

## ブタ心臓壁における収縮応答の伝播速度の心筋虚血による低下の超音波計測

林 あかね<sup>1</sup> 荒川 元孝<sup>1,2</sup> 山本 裕朗<sup>3</sup>  
諸沢 薦<sup>3</sup> 下川 宏明<sup>3</sup> 金井 浩<sup>2,1</sup>

## 抄 録

**目的**：心筋虚血を発症した際、早急な再灌流により心筋の壊死を回避するため、心筋虚血部の範囲と程度の迅速な同定が虚血性心疾患の診断とその後の的確な治療において重要となる。本論文では、複数のブタ心臓において、虚血後の数秒間で、心筋の収縮応答の伝播速度が低下することを超音波計測により定量的に検出する。**方法**：開胸ブタ5頭の心室中隔壁に関して超音波計測し、その後、左前下行枝を駆血することで心室中隔壁を虚血状態にして数秒以内に再度計測を行った。取得RF信号に位相差トラッキング法を適用し、心室中隔壁内に設定した約3,000点で各々微小振動速度を求めた。各点での微小振動速度波形に相互相関法を適用し、収縮応答の伝播を遅延時間の空間的な推移として描出した。**結果**：開胸ブタ5頭の心室中隔壁において、心筋収縮応答は心基部側から心尖部側へ伝播することが確認された。伝播速度は、正常状態では $2.7 \pm 0.5$  m/sでほぼ一定であるのに対し、冠動脈駆血から約5秒後では $1.9 \pm 0.5$  m/sと約31%低下し、さらに約7秒後においては $1.4 \pm 0.3$  m/sと約50%低下することが超音波により計測された。**結論**：ブタ5頭に関して、正常状態と虚血状態にかけての約7秒間に心筋収縮の伝播速度が約50%低下することが検出されたことから、心筋虚血部を超音波によって非侵襲的に同定できる可能性が示唆された。

## Ultrasonic detection of decrease in propagation velocity of contraction response due to myocardial ischemia in swine heart wall

Akane HAYASHI<sup>1</sup>, Mototaka ARAKAWA<sup>1,2</sup>, Hiroaki YAMAMOTO<sup>3</sup>,  
Susumu MOROSAWA<sup>3</sup>, Hiroaki SHIMOKAWA<sup>3</sup>, Hiroshi KANAI<sup>2,1</sup>

## Abstract

**Purpose**: Fatal necrosis of the myocardium can be avoided by prompt reperfusion at the onset of myocardial ischemia. Therefore, rapid identification of the range and degree of the ischemic regions is essential for diagnosis and subsequent correct treatment in the early stage of ischemic heart disease. In this paper, the decrease in the propagation velocity of the myocardial contraction response after ischemia is detected quantitatively in several seconds by ultrasonic measurements in multiple swine hearts. **Methods**: Ultrasonic measurement was applied to the interventricular septum (IVS) of five open-chest swine under normal conditions. Ischemia in the IVS was then induced by avascularizing the left anterior descending (LAD) coronary artery, and ultrasonic measurement was applied to the ischemic IVS within several seconds. By applying the phased-tracking method to the acquisition RF signals under each condition, velocity waveforms with minute vibration were simultaneously obtained at about 3,000 points in the IVS. Moreover, using cross-correlation between the resultant vibration velocity waveform at each measurement point and that at the reference point, the propagation of the myocardial contraction response was visualized as spatial transition of the delay time. **Results**: In the IVS of five open-chest swine, the myocardial contraction response propagated from the basal side to the apical side. The propagation velocity was almost constant at  $2.7 \pm 0.5$  m/s under normal conditions. On the other hand, an approximately 31% decrease in the propagation velocity to  $1.9 \pm 0.5$  m/s was observed about 5 seconds after LAD avascularization. Furthermore, about 7 seconds after LAD avascularization, an approximately 50% decrease in the propagation velocity to  $1.4 \pm 0.3$  m/s was observed. **Conclusion**: In five swine, the propagation velocity of the myocardial contraction decreased by about 50% in about 7 seconds from a normal to ischemic state. This suggests that myocardial ischemic regions can be identified noninvasively by ultrasonic measurement.

Jpn J Med Ultrasonics 2018; 45 : 595-603

## Keywords

echocardiography, myocardial contraction, propagation of contraction, phased-tracking method, ischemia

<sup>1</sup>東北大学大学院医工学研究科, <sup>2</sup>同工学研究科, <sup>3</sup>同医学系研究科

<sup>1</sup>Graduate School of Biomedical Engineering, <sup>2</sup>Graduate School of Engineering, <sup>3</sup>Graduate School of Medicine, Tohoku University, 6-6-05 Aramaki-aza-Aoba, Aoba, Sendai, Miyagi 980-8579, Japan

Received on May 31, 2018; Revision accepted on July 30, 2018 J-STAGE. Advanced published. date: September 28, 2018

## 1. はじめに

心疾患による死亡者は、全世界で年間約 880 万人、日本で年間約 20 万人であり、増加傾向が続いていることが報告されている<sup>1,2)</sup>。死因順位においても、全世界で第 1 位、日本では悪性新生物に次ぐ第 2 位となっている。したがって、心疾患の発症予防や的確な治療が不可欠であり、高精度で繰り返し適用できる診断法の開発が求められている。従来、心疾患の診断には、胸部 X 線<sup>3)</sup>、Computed Tomography (CT)<sup>4)</sup>、Magnetic Resonance Imaging (MRI)<sup>5,6)</sup>、医用超音波が主に用いられてきた。中でも、超音波診断法は、生体に非侵襲的であること、装置が比較的安価であること、臓器や血管の微小な運動や経時変化を反復的にリアルタイムで診断できることから、非常に有用な診断方法であるといえる<sup>7-11)</sup>。

