{vl} - P_h}{R_{v2}} \quad (3.11)$$

$$\frac{dP_{vl}}{dt} = \frac{Q_1(t) - Q_2(t)}{C_v} \quad (3.12)$$

ここで弁の作用を考慮に入れ、血液の逆流がないものと仮定すると次の条件が成立する.

$$Q_2(t) = 0 \quad (P_h(t) \geq P_{vl}(t) \text{ の場合}) \quad (3.13)$$

また、後負荷系に関しても、同様に次のような回路方程式が成立する.

$$Q_4(t) = \frac{P_{al}(t) - P_a}{R_{a2}} \quad (3.14)$$

$$Q_3(t) = \frac{P_h - P_{al}}{R_{a1}} \quad (3.15)$$

$$\frac{dP_{al}}{dt} = \frac{Q_3(t) - Q_4(t)}{C_a} \quad (3.16)$$

ここでも前負荷と同様に弁の作用を考慮に入れ、血液の逆流がないものと仮定すると次の条件が成立する.

$$Q_3(t) = 0 \quad (P_h(t) \leq P_{al}(t) \text{ の場合}) \quad (3.17)$$

上式で求められる Q_2 , Q_3 はそれぞれ、左心室への血液流入量および左心室からの血液拍出量であり、左心室容積の変化率に相当している. 時間 t における左心室容積を $V(t)$ とすると、前負荷系は

$$V(t+dt) = V(t) + Q_2(t)dt \quad (3.18)$$

となり、後負荷系は

$$V(t+dt) = V(t) - Q_3(t)dt \quad (3.19)$$

となる。

3.5 心内圧の算出方法

心内圧は血液循環器系から受ける負荷だけでなく、心臓の収縮状態からも影響を受けるため血液循環器系モデルだけで心内圧を算出することはできない。そこで、左心室の収縮力と心内圧とがある時刻での左心室容積において釣り合いが保たれることに着目して、次に示すようなアルゴリズムを用いて心内圧を算出した。

心内圧の計算アルゴリズムを Fig.3.5 に示す。左心室の有限要素モデルに関しては、心室壁を等方弾性体と仮定していることから、重ねあわせの原理が成立するものとして考える。したがって、左心室の変形は心筋自体の発生張力 $d\sigma_a$ によって生じるものと、心内圧 dP_h によって生じるものとに分けることができる。そこでまず、心内圧一定の状態で発生張力を作用させた後、心内圧を作用させて左心室を変化させることにした。以下に心内圧の算出法について、等容収縮期、駆出期、等容弛緩期、拡張期の四つの心時相に分けて述べる。

3.5.1 等容収縮期 $[P_h(t) \leq P_{a1}(t) \text{ かつ } P_h(t) \geq P_{v1}(t)]$

条件式(3.13), (3.17)より, $Q_2(t)=0$, $Q_3(t)=0$ となる。この場合、左心室の容積変化はなく $V(t+dt)=V(t)$ である。式(3.10), (3.14)から $Q_1(t), Q_4(t)$ が算出され、式(3.12), (3.16)から dP_{v1}/dt , dP_{a1}/dt が求められる。ここで現在の時間における発生張力の増加分 $d\sigma$ を作用させる。そのため、左心室は変形し容積が変化する。その後、心室容積が $V(t+dt)$ になるように左心室内壁に内圧の増加分 dP_h を作用させる。この dP_h が収束すれば、時間ステップを増加させ次式により次の時間 $t=t+dt$ における $P_{v1}(t+dt)$, $P_{a1}(t+dt)$, $P_h(t+dt)$ が求められる。

$$P_{v1}(t+dt) = P_{v1}(t) + \frac{dP_{v1}}{dt} dt \quad (3.20)$$

$$P_{a1}(t+dt) = P_{a1}(t) + \frac{dP_{a1}}{dt} dt \quad (3.21)$$

$$P_h(t+dt) = P_h(t) + dP_h \quad (3.22)$$

3.5.2 駆出期 $[P_h(t) \geq P_{al}(t) \text{かつ} P_h(t) \geq P_{vl}(t)]$

条件式(3.13)より $Q_2(t)=0$ となり, 式(3.15)より $Q_3(t)$ が求められる. したがって, 容積 $V(t+dt)$ は一定ではなく式(3.19)に $Q_3(t)$ を代入することによって求められる. 他の計算は等容収縮期の場合と同様である.

3.5.3 等容弛緩期 $[P_h(t) \geq P_{vl}(t) \text{かつ} P_h(t) \leq P_{al}(t)]$

条件式(3.13), (3.17)より $Q_2(t)=0$, $Q_3(t)=0$ となり, 計算は等容収縮期と同様である.

3.5.4 拡張期 $[P_h(t) \leq P_{vl}(t) \text{かつ} P_h(t) \leq P_{al}(t)]$

条件式(3.17)より $Q_3(t)=0$ となり, 式(3.11)より $Q_2(t)$ を求めることができる. $Q_2(t)$ を式(3.18)に代入することにより $V(t+dt)$ を求める.

3.6 三次元有限要素モデル

心臓の機能評価への有限要素解析には次のような有用性が考えられる.

- (1) 心臓のような複雑な形状を取り扱うことができる.
- (2) 心臓の壁運動を局所的に解析をすることができる.
- (3) 変形状態と心内圧-容積関係の両面から, 実験結果との比較や検討を行なうことができる.
- (4) 実際には計測困難な状態を逆問題的に算出し推定することができる.

上述の有用性を満足するために, 心臓左心室の構造や力学特性に適した三次元有限要素モデルを考える必要がある. 以下に有限要素モデルに対する発生張力の組み込みと心筋線維の三次元的な配向構造の取り扱いについて述べる.

3.6.1 要素の選定

有限要素法は連続体力学における問題を数値的に解析する上で, 連続体の自由度, 特性

を損なわないように近似する方法である。有限要素法を用いてある種の解析を行なうとき、採用した要素によって計算時間や計算精度が左右されるため、要素の選択は極めて重要である。そこで本研究では、有限要素に左心室の変形挙動解析に相当と思われるラグランジュ要素(不完全2次要素, 6面体, 20節点)を用い, Fig.3.6 にそれを示す。図(a)は全体座標系における実要素であり, (b)は局所座標系における基準要素である。

3.6.2 発生張力の組み込み

心筋を弾性体と仮定すると、発生張力により心筋に生じる応力 $\{\sigma\}$ とひずみ $\{\varepsilon\}$ の関係は次のようになる。

$$\{\sigma\} = [D]\{\varepsilon\} + \{\bar{\sigma}_a\} \quad (3.23)$$

ここで, $[D]$ は材料定数を含んだ弾性マトリックス, $\{\bar{\sigma}_a\}$ は標準活性化応力である。

有限要素法では、要素に作用する力は全て素な要素で構成している節点に作用する力(等価節点力)に置き換えて扱う。また、要素内の内部応力や物体力を節点力と静的に等価な関係にする必要がある。そこで本研究では、仮想仕事の原理を用いて任意の仮想節点力を与えて応力などによる内部仕事と外部仕事とを同等にした。この仮想仕事の原理から以下の式が成立する。

$$\begin{aligned} \{F\}^e = & \int [B]^T [D] [B] d(vol) \{d\}^e \\ & + \int [B]^T \{\bar{\sigma}_a\} d(vol) - \int [N]^T \{p\} d(area) \end{aligned} \quad (3.24)$$

ここで, $\{F\}^e$ は要素 e に関する等価節点力であり, $\{d\}^e$ は要素 e に関する節点変位, $[B]$ はひずみ-変位マトリックス, $[N]$ は形状関数, $\{p\}$ は要素 e に作用する分布荷重である。

以上の関係式より要素剛性マトリックスは

$$[K]^e = \int [B]^T [D] [B] d(vol) \quad (3.25)$$

となり、分布荷重と等価な節点は

$$\{F\}_p^e = - \int [N]^T \{p\} d(area) \quad (3.26)$$

となる。同様に、標準活性化応力と等価な節点力は

$$\{F\}_{\bar{\sigma}_a}^e = \int [B]^T \{\bar{\sigma}_a\} d(vol) \quad (3.27)$$

となる。

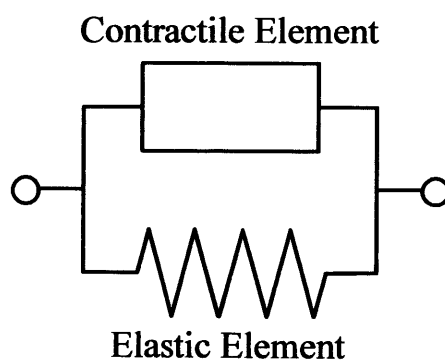


Fig.3.1(a) 並列二要素モデル

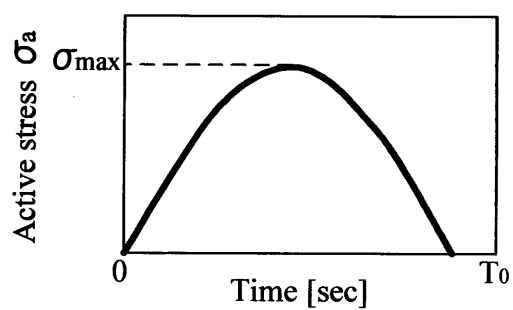


Fig.3.1 (b) 発生張力－時間関数

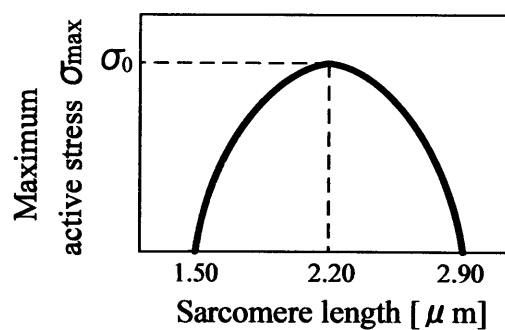


Fig.3.1 (c) 心筋の最大発生張力－サルコメア長さ関数

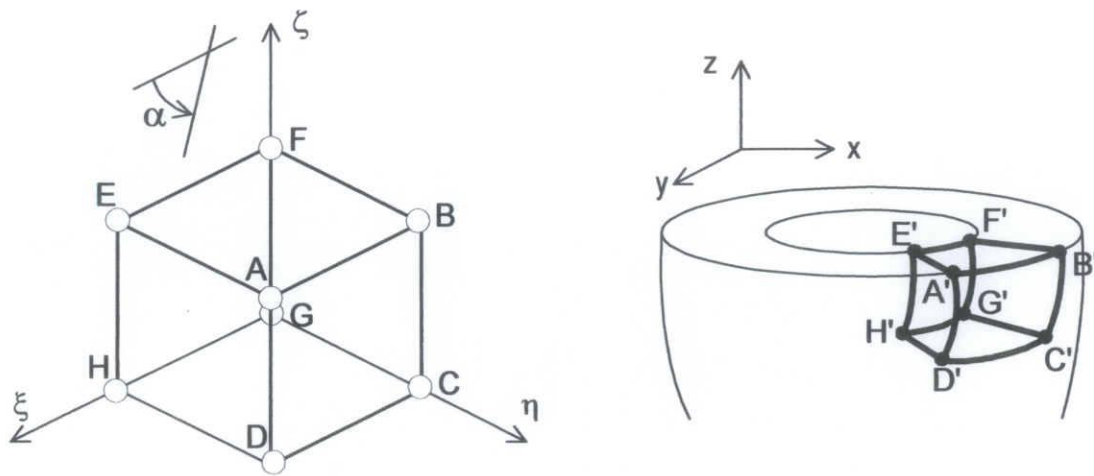


Fig.3.2 (a) 座標系および要素

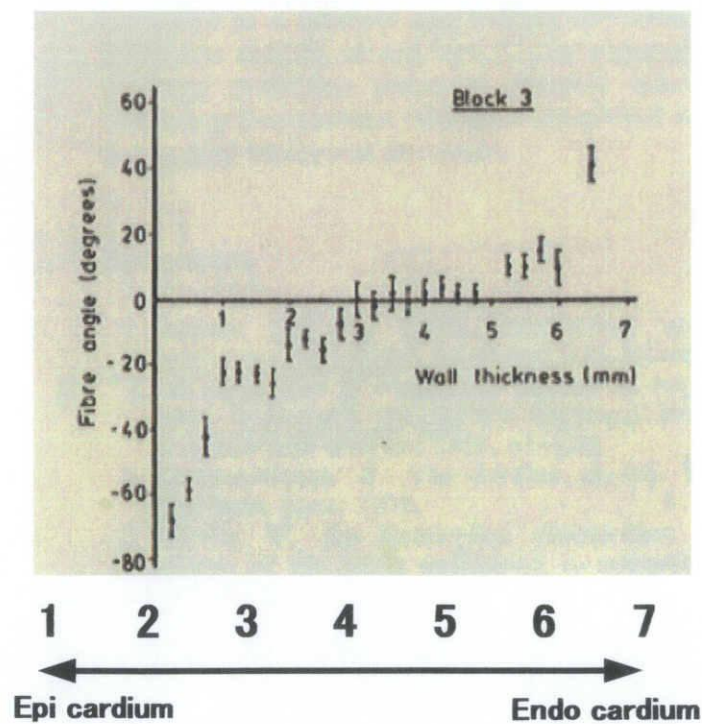


Fig.3.2 (b) 心筋の配向分布

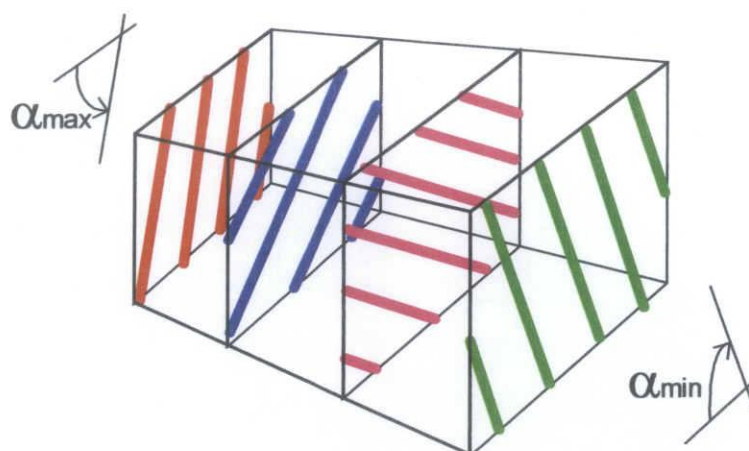


Fig3.2 (c) 心筋線維の配向座標系および要素

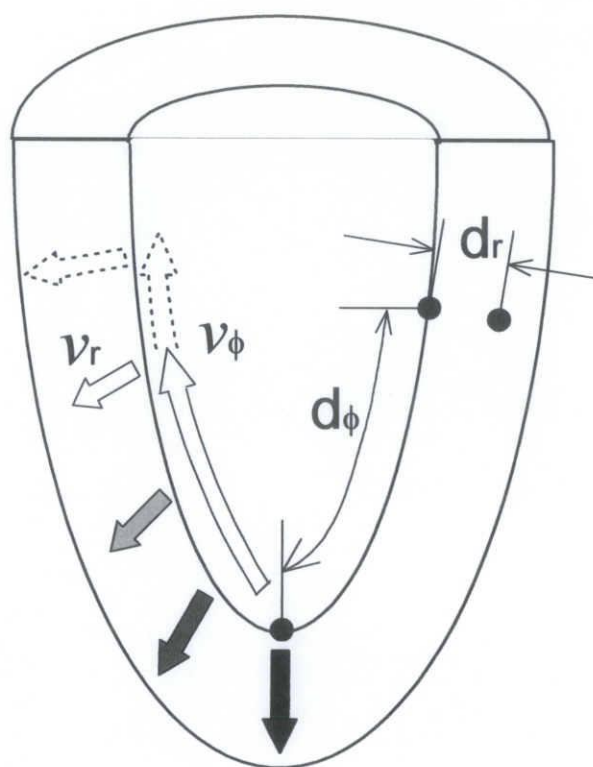
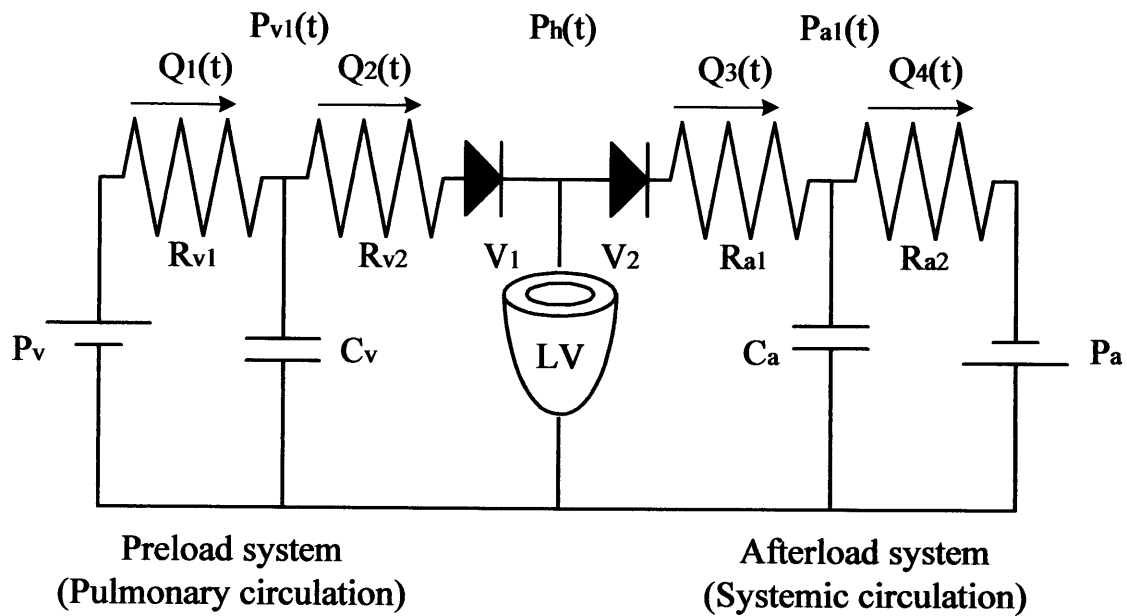


