—原 著—

Holter 心電図による心室性期外収縮の研究

—特に日差・日内変動について—

佐藤 任宣

日本医科大学第1内科学教室 (主任: 奥村英正教授)
(指導: 早川弘一教授)

A study on ventricular premature contraction (VPC)

by Holter ECG recordings

Regarding diurnal and day-to-day variation

Tadanobu Satoh

The First Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

The diurnal and day-to-day variation in the frequency of ventricular premature contraction (VPC) were observed in 60 cases. Observation was made by Holter 24-hour continuous recording electrocardiograms on two occasions at an interval of approximately 9 days. Two distinct groups emerged; a high-frequency group (35 patients, 7200 contractions or more per day) and a low-frequency group (25 patients, less than 7200 contractions per day).

The following results were obtained:

1) No significant differences in clinical backgrounds including age, sex or underlying diseases were found between two groups.

2) The coefficient of correlation between the number of VPCs per day in both Holter recordings, a higher value was obtained in the high-frequency group than in the low-frequency group ($r=0.780$ as against $r=0.471$).

3) VPCs in the high-frequency group tended to occur continuously throughout the 24-hour period in both recordings, while those in the low-frequency group appeared predominantly in the daytime.

4) There were significant correlations between the coefficient of variation, as an index of the magnitude of diurnal fluctuation, and the number of VPCs per day ($r=-0.694$ in the first recording and $r=-0.646$ in the second recording). The coefficient of variation was significantly larger in the low-frequency group than in the high-frequency one.

5) The incidence of multifocal VPC was not significantly different between two groups, and reproducibility in both recordings was 92.3% in the high-frequency group and 73.3% in the low-frequency group.

6) Although the incidence of couplet VPC was significantly higher in the high-frequency group than in the low-frequency group, reproducibility was similar in both groups (87.0% as against 83.3%, respectively).

7) The incidence of ventricular tachycardia was 29% in the high-frequency group and 8% in the low-frequency group, and reproducibility was 81.8% in the high-frequency group and 100% in the low-frequency group.

8) When the cases were divided into 4 groups according to the number of VPCs per day (28800 or more, 28800~7200, 7200~3600 and 3600 or less), the 95% confidence limits of day-to-day variation in the number of VPCs were 26.2, 51.9, 61.2 and 90.1%, respectively.

The 95% confidence limits were found to contribute to the evaluation of the efficacy of antiarrhythmic drugs against VPC.

Key words: ventricular premature contraction (VPC), Holter ECG recordings, diurnal variation, day-to-day variation

緒 言

心室性期外収縮(以下 VPC と略す)は高頻度に出現する不整脈の一つであり¹⁻⁵⁾, 無害性のものもあるが, 一方では心室頻拍あるいは心室細動といった致死的不整脈に移行することもある。特に虚血性心疾患^{6,7)}, 心筋症^{8,9)}などの器質的心疾患に VPC が合併する場合には致死的不整脈への移行の可能性が高いといわれる。したがって, VPC の臨床的意義は大きい, 従来の心電図記録法ではその記録時間があまりにも短く, その実態を詳細に検討することができなかった。

しかし最近の携帯用 24 時間連続記録心電図法(Holter 心電図法¹⁰⁾)の普及により, VPC の実態につき詳細に検討されるようになってきた。その結果, 日内の発生頻度, 日内変動¹¹⁻¹⁵⁾, 日差変動^{14,16-20)}などの情報が次第に判明している。このうち, 日差変動は抗不整脈薬の効果判定に重要な意義を有する。すなわち抗不整脈薬使用後 VPC 数がある程度減少しても, それが日差変動の範囲であれば効果があったとはいえないからである。この点につき Morganroth ら¹⁴⁾, 鈴木ら²⁰⁾はそれぞれ VPC の日差変動の 95~99%信頼限界を報告している。しかし 1 日 VPC 数の少ないものは多いものに比し, その日内変動も日差変動も大となる傾向にあることがしばしば経験され^{14,19,21)}, VPC の治療という立場からは, VPC の多い, 少ないを区別して信頼限界を設定すべきと考えられる。この点については彼らの研究においては何らの検討もなされていない。

以上の背景から, 本研究では Holter 心電図上 VPC 数の多い群(多発群)と少ない群(非多発群)に分け, 両群につきその臨床的背景, VPC の頻発時間帯, 日内変動, 日差変動などにいかなる差異が認められるかを検討し, さらに VPC の自然変動域を明確にして VPC に対する抗不整脈薬の効果判定に寄与する基準を作製することを目的として本研究を行った。

研究対象および方法

(1) 対象

昭和 51 年 4 月~58 年 12 月まで日本医科大学付属病院第 1 内科を受診し, 標準 12 誘導心電図(3 チャンネル)にて心室性期外収縮(VPC)の出現が記録された症例のうち, 数日から 1 カ月以内(平均 9.0 ± 5.9 日)に間隔をおいて, Holter 心電図を 2 回記録しえた 60 例である(男性 31 例, 女性 29 例, 年齢 15~79 歳, 平

均年齢 48.1 ± 15.4 歳)。2 回にわたる Holter 心電図記録は患者の生活様式を変えずに行った。すなわち, 第 1 回目外来で記録したものは第 2 回目も外来で, 第 1 回目入院中であったものは第 2 回目も入院中に記録した。60 例のうち外来で記録したものは 42 例, 入院中に記録したものは 18 例であった。なお第 1 回目記録 1 週間前より第 2 回目 Holter 心電図記録の終了までの間, VPC に影響を与える薬剤の使用は禁止した。