また、心疾患の代表例として虚血性心疾患があり、重要な病態が心筋梗塞である。心筋梗塞の病変部は、進行度の順に虚血部、障害部、梗塞部と呼ばれる<sup>12)</sup>。冠動脈が狭まり心筋に血液が届かなくなった部分が虚血部であり、早急に再灌流を行うことで心筋の壊死を回避できる。次の段階である障害部も、辛うじて壊死の回避が見込める。しかし、さらに冠動脈が狭まり閉塞すると、心筋は壊死した状態である梗塞部となり、回復は期待できない。そのため、心筋梗塞などの虚血性心疾患の治療・診断において、初期段階である心筋虚血部の非侵襲的で迅速な同定が非常に重要である。

心筋虚血部の同定のためには、まずは正常状態の心筋特性を明らかにする必要がある。これまで、心臓内の電氣的興奮の伝播に伴う心筋収縮の応答の検出に関して様々な研究が行われ、心臓の興奮過程やその興奮の到達に伴って心筋が収縮することが確認されてきた<sup>13-17)</sup>。我々の研究グループでは、摘出ラット乳頭筋において、電気刺激直後の心筋収縮に伴ってパルス状の微小な振動が発生することを超音波により検出した<sup>18)</sup>。また、ヒト心臓においても、心電図 QRS 波の電氣的興奮の伝播時と心 I 音発生時に心室中隔壁におけるパルス状振動を壁内約 10,000 点で計測し、心筋収縮が伝播する様子を可視化した<sup>19,20)</sup>。

一方で、心筋虚血部の検出やイメージングに関する研究も行われており<sup>21-26)</sup>、開胸イヌ心臓において電氣的興奮に伴う心筋収縮応答の伝播速度が、正常

部では 1.2 m/s であるのに対し、虚血部では 0.7 m/s と遅くなることが報告されている<sup>27)</sup>。我々も、開胸ブタ 1 頭に対して超音波計測を行い、正常状態と虚血状態の心筋の収縮特性を比較・検討してきた<sup>28)</sup>。心筋の収縮が伝播する様子を、収縮応答の遅延時間の推移として評価し、心筋が虚血状態になることで収縮伝播速度が約 30% 低下することを捉えた。

しかし、改善すべき点が以下の 4 点ある。まず、手法に関しては、(1) 収縮応答の遅延時間を算出する際、基準となる時刻が統一されていなかった。遅延時間の基準を心電図 R 波に統一することで、異なる計測間で同位置の心筋における収縮応答の遅延時間の差異について比較できる。(2) 心臓の計測には、セクタ型超音波プローブを用いているが、隣接した各ビーム間距離を一定 (4.0 mm) と仮定して解析を行っていた。各ビーム間距離はプローブからの距離によって変わるため、心筋を全ビームにわたってプローブから同距離に映し出すのが難しい計測では収縮伝播距離の誤差になっていた。実際、プローブからの距離が 40 mm 付近であればビーム間距離は約 4.0 mm であるが、プローブからの距離が 60 mm 付近で心室中隔壁が計測されているビームもあり、ビーム間距離は約 5.9 mm となる。次に、計測に関しては、(3) 虚血状態の心筋において冠動脈の駆血時間の経過に伴って収縮伝播速度が低下することが確認されたが、正常状態の心筋における収縮伝播速度は 1 心拍分しか算出しておらず、経時変化について考察できていなかった。虚血状態と比較して、正常状態における収縮伝播速度の数秒間での経時変化に違いがあることを示す必要がある。(4) 冠動脈の駆血時間の経過に伴って収縮伝播速度が低下する様子は、ブタ 1 頭でしか確認しておらず、計測結果の信頼性が十分に示されていなかった。複数のブタにおいて同様の結果が得られるのか検討する必要がある。

一方、我々は、正常状態のヒト心臓に関して、心室中隔壁および左室後壁における収縮応答伝播を描出し、その伝播速度を推定した<sup>29)</sup>。正常状態のヒト心臓において収縮応答の伝播を描出した同様の研究もあるが、伝播速度に関しては検討されていない<sup>30-32)</sup>。収縮応答伝播の描出結果の妥当性を示すためには、収縮応答をもたらす電氣的興奮の伝播速度・伝播方向と比較する必要がある。さらに、上記の手法に関する問題点に対し、収縮応答の遅延時間の基

準を心電図 R 波のタイミングで統一すること、プローブからの距離に応じたビーム間距離をそれぞれ算出することを試みている。しかし、ヒト心臓を虚血状態にするのは困難であり、計測に関する 2 つの問題点に関しては検討できていない。

そこで、本論文では、心筋虚血部の非侵襲的な同定手法の確立のために、開胸ブタ心臓を用いて虚血状態の心室中隔壁を生成し、複数のブタ心臓において、心筋の収縮応答の伝播速度が正常状態から虚血状態にかけて数秒間で低下することを超音波計測により検出した。

## 2. 心筋の収縮応答伝播の描出手法

本論文では、心筋の収縮特性として収縮応答伝播を描出し、評価している。正常ヒト心臓に対して行った描出手法<sup>29)</sup>と同様であるため、以下では簡単な説明に留める。ただし、変数を一部変更した。

### 2.1 心筋の微小振動速度波形計測

まず、超音波計測により取得した RF 信号に位相差トラッキング法<sup>33,34)</sup>を適用することで、心筋の微小振動速度波形を得る。中心角周波数  $\omega_0$  での位相差  $\Delta\theta(t;l)$  を求めることで、各時刻  $t$  での心筋の微小振動速度  $v(t;l)$  を計測することができる。

$$v(t;l) = \frac{c_0}{2\Delta T} \frac{\Delta\theta(t;l)}{\omega_0} \quad (1)$$

ここで、 $c_0$  は生体内音速、 $\Delta T$  は超音波パルス送信間隔、 $l$  は心筋の超音波プローブ中心からの距離を表す。

### 2.2 心筋収縮応答の遅延時間算出

基準位置  $l_0$  における微小振動速度波形  $v_0(t;l_0)$  およびビーム  $i$ 、プローブからの距離  $j\Delta z$  ( $\Delta z$ : ビーム方向算出間隔) の位置  $l_{ij}$  における微小振動速度波形  $v_{ij}(t;l_{ij})$  を用いて、収縮応答の到達時間差を計算する。このとき、基準位置  $l_0$  は計測された全ての微小振動速度波形 (相関窓内波形) の中で振幅最大の波形が得られた計測位置とする。心筋の各計測位置  $l_{ij}$  における収縮応答  $v_{ij}(t;l_{ij})$  の、基準位置  $l_0$  における収縮応答  $v_0(t;l_0)$  からの遅延時間  $\tau_p$  を、相互相関関数を適用することにより算出する。算出された基準波形からの遅延時間  $\tau_p$  を、心室の収縮開始を表す心電図 R 波からの遅延時間  $\tau_{ij}$  [s] に変換