Fig.3.3 電気刺激伝達系モデル



- LV : Left ventricle
- P_v : Mean pulmonary arterial pressure
- R_{v1} : Pulmonary venous vascular resistance
- R_{v2} : Mitral valvular resistance
- V_1 : Mitral valve
- C_v : Pulmonary vein and left atrial compliances
- R_{a1} : Characteristic impedance
- R_{a2} : Peripheral vascular resistance
- V_2 : Aortic valve
- C_a : Aortic compliance
- $P_h(t)$: Left ventricular pressure
- $P_{a1}(t)$: Aortic pressure
- $P_{v1}(t)$: Left atrial pressure

Fig.3.4 血液循環器系モデル

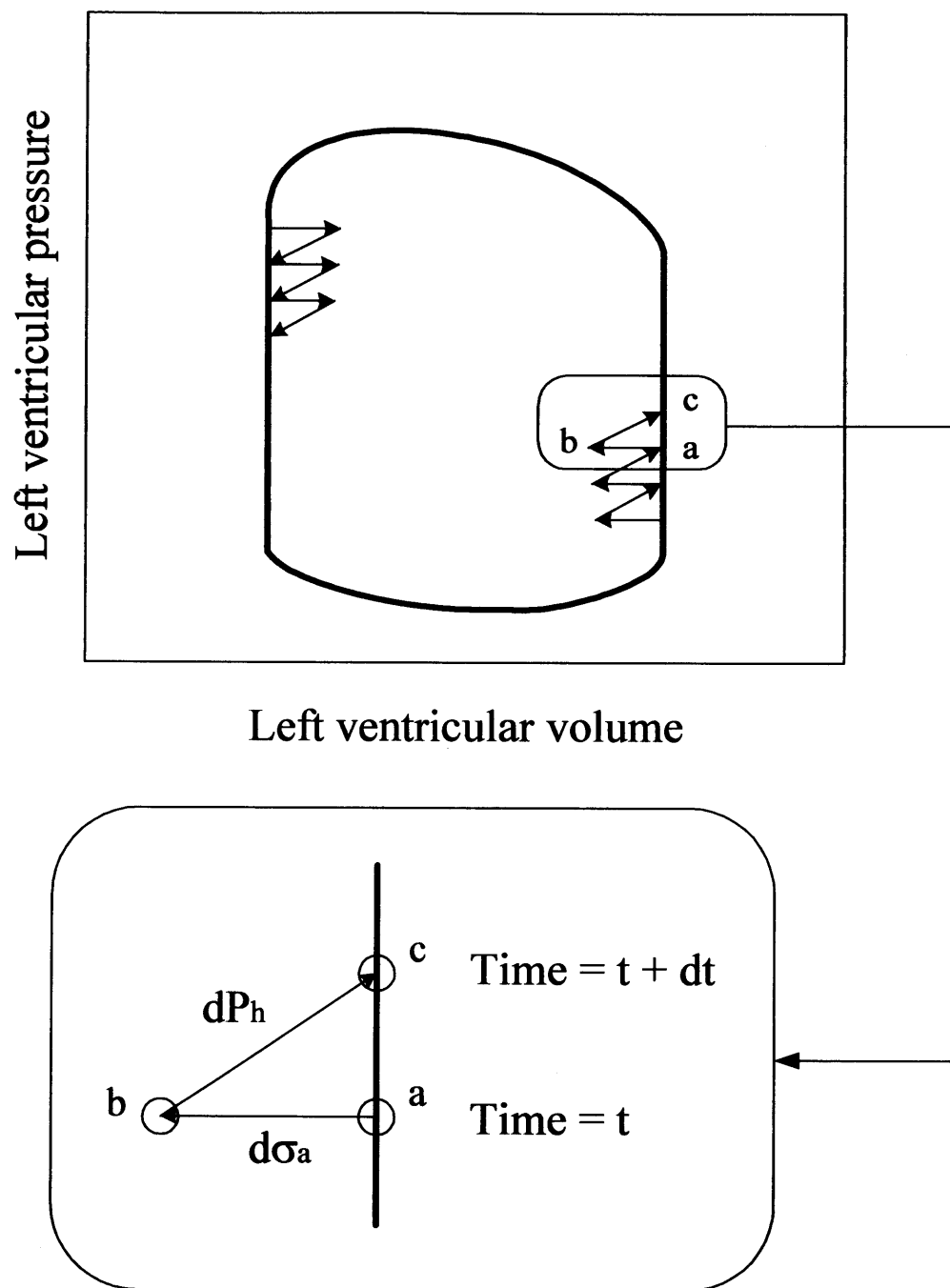


Fig.3.5 心内圧の計算アルゴリズム

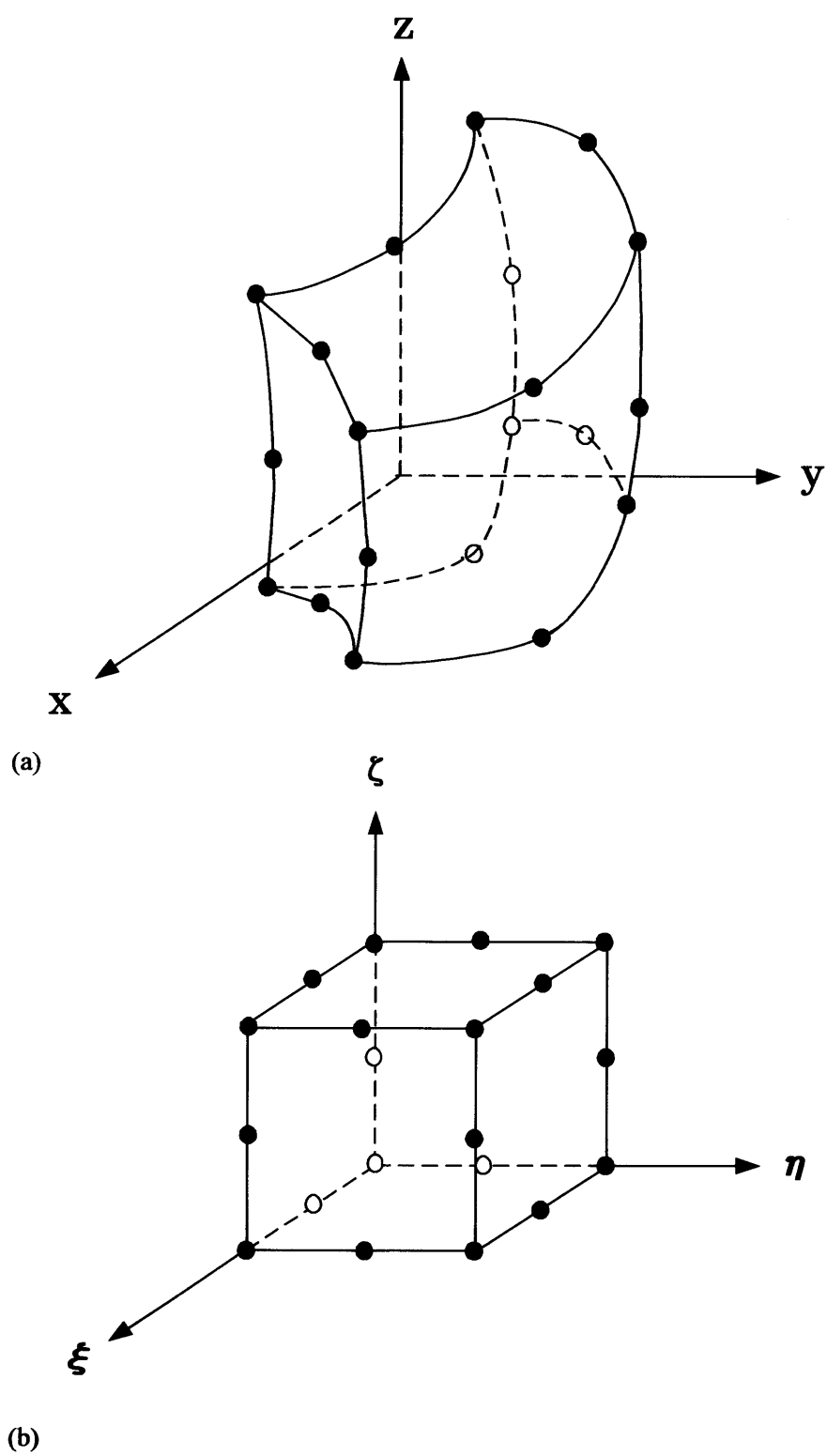


Fig.3.6 不完全 2 次要素, (a)実要素, (b)基準要素

4. 数値シミュレーション

本研究で使用しているシミュレーションシステムで解析をおこなうためには、前章で述べた心筋の力学的特性、心筋線維の配向構造、電気刺激伝達系、血液循環器系などの数値モデル化に加えて左心室の形状データに始まり、心筋線維のヤング率、ポアッソン比、最大発生張力の大きさ、電気刺激伝達速度などの力学物性値および循環器系の各パラメータの値を決定しなければならない。そこで本章ではシミュレーションをするにあたって決定しなければならない各種情報について述べる。

4.1 左心室初期形状データの作成方法

本研究では、MRI によって撮像された健常人ボランティアの心臓の短軸断面画像をもとに左心室実形状データを作成した。本研究で使用した MRI 画像は医師および技師の協力のもとで鈴鹿中央病院の GE 社製 SIGNA ADVANTAGE Ver.5.4 を使用して撮像した画像である。以下では、MRI 装置による撮像方法と左心室実形状データの作成手順について説明する。

4.1.1 MRI 装置による撮像

心臓は血液を循環させるために周期的に収縮、拡張と変形を繰り返している。このような周期的に変形する臓器を撮像する場合では、一般的に心電図同期法が用いられている。心電図同期法は、心電図における R 波（心室に電気刺激が伝導）をトリガーとしてプロトン励起パルスを R 波から一定時間加える撮像方式で、心拍の周期に同調させて同じ時相だけ撮像を行なう技術である。しかし、実際の撮像では簡易的に心電図を得るために指先に工学センサーを取り付け、指尖脈波を用い、心時相の収縮末期付近から撮像を行なう。

実際には以下のような撮像手順になる。

まず、左心室の位置を決定するための撮像として以下の撮像を行なう。

1. 胸と背を結ぶ線に対し垂直方向（冠状断面）に 7~10[mm]間隔に 7~12 枚程度の撮像を行なう（coronal 撮像）。
2. 冠状断面で心臓左心室の心尖部と大動脈中央部を結ぶ線（長軸）での撮像を 3~5 断面行なう。

3. 前述した 3~5 断面のうちから再び長軸に対して短軸を決定する。

そして左心室の位置を決定した後、次のような本撮像を行なう。

4. 複数短軸断面で心時相に応じて複数枚の撮像を行なう。シーケンスには、心臓の診断・診療に一般的に使用されている Phase Contrast Cine 法を用いた。

4.1.2 実形状データの抽出

以下に、左心室実形状データの作成手順を示す。本研究で用いたシミュレーションシステムは、拡張末期を計算開始点としている。このため、左心室実形状モデルの作成する際には、計算開始点に対応させるために拡張末期の MRI 画像を使用した。なお、ここで用いている座標系は、各画像における二次元局所座標系 XY と、左心室の長軸（大動脈中央部と心尖部を結ぶ軸：Long axis）を Z 軸とする三次元局所座標系 XYZ である。

1. MRI により心臓の横断面画像を心基部から心尖部にかけて等間隔に撮像する（本研究では、画像間隔を 10[mm]とし、10 枚撮像した）。
2. 左心室の心基部と心尖部に最も近い画像を選び、各画像における左心室内腔中心に原点 ($X=Y=0$) を定める。この 2 点を結んで心臓左心室の三次元的な中心軸として、他の画像の原点を定める。
3. 各画像と中心軸との交点をその画像における原点とし、この原点の周りに 15 度毎に参照用の直線を描く。そしてその直線と心内壁および心外壁との交点を抽出する (Fig.4.1)。
4. 手順 2 で決定した中心軸を Z 軸、心基部に最も近い画像との交点を原点とする三次元直角座標を設定する。各画像の間隔から Z 座標を、また、手順 3 より X, Y 座標を得ることができ、これらより左心室の三次元形状を再構築する。
5. この形状をもとに再度要素分割を行ない、心臓左心室の三次元有限要素モデルを構築する (Fig.4.2)。

このようにして得られた三次元節点データは、左心室の中心軸を決定する際におおよその推測によって原点を定めるため、作業によって誤差が生じてしまう。このため、このデータに次に示すような座標変換による補正を加えることにより、三次元節点データを三次元全体座標系 XYZ に再構築し心臓左心室の実形状モデルとした。そしてこれを Fig.4.3 に示す。

4.1.3 回転楕円体への近似

心臓左心室の形状変化による心機能への影響は、高血圧性心疾患などといった心臓左心室の形状変化を伴う心疾患患者の心機能を考えれば密接な関係があることは明らかなことである。このことから、シミュレーションの際にはより実際の形状に忠実に形状データを作成することが求められる。だが、心臓左心室の形状は複雑を極めるものであり、実形状を導入することによって得られる結果まで複雑化してしまう可能性がある。ゆえに本研究では得られる結果の評価を簡易化するために、心臓左心室の初期形状として回転楕円体を用いた。

実形状から回転楕円体への近似方法は、本研究において心臓左心室の心室壁内の応力・ひずみ状態に主眼をおいているため、初期状態における壁厚を一定とした。また、解析にあたって心内圧－容積関係を用いているので、心基部から心尖部までの長さは実形状のそれに近い値を採用し、初期状態における心室内腔容積が、実形状より算出した心室内腔容積とほぼ等しくなるように回転楕円体の形状を決定した。(Fig.4.4 参照)

4.1.4 座標変換による補正

MRI による撮像は左心室に長軸に対して垂直に行われているため、上で述べたように手順2によって得られる中心軸は作業員ごとに誤差が生じてしまう。そこでまず、おおよその推測で左心室を決定した後、それに従う左心室の三次元実形状データを座標変換して、統一された節点データの抽出を行った。ここでは、その座標変換について述べる。