(2) 方法

Holter 心電図法は Avionics 社製 Model 425 または 445 B の磁気テープ式(オープンリール)2 チャンネル記録装置を用いた。Holter 心電図の誘導は原則として C_5C_{5R} 誘導(標準心電図の V_5 誘導に相当)と Modified II 誘導(標準心電図の第 II 誘導に相当)を用いた。

再生は Avionics 社製 Model 660 B または 9500 を使用した。

(3) 計測項目

以上の記録から次の項目を検討した。

- ① VPC 数/日
- ② VPC 数/各 1 時間
- ③ VPC の多源性の有無
- ④ 2 連発 VPC の有無
- ⑤ 心室頻拍の有無

さらに本研究では, 第 1 回目の Holter 心電図記録において VPC 数が 7,200 個/日(平均 1 分間 5 個)以上出現した 35 例(以下多発群)と 7,200 個未満/日であった 25 例(以下非多発群)の 2 群に便宜的に分け, 各々の群における臨床的背景, VPC の出現時間帯, 日内変動, 日差変動および VPC の重症度とその再現性, 日差変動の信頼限界などにつき比較した。

2 回の Holter 心電図記録間隔については多発群 35 例では第 1 回目の Holter 心電図記録から第 2 回目の記録までの間隔は最短 3 日より最長 29 日(平均間隔 9.6 ± 6.3 日)であり, 非多発群 25 例では 2 日より 23 日(平均間隔 8.2 ± 5.2 日)で, 両群間に有意差は認められなかった。統計学的検定には χ^2 test を用いた。

成 績

1. 臨床背景因子

(1) 年齢・性別

年齢, 性別については Table 1 に示すごとく, 両群間において差はなかった。

Table 1 Clinical background

	High-frequency group	Low-frequency group	
No. of case	35	25	
Age(y.o.)	45.0±15.6	52.3±14.3	N.S.
Sex(M:F)	18:17	13:12	N.S.
CTR(%)	47.8±5.5	48.3±6.3	N.S.
ECG findings:			N.S.
LVH	4	5	
ICRBBB	3	2	
AVB	1	1	
CRBBB	1	1	
LAD	1	0	
Low voltage	1	1	
Normal	26	16	
Morphology of VPC:			N.S.
Total	31	10	
LBBB pattern	27	10	
RBBB pattern	1	0	
Others	3	0	

CTR=cardiothoracic ratio, LVH=left ventricular hypertrophy, ICRBBB=incomplete right bundle branch block, AVB=atrioventricular block, CRBBB=complete right bundle branch block, LAD=left axis deviation, LBBB=left bundle branch block, N.S.=not significant

Table 2 Underlying heart disease

Group	HHD	IHD	PMD	WHD	Total
High-frequency group	6	0	0	29	35
Low-frequency group	5	1	1	18	25

χ^2 test: not significant

HHD=hypertensive heart disease, IHD=ischemic heart disease, PMD=primary myocardial disease, WHD=without heart disease

(2) 基礎疾患

対象のうち13例で基礎疾患が認められた。多発群、非多発群における基礎疾患は各々Table 2に示すごとくで、両群ともに基礎疾患を有しないものの方が圧倒的に多かった。結局、両群間に基礎疾患の有無について差は認められなかった。

(3) 自覚症状

自覚症状を有したものは多発群で35例中22例(62.9%)、非多発群で25例中20例(80%)であり、自覚症状の内訳はTable 3に示した。

(4) 心胸廓比

心胸廓比は多発群で平均47.8±5.5%、非多発群で

Table 3 Chief complaints

Symptoms	High-frequency group (n=35)	Low-frequency group (n=25)
Chest pain or chest discomfort	11(31.4%)	6(24.0%)
Palpitation	8(22.9%)	11(44.0%)
Dizziness	7(20.0%)	3(12.0%)
Other	4(11.4%)	5(20.0%)
None	13(37.1%)	5(20.0%)

χ^2 test: not significant

48.3±6.3%と両群間に有意差はみられなかった(Table 1)。50%以上の心胸廓比を示した例は多発群で14例(40%)、非多発群7例(28%)であった。

(5) 標準12誘導心電図所見

VPC以外の異常所見は多発群35例中9例(25.7%)、非多発群25例中9例(36%)であり、両群間に、異常所見の頻度には有意差が認められなかった。心電図異常所見の内訳はTable 1に示した。

(6) VPCの波形

VPCの波形よりVPCの発生部位の推測可能であったものは多発群35例中31例、非多発群25例中10例であった(Table 1)。

多発群では左脚ブロック型を示したものは27例(87.1%)、右脚ブロック型を示したものは1例(3.2%)、分類不能であったものは3例(9.7%)であった。なお左脚ブロック型を示した27例中25例のVPC電気軸は+90°前後(86.6±11.5°)で、右室流出路起源とみなされた。非多発群は1日のVPC数が少ないため、標準12誘導心電図記録中にVPCが複数の誘導に記録され、VPC起源が推測可能であった症例は10例に過ぎなかった。この10例は全例が左脚ブロック型を示し、いずれも電気軸は+90°前後(87.5±9.5°)であり、多発群と同様右室流出路付近の起源と考えられた。