する。

### 2.3 心筋収縮応答の伝播速度推定

心筋収縮応答の伝播速度  $\hat{c}_s$  を推定するため、Fig. 1 に示すように遅延時間  $\tau_{ij}$  を各ビームでビーム方向に心筋の全範囲で平均し、平均遅延時間  $\bar{\tau}_i$  と標準偏差  $SD_i$  を算出する。ここで、収縮応答は心筋に対して平行に伝播し、すなわち波面は壁に対して垂直であり、収縮応答の遅延時間はビーム方向でばらつきがないと仮定している。

次に、beam 0 の心筋中央点を原点とし、各ビームの心筋中央を通るように仮想的に設けた座標軸を定義し、原点からの距離を  $d_i$  とする。算出される  $d_i - \bar{\tau}_i$  分布に重み付き最小二乗法を適用して近似直線を引き、その傾きの逆数から収縮伝播速度  $\hat{c}_s$  [m/s] を推定する。このとき、 $1/SD_i^2$  を重みとして用い、心筋内で伝播速度は変化しない (等速である) と仮定する。なお、 $d_i - \bar{\tau}_i$  分布算出の際、仮想的に設けた座標軸に沿った beam 0 からの距離  $d_i$  は、余弦定理によりビーム  $k-1$  とビーム  $k$  間の距離  $\Delta \text{beam}_k$  [m] を求め、次式より算出する。

$$d_i = \sum_{k=1}^i \Delta \text{beam}_k \quad (2)$$

(2) 式により、我々の従来の研究<sup>28)</sup>において、心筋

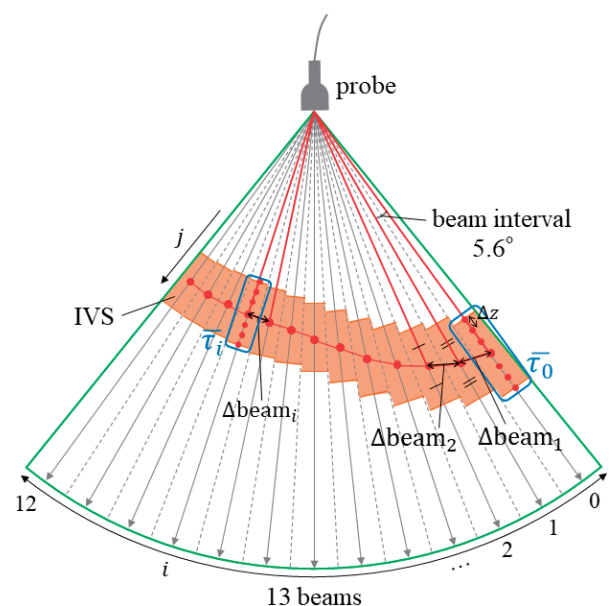


Fig. 1 心筋収縮応答の伝播速度推定の概要図 (IVS: 心室中隔壁)



は全超音波ビームにわたってプローブから同距離にある（隣接ビーム間距離は一定）と仮定していた問題点が解決され、心筋が全超音波ビームでプローブから同距離に映らなくても精度が改善される。

## 2.4 収縮伝播速度の誤差算出

推定された収縮伝播速度  $\hat{c}_s$  のとり得る範囲  $c_e$  を以下のように算出する。

$d_i - \bar{\tau}_i$  分布において、 $\bar{\tau}_i$  と近似直線との差を  $e_i$ 、 $\bar{\tau}_i$  の標準偏差を  $SD_i$  とすると、近似直線の標準偏差  $\Delta T_d$  [s] は重みを考慮して次式で表される。

$$\Delta T_d = \sqrt{\frac{\sum_{i=0}^{12} \frac{1}{SD_i^2} \cdot e_i^2}{\sum_{i=0}^{12} \frac{1}{SD_i^2}}} \quad (3)$$

$\Delta T_d$  を用いて、収縮伝播速度  $\hat{c}_s$  のとり得る範囲  $c_e$  を、次のように表す。

$$c_e = \hat{c}_s \pm \frac{|d_{12} - d_0|}{\left| \left\{ \bar{\tau}_{12} \mp \Delta T_d \right\} - \left\{ \bar{\tau}_0 \pm \Delta T_d \right\} \right|} \quad (4)$$

すなわち、近似直線の傾きの最大値と最小値を求めることで、収縮伝播速度  $\hat{c}_s$  のとり得る範囲  $c_e$  を算出する。

開胸ブタ心臓に対する超音波計測では傾きの標準

偏差が大きく、標準偏差を考慮した傾きの逆数より範囲  $c_e$  を算出すると誤差が大きく算出される場合がある。そのため、ヒト心臓に対する解析<sup>29)</sup>と同様に (4) 式の誤差算出手法を用いた。

## 3. *in vivo* 計測

### 3.1 計測環境

#### 3.1.1 対象

本論文では、正中開胸された家畜ブタ 5 頭（ブタ A, B, C, D, E）を使用して実験を行った。なお、実験は「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針（平成 18 年文部科学省告示第 71 号）」に則って行った。また、東北大学の環境・安全委員会動物実験専門委員会の承認を得た。

#### 3.1.2 装置

実験には、超音波診断装置として ALOKA 社製 SSD-6500 を用い、セクタ型超音波プローブ（中心周波数：3.75 MHz、パルス幅：1  $\mu$ s）を接続した。送信パルス繰り返し周波数 5,580 Hz、ビーム本数 13 本としたため、フレームレートは 429 (= 5,580 / 13) Hz であり、RF 信号取得時の標本化周波数を 15 MHz、ビーム間隔を 5.6° とした。また、生体内音速を 1,540 m/s と仮定したため、ビーム方向の計測間隔  $\Delta z$  は 51.3  $\mu$ m であった。Fig. 2 に取得した B モード像と RF データの取得領域を示す。心尖部側のビームを beam 0、心基部側のビームを