心基部に最も近い断面 A と左心室の中心軸との交点を P、心尖部に最も近い断面 B と左心室の中心軸との交点を Q とし、P、Q の座標をそれぞれ

$$P=(0, 0, 0), \quad Q=(Q_x, Q_y, Q_z) \quad (4.1)$$

とする。線分 PQ と Z 軸のなす角度を ϕ とする。また、PQ の A への写像を PQ' とし PQ' と X 軸の正方向とのなす角度を θ とすると

$$\sin^2 \theta = \frac{Q_y^2}{Q_x^2 + Q_y^2}, \quad \cos^2 \theta = \frac{Q_x^2}{Q_x^2 + Q_y^2} \quad (4.2)$$

$$\sin^2 \phi = \frac{Q_x^2 + Q_y^2}{Q_x^2 + Q_y^2 + Q_z^2}, \quad \cos^2 \phi = \frac{Q_z^2}{Q_x^2 + Q_y^2 + Q_z^2} \quad (4.3)$$

となる。任意の点 S の座標を (S_x, S_y, S_z) として、まず Z 軸まわりに θ だけ回転させると

$$\begin{pmatrix} S'_x \\ S'_y \\ S'_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos\theta & \sin\theta & 0 \\ -\sin\theta & \cos\theta & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S_x \\ S_y \\ S_z \end{pmatrix} \quad (4.4)$$

つぎに Y 軸まわりに ϕ だけ回転させると

$$\begin{pmatrix} S''_x \\ S''_y \\ S''_z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \cos\phi & 0 & \sin\phi \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin\phi & 0 & \cos\phi \end{pmatrix} \begin{pmatrix} S'_x \\ S'_y \\ S'_z \end{pmatrix} \quad (4.5)$$

以上の操作によって任意の点 S は S'' へと移動する．以上の変換を全ての抽出点において行った後，再度要素分割を行う．

4.2 要素分割と各種パラメータ

4.2.1 要素分割と境界条件

本研究で使用したヒト心臓左心室実形状モデルの要素分割に関しては，有限要素にはアイソパラメトリック六面体要素（不完全二次要素，節点数 20）を用いて壁厚方向に 3 層，円周方向に 16 層，長軸方向に 9 層に分割し，408 要素 2135 節点で左心室全体を構成したものをを用いた．

また，心基部には僧帽弁（Mitral valve）があるため，左心室壁の収縮・拡張運動には拘束が生じる．そこで，本研究で用いたヒト心臓左心室実形状モデルでは，心基部内壁側の節点は完全固定，心基部の他の節点は Z 方向のみ固定という境界条件を設定した．

4.2.2 心筋線維の物性値と血液循環器系パラメータ

心筋線維のヤング率，ポアソン比などの物性値や，電気刺激伝達速度などの物性値や，血液循環器系の各種パラメータについては現在のところ信頼できるデータは得られていないのが実状である．なぜなら，心筋線維のような生体組織を体内，もしくはそれに近い状態で計測し，そのメカニズムを解明することが非常に困難なためである．そこで本研究ではこれまでに文献に報告されている値および医師の経験をもとに計算を行ないその結果と動物実験によって得られた心内圧－容積関係との比較によって各種パラメータを決定した．

Table4.1 に本研究で用いたヒト心臓を想定した心筋線維の物性値および，血液循環器系パラメータを示す．

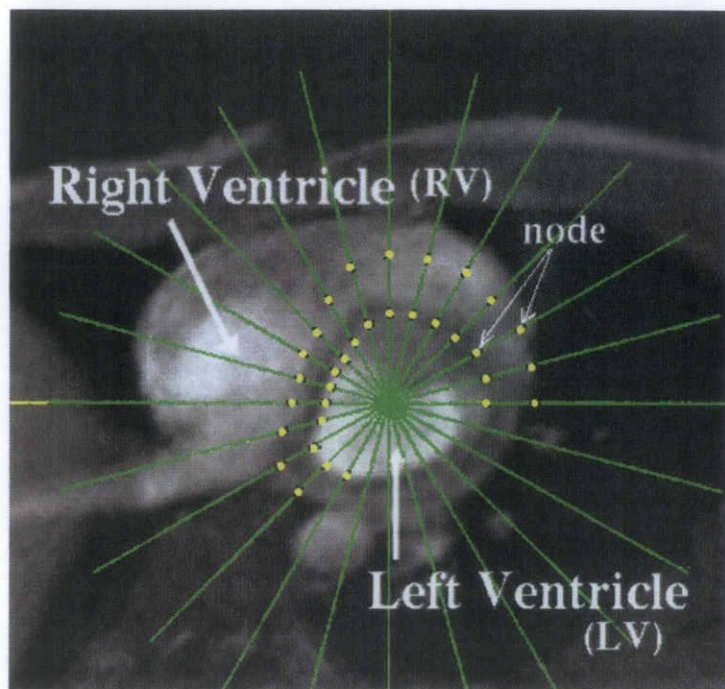


Fig.4.1 実形状データ抽出①

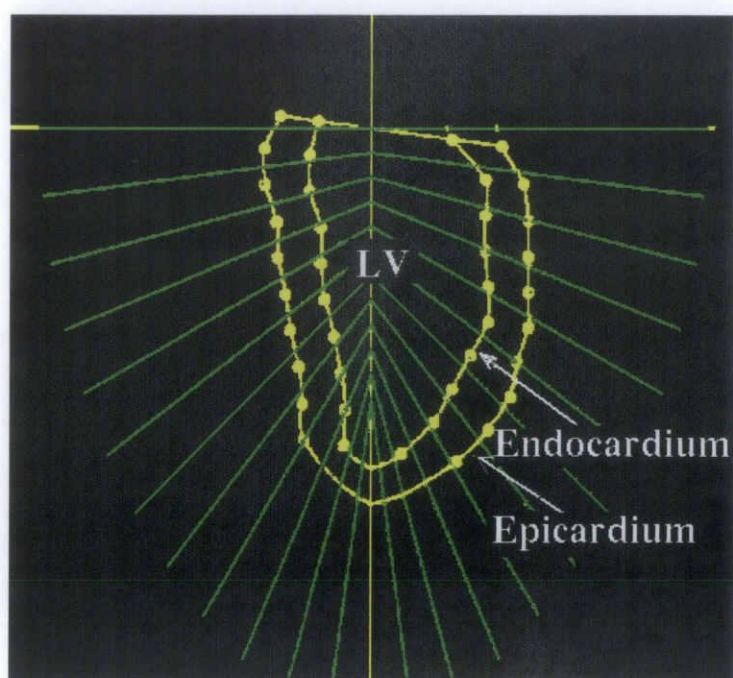
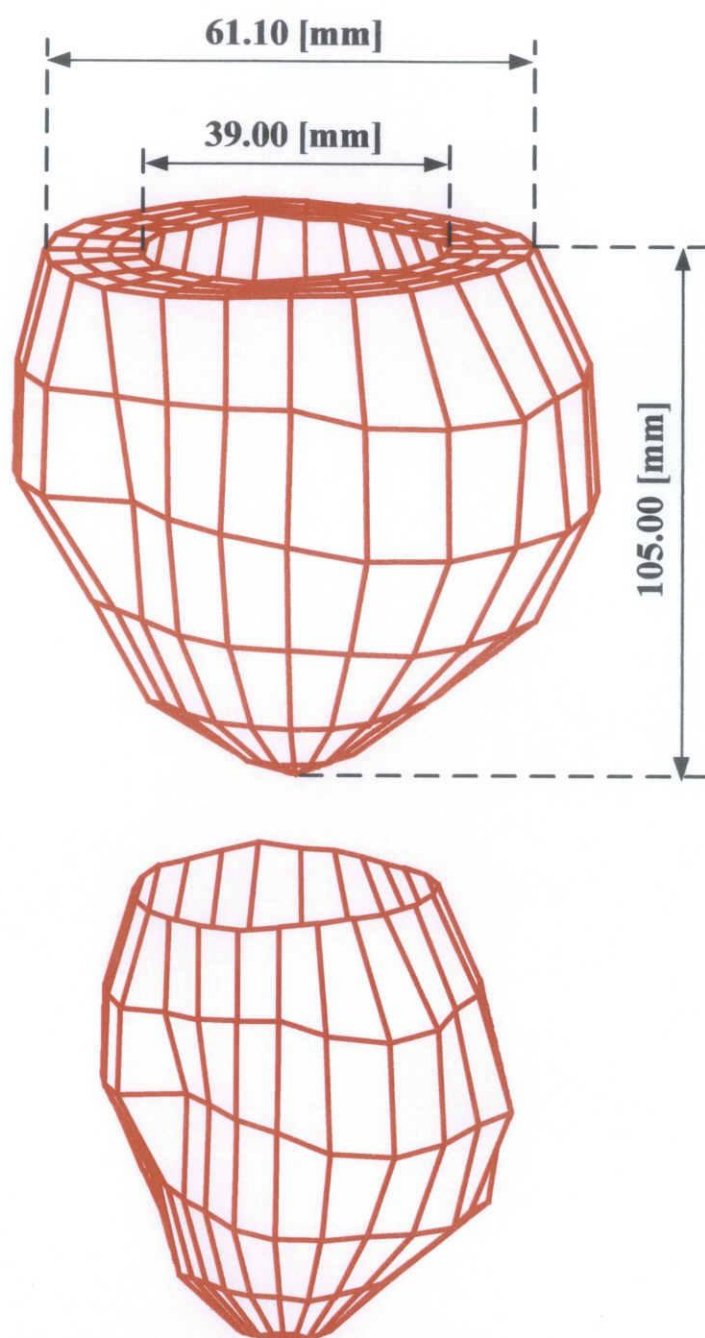
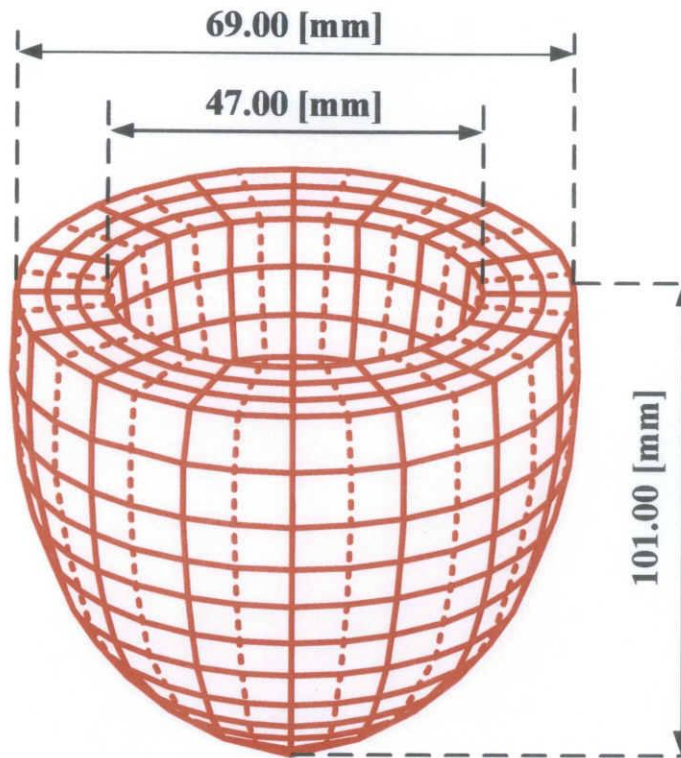


Fig.4.2 実形状データ抽出②



Left ventricle volume
123.398 [ml]

Fig.4.3 心臓左心室実形状の三次元有限要素モデル



Left ventricle volume
120.288 [ml]

Fig.4.4 心臓左心室回転楕円体近似の三次元有限要素モデル

Table4.1 各種パラメータ

心筋の力学特性	ヤング率	[kPa]([mmHg])	66.7(500)
	ポアッソン比		0.49
	最大発生張力	[kPa]([mmHg])	106.6(800)
	初期サルコメア長	[μ m]	2.10
	活性化時間	[sec]	0.46
	電気刺激伝達速度		
	子午線方向	[m/sec]	10.00
前負荷	壁厚方向	[m/sec]	0.250
	肺動脈系平均圧	[mmHg]	5.00
	肺静脈血管抵抗	[mmHg]	0.01
	僧坊弁抵抗	[mmHg]	0.01
	肺静脈、左心房 コンプライアンス	[ml/mmHg]	2.00
後負荷	特性インピーダンス	[mmHg・sec/m]	0.02
	末梢血管抵抗	[mmHg・sec/m]	1.20
	大動脈コンプライアンス	[ml/mmHg]	1.20

5. 健常心モデルの解析結果および検証

ヒト心臓左心室の特性を反映したシミュレーションを行うために、健常者を想定した場合の解析が実際の心機能をよく表している必要がある。ここでは、本研究で健常者と想定して行ったシミュレーションの解析結果の検証を行う。

5.1 心内圧－容積関係

健常者を想定した一心周期にわたるシミュレーションにより得られた左心室内の心内圧－容積関係を Fig.5.1 に示す。心内圧－容積関係において、左心室内腔の最大容積と最小容積との差が血液拍出量を表す。このグラフより、本シミュレーションにおける健常者を想定した左心室の血液拍出量は 74.4ml であることがわかる。左心室の一回拍出量は健常な成人男性で約 70ml であることから、この値は妥当であると考えられる。また、心内圧－容積関係のループの形状としては、一般的に知られている心内圧－容積関係のループに近いものが得られた。

しかしながら、拡張期では誤差がみられ、計算終了点である拡張末期では計算開始点と一致せず、ループが閉ループにはならなかった。これは、計算に用いた各パラメータが最適な値とはいえないからであると考えられる。よって、これらのパラメータは拡張期での誤差がなくなるように適切な値を得る必要があり、試行錯誤しながら最適値を設定することが望ましい。

5.2 心筋壁運動

本研究では、心筋壁運動に関する解析結果の信頼性を得るために、MRI の tagging 法を用いて解析された結果⁽¹⁶⁾と比較を行った。ここでは、健常者を想定した場合のシミュレーション結果と MRI の tagging 法による健常心の解析結果を比較し、検証する。なお、MRI の tagging 法による解析においては、心室壁端部の収縮運動を計測するのは難しいことから、壁中央部の収縮運動を計測している。そこで、MRI の tagging 法による解析結果を比較対象とするために、シミュレーションにおいても、Fig.5.2 に示すように、回転楕円体を壁厚方向に 3 分割した中央部の要素を評価部位とした。

5.2.1 シミュレーションにおける解析結果

Fig.5.2.1 にシミュレーションにおける健常心モデルの円周，子午線，半径，せん断（ $\phi - \theta$ ）各方向の収縮期におけるひずみの時間変化を示す。

円周方向ひずみは，等容収縮期が終わるあたりまでは正の値を示し，その後徐々に負の値を示しはじめ，収縮末期あたりで最大の圧縮ひずみを生じる。

子午線方向ひずみは，円周方向ひずみほどひずみの絶対量は大きくなく，円周方向ひずみと類似の傾向の時間変化を示す。

半径方向ひずみは，拡張末期から等容収縮期を経て収縮末期まで正の値を示し，収縮末期あたりで最大のひずみを生じる。前述の2つのひずみと比べて，ひずみの絶対量が高いことがわかる。

せん断（ $\phi - \theta$ ）ひずみは，収縮初期には正の値を示すが，その後負の値を示しはじめ，収縮末期に最大のひずみ量を示す。

よって，このことから，心筋壁の収縮運動において心筋は円周方向と子午線方向には収縮し，その収縮量だけ半径方向に伸びているといえる。また，せん断（ $\phi - \theta$ ）ひずみの解析結果より，収縮初期と収縮末期において心筋壁のねじれ方向が異なっていることがわかる。

5.2.2 MRI の tagging 法を用いた計測結果

Fig.5.2.2 に MRI の tagging 法を用いた健常心 10 例の収縮末期における計測結果の平均とシミュレーション結果の，半径方向（radial），せん断（ $\theta - r$ ）（shear），円周方向（circumferential）のひずみを示す。なお，MRI の tagging 法による解析においては，左室短軸断面を円周方向に 4 分割（anterior（前壁），septal（中隔），posterior（後壁），lateral（側壁））し，その部位における平均値を解析データとして算出している。（Fig.5.2.2 参照）

この結果より，せん断（ $\theta - r$ ）については値が小さく，半径方向については被験者間のばらつきが大きいことがわかる。このようなことから，シミュレーションの解析結果の信頼性を得るために，MRI の tagging 法とシミュレーションの解析結果を比較する場合，円周方向ひずみを評価指標とすることが適当であると考えられる。