さらに標準12誘導心電図の第II誘導にてVPCが記録されていたものにかぎりVPCのQRS時間を計測したところ(多発群34例、非多発群20例)、Table 4のごとく両群ともに同様な分布を示し、VPCのQRS時間は多発群0.13±0.01秒で、非多発群0.12±0.01秒との間に有意差はみられなかった。

2. Holter 心電図について

(1) Holter 心電図2回記録におけるVPC出現の相関

第1回目のHolter心電図に出現したVPC数/24時

間(横軸)と第2回目の Holter 心電図のそれ(縦軸)との関係は、両軸ともに VPC 数を常用対数スケールにとると、Fig. 1 に示すごとく $r=0.856$ ($p<0.001$) であった。さらに、多発群と非多発群の VPC 数/日についてそれぞれの相関を調べると、多発群 (7,200/日

○ High-frequency group ($n=35$), ● Low-frequency group ($n=25$), $n=60$, $r=0.856$, $p<0.001$

Fig. 1 Reproducibility of the number of VPCs/day in both recordings

Table 4 QRS width of VPC

	High-frequency group ($n=34$)	Low-frequency group ($n=20$)
QRS width of VPC(sec)		
0.10	0(0.0%)	2(10.0%)
0.11	1(3.0%)	2(10.0%)
0.12	8(23.5%)	2(10.0%)
0.13	10(29.4%)	7(35.0%)
0.14	8(23.5%)	4(20.0%)
0.15	3(8.8%)	2(10.0%)
0.16	4(11.8%)	1(5.0%)

以上)では $r=0.780$ ($p<0.001$) と高い相関を示した。なお、この群においては 1 SD 以内に全例が入った。

一方、7,200 以下の非多発群の相関については $r=0.471$ ($p<0.05$) で、多発群と比べその再現性が低かった。なおこの群では 1 SD を超えた例が 3 例、うち 2 例は 1 SD 以内、1 例は 2 SD を超えて偏位した。

(2) VPC 出現時間帯

VPC の出現時間帯を検討するため、Holter 心電図記録より各 1 時間ごとに出現した VPC の推移について分析し、6 時より 22 時までを昼、22 時より翌朝 6 時までを夜とした。次に昼の 1 時間あたりの VPC 数が夜のその 2 倍以上のものを昼型、逆に夜の 1 時間あたりの VPC 数が昼のその 2 倍以上のものを夜型とし、いずれにも該当しないものを 1 日型とした (Table 5)。

その結果、第 1 回目の記録では多発群 35 例中 1 日型と分類されたものは 28 例 (80%) に対し、昼型は 7 例 (20%) のみであり、夜型を示した例はなかった。これに対し、第 1 回目記録における非多発群 25 例では 1 日型 9 例 (36%)、昼型は 13 例 (52%)、夜型 3 例 (12%) であった。すなわち、非多発群では 1 日型を示したものは多発群の約半数のみであり、むしろ昼型ないし夜型を示した症例が過半数を占めた。

第 2 回目の記録でも多発群では 1 日型を示したものの 27 例 (77.1%)、昼型 7 例 (20%)、夜型 1 例 (2.9%) であり、第 1 回目記録とほぼ同様な結果であった。一方、非多発群でも 1 日型 6 例 (24%)、昼型 17 例 (68%)、夜型 2 例 (8%) であり、やはり第 1 回目記録と同じ傾向であった。第 1 回目、第 2 回目のいずれの場合も、多発群において 1 日型を示した症例の頻度は非多発群の約 2～3 倍であり、多発群においては非多発群よりも 1 日型が有意に多かった (1 日型と他の型の間の χ^2 test: 第 1 回目; $p<0.01$, 第 2 回目; $p<0.001$)。全体として、両群間での出現時間帯にも有意差を認めた (3 型の間の χ^2 test: 第 1 回目; $p<0.05$, 第 2 回目; $p<$

Table 5 Pattern of diurnal change

	Group	No. of case	All day type	Day type	Night type
First recordings	High-frequency	35	28(80.0%)	7(20.0%)	0(0.0%)
	Low-frequency	25	9(36.0%)	13(52.0%)	3(12.0%)
Second recordings	High-frequency	35	27(77.1%)	7(20.0%)	1(2.9%)
	Low-frequency	25	6(24.0%)	17(68.0%)	2(8.0%)

Between all day type and other type: First recordings $p<0.01$, Second recordings $p<0.001$

Among all day type, day type and night type: First recordings $p<0.05$, Second recordings $p<0.01$

Table 6 Reproducibility on pattern of diurnal change

All type			
Group	Reproducibility		Total
	(+)	(-)	
High-frequency	30	5	35
Low-frequency	15	10	25
χ^2 test: $p < 0.05$			
All day type			
Group	Reproducibility		Total
	(+)	(-)	
High-frequency	25	3	28
Low-frequency	3	6	9
χ^2 test: $p < 0.01$			
Day type			
Group	Reproducibility		Total
	(+)	(-)	
High-frequency	5	2	7
Low-frequency	11	2	13
χ^2 test: not significant			

0.01).