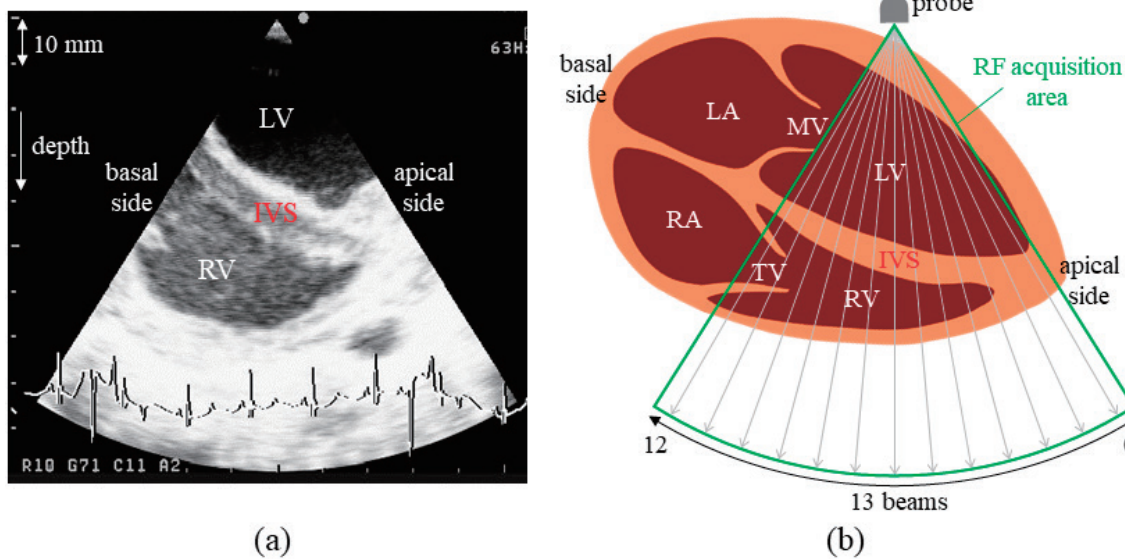


Fig. 2 超音波計測領域 (IVS：心室中隔壁，LV：左心室，RV：右心室，LA：左心房，RA：右心房，MV：僧帽弁，TV：三尖弁)。(a) 取得した B モード像。(b) RF データ取得領域

beam 12とした。Fig. 2のBモード像は、フレームレート63 Hz、ビーム本数は89本で取得したが、RFデータ取得の際は400 Hz以上の高フレームレート計測を実現するためにビームを13本に間引いた。

### 3.1.3 手順

開胸ブタ心臓における正常状態と虚血状態の心室中隔壁を対象に、Fig. 3に示すような手順で超音波計測を行った。心筋虚血は段階的に進行し、冠動脈を駆血すると心電図の変化が現れるよりも早い時相である駆血開始5秒後に、収縮不全が起こるといわれている<sup>35)</sup>。そこで、まず正常状態の心室中隔壁を対象に3秒間計測を行った。次に、左前下行枝(LAD)を指で圧迫駆血することで、心室中隔壁を

虚血状態にした。最後に、LAD駆血開始5秒後から再度3秒間の計測を行った。なお、カラーフローイメージングによりLAD下流の血流が停止することを確認し、LADを指で圧迫駆血する手法は心室中隔壁における虚血状態の生成に有効であると判断した。開胸することでLADの圧迫駆血を可能としており、さらに呼吸コントロールが難しい本計測においてS/Nの向上が達成された。以上のように正常状態と虚血状態の心筋の収縮特性を比較するために、2段階の計測を行った。

### 3.2 計測結果

まず、ブタAの結果を示す。1心拍目の取得RF

Fig. 3 超音波計測の手順

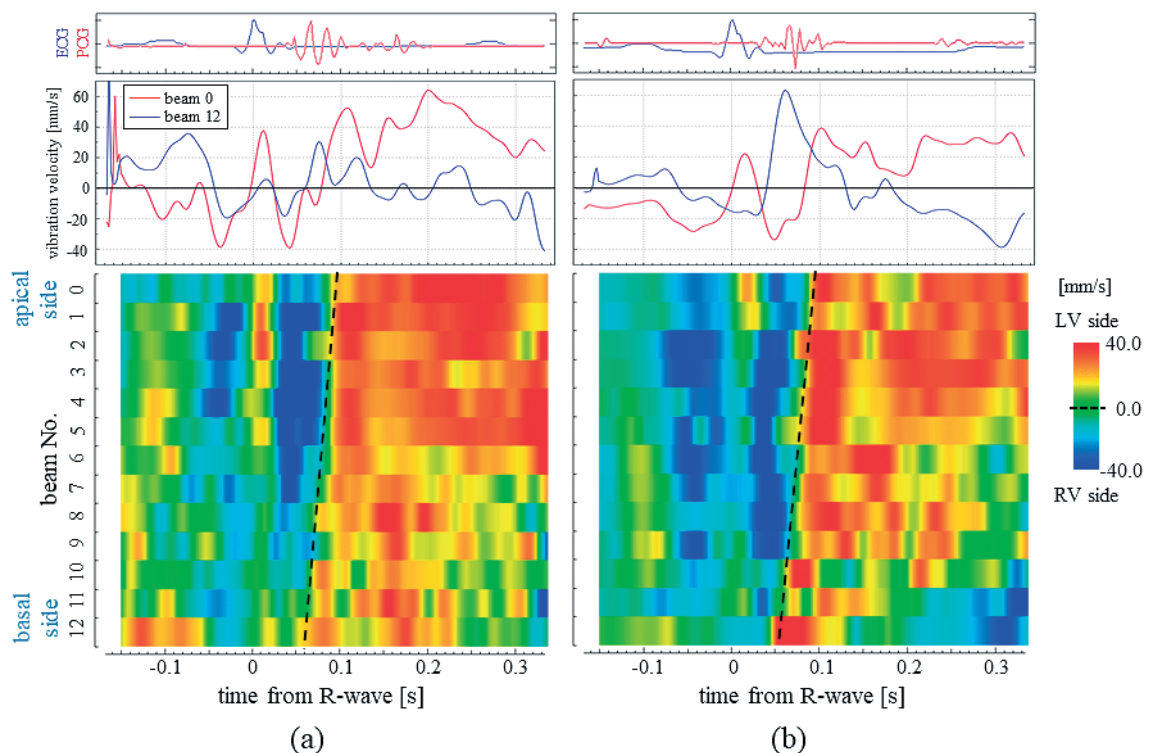
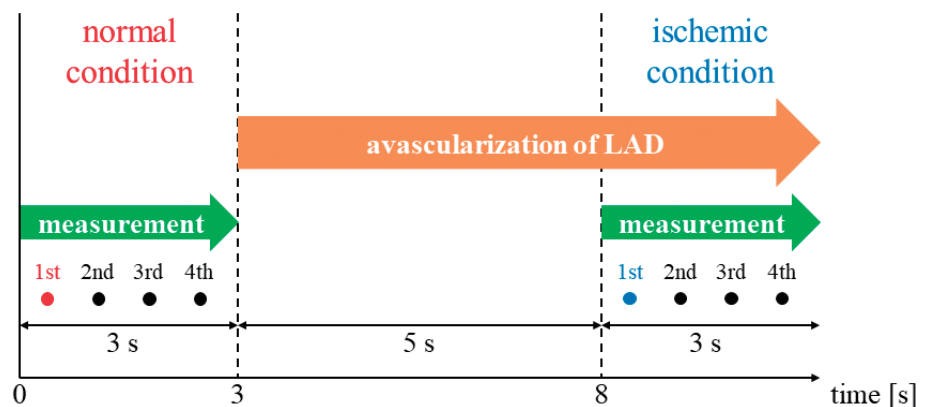