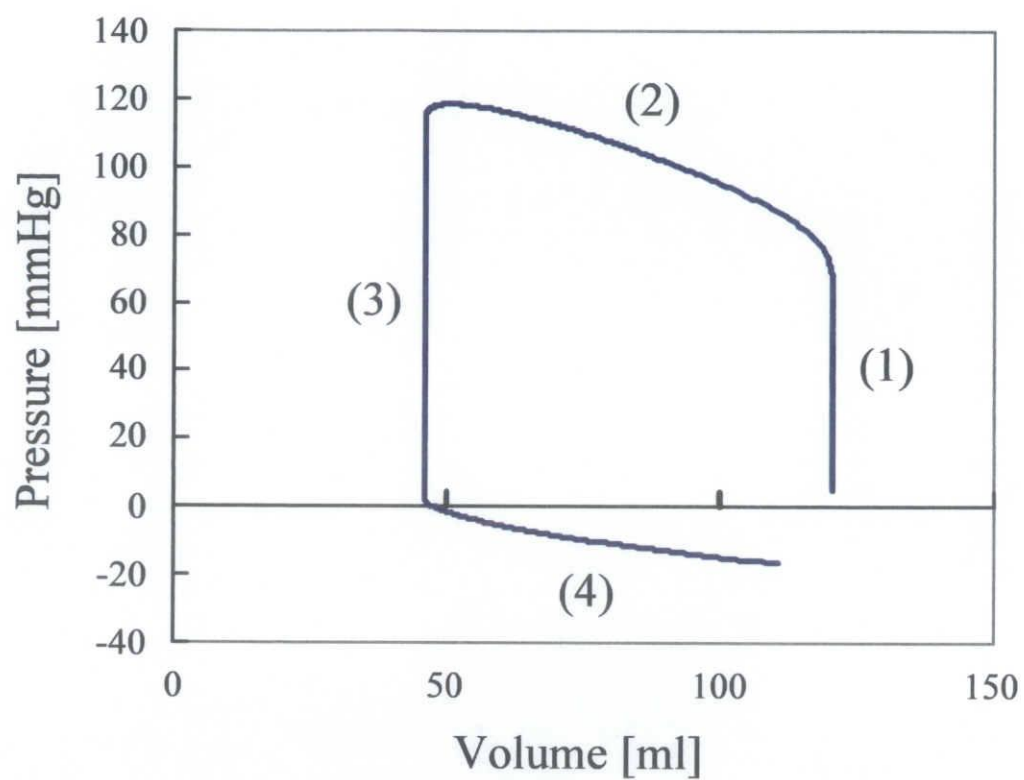
5.2.3 実計測とシミュレーション結果の比較

Fig.5.2.3 に MRI の tagging 法の解析結果およびシミュレーション結果における拡張末期から収縮末期わたる円周方向ひずみの時間変化を示す。なお，MRI の tagging 法では，心電図

ゲートの R 波の検出から 20ms 後の画像を 1 枚目として撮像している。そのため、シミュレーション結果においても、解析開始より 20ms 後を基準として、ひずみ算出を行った。

その結果より、等容収縮期においてシミュレーション結果が一旦伸びてから収縮する運動がはっきり現れるという違いはあるが、収縮期末期にかけて収縮量が線形に増加する傾向と、収縮末期における収縮量が、ほぼ一致しているといえる。

本章において、以上のように本研究における健常心を想定した解析結果の妥当性を確認した。



- (1) Isovolumic contraction
- (2) Ejection period
- (3) Isovolumic relaxation
- (4) Diastole

Fig.5.1 シミュレーションにおける心内圧－容積関係

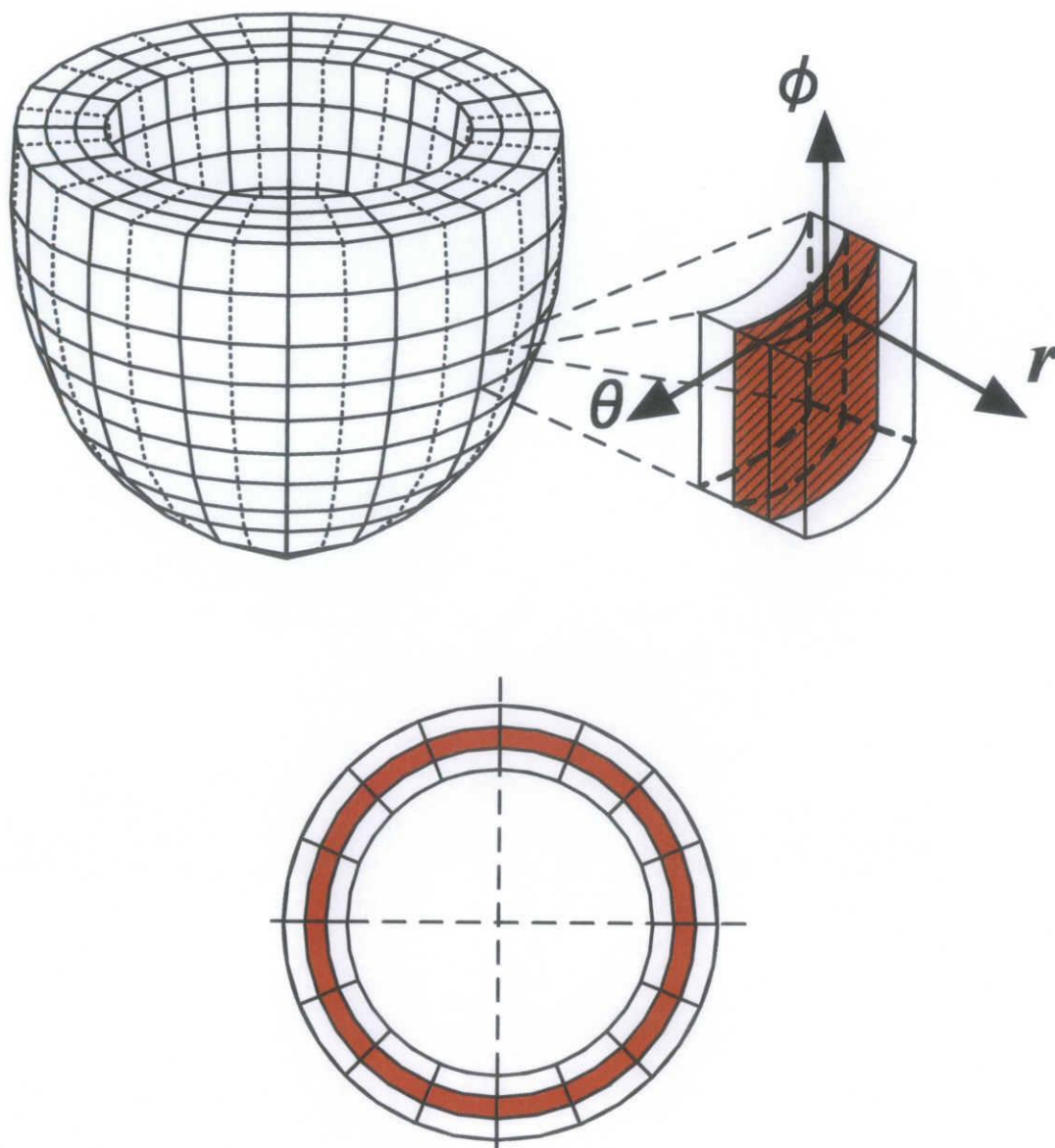


Fig.5.2 シミュレーション解析における評価部位

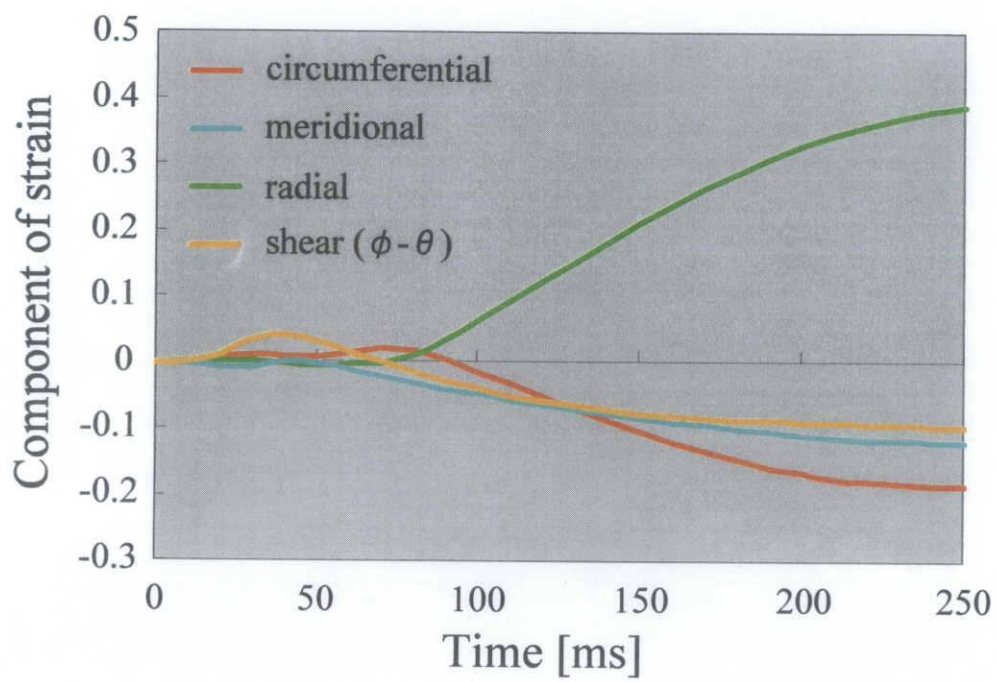


Fig.5.2.1 シミュレーションにおける健常者を想定した解析の結果

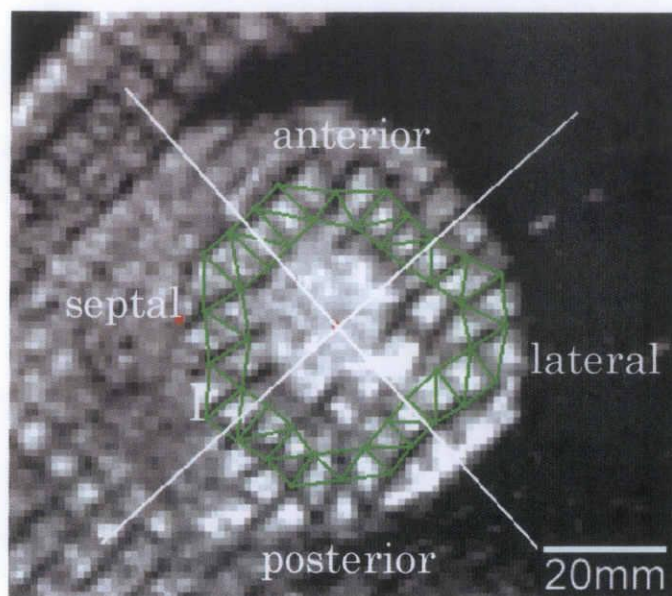
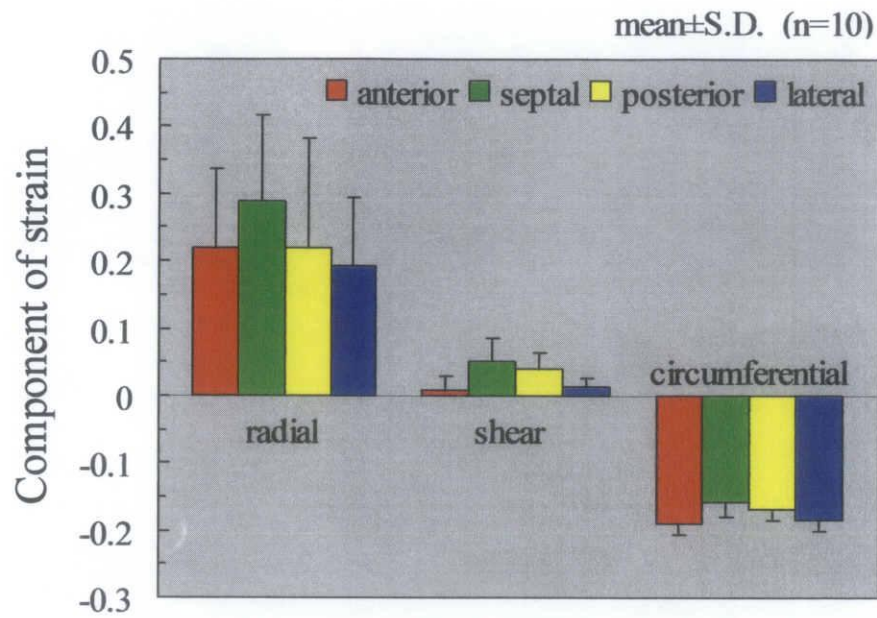
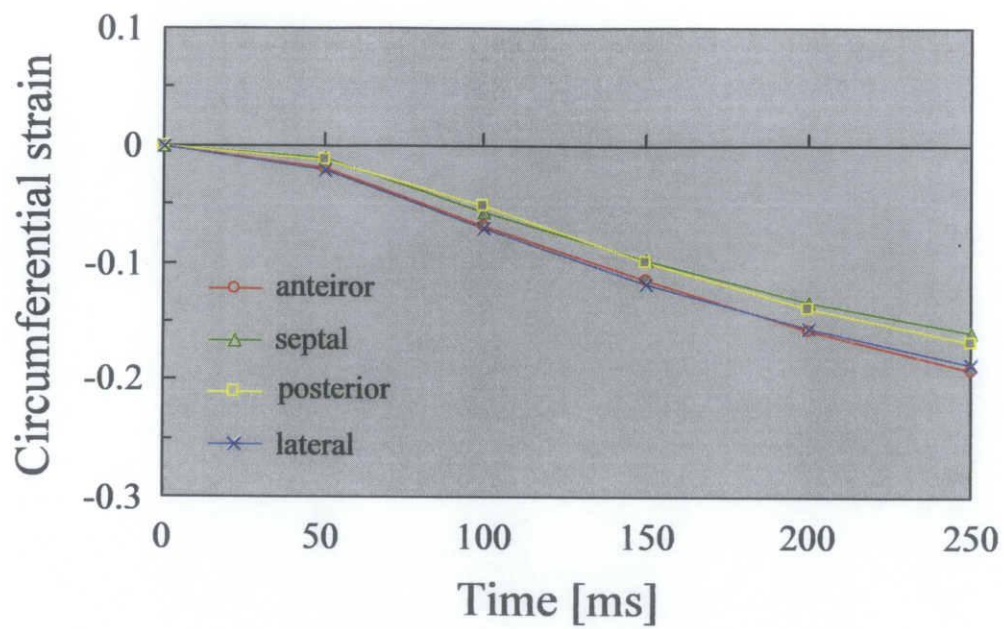
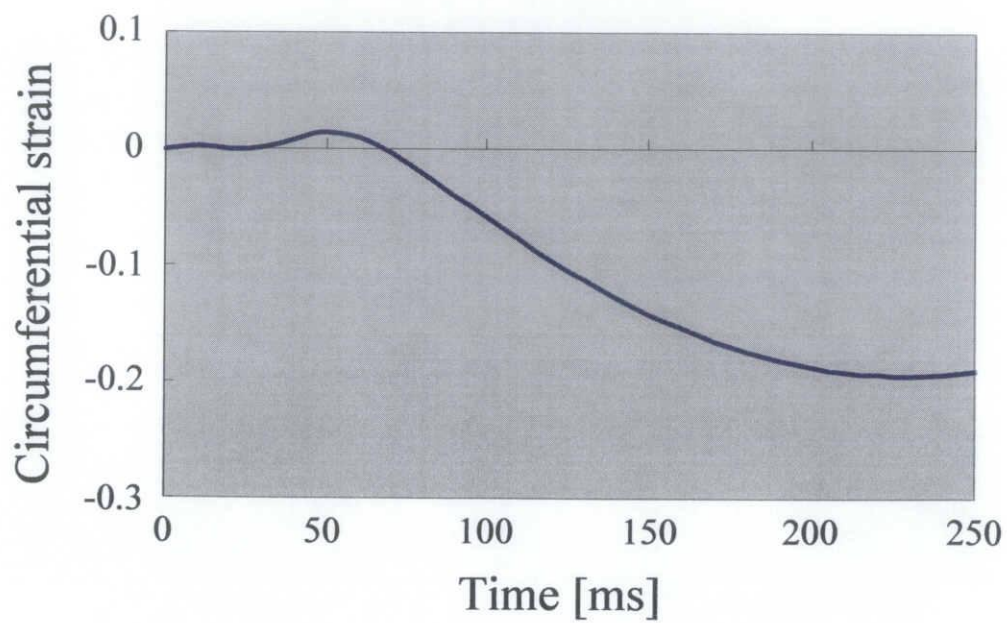