以上の VPC 出現時間帯の再現性について、さらに詳しく分析した結果が Table 6 である。多発群の第 1 回目記録で 1 日型を示した 28 例のうち第 2 回目も 1 日型を示したものは 25 例 (89.3%) であり、ほかの 3 例のうち 2 例は昼型、1 例は夜型と変化した。また、第 1 回目に昼型とされた 7 例では第 2 回目で 5 例 (71.4%) が昼型を示し、ほかの 2 例はいずれも 1 日型となった。すなわち、多発群で VPC 出現時間帯に再現性がみられたものは 35 例中 30 例 (85.7%) であった。これに対し、非多発群では第 1 回目記録で 1 日型を示した 9 例のうち第 2 回目も同様に 1 日型を示したのは 3 例 (33.3%) のみであり、ほかの 6 例はいずれも昼型となった。次に第 1 回目記録で昼型と判定された 13 例で第 2 回目も昼型のものは 11 例 (84.6%) で、ほかの 2 例のうち 1 例は 1 日型、1 例は夜型と変化した。また第 1 回目夜型であった 3 例のうち第 2 回目も夜型を示したものは 1 例 (33.3%) のみで、ほかの 2 例はいずれも 1 日型となった。すなわち、非多発群での出現時間帯の再現性がみられたものは 25 例中 15 例 (60%) であった。

以上の出現時間帯の再現性については全例を対象としてみると両群間に有意差があった ($p < 0.05$)。また 1 日型に限ってみると同様に両群間に有意差があった

○ High-frequency group ($n=35$), ● Low-frequency group ($n=25$), $n=60$, $r = -0.694$, $p < 0.001$

Fig. 2 Relationship between the number of VPCs/day and coefficient of variation in the first recording

($p < 0.01$).

(3) VPC の日内変動

各 1 時間ごとに出現した VPC の日内変動の大きさを検討するため、Holter 心電図 24 時間分を各々平均 1 時間 VPC 数とその標準偏差を求め、それにより変動係数を算出した。

対象 60 例の第 1 回目記録における 1 日 VPC 数 (横軸) と変動係数 (縦軸) との関係につき検討したところ、Fig. 2 に示すごとく有意の負の相関が認められた ($r = -0.694$, $p < 0.001$)。すなわち、1 日 VPC 数の多いものほど日内変動が小であることを示唆する。次に、多発群、非多発群における変動係数を比較検討したところ、多発群では $44.3 \pm 32.0\%$ に対し、非多発群 $114.8 \pm 46.3\%$ と非多発群のほうが有意に大であった ($p < 0.001$)。すなわち非多発群においては日内変動が多発群に比し有意に大であることが示唆される。

Fig. 3 は Fig. 2 と同様の方法で、第 2 回目記録における 1 日 VPC 数と変動係数との関係をみたものであり、第 1 回目記録と同様に有意な負の相関が認められた ($r = -0.646$, $p < 0.001$)。また多発群の変動係数は $47.4 \pm 35.3\%$ 、非多発群のそれは $123.1 \pm 52.0\%$ と第 1 回目記録とはほぼ同様であり、非多発群でより日内変動が大であった ($p < 0.001$)。

次いで第 1 回目記録と第 2 回目記録の変動係数の相

○ High-frequency group (n=35), ● Low-frequency group (n=25), n=60, $r = -0.646$, $p < 0.001$

Fig. 3 Relationship between the number of VPCs/day and coefficient of variation in the second recording

○ High-frequency group (n=35), ● Low-frequency group (n=25), n=60, $r = 0.784$, $p < 0.001$

Fig. 4 Reproducibility of coefficient of variation in both recordings

関を検定したところ, $r = 0.784$ ($p < 0.001$) の有意の相関関係が認められた (Fig. 4).

(4) 多源性 VPC の出現頻度とその再現性 (Table 7)

1 回の Holter 心電図記録に明らかに二つ以上の起源を有する VPC を少なくとも 1 回以上認めたものを多源性 VPC と定義し, その出現頻度および再現性を検討した。

多源性 VPC の出現頻度は第 1 回目記録では多発群 35 例中 13 例 (37.1%) に対し, 非多発群 25 例中 15 例 (60%) であった。2 回目記録では多発群 16 例 (45.7%) に対し, 非多発群 12 例 (48%) と両群ともほぼ同様の出現頻度であった。

第 1 回目 Holter 心電図記録に多源性 VPC が出現していた例で第 2 回目の記録でもこれを認めたものは多発群 13 例中 12 例 (92.3%), 非多発群 15 例中 11 例 (73.3%) であった。また, 第 1 回目の記録で多源性 VPC が出現していなかった例では多発群 22 例中 18 例 (81.8%), 非多発群 10 例中 9 例 (90%) で第 2 回目も記録されなかった。

(5) 2 連発 VPC の出現頻度とその再現性 (Table 8)

第 1 回目の Holter 心電図記録にて一度でも 2 連発 VPC のみられたものは多発群 35 例中 23 例 (65.7%)

Table 7 Incidence and reproducibility of multifocal VPC

Group	First recordings	Second recordings	Reproducibility
High-frequency	13(37.1%)	16(45.7%)	12/13(92.3%)
Low-frequency	15(60.0%)	12(48.0%)	11/15(73.3%)

Table 8 Incidence and reproducibility of couplet VPC

Group	First recordings	Second recordings	Reproducibility
High-frequency	23(65.7%)	22(62.9%)	20/23(87.0%)
Low-frequency	6(24.0%)	6(24.0%)	5/6 (83.3%)

なのに対し, 非多発群では 25 例中 6 例 (24%) と, 多発群では非多発群より有意に出現頻度が高かった ($p < 0.001$)。第 2 回目記録でも多発群 22 例 (62.9%) に対し, 非多発群 6 例 (24%) と第 1 回目記録と同様, 多発群のほうが有意に頻度が高かった ($p < 0.001$)。