Fig. 4 微小振動速度の経時変化 (ブタ A). (a) 正常状態. (b) 虚血状態

信号に対して位相差トラッキング法を適用し、心室中隔壁内に設定した約 3,000 点で各々微小振動速度  $v(t;l)$  を求めた。Fig. 4 は、各ビームの心室中隔壁の中央点における微小振動速度の経時変化である。正が心室中隔壁の左心室側への動き（収縮）、負が心室中隔壁の右心室側への動き（拡張）を表している。よって、心電図 P 波付近で右心室側に、R 波後に左心室側に動いたことが確認できる。これは、左心室が拡張から収縮に遷移する収縮応答が計測されていると考えられる。また、正常状態 (Fig. 4 a)、虚血状態 (Fig. 4 b) とも、破線に示すタイミングで、微小振動速度が負から正へ変化しており、収縮応答が各ビームへ伝播している様子が確認された。

心筋収縮応答がみられることが確認できたため、微小振動速度波形より心筋収縮応答の遅延時間  $\tau_{ij}$

を算出した。各計測点で算出した収縮応答の遅延時間  $\tau_{ij}$  を B モード像上に重畳して描出した結果を Fig. 5 に示す。正常状態 (Fig. 5 a) については、beam 3 の超音波プローブから約 53.0 mm の位置に基準位置  $l_0$  を設定し、そこで得られた微小振動速度波形  $v_0(t;l_0)$  を基準波として遅延時間分布を算出した。虚血状態 (Fig. 5 b) については、beam 3 の超音波プローブから約 56.0 mm の位置に基準位置  $l_0$  を設定し、そこで得られた微小振動速度波形  $v_0(t;l_0)$  を基準波として遅延時間分布を算出した。両状態ともに、beam 12 の心基部側から beam 0 の心尖部側へ向かうにつれて遅延時間が増加しており、心筋収縮応答が心基部側から心尖部側へ向かって伝播することが確認された。

加えて、心尖部側の遅延時間が、正常状態では約

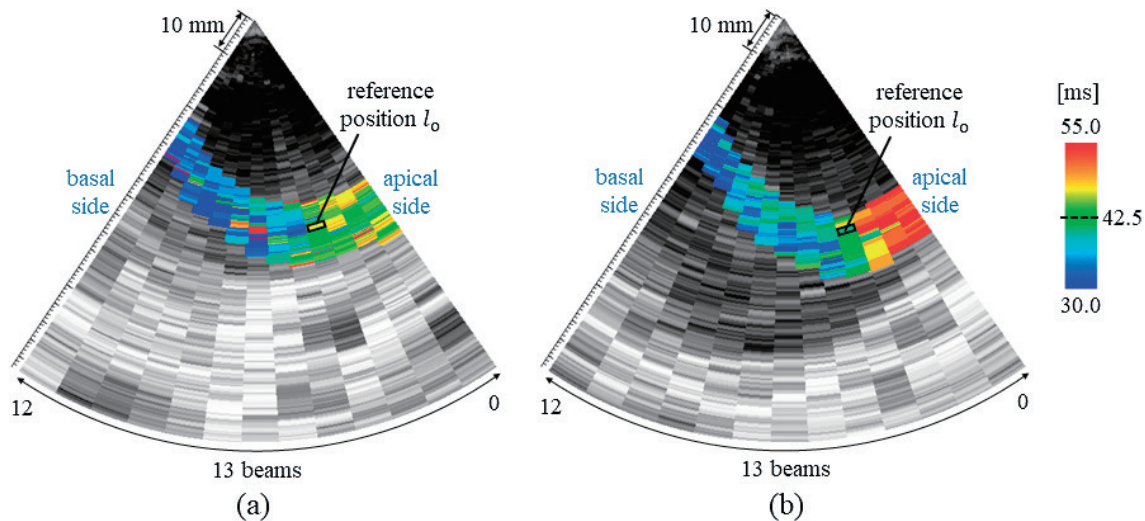
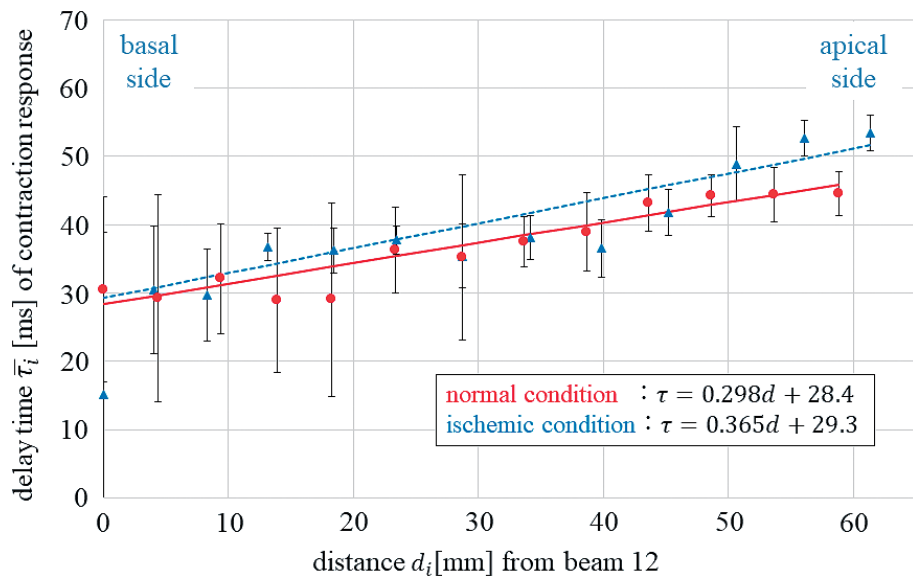