Fig.5.2.2 MRI の tagging 法による解析結果



(a) MRI の tagging 法



(b) シミュレーション解析

Fig.5.2.3 円周方向ひずみにおける時間変化

6. 種々の電気刺激伝達経路を想定した解析

本研究では、電気刺激伝達経路の変化が心機能に与える影響を解明するために、健常心とは異なる電気刺激伝達経路を想定した左心室モデルを作成し、シミュレーション解析を行った。本章で、解析に用いたモデルの作成方法と解析結果および考察について記す。

6.1 種々の電気刺激伝達経路のモデル化

左室心筋壁において洞結節のような刺激発生部位が異常発生した場合、その部位から電気刺激が心筋壁全体に伝わることにより、左心室における電気刺激伝達経路が変化すると考えられる。本研究では、その刺激の発生源は、左室心筋壁の内・中・外壁の三ヶ所に区別できると考え、次の Route1, 2, 3 のモデルを作成した。なお、本研究では、電気刺激の発生源は、左室心筋壁を子午線方向に 9 分割した上から 4 層目（左心室赤道面近傍）の位置であるとした。

また、電気刺激伝達経路が正常でない場合、左室心筋壁中を伝わる電気刺激の速度は、前述した健常心の電気刺激伝達速度とは異なっていると考えられる。そこで本研究では、Fig.6.1-1 に示すように、LPHB という刺激伝導系疾患をもつ左心室の電気刺激到達時刻の分布⁽¹⁷⁾を参考に、まず Route1 のモデルの電気刺激到達時刻の分布を決定した。その後、Route1 を参考に、その他のモデルの電気刺激到達時刻の分布を決定した。Fig.6.1-2 に、それぞれのモデルにおける電気刺激到達時刻の分布を示す。

以下にそれぞれのモデルの概略を記す。

■Route1

左室心筋壁を壁厚方向に 3 分割した内壁側の 1 要素を刺激の発生源とし、隣接する要素に刺激を伝達させた。

■Route2

左室心筋壁を壁厚方向に 3 分割した中壁の 1 要素を刺激の発生源とし、隣接する要素に刺激を伝達させた。

■Route3

左室心筋壁を壁厚方向に 3 分割した外壁側の 1 要素を刺激の発生源とし、隣接する要素

に刺激を伝達させた。

以上のようにモデル化をすることで、種々の電気刺激伝達経路を想定した。

6.2 解析結果

6.2.1 心内圧－容積関係および血液拍出量

Fig.6.2.1 に健常心および Route1, 2, 3 における心内圧－容積関係を示す。Route1, 2, 3 は健常心とほぼ同様な心内圧－容積関係を示した。また、Fig.6.2.1 の心内圧－容積関係より得られる血液拍出量を Table 6.2.1 に示す。Table 6.2.1 より、今回想定したモデルの範囲において、電気刺激伝達経路の変化は、血液拍出量に大きな影響を与えないことが考えられる。このことから、左心室に正常心とは異なる経路で電気刺激が伝達する場合においても、血液拍出量の観点からは、健常心と同等の機能を有すると推測できる。

Table 6.2.1 健常心および Route1, 2, 3 における血液拍出量

モデル名	健常心	Route1	Route2	Route3
血液拍出量[ml]	74.4	71.3	70.9	71.7

6.2.2 ひずみ解析

本研究では、評価指標として、収縮期における円周方向ひずみ（ θ 軸方向）、およびせん断ひずみ（ $\phi - \theta$ ）を用いた。なお、ひずみを算出するにあたり対象とした部位は、左室心筋壁を子午線方向に 9 分割した上から 4 層目（左心室赤道面近傍）、壁厚方向に 3 分割した中壁部の要素である（Fig.5.2 参照）。また、ひずみは要素内で平均した値を示す。

■ 円周方向ひずみの時間変化

Fig.6.2.2-1 に Route1, 2, 3 における円周方向ひずみの時間変化を示す。

Route1 について、円周方向に 16 分割した部位において、刺激の到達が早い部位では、収縮初期において負の値を示し、その後、ほぼ一定の値を示す区間を経て、収縮末期にかけて再び負の値を示し、収縮末期では健常心より大きな負の値を示すことがわかった。この円周方向ひずみが一定の値を示す区間では、他の部位にも徐々に電気刺激が到達していき、その部位の心筋が収縮することにより、刺激の到達が早い部位の心筋が引っ張られている

と考えられる。また、刺激の到達が遅い部位では、収縮初期において正の値を示し、その後、正の値から負の値に向かい、収縮末期では健常心より小さな負の値を示すことがわかった。この部位が収縮初期において正の値を示すのは、電気刺激が到達するまでは、心筋が収縮することができず、他の部位の収縮によって引っ張られたからだと考えられる。

Route2, 3 についても、定量的な違いはあるものの、定性的には等しい結果が得られた。

以上の結果より、今回想定した 3 つモデルでは、円周方向に 16 分割した部位において、刺激の到達が早い部位では、収縮初期に心筋が収縮し、その後、ほぼ一定の収縮量を保つ区間を経て、収縮末期にかけて再び収縮することがわかった。また、この部位の心筋の収縮量は、健常心に比べて増加することがわかった。また、刺激の到達が遅い部位では、収縮初期に心筋が伸ばされ、その後、収縮末期にかけて収縮するが、心筋の収縮量は、健常心に比べて減少することがわかった。

■ せん断 ($\phi - \theta$) ひずみの時間変化

Fig.6.2.2-2 に Route1, 2, 3 におけるせん断ひずみの時間変化を示す。

刺激の到達が早い部位について、Route1 では、収縮初期において、まず正の値を示し、その後、収縮中期にかけて正の値から負の値を示し、収縮末期にかけてほぼ一定の負の値を示した。Route2 では、収縮初期から中期にかけて、ほぼ線形に負の値が増加していき、その後、収縮末期にかけてほぼ一定の負の値を示した。Route3 では、収縮初期において、顕著な負の値を示し、その後、収縮中期にかけて徐々に負の値が増加していき、収縮末期にかけて、正の値に向かう傾向を示した。Route1, 3 における 0~20[ms]の区間では、ひずみの評価部位である中壁に電気刺激が到達していないことから、それぞれ内壁、外壁の収縮により、せん断ひずみが発生したのだと考えられる。刺激の到達が遅い部位については、3 つのモデルとも、収縮初期において一定の値を示す区間の後、正の値を示し、収縮末期にかけて負の値を示す、という同様な傾向を示した。

以上の結果より、刺激の発生源付近の部位において、刺激が内壁から伝達する場合と外壁から伝達する場合とでは、収縮初期に反対方向のねじれ運動をすることがわかった。これは、心筋線維は内壁と外壁においてほぼ反対方向に配向しているため、内壁、外壁のどちらが先に収縮するかによって、中壁は異なった方向に影響を受けるからだと考えられる。

■ ひずみ速度の時間変化

Fig.6.2.2-3 に Route1, 2, 3 の刺激の発生源付近の部位（円周方向に 16 分割した 2 列目の要素, Fig.6.2.2-2 参照）におけるせん断ひずみの時間変化から算出したひずみ速度の時間変化を示す。なお、ひずみ速度は、解析開始より 10ms ごとのひずみ値の差を、その間の時間 10ms で除することにより算出した。以下にその式を記す。

$$\text{ひずみ速度 [1/ms]} = \frac{\varepsilon_{\phi-\theta}(t+10) - \varepsilon_{\phi-\theta}(t)}{10 [\text{ms}]} \quad (6.2)$$

この結果から、Route1 は正の値のピークを示し、Route3 は負の値のピークを示すことがわかった。また、Route2 は Route1, 3 に比べてピークを示さないことがわかった。

このことから、ひずみ速度を用いることにより、収縮初期における心筋壁のねじれ運動を、より簡単に評価できることが示唆された。

6.3 考察

このように、本研究において評価部位とした中壁の収縮運動は、その部位に電気刺激が到達する時刻により大きく変化することがわかった。このことから、中壁における心筋の収縮運動を解析することにより、円周方向に関して、電気刺激の発生源が存在する部位および電気刺激伝達経路を逆問題的に推定することが可能であると考えられる。しかし、発生源が壁厚方向において異なる 3 つのモデルで同様の傾向が得られるため、円周方向ひずみのみでは、発生源の壁厚方向の位置を推定することは困難であると考えられる。

また、電気刺激の発生源付近の部位において、中壁のせん断ひずみおよびひずみ速度は、刺激の発生源が内壁であるか、中壁であるか、外壁であるかによって、大きく変化することがわかった。このことから、中壁におけるねじれ運動を解析することにより、電気刺激の発生源の壁厚方向における位置を推定することが可能であると考えられる。

以上の解析結果より、円周方向ひずみとせん断ひずみを用いることで、左心室における電気刺激の発生源および電気刺激伝達経路を逆問題的に推定することができると考えられる。これは、カテーテルアブレーションの課題とされている電気刺激伝達経路の同定法の確立において有用な情報であると考えられる。