第 1 回目記録に 2 連発 VPC が出現していた例で再現性を認めたものは多発群 23 例中 20 例 (87%) であり, 非多発群 6 例中 5 例 (83.3%) で, ほぼ同程度の再現性であった。また, 第 1 回目記録で 2 連発 VPC を認めなかった例では多発群 12 例中 10 例 (83.3%), 非多発群 19 例中 18 例 (94.7%) で第 2 回目でも記録さ

Table 9 Incidence and reproducibility of VT

Group	First recordings	Second recordings	Reproducibility
High-frequency	11(31.4%)	9(25.7%)	9/11(81.8%)
Low-frequency	2(8.0%)	2(8.0%)	2/2(100.0%)

れなかった。

(6) 心室頻拍(VT)の出現頻度とその再現性(Table 9)

3連発以上持続するVPCを心室頻拍(以下VTと略す)と定義し検討した結果、第1回目記録で一度でもVTがみられた例は多発群35例中11例(31.4%)であり、これに対し非多発群25例中2例(8%)であった。第2回目記録は多発群9例(25.7%)、非多発群2例(8%)であった。

第1回目記録でVTが出現した例で第2回目記録でもこれがみられたものは多発群11例中9例(81.8%)であり、非多発群2例は全例再現性を認めた。これに対し、第1回目記録でVTが記録されなかった例では多発群24例、非多発群23例の両群全例に第2回目でも記録されなかった。

(7) VPCの日差変動と信頼限界

Holter心電図2回記録におけるVPC出現の相関の項で示したごとく、1日のVPC数が多いものほど2回のHolter心電図でのVPC数の相関が高い。この点につきさらに詳細に検討するため、多発群、非多発群各々の群において第1回目のVPC数によりさらに2群に細分し、四つのサブグループにつき2回のHolter心電図間における日差変動を検討した。すなわち、VPC数7,200個以上/日とした多発群をさらに28,800個(平均1分間20個)以上/日12例と28,800~7,200個/日23例に、また7,200個未満/日とした非多発群を7,200~3,600個/日13例と3,600個未満/日12例に、計4群に分類した。次に、これら4群につき第1回目記録でのVPC数を100とし、第2回目のVPC数の変化率を算出し、4群間の比較を行った(Fig. 5)。

その結果、変化率は28,800以上/日の群では $11.6 \pm 12.5\%$ 、28,800~7,200/日の群で $28.1 \pm 28.9\%$ 、7,200~3,600/日の群で $45.3 \pm 26.8\%$ 、3,600未満/日の群で $110.7 \pm 150.1\%$ であった。さらに28,800以上/日と7,200~3,600/日、28,800~7,200/日と3,600未満/日および28,800以上/日と3,600未満/日の間に有意差がみられた。すなわち1日VPC数が少ない群に

N.S.: not significant, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, Mean $\pm$ SD

Fig. 5 Percent changes (%) of VPCs number/day in subgroups

○ High-frequency group (n=35), ● Low-frequency group (n=25), $n=60$, $r = -0.581$, $p < 0.001$

Fig. 6 Relationship between the number of VPCs/day and the percent changes of VPCs number/day

Table 10 95% and 99% confidence of subgroups

Subgroup (No. of VPC/day)	No. of case	95% confidence	99% confidence
28800~	12	26.2%	36.8%
28800~7200	23	51.9%	65.6%
7200~3600	13	61.2%	75.8%
~3600	12	90.1%	96.9%
Total	60	68.4%	80.8%

なるほど変化率が大きくなる傾向がみられた。

この1日VPC数(横軸)と変化率(縦軸)の関係を検討したところ、Fig. 6に示すごとく有意な負の相関が認められた($r = -0.581$, $p < 0.001$)。すなわち、1日VPC数の多いものほど日差変動が小であることが示唆される。

次に実際1日VPC数によりどれほどVPC数が減少すれば自然変動範囲外の変化とするかを検討した。前項の4群につき第1回目と第2回目記録におけるVPC数の平均値の差の検定を行い、2回の記録におけるVPC数の日差変動による自然変動率の95%および99%信頼限界を求めた。検定には以下の式を用いた。

$$\text{信頼限界 (\%)} = 1 - 10^{-\sqrt{\frac{1}{n} \sum Y_i^2} \cdot \ln(2\alpha)}$$

ただし、 $Y_i = \log(x_i + 1) - \log(x_{i-1} + 1)$ 、 x_i はi番目症例の第1回目のVPC数/日、 x_{i-1} はi番目症例の第2回目のVPC数/日、 α は危険率(%)である。

この平均値の差の検定法により求めた結果はTable 10に示すごとくである。

その結果、日差変動率の95%信頼限界は28,800以上/日の群では26.2%、28,800~7,200/日の群で51.9%、7,200~3,600/日の群で61.2%、3,600未満/日の群で90.1%、99%信頼限界は28,800以上/日の群では36.8%、28,800~7,200/日の群で65.6%、7,200~3,600/日の群で75.8%、3,600未満/日の群で96.9%であった。すなわち1日VPC数が多くなるにつれ、自然変動率が少なくなることが確認された。なお、VPC数の多少を考慮しないで求めた全体の日差変動率の95%および99%信頼限界は各々68.4、80.8%であった。