Fig. 5 心筋収縮応答の遅延時間分布 (ブタ A). (a) 正常状態. (b) 虚血状態

Fig. 6 beam 12 からの距離と平均遅延時間の関係 (実線・●: 正常状態, 破線・▲: 虚血状態, エラーバー: 標準偏差 SD<sub>i</sub>) (ブタ A)



45 ms であるのに対し、虚血状態では約 55 ms と増大しており、正常状態よりも虚血状態の方が収縮伝播速度が遅くなった。そこで、収縮伝播速度を定量的に評価するため、正常状態と虚血状態の  $d_i - \bar{t}_i$  分布を Fig. 6 に示した。近似直線から収縮伝播速度  $\hat{c}_s$  を推定したところ、正常状態で約 3.4 m/s、虚血状態で約 2.7 m/s となった。よって、冠動脈 LAD の駆血により、心筋の収縮伝播速度が低下することが定量的に示された。

また、正常状態と虚血状態の 2～4 心拍目に対しても同様に収縮伝播速度  $\hat{c}_s$  を推定した結果、それぞれの収縮伝播速度は Fig. 7 に示すようになった。エラーバーは、(4) 式より算出される収縮伝播速度  $\hat{c}_s$  のとり得る範囲  $c_e$  を表している。LAD 駆血前の正常状態においては、1 拍目：3.4 m/s、2 拍目：3.6 m/s、3 拍目：3.6 m/s、4 拍目：3.5 m/s (平均：3.53 ± 0.08 m/s) とほとんど一定であった。一方で、LAD 駆血開始 5 秒後以降の虚血状態においては、1

拍目：2.7 m/s、2 拍目：2.1 m/s、3 拍目：1.9 m/s、4 拍目：1.7 m/s となった。正常状態の収縮伝播速度の平均値を基準とすると、増減率は 1 拍目：-23%、2 拍目：-40%、3 拍目：-46%、4 拍目：-52% であり、駆血時間の経過に伴って収縮伝播速度が低下することが確認された。

さらに、ブタ B, C, D, E の結果も同様であり、心筋収縮応答が心基部側から心尖部側へ向かって伝播したことが確認された。また、各個体・各心拍における収縮伝播速度  $\hat{c}_s$  は Table 1 に示すように推定できた。正常状態において全個体・全心拍で平均をとると、2.7 ± 0.5 m/s であった。一方、駆血から約 5 秒後の虚血状態 1 拍目において全個体で平均をとると、1.9 ± 0.5 m/s であり、正常状態と比較して約 31% 低下した。さらに、駆血から約 7 秒後の虚血状態 4 拍目において全個体で平均をとると、1.4 ± 0.3 m/s であり、正常状態と比較して約 50% 低下した。複数個体において、冠動脈の駆血時間の経過

Fig. 7 収縮伝播速度の経時変化 (●：収縮伝播速度, ×：心拍数, エラーバー：収縮伝播速度のとり得る範囲  $c_e$ ) (ブタ A)

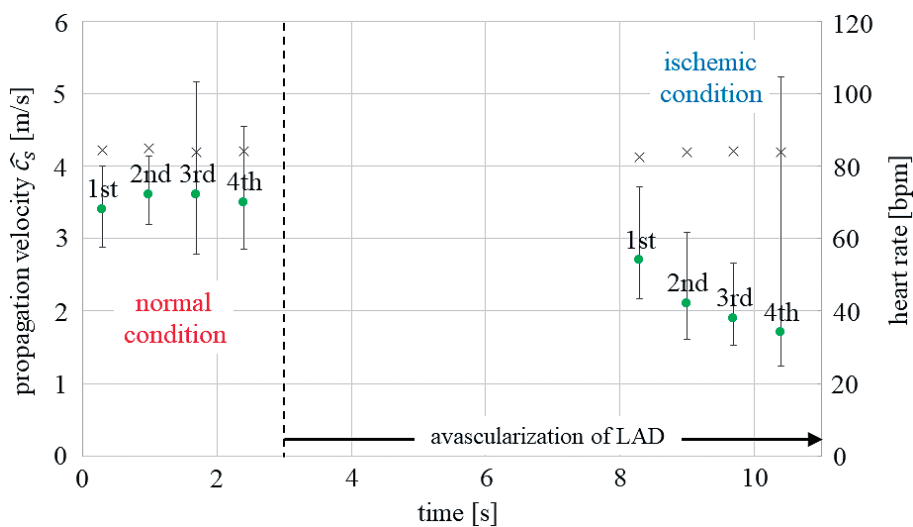


Table 1 各心拍における収縮伝播速度  $\hat{c}_s$  [m/s] (ブタ A～E)