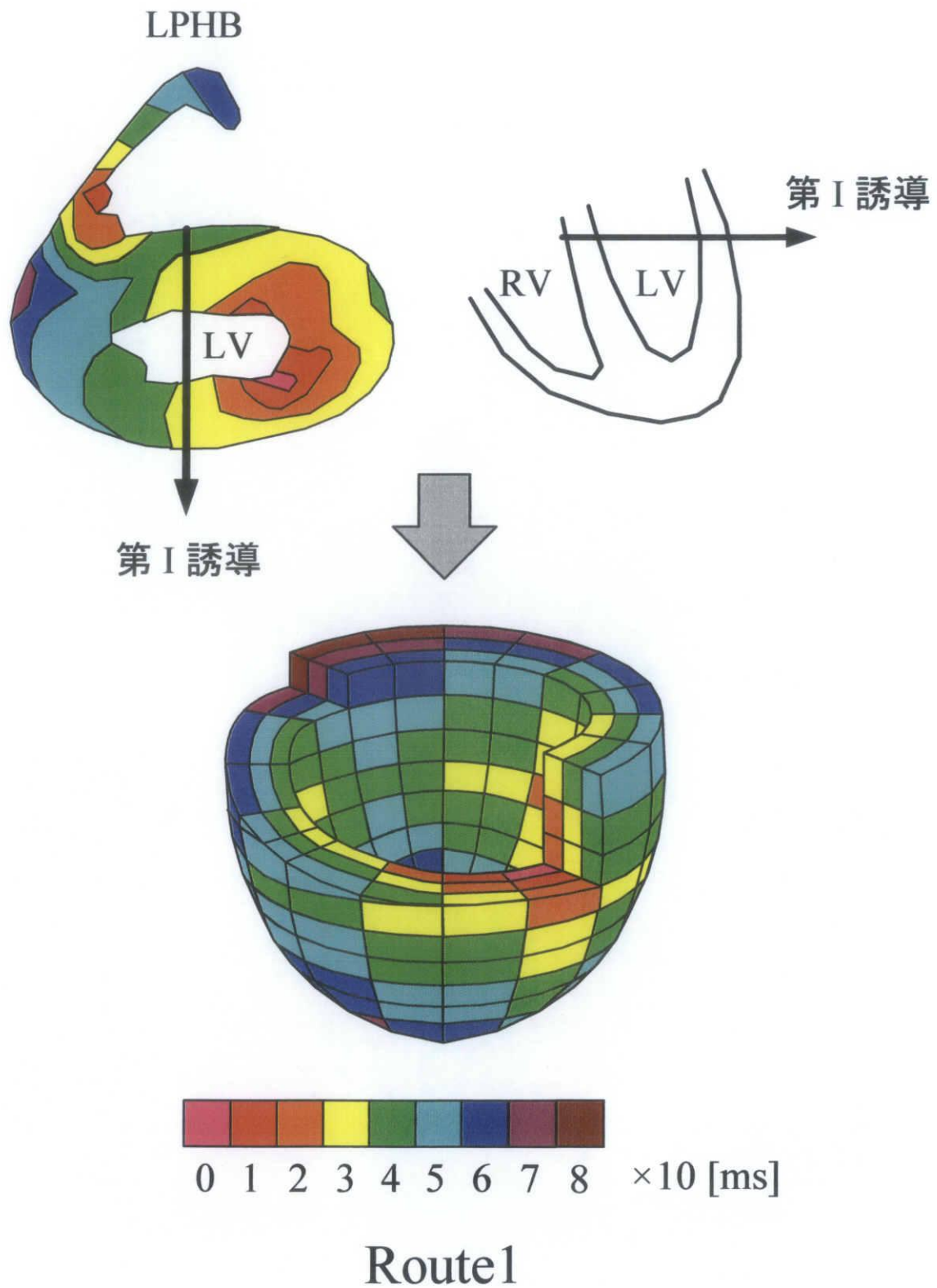


Fig.6.1-1 LPHB 左心室およびモデル Route1 の電気刺激到達時刻の分布

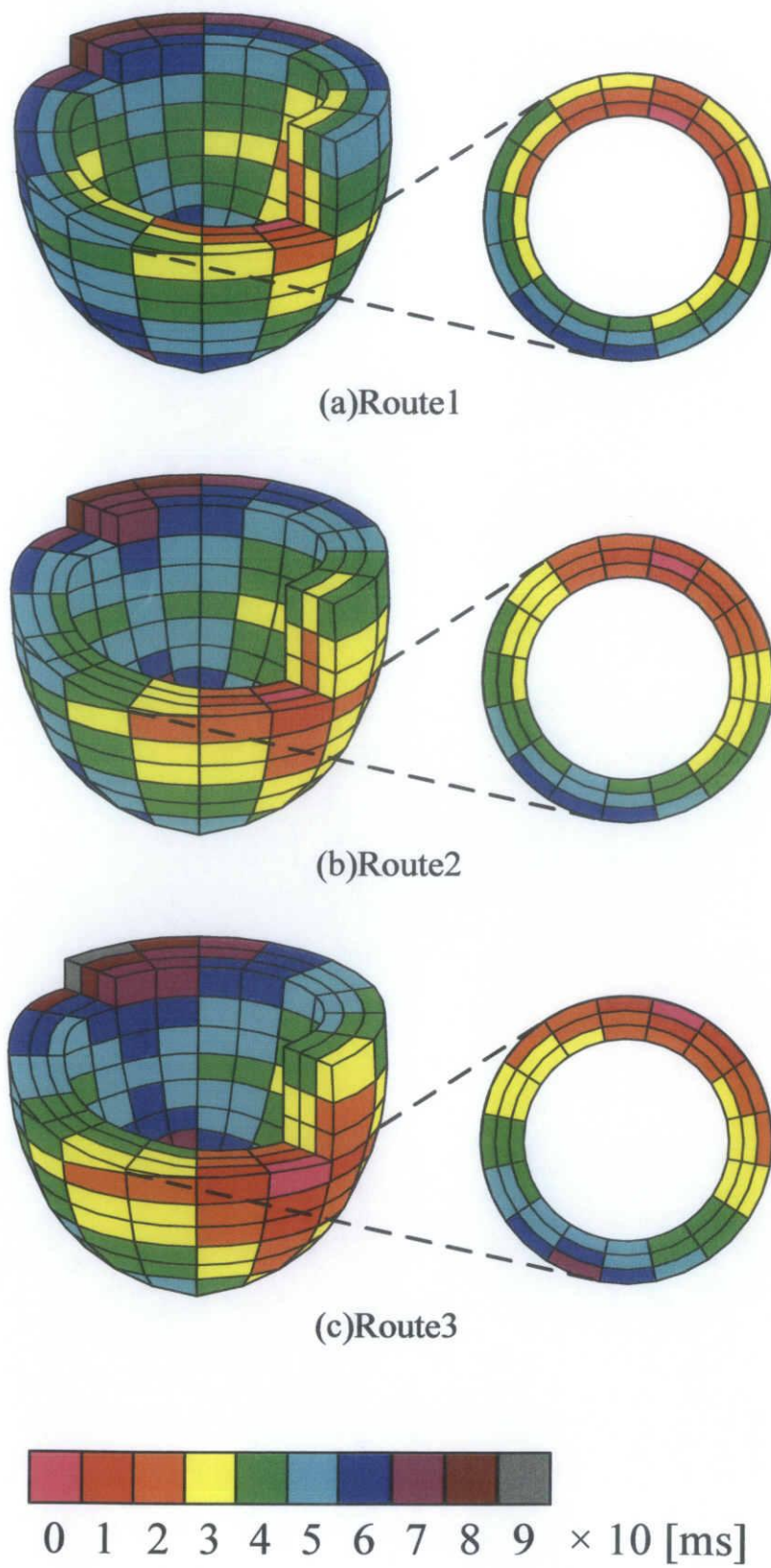


Fig.6.1-2 種々のモデルにおける電気刺激到達時刻の分布

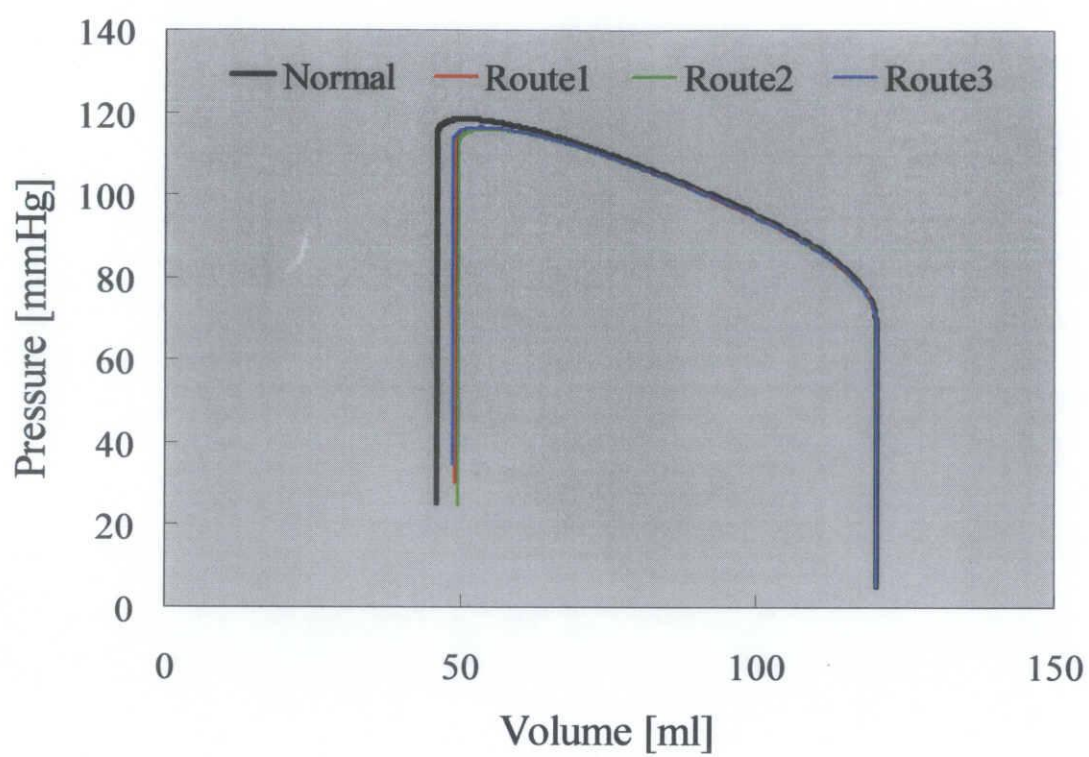
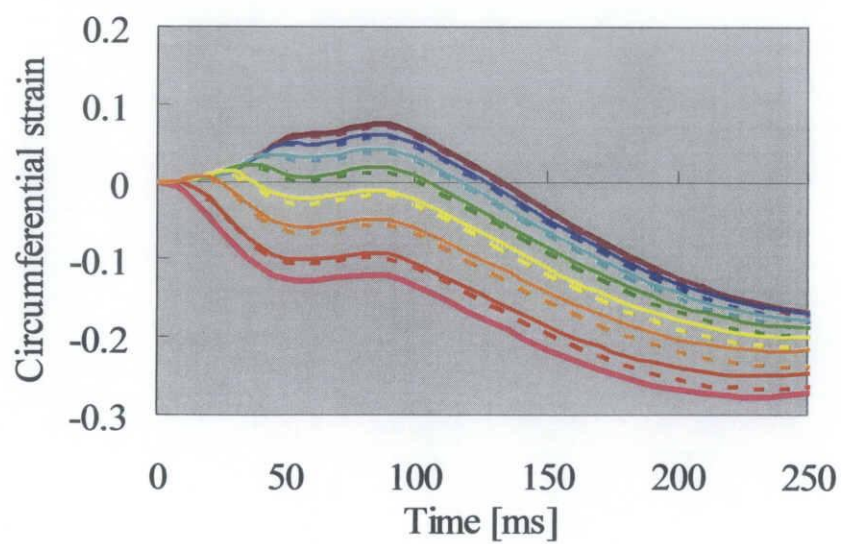
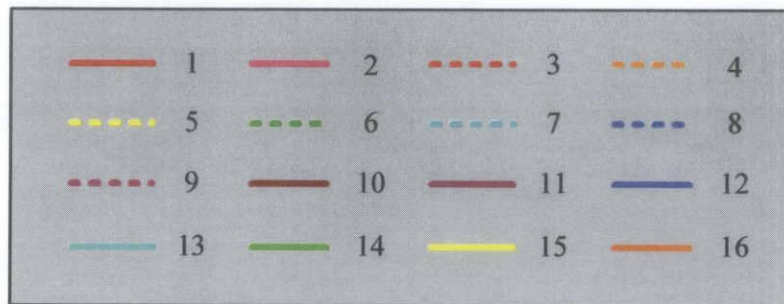
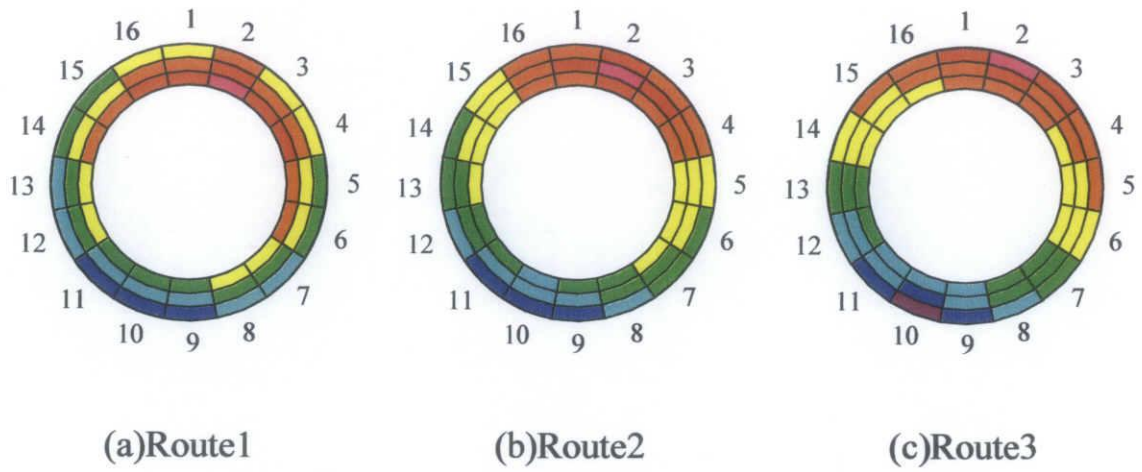
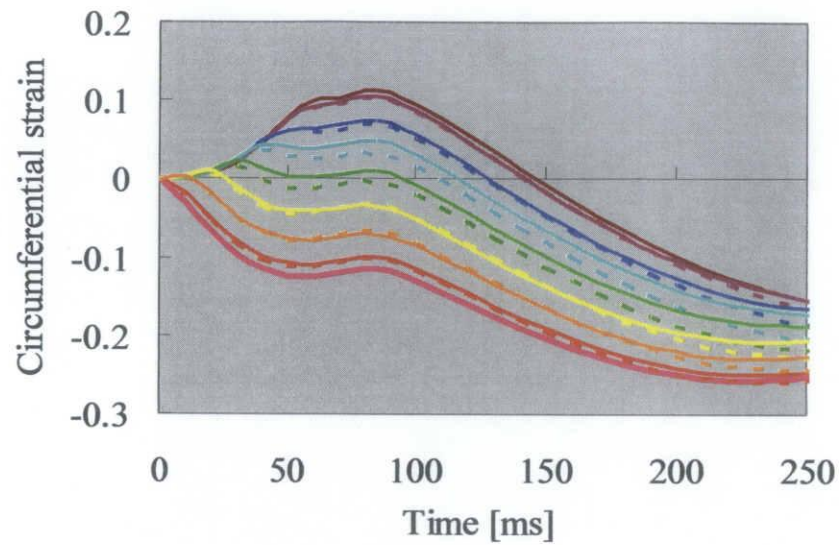


Fig.6.2.1 心内圧－容積関係

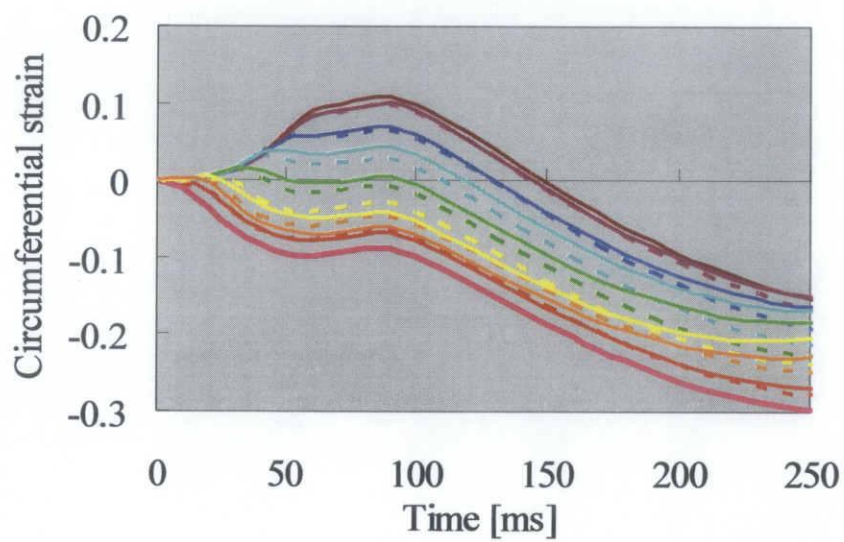
6. 種々の電気刺激伝達経路を想定した解析



(a)Route1



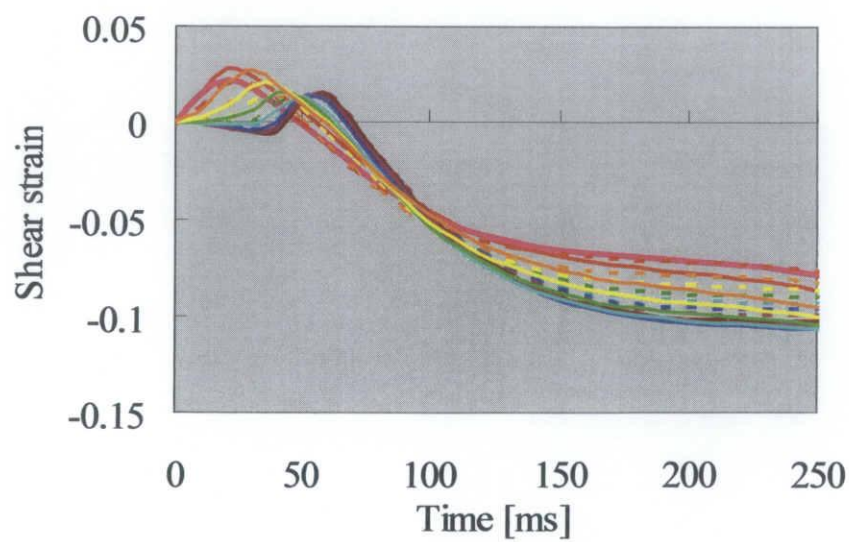
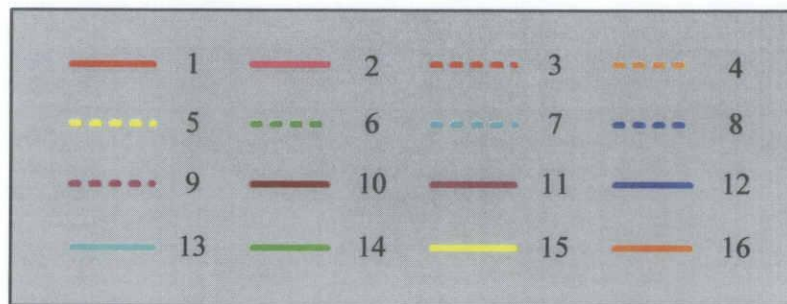
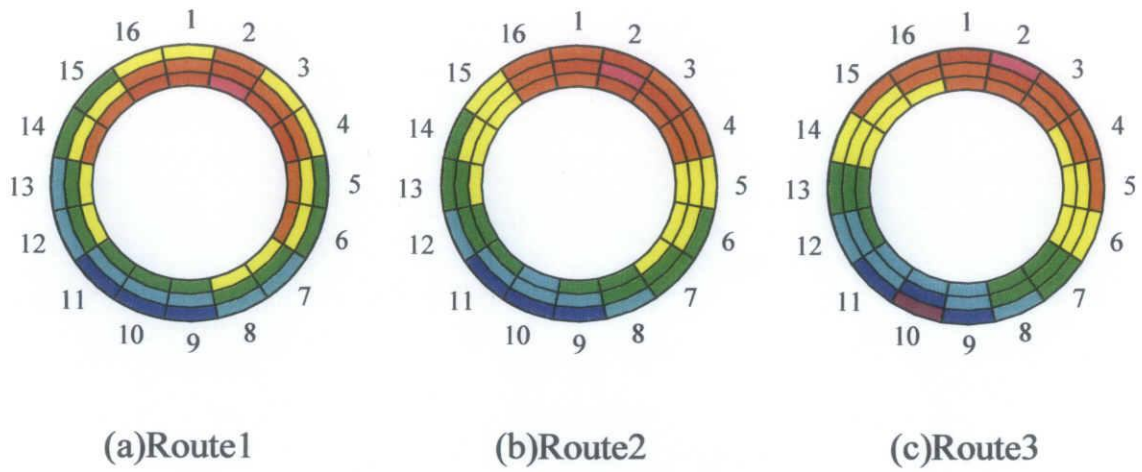
(b)Route2