考 察

1. Holter 心電図による VPC の研究

1961年Holter¹⁰⁾により開発された携帯用の長時間

連続記録心電図法(Holter心電図法)は、24時間にわたる心電図を記録させることができるので、通常的心電図記録法では不可能に近かった狭心症²²⁾や不整脈^{22~24)}の発作の捕捉を容易に行うことができるようになった。

Holter心電図を利用した不整脈領域における臨床研究は、1964年Gilsonら²⁵⁾の報告が始めとみなされる。Gilsonらは健康者65例に対しHolter心電図記録を行い、4例にVPCがみられたとし、健康者においてもVPCが出現しうることを初めて報告した。当初のGilsonらの用いたHolter心電計は5~15時間の連続記録のみであったが、その後改良が加えられた結果、記録時間も24時間と延長し、より詳細に不整脈を観察することが可能となった。その後のVPCについての研究はClarkeら¹⁾、Brodskyら²⁾、Kostisら²⁶⁾などによりなされている。これらの研究の主眼は、健康者におけるVPCの出現頻度についてのもので、例えば若年健康者に関するBrodskyら²⁾の報告では50%、Sobotkaら³⁾の報告では54%の例が24時間心電図にVPCを一つ以上認めたとしている。また老年健康者に関してはGlasserら³⁾の報告では100%、Cammら⁴⁾の報告では68%とされており、全年齢層を対象とした報告ではRafteryら²⁷⁾は15%、Clarkeら¹⁾は73%としている。ただし、いずれの報告においても、これら健康者におけるVPC数/日はきわめて少ないとされている。今回の著者の研究では基礎心疾患も自覚症状もなく、さらにVPC以外の心電図異常を伴わない、いわゆる健康者とみなされるのは13例で、それらのVPC数/日はかなり多く(4,066~41,427)、しかも7,200/日以上の多発例が11例も認められた。この事実は前記の報告とは異なるが、この差異はおそらく研究目的が違うためによると考えられる。

臨床上Holter心電図による抗不整脈薬の効果判定には日差変動を考慮する必要がある。Holter心電図によるVPCの最近の研究は、VPCの日差変動に焦点がしばられてきた^{14,16~20)}。Morganrothら¹⁴⁾は2回のHolter心電図の記録から1日VPC数の変動を分散分析法で計算し、95%信頼限界を求めたところ83%とその変動が意外に大であり、さらに記録回数を増やして信頼性を高めることを提案している。鈴木ら²⁰⁾も同様な検討の結果、95%の信頼限界は50%と報告している。しかし、VPC数/日の日差変動はその数の多少によってかなり異なることが経験される。すなわち、VPCの数が多いものは変動が少なく、数が少ないもの

は変動が大という傾向である。しかし、前述の Morganroth ら、鈴木らは VPC の多少をまったく考慮せず信頼限界を計算している。一方、Sami ら¹⁹⁾は VPC 数を 30/1 時間 (720/日) 以上と以下に分け (以下をさらに 6 分割) 信頼限界を計算している。しかし、実際の症例における VPC 数/日の分布のピークは 720/日よりもはるかに多く、事実著者の対象において高頻度にみられた VPC 数/日は約 1 万前後であった。したがって、VPC 数の多少を勘案して VPC の変動を検討する場合には、VPC 数の分割は Sami らのより多い VPC 数についてさらに細分化して行うべきと考え、前述の研究を行った。

2. VPC 出現時間帯および日内変動

VPC はその出現時間帯により 1 日型、昼型、夜型と分類することが本邦でよく行われている^{20,28,29)}。例えば、矢永ら²⁸⁾は午前 6 時から午後 6 時までを昼、午後 6 時から午前 6 時までを夜とし、昼間型は VPC 数が昼に 1 日 VPC 数の 70% を占めるもの、夜間型は VPC 数が夜に 1 日 VPC 数の 70% を占めるもの、混合型は前 2 者以外のものと定義している。鈴木ら²⁰⁾は夜間就床時の 1 時間あたりの VPC 数に比し日中起床時のそれが 2 倍以上のものを昼型、日中起床時の 1 時間あたりの VPC 数に比し夜間就床時のそれが 2 倍以上のものを夜型、どちらにも属さないものを終日型と分類している。その他、主に入院患者を対象とした場合に、病院内での生活リズムに合わせて午前 6 時から午後 9 時までを昼、午後 9 時から午前 6 時までを夜とし、1 時間あたりの平均 VPC 数が昼には夜の 2 倍以上であるものを昼型、1 時間あたりの平均 VPC 数が夜には昼の 2 倍以上であるもの夜型、1 時間あたりの VPC 数が昼夜を問わず 1 日中はほぼ一定しているもの安定型、VPC が突然に出現した突然減少、消失するもの突発型、上記のいずれにも分類しにくいもの不定型と分類しているものもある²⁹⁾。

本研究では、その対象に占める外来患者の割合が多かったため彼らの生活様式を考慮し、さらに血中カテコラミン濃度の日内変動^{30,31)}も勘案して午前 6 時より午後 10 時までを昼、午後 10 時より午前 6 時までを夜とし、他の報告の基準と同様に、昼の 1 時間あたりの VPC 数が夜のその 2 倍以上のものを昼型、夜の 1 時間あたりの VPC 数が昼のその 2 倍以上のものを夜型とし、それ以外のものを 1 日型とした。