	正常状態				LAD 駆血 5 秒間	虚血状態			
	1 st	2 nd	3 rd	4 th		1 st	2 nd	3 rd	4 th
ブタ A	3.4	3.6	3.6	3.5	—	2.7	2.1	1.9	1.7
	3.53 ± 0.08					-23%	-40%	-46%	-52%
ブタ B	3.0	2.7	3.0	3.2	—	2.3	2.1	1.8	1.7
	2.98 ± 0.18					-23%	-29%	-39%	-43%
ブタ C	2.6	2.4	2.1	2.6	—	1.5	1.6	1.1	1.1
	2.43 ± 0.20					-38%	-34%	-55%	-55%
ブタ D	2.8	2.8	2.5	2.7	—	1.5	1.9	1.7	1.3
	2.70 ± 0.12					-44%	-30%	-37%	-52%
ブタ E	2.1	2.1	2.0	2.0	—	1.4	1.2	1.2	1.1
	2.05 ± 0.05					-32%	-41%	-41%	-46%



に伴って収縮伝播速度が低下することが示されたことから、本結果に信頼性があると考えられる。

#### 4. 考 察

Fig. 7より、正常状態の3拍目や虚血状態の4拍目において収縮伝播速度の誤差が大きいことが確認できる。本報告では、開胸された心臓を計測しており、超音波プローブが十分に固定できなかったためと考えている。収縮伝播速度推定の誤差を低減するためには、動きの大きい開胸心臓に対して超音波プローブを固定して計測することが不可欠であるが、それは今後の課題である。

次に、今回得られた計測結果の妥当性を考える。ヒト心臓内では、洞房結節で電気的興奮が生じ、その興奮が房室結節、ヒス束、脚、プルキンエ線維と伝播していく。このときの電気的興奮の伝播速度は、心室中隔壁において、心基部側から心尖部側へ約1.0～4.0 m/sであるといわれている<sup>36)</sup>。今回はブタ心臓を対象に実験を行ったが、ブタ心臓はヒト心臓に構造やサイズが類似しているため、電気的興奮の伝播速度も近い値であると考えられる。したがって、心筋収縮応答の伝播方向と伝播速度が電気的興奮の伝播とおおよそ一致しており、本手法の結果は妥当であると考えられる。

また、心筋が虚血状態になることで正常状態よりも収縮伝播速度が低下し、さらに虚血状態の時間が長くなるにつれて収縮伝播速度が徐々に低下していくという結果が得られた。これは、前述した心臓内の電気的興奮の伝播が遅くなるためではなく、心筋細胞の収縮の伝播が遅くなるためであると考えられる。冠動脈閉塞時、虚血状態になった心筋では細胞内の $K^+$ が減少する<sup>37)</sup>。これに伴い、静止膜電位の減少(分極不全)が生じる。さらに、静止膜電位の減少は $Na^+$ チャネルの不活性化を招くため、 $Na^+$ チャネル電流が低下する。その結果、心筋細胞の活動電位の立ち上がりが遅くなる。したがって、冠動脈の駆血によって生成された虚血状態の心筋において、収縮応答の伝播速度が低下したと考えられる。一方で、心拍数は両状態で一定であった。このことから、心電図変化前に起こるといわれている収縮不全<sup>35)</sup>を検出することができたと考えられる。

非侵襲的に心筋虚血部を同定する手法を確立するためには、虚血性心疾患患者に対して超音波計測を行い、本手法を評価する必要がある。現段階では、

ヒト心臓の正常状態の心室中隔壁と左室後壁の両方に対して本手法を用いることで、心筋収縮伝播の様子が確認されている<sup>29)</sup>。したがって、両心臓壁における伝播速度を比較することで心筋虚血領域の検出が期待できる。また、本論文では収縮伝播速度を計測範囲内で等速と仮定しており、計測範囲内が虚血状態であるか否かの検出のみに留まっている。心筋虚血部の位置や範囲を特定するためには、収縮伝播速度を局所的に推定する必要がある。本論文では、心筋虚血部同定手法の確立に向けて、正常状態から虚血状態にかけての数秒間で心筋収縮の伝播速度が低下することを超音波計測により検出した。

#### 5. 結 論

開胸ブタ心臓の心室中隔壁に対して超音波 *in vivo* 計測を行うことで、正常状態から虚血状態の心筋の生成を実現し、心筋収縮応答の伝播を描出した。5頭のブタの心室中隔壁において、心筋収縮応答は心基部側から心尖部側へ伝播することが確認された。伝播速度は、正常状態で $2.7 \pm 0.5$  m/sに対し、冠動脈駆血から約5秒後では $1.9 \pm 0.5$  m/sと約31%低下し、さらに約7秒後においては $1.4 \pm 0.3$  m/sと約50%低下することが超音波計測により検出された。正常状態と虚血状態の心筋の収縮伝播速度、およびそれらの経時変化の様子に明確な差が確認され、超音波計測を用いて心筋虚血部を非侵襲的に同定できる可能性を示すことができた。

#### 倫理規定

本研究における動物実験は、東北大学の環境・安全委員会動物実験専門委員会の承認を得て行われたものである。

#### 利益相反

著者全員は、本研究内容に関する利益相反を有しない。

#### 文 献

- 1) World Health Organization. Fact sheets: The top 10 causes of death. 2017.
- 2) 厚生労働省. 「平成27年(2015)人口動態統計(確定数)の概況」第5表:性別にみた死因順位(第10位まで)別死亡数・構成割合. 2016.
- 3) Battler A, Karliner JS, Higgins CB, et al. The initial chest X-ray in acute myocardial infarction. Prediction of early and late mortality and survival. *Circulation*.