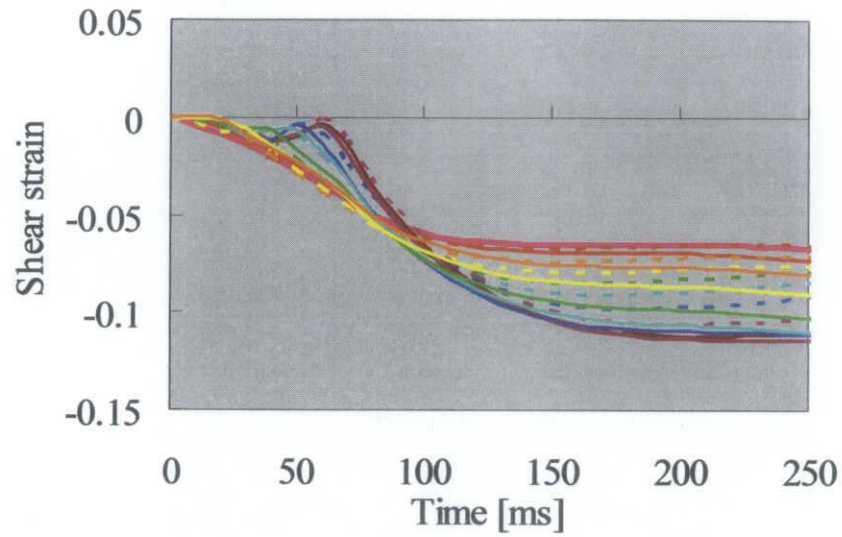
(c)Route3

Fig.6.2.2-1 円周方向ひずみの時間変化

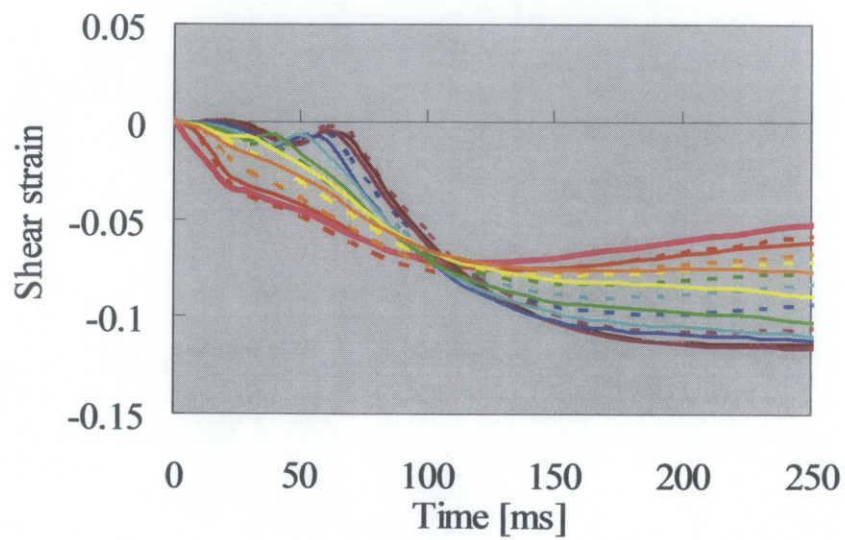
6. 種々の電気刺激伝達経路を想定した解析



(a)Route1



(b)Route2



(c)Route3

Fig.6.2.2-2 せん断ひずみの時間変化

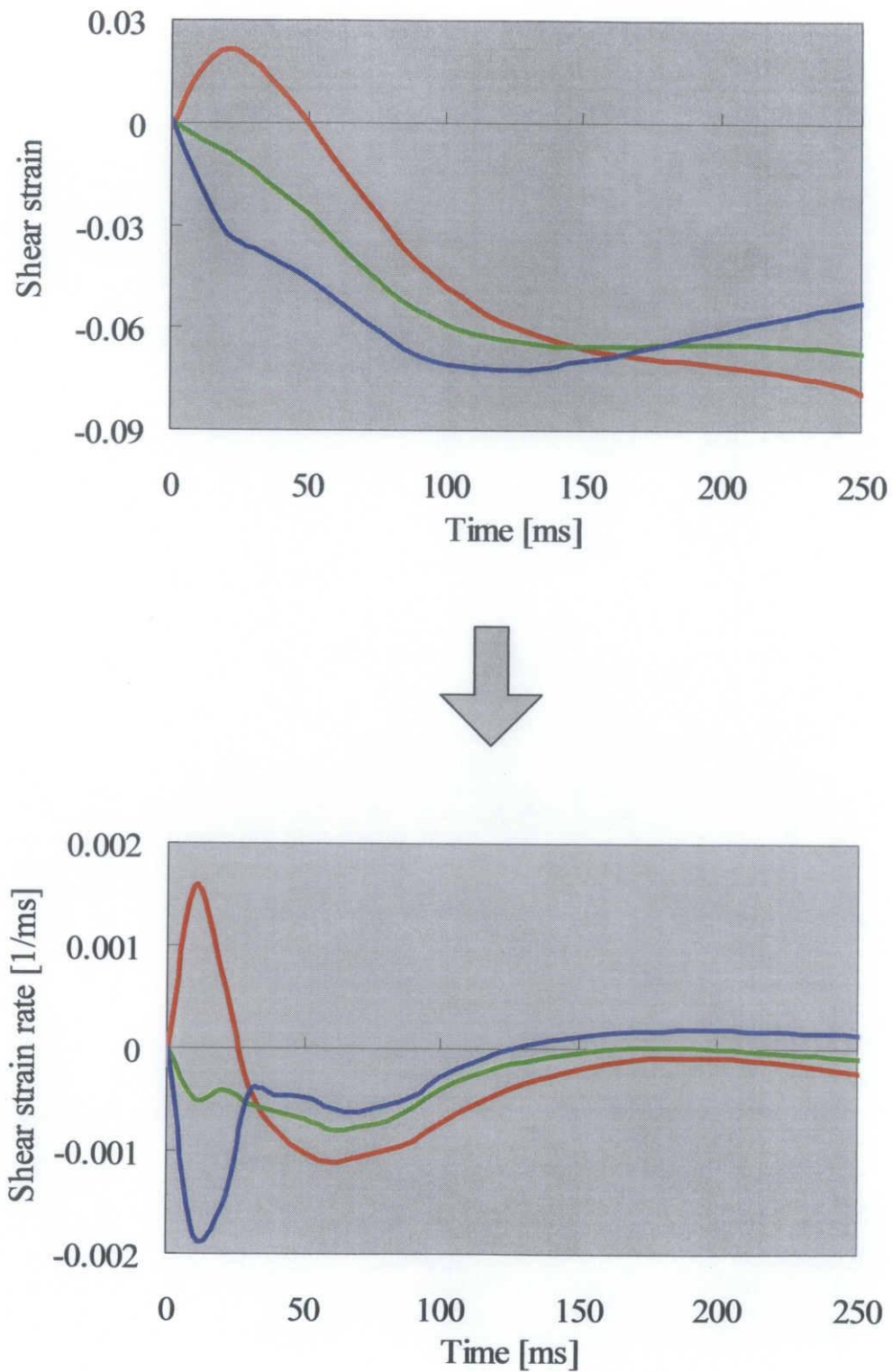


Fig.6.2.2-3 2列目要素におけるせん断のひずみ速度の時間変化

7. 心筋焼灼を想定した解析

本研究では、心筋焼灼が心機能に与える影響を解明するために、いくつかの心筋部位を焼灼壊死させたと想定した左心室モデルを作成し、シミュレーション解析を行った。本章で、解析に用いたモデルの作成方法と解析結果および考察について記す。

7.1 心筋焼灼を想定した左心室のモデル化

心筋部位を焼灼した場合、心筋線維が壊死し、心筋の収縮力が低下すると考えられる。そこで本研究では、焼灼壊死させた心筋部位は、その要素における心筋の最大発生張力を低下させることによりモデル化した。具体的には、最大発生張力を健常の 800[mmHg]から 400, 0[mmHg]へと 2 段階に低下させることで種々のモデルを作成した。

また、カテーテルアブレーションでは、心臓の内側から焼灼を行うので、焼灼の範囲は、心筋壁の内壁側から徐々に外壁に向かって拡大すると考えられる。そこで本研究では、焼灼壊死させた心筋部位を、壁厚方向にそれぞれ、内壁のみ、内壁および中壁、内壁から外壁までの 3 つの範囲としてモデル化した。

Fig.7.1 にそれぞれのモデルの概略を示す。なお、本研究で心筋焼灼を想定した部位は、Fig.7.1 に示す左室心筋壁を子午線方向に 9 分割した上から 4 層目である。また、左室心筋壁を円周方向に 16 分割した要素列に、それぞれ 1 から 16 の番号を付記し、2 番の要素列を焼灼を想定した部位とした。

以下にそれぞれのモデルの概略を記す。

■Case1

内壁のみを焼灼させたとして、内壁要素の最大発生張力を 400[mmHg]に低下させた。

■Case2

内壁のみを焼灼させたとして、内壁要素の最大発生張力を 0[mmHg]に低下させた。

■Case3

内壁および中壁を焼灼させたとして、内壁要素の最大発生張力を 0[mmHg]に、中壁要素の最大発生張力を 400[mmHg]に低下させた。

■Case4

内壁および中壁を焼灼させたとして、内壁および中壁要素の最大発生張力を 0[mmHg]に低下させた。

■Case5

内壁から外壁までを焼灼させたとして、内壁および中壁要素の最大発生張力を 0[mmHg]に、外壁要素の最大発生張力を 400[mmHg]に低下させた。

■Case6

内壁から外壁までを焼灼させたとして、内壁、中壁、および外壁要素の最大発生張力を 0[mmHg]に低下させた。

以上のように、心筋焼灼を想定したモデルを作成した。

7.2 解析結果

7.2.1 心内圧－容積関係および血液拍出量

Fig.7.2.1 に健常心および Case1～6 における心内圧－容積関係を示す。また、Fig.7.2.1 の心内圧－容積関係より得られる血液拍出量を Table 7.2.1 に示す。Table 7.2.1 より、今回想定したモデルの範囲において、心筋の最大発生張力を低下させた部位を拡大させるほど、微小ではあるが、左室内圧と血液拍出量が減少することがわかった。このことから、焼灼範囲が拡大するほど、心機能に与える影響が大きくなると考えられる。

Table 7.2.1 健常心および Case1～6 の血液拍出量

モデル名	健常心	Case1	Case2	Case3	Case4	Case5	Case6
血液拍出量[ml]	74.4	74.2	74.1	73.8	73.6	73.4	73.3

7.2.2 ひずみ解析

本研究では、評価指標として、収縮末期における円周方向ひずみ（ θ 軸方向）、およびせん断ひずみ（ $\phi - \theta$ ）を用いた。なお、ひずみを算出するにあたり対象とした部位は、左室心筋壁を子午線方向に 9 分割した上から 4 層目（左心室赤道面近傍）、壁厚方向に 3 分割した中壁部の要素である（Fig.6.2.2-1 参照）。また、ひずみは要素内で平均した値を示す。

■ 収縮末期の円周方向ひずみ

Fig.7.2.2-1 に健常心および Case1～6 の収縮末期における円周方向ひずみを示す。

要素列 2 番において、健常心ではほぼ-0.2 であったが、Case1 では約半分の値を示し、Case2 では約 1/4 までひずみの絶対値は減少した。また、Case3 ではひずみは正の値を示し、Case4 では 0.17 と、さらに大きな正の値を示した。そして、Case5、Case6 では Case4 とほぼ等しい正の値を示した。また、Case4、5、6 では隣接する要素列 3 番のひずみが減少する傾向が見られたが、反対側の要素列 1 番ではこれは見られなかった。

以上の結果から、内壁を焼灼した場合、同じ壁厚方向にある中壁の収縮量が低下することがわかった。これは、焼灼部位の収縮力が低下したことにより、中壁の収縮運動を補っていた力が低下したからだと考えられる。また、中壁まで焼灼した場合、中壁は元の心筋長より伸ばされてしまうことがわかった。これは、正常である他の部位の収縮により伸ばされたのだと考えられる。また、外壁まで焼灼した場合において、中壁は、前述の心筋壁を中壁まで焼灼した場合と同程度伸ばされることがわかった。これは、外壁は円周方向にはほとんど収縮しないため、外壁の収縮力が低下しても中壁の収縮方向の運動にほとんど影響がないからだと考えられる。また、外壁まで焼灼した場合、隣接する心筋部位にも、収縮量を低下させる影響を与えることがわかった。そして、その影響は左室心筋壁において左右対称ではないことがわかった。これは、心臓特有の心筋線維配向によって生じる収縮運動やねじれ運動による影響であると考えられる。

■ 収縮末期のせん断ひずみ

Fig.7.2.2-2 に健常心および Case1～6 の収縮末期におけるせん断ひずみを示す。

要素列 2 番において、健常心ではほぼ-0.1 であったが、Case1 では-0.15 と健常心と比べて大きな負の値を示した。Case2、Case3 では Case1 よりさらに大きな負の値を示し、Case4 では-0.28 と最大の負の値を示した。Case5 では Case2 と同程度、Case6 では Case1 と同程度の負の値を示した。また、隣接する要素列 1 番では全てのモデルで負の値が増加し、反対側の要素列 3 番では大きな値の変化は見られなかった。

以上の結果から、内壁を焼灼した場合、同じ壁厚方向にある中壁のねじれ量が増加することがわかった。これは、中壁のねじれ運動は、内壁および外壁心筋の収縮運動の相互作用により生じているため、内壁を焼灼した場合、外壁の収縮運動が与える影響がより支配的になり、中壁のねじれ量が大きくなったと考えられる。また、中壁まで焼灼した場合に、最もねじれ量が大きくなることがわかった。また、外壁まで焼灼した場合、中壁まで焼灼した場合に比べ、ねじれ量が減少することがわかった。これは、外壁の収縮力が低下することで、外壁が中壁に与える影響が小さくなるからだと考えられる。また、隣接する心筋部位にも、ねじれ量を増加させる影響を与えることがわかった。そして、その影響は、先

述した円周ひずみの解析結果と同様に、左室心筋壁において左右対称ではないことがわかった。これも、前述の心筋線維配向による影響であると考えられる。

7.3 考察

このように、中壁の収縮量は、内壁の焼灼度合が増加するほど低下していき、焼灼範囲が中壁に到達すると、その部位は伸ばされ、その後焼灼範囲が拡大するほど、隣接する心筋部位に与える影響が増加することが推測された。

また、中壁のねじれ量は、内壁の焼灼度合が増加するほど増加していき、焼灼範囲が中壁に到達すると、最も大きくなる。その後焼灼範囲が拡大するほど、ねじれ量は減少することが推測される。

以上の解析結果より、心筋の収縮量およびねじれ量は、心筋焼灼を行う範囲や度合に応じた変化を示すことが推測される。このことから、収縮末期の円周方向ひずみおよびせん断ひずみを用いることで、心筋焼灼の範囲や度合を逆問題的に評価することができると考えられる。よって、カテーテルアブレーション後の左心室の心筋壁挙動を解析することにより、焼灼位置の間違いや焼灼が不十分であるために起こる症状の再発を防止するための一助となる情報が得られることが示唆された。