以上のごとく、VPC の出現時間帯の分類は研究者に

よりそれぞれ多少異なるが、これら時間帯における VPC の出現頻度については、鈴木ら²⁰⁾の 45 例の報告では昼型 47.8%、終日型 44.4%、夜型 7.8%であったという。この結果は、著者の 60 例全体での割合とほぼ同様であった。ただし、鈴木らの報告では VPC 数の多少により出現時間帯に差異があるか否かを検討していない。この点に関する今回の研究では、1 回目記録で多発群では 1 日型 80%、昼型 20% で夜型がみられなかったのに対し、非多発群では 1 日型 36%、昼型 52%、夜型 12% であった。この成績は、多発群ではいずれの時間帯においても VPC が出現しているものが多く、ある時間帯だけしか出現しないものでは当然 1 日総数が少なくなることを示している。これに対し矢永ら²⁸⁾は、昼型で 1 日 VPC 数が最も少なく、夜間型、混合型の順に増加するとしており、著者の成績とは異なる。この差異は器質疾患の合併の割合、その基礎疾患の種類と VPC 出現時間帯の分類基準が異なるためと思われる。一方、Lown ら¹¹⁾は 45 例の VPC について調べたところ、78% の症例において睡眠中に VPC が減少し、このうち 2/3 の症例の VPC 数は 50% 以上に減少することを観察しており、この睡眠時 VPC 数の減少には交感神経緊張の低下が関与しているのであろうと述べている。他方、Rosenberg ら³²⁾は睡眠時に心室性不整脈が増加する場合には、その機序として神経性あるいは神経体液性の伝達の変化が重要な役割を演じているのであろうと述べている。

次に問題となるのは VPC 出現時間帯の再現性につき 1 日 VPC 数の多少により差異があるか否かであるが、この点に関する研究は見当たらない。著者はこの点について検討し、多発群全体としては非多発群全体に比して有意に高い再現性を示し ($p < 0.05$)、1 日型のみを取りあげても多発群では再現性が高く、非多発群では低いことが認められた ($p < 0.01$)。すなわち、VPC の出現時間帯の再現性には VPC 数の多少が強く関与していると結論される。

VPC が日内的に変動することに関しては前述のごとく、その出現時間帯といった見方から従来より注目されているところであるが、各 1 時間ごとの VPC 数の変動について統計学的に分析した報告は少なく、また報告例の対象も少数のみである。そこで、著者は成績 2. の (3) で示したごとく、24 時間記録における 1 日 VPC 数と変動係数との関係を調べたところ、VPC の多発する症例ほど日内変動が少なく、VPC 数が少ないものほど日内変動が大きなことが統計学的に証明さ

れた。

3. 日差変動

VPCに日差変動が認められることはすでによく知られている^{14,16-20}。VPCの日差変動は、抗不整脈薬のVPCに対する効果判定に重要な影響をおよぼす。すなわち、ある薬剤によりVPC数が減少したようにみえても、それがVPCの日差変動域内にあるならば有効と判定できないからである。この問題につき、Morganrothら¹⁴は15例を対象とし3日間連日24時間心電図を記録し、分散分析法を用いてVPCの自然変動の信頼限界を計算した。その結果、24時間心電図を2回記録した場合の95%信頼限界は83%と報告している。すなわち、抗不整脈薬によりVPCが減少したとしても、83%以上減少しないと統計学的には有意な減少とはみなされないということになる。Samiら¹⁹も2週間の間隔で24時間心電図を2回記録した19例を回帰分析法により検討した結果、95%信頼限界は65%としている。本邦では鈴木ら²⁰が、Samiらと同様に回帰分析法を用い1日VPC 1,000個以上のVPCを対象とした場合には、95%信頼限界は50%としている。著者の60例では95%信頼限界は68.4%であった。なお、これらの報告における95%信頼限界にはばらつきがみられたが、その差は1日VPC数、記録間隔、基礎疾患の有無およびその種類、統計学的検定法などの違いによると思われる。例えば、Samiらの対象とした症例では1日VPC数が非常に少なく(中央値1,152/日)、また1例を除いて全例が基礎疾患を有し、その種類は虚血性心疾患がほとんどである。記録間隔においては、Morganrothら、鈴木らは連日記録で行ったものである。また統計学的検定法ではMorganrothらは分散分析法を、Samiらと鈴木らは回帰分析法を用いている。

すでに述べたように、1日VPC数が多いもののほど日差変動が少ないことが指摘されている。したがって、VPCの日差変動をより詳細かつ定量的に求めるためには対象とするVPC数の多少に応じて適当に分割し、それぞれの分割領域についての変動を統計学的に求める必要がある。この点についてMorganrothら¹⁴は3日間連続記録したHolter心電図15例につき、3日間の平均1時間VPC数を求めて、100未満、100~200、200~1,000、1,000以上の4群に分け、平均変動係数を計算したところ、それぞれ59、66、35、13%であり、VPC数が多いほど変動係数が少なかったと述べている。しかし、変動係数のみからはVPCの有意な