- 1980; 61: 1004-9.
- 4) Mahoney LT, Smith W, Noel MP, et al. Measurement of right ventricular volume using cine computed tomography. *Investigative Radiology*. 1987; 22: 451-5.
  - 5) Axel L, Dougherty L. MR imaging of motion with spatial modulation of magnetization. *Radiology*. 1989; 171: 841-5.
  - 6) Buchalter MB, Weiss JL, Rogers WJ, et al. Noninvasive quantification of left ventricular rotational deformation in normal humans using magnetic resonance imaging myocardial tagging. *Circulation*. 1990; 81: 1236-44.
  - 7) Sutherland GR, Salvo GD, Claus P, et al. Strain and strain rate imaging: A new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2004; 17: 788-802.
  - 8) Wang S, Lee WN, Provost J, et al. A composite high-frame-rate system for clinical cardiovascular imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2008; 55: 2221-33.
  - 9) Konofagou E, Luo J, Saluja D, et al. Noninvasive electromechanical wave imaging and conduction-relevant velocity estimation in vivo. *Ultrasonics*. 2010; 50: 208-15.
  - 10) Cheung YF. The role of 3D wall motion tracking in heart failure. *Nature Reviews Cardiology*. 2012; 9: 644-57.
  - 11) Sakai Y, Taki H, Kanai H. Accurate evaluation of viscoelasticity of radial artery wall during flow-mediated dilation in ultrasound measurement. *Jpn J Appl Phys*. 2016; 55: 07KF11-1-6.
  - 12) Frank H. Netter. The CIBA Collection of Medical Illustrations: Heart. Ciba Pharmaceutical Products; 1975. (今井康晴, 小柳仁, 榊原高之, ほか (訳). 医学図譜集 心臓編. 兵庫: 日本チバガイギー; 1992. p. 62)
  - 13) Durrer D, Van Dam RT, Freud GE, et al. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation*. 1970; 41: 899-912.
  - 14) Wood JC, Barry DT. Time-frequency analysis of skeletal muscle and cardiac vibrations. *Proc. IEEE*. 1996; 84: 1281-94.
  - 15) Ramanathan C, Ghanem RN, Jia P, et al. Noninvasive electrocardiographic imaging for cardiac electrophysiology and arrhythmia. *Nat Med*. 2004; 10: 422-8.
  - 16) Arts T, Prinzen FW, Delhaas T, et al. Mapping displacement and deformation of the heart with local sine-wave modeling. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010; 29: 1114-23.
  - 17) Grondin J, Wan E, Gambhir A, et al. Intracardiac myocardial elastography in canines and humans in vivo. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2015; 62: 337-49.
  - 18) Kanai H, Katsumata S, Honda H, et al. Measurement and analysis of vibration in the myocardium telescopic motion for novel echo-graphic diagnosis. *Acoustical Science and Technology*. 2003; 24: 17-22.
  - 19) Kanai H. Propagation of spontaneously actuated pulsive vibration in human heart wall and in vivo viscoelasticity estimation. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 2005; 51: 1931-42.
  - 20) Kanai H. Propagation of vibration caused by electrical excitation in the normal human heart. *Ultrasound Med Biol*. 2009; 35: 936-48.
  - 21) Elle OJ, Halvorsen S, Gulbrandsen MG, et al. Early recognition of regional cardiac ischemia using a 3-axis accelerometer sensor. *Physiol Meas*. 2005; 26: 429-40.
  - 22) Yang Z, Zhang H, Kong S, et al. Study for relevance of the acute myocardial ischemia to arrhythmia by the optical mapping method. *Physiol Meas*. 2007; 28: 481-8.
  - 23) Tronstad C, Pischke SE, Holhjem L, et al. Early detection of cardiac ischemia using a conductometric pCO<sub>2</sub> sensor: Real-time drift correction and parameterization. *Physiol Meas*. 2010; 31: 1241-55.
  - 24) Lee WN, Provost J, Fujikura K, et al. In vivo study of myocardial elastography under graded ischemia conditions. *Physics in Medicine and Biology*. 2011; 56: 1155-72.
  - 25) Provost J, Nguyen VT, Legrand D, et al. Electromechanical wave imaging for arrhythmias. *Phys Med Biol*. 2011; 56: L1-11.
  - 26) Romero D, Martinez JP, Laguna P, et al. Ischemia detection from morphological QRS angle changes. *Physiol Meas*. 2016; 37: 1004-23.
  - 27) Konofagou EE. Imaging the mechanics and electromechanics of the heart. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2006; Suppl: 6648-51.
  - 28) Matsuno Y, Taki H, Yamamoto H, et al. Ultrasound imaging of propagation of myocardial contraction for non-invasive identification of myocardial ischemia. *Jpn J Appl Phys*. 2017; 56: 07JF05-1-6.
  - 29) 林あかね, 荒川元孝, 金井浩. ヒト心臓の心室中隔壁から左室後壁への心筋の収縮応答伝播の超音波計測. *超音波医学*. 2018; 45: 191-8.
  - 30) Provost J, Lee WN, Fujikura K, et al. Imaging the electromechanical activity of the heart *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011; 56: 8565-70.
  - 31) Konofagou EE, Provost J. Electromechanical wave imaging for noninvasive mapping of the 3D electrical activation sequence in canines and humans *in vivo*. *J Biomech*. 2012(3); 45: 856-64.
  - 32) Melki L, Costet A, Konofagou EE. Reproducibility and Angle Independence of Electromechanical Wave Imaging for the Measurement of Electromechanical Activation during Sinus Rhythm in Healthy Humans. *Ultrasound Med Biol*. 2017; 43: 2256-68.
  - 33) Kanai H, Sato M, Koiwa Y, et al. Transcutaneous measurement and spectrum analysis of heart wall vibrations. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 1996; 43: 791-810.
  - 34) Kanai H, Hasegawa H, Chubachi N, et al. Noninvasive evaluation of local myocardial thickening and its color-coded imaging. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*. 1997; 44: 752-68.
  - 35) Sigwart U, Grbic M, Payot M, et al. "Ischemic events during coronary artery balloon obstruction" in Silent myocardial ischemia, Rutishauser W, Roskamm H, Eds. Berlin (Germany): Springer-Verlag; 1984. p. 29-36.
  - 36) Bers DM. Excitation-Contraction Coupling and Cardiac Contractile Force. Boston (USA): Kluwer Academic Publishers; 2001. p. 64.
  - 37) 飯沼宏之, 山下武志, 傳隆泰, ほか. 虚血性 ST-T 波異常の成因: 膜電位, イオンチャネルの変化を中心に. *心臓*. 2001; 33: 340-9.