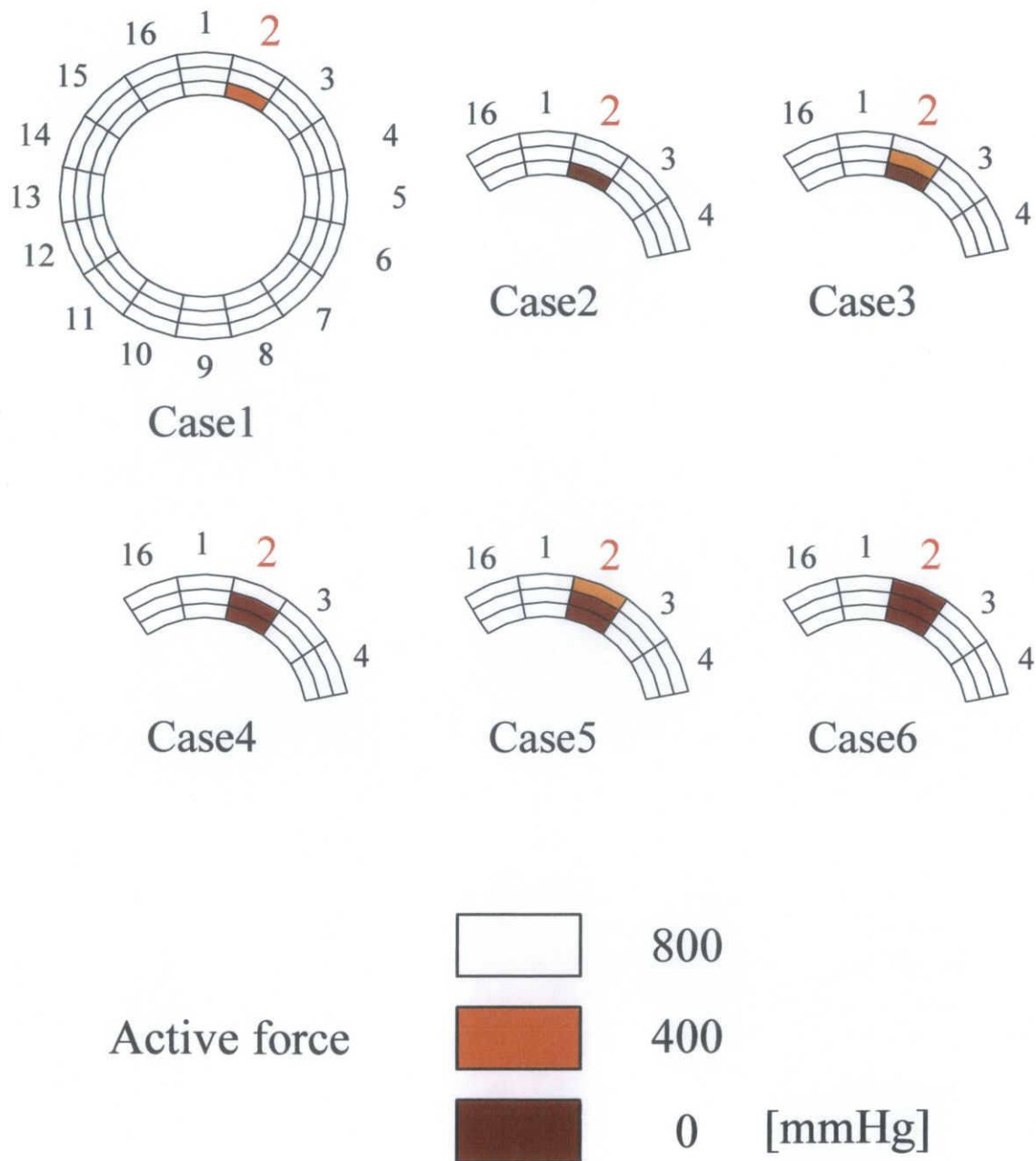


Fig.7.1 種々の心筋焼灼モデルの概要

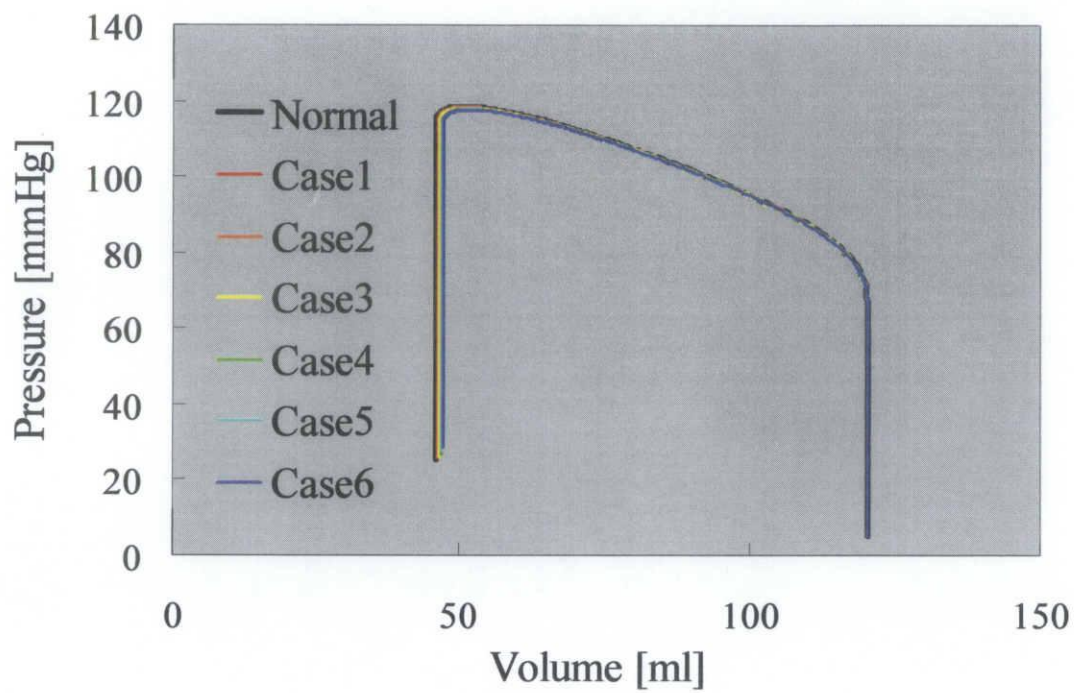


Fig.7.2.1 心内圧－容積関係

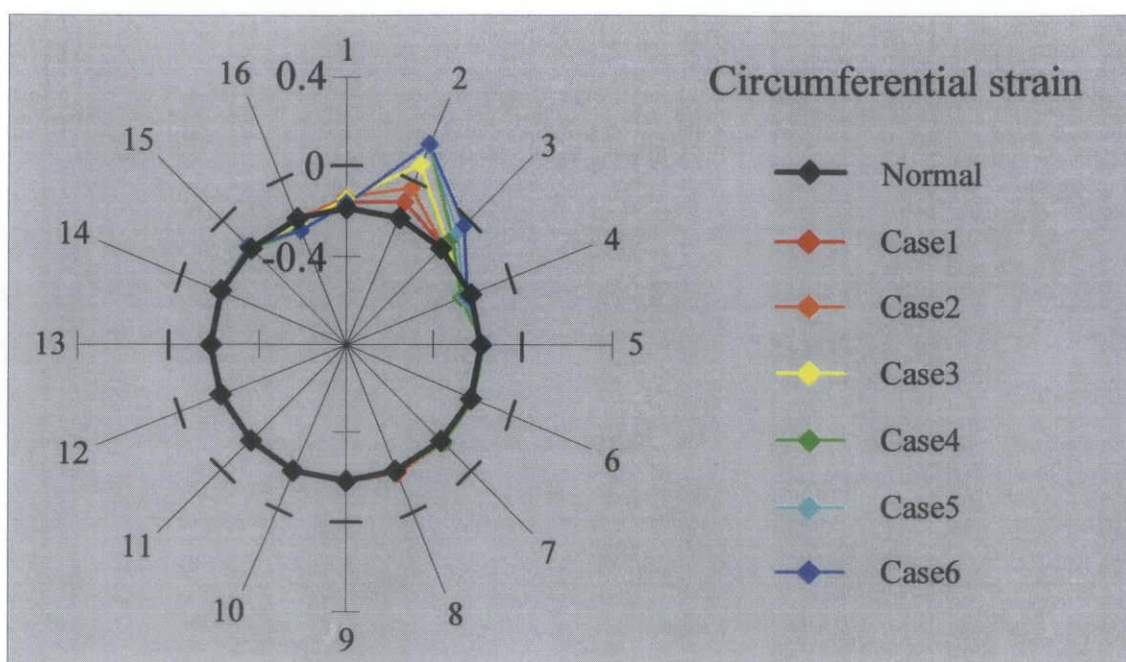


Fig.7.2.2-1 収縮末期の円周方向ひずみ

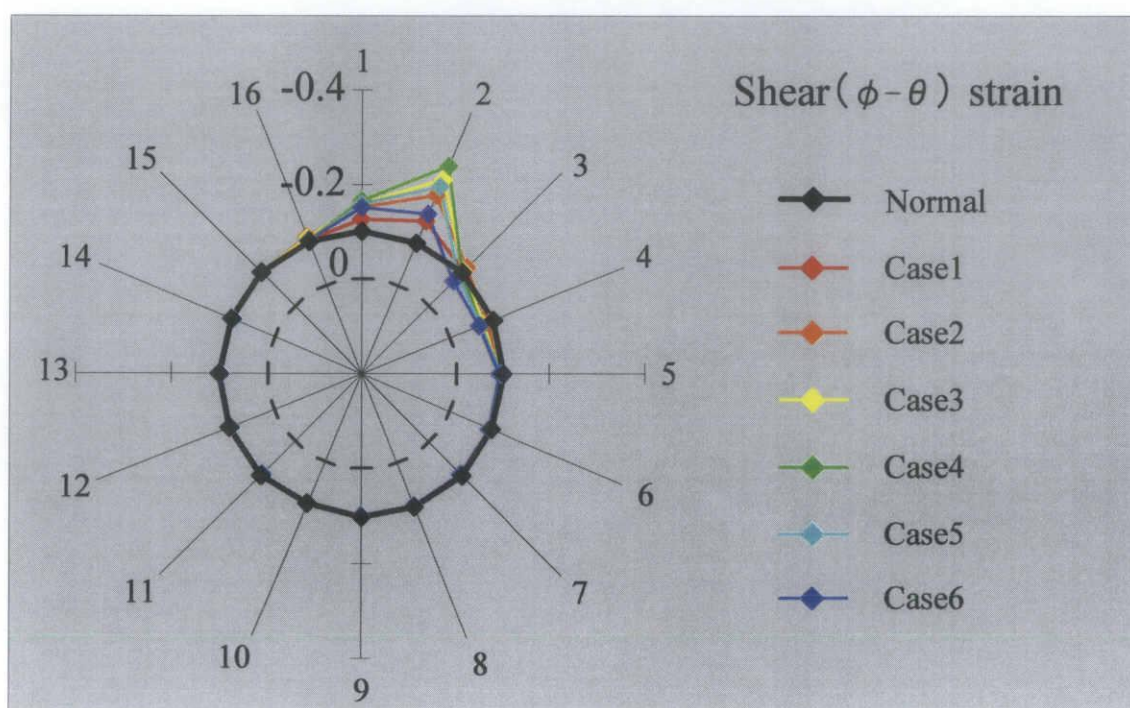


Fig.7.2.2-2 収縮末期のせん断ひずみ

8. 総括

本研究では、刺激伝達経路の変化および心筋焼灼が心機能に与える影響を解明することを目的とした。そこで、健常心とは異なる電気刺激伝達経路を想定した左心室モデルを作成し、電気刺激伝達経路と心機能の関係について考察した。また、任意の心筋部位を焼灼したと想定した左心室モデルを作成し、心筋焼灼と心機能の関係について考察した。

8.1 数値シミュレーションによる解析結果

8.1.1 種々の電気刺激伝達経路を想定した解析

心筋を収縮させる電気刺激の発生源を、左室心筋壁を円周方向に 16 分割した内壁・中壁・外壁の三ヶ所とすることで、種々の電気刺激伝達経路をモデル化した。その結果、今回作成したモデルの範囲内では、電気刺激伝達経路の変化は、血液拍出量に大きな影響を与えないことがわかった。また、電気刺激伝達経路が変化することによって、本研究において評価部位とした中壁の収縮運動は、その部位に電気刺激が到達する時刻により大きく変化することがわかった。また、電気刺激の発生源付近の部位において、中壁のせん断ひずみおよびひずみ速度は、刺激の発生源が内壁であるか、中壁であるか、外壁であるかによって、大きく変化することがわかった。このことから、左室心筋壁挙動を解析することにより、左心室における電気刺激の発生源および電気刺激伝達経路を、逆問題的に推定できることが示唆された。これは、カテーテルアブレーションの課題とされている電気刺激伝達経路の同定法の確立において有用な情報であると考えられる。

8.1.2 心筋焼灼を想定した解析

シミュレーションシステムに取り込んでいる心筋の力学特性を表すパラメータである最大発生張力を変化させることにより、任意の心筋部位を焼灼したと想定した左心室をモデル化した。その結果、焼灼範囲が拡大するほど、血液拍出量に与える影響が大きくなることがわかった。また、心筋焼灼が、心筋の収縮量およびねじれ角度に影響を与えることが推測できた。このことから、収縮末期の円周方向ひずみおよびせん断ひずみを用いることで、心筋焼灼の範囲や度合を逆問題的に評価することができると考えられる。よって、カテーテルアブレーション後の左心室の心筋壁挙動を解析することにより、焼灼位置の間違いや焼灼が不十分であるために起こる症状の再発を防止するための一助となる情報が得られることが示唆された。

8.2 結言

近年、食生活の欧米化が進む日本では、様々な心臓疾患の発症が増加することに伴い、心疾患の診断・治療の需要が増加し、治療技術の進歩に対する期待が高まっていくと考えられる。しかし、今回研究テーマとしてとりあげた電気刺激伝達経路の変化、および心筋焼灼に限らず、心臓を構成している様々な因子と心機能の関係を、ヒト心臓を用いた実験的な研究のみによって解明することは、侵襲面や倫理面をはじめ、様々な問題から困難であることが多い。そこで本研究では、シミュレーションを用いることにより、種々の電気刺激伝達経路の変化および心筋焼灼を想定した解析を行うことで、心機能に与える影響を推測した。そして、これらの解析結果より、カテーテルアブレーションの治療技術向上の一助となりうる情報を提示できた。

しかしながら、シミュレーションには、システムの信頼性や解析結果の妥当性という課題が常につきまとう。それは、本シミュレータにとっても過言ではない。しかし、医療・診断技術の発展において、シミュレーションが果たすことのできる役割は、けっして小さくないはずである。そのため、シミュレーション解析が、ひき続き行われる価値は高いと考えられる。

最後に、本研究の解析結果が、医学をはじめとする様々な分野の発展に少しでも貢献できることを期待しつつ、結言とする。

参考文献

- (1) 吉川ほか4名, 心臓病診療プラクティス 4.心疾患の手術適応と至適時期, pp.260-265, 文光堂, 1995.
- (2) 徳田ほか3名, 機論 A 編, 58 巻 551 号, pp.1100-1106, 1992.
- (3) 徳田ほか3名, 機論 A 編, 60 巻 578 号, pp.310-315, 1994.
- (4) 佐脇ほか3名, 機論 A 編, 63 巻 611 号, pp.1533-1538, 1997.
- (5) 吉岡利忠, 内田勝雄, 生体機能学テキスト, 太洋社, 2001.
- (6) 篠山重威, 心機能 収縮のメカニズムと評価法, 中外医薬社
- (7) Huxley H.E., The Croonian Lecture 1970 : The Structural Basis of Muscular Contraction, Proc. Roy. Soc. Lond., Vol.243, pp.131-149, 1971.
- (8) D.D.Streeter et al., Engineering Mechanics for Successive States in Canine Left Ventricular Myocardium, Circ. Res., 33, pp.639-655, 1973.
- (9) R.A.Greenbaum et al., Left Ventricular Fiber Architecture in Man, Br.Heart.F., 45, pp.248-263, 1981.
- (10) F.P.Mall, On the Muscular Architecture of the Ventricles of the Human Heart, Am.J.Anat., 11, pp.211-266, 1991.
- (11) 村田和彦, 細田瑳一, 循環器病学, 医学書院, 1979.
- (12) 内野治人, 病理生理よりみた内科学, 金芳堂, 1981.
- (13) 矢崎義雄, 島田和幸, 井上 博, 永井良三, 循環器疾患—state of arts, 医歯薬出版株式会社, 1996.
- (14) 堀 正二, 増山 理, 伊藤 浩, 超音波で心筋を見る: 超音波心筋組織性状診断, 最新医学社, 1998.
- (15) 河合忠一, 特発性心筋症のすべて, 南江堂, 1978.
- (16) 稲葉ほか4名, 機論 C 編, 63 巻 607 号, pp.797-802, 1997.
- (17) Eugene Braunwald, HEART DISEASE, pp.218, 1980.

謝辞

本論文を遂行するにあたり、ご懇篤な指導とご高配を賜りました徳田正孝教授に厚くお礼申し上げます。また、ご懇切な指導および研究への新たな視座と感興を賜りました稲葉忠司准教授に心から感謝いたします。また、修論発表にあたり助言をいただきました首都大学東京の八木一夫教授に感謝いたします。

未熟な私に対して、優しく、時には厳しく研究の意義を示してくださった堤正和先輩、どんな些細な相談にも快く乗っていただいた柳澤一之先輩、また、同じ研究班として苦楽を共にしてくれた今西君、岩本さん、不出来なリーダーについてきてくれた佐藤君、伊藤君、伊藤 Jr.君、そして、直属の後輩として多大な協力をお願いした中谷君には感謝の限りです。

時には昼食に誘ってくれた浅井君、ちり紙を共有してくれた河合君、研究室の事件を解決してくれた木南君、ジルコニア (ZrO_2) の実験的研究にお付き合いいただいた出口君、土日まで共に過ごしてくれた正岡君、スピーチをお願いする可能性を秘めた茂木さん、そして、私の三年間の研究室生活を通じて親しく接してくださった加藤貴也さんをはじめとする先輩方、および後輩の皆様に対して、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

最後に、私が何不自由なく学生生活を送れたことを、母、亡き祖父、祖母に感謝します。

平成 20 年 3 月

林 元気