変動領域を設定することはできず、信頼限界を計算する必要がある。この点について、Samiら¹⁹は平均1時間VPC数により7群に分類して、95%信頼限界を算出したところVPC数が少ないもののほどその値が高く、VPC数が少ないものでは抗不整脈薬の効果判定に厳しい基準が必要であることを強調している。特に2.2/時(52/日)未満とVPC数が極端に少ない場合には変動が大きすぎて計算不能であり、したがってこの領域の群では、例えば治療後VPCが零となっても統計的には有効とはいえないとしている。しかし先にもふれたごとく、SamiらのVPC数の分類は2.2/時未満、2.2~3.0/時、3.0~5.5/時、5.5~11/時、11~20/時、20~30/時、30/時(720/日)以上としており、通常にみられるVPC数の分布の非多発群を細分化して検討しているようであり、実際の臨床にそぐわないと思われる。これに対し著者の対象はわれわれの教室で扱う一般的なVPCの症例であったが、全例2回のHolter心電図において平均1時間VPC数が30(720/日)以上であった。著者はこれらを1日VPC数により28,800以上、28,800~7,200、7,200~3,600、3,600未満の四つの群に分けて自然変動域を求めた結果は95%信頼限界で各々26.2、51.9、61.2、90.1%であり、99%信頼限界では各々36.8、65.6、75.8、96.9%であった。全60例では95%信頼限界および99%信頼限界は各々68.4、80.8%であった。Samiらは30/時(720/日)以上を一括して扱い、この群における95%信頼限界は65%としているが、著者が行ったごとく非多発群および多発群をそれぞれ二分し検討すると、VPC数が多い群ほど日差変動が明らかに少ないという結果であった。以上の著者の成績を実際の臨床におけるVPCに対する抗不整脈薬の効果判定に適用した場合には、その対象としては日差変動の少ない1日VPC数7,000前後以上とすべきであろうと考えられる。例えば、1日VPC数が3,000の症例に薬剤を使用した場合VPCが600(減少率80%)と減少しても、この時の95%信頼限界は90.1%であり、減少率は信頼限界の範囲内にあるため統計学的には有効とはいえないからである。いずれにしても、今後さらに症例数を増やし、VPCの区分もより細分化することにより、より理想的なVPCの自然変動域を設定することができるものと期待される。

4. VPCの重症度

VPCを評価する場合にはその数の多少を考慮する

ことも重要であるが、さらに VPC の質的な重症度、すなわち多源性、2 連発 VPC あるいは心室頻拍の出現も加味されるべきである。その理由はこれらの重症 VPC が存在すると突然死を起こすことがある^{4,33,34)}とされているからである。重症 VPC の頻度については、Montague ら³⁵⁾は 45 例の基礎心疾患のない VPC 頻発例の Holter 心電図を解析した結果、2 連発 11 例、多源性 7 例、心室頻拍 3 例を認めたとしている。一方、Messineo ら³⁶⁾は種々の症状および心疾患に合併した VPC 230 例では、Complex VPC (多源性、2 段脈、2 連発、心室頻拍、R on T 現象) が全体の 71% を占め、このうち多源性が 71% と最も頻度が高く、2 連発は 32%、心室頻拍は 5% であったとしている。著者の対象 (第 1 回目記録) では多源性、2 連発はそれぞれ 47%、48% で、心室頻拍は 22% であった。以上の頻度の差は主に基礎疾患の合併率の差によるものと思われる。

VPC 数の多少と重症 VPC の関係については Montague ら³⁵⁾、Michelson ら³⁷⁾、Gradman ら³⁸⁾は両者に密接な関係を見出せなかったとしている。一方、Messineo ら³⁶⁾は多源性 VPC および心室頻拍の発生頻度は VPC 数の多少とは関連しなかったが、2 連発は VPC 数の増加とともに発生頻度が高くなる傾向を認めている。著者の成績でも、多源性の頻度は VPC 多発群と非多発群の間に差がなかったが、2 連発の頻度は VPC 多発群に有意に多いという結果であり、Messineo らの報告にはほぼ一致した。いずれにしても、これらの差異は基礎疾患の有無、種類によるとみなされるが、その詳細についてはさらに症例を加えて検討すべきであろう。

重症 VPC の日差変動についての検討はきわめて少なく、Michelson ら³⁷⁾によると 2 連発と心室頻拍の日差変動は比較的小であったと報告しているに過ぎない。この場合には VPC 数の多少との関係については論じられていない。この点についての著者の検討では、VPC の多発群と非多発群いずれにおいても重症 VPC の日差変動は比較的小ない成績を得た。この事実は VPC の治療にあたって、VPC 数と重症 VPC とを区別して扱うことが妥当であることを示唆している。

結 論

60 例の VPC 例に平均 9.0 ± 5.9 日の間隔で 2 回の Holter 心電図を記録し、VPC 数を 7,200/日以上 (多発群) と未満 (非多発群) に分け、臨床背景因子、VPC

数および重症 VPC の変動について以下の成績を得た。

1) 年齢、性別、基礎疾患などの臨床背景因子には両群間で有意な差を認めなかった。

2) Holter 心電図 2 回記録における VPC 数の相関は全体でみると、 $r=0.856$ で有意の相関を示し、多発群で $r=0.780$ 、非多発群 $r=0.471$ で、多発群で高い再現性を認めた。

3) VPC 出現時間帯は多発群では 1 日型、昼型、夜型の順で多く、非多発群では昼型、1 日型、夜型の順であり、出現時間帯の構成に両群間で有意差がみられた。

4) VPC 出現時間帯の再現性は多発群については、全体で 85.7%、1 日型で 89.3%、これに対して非多発群では、全体 60.0%、1 日型で 33.3% であり、多発群のほうが非多発群に比し有意に再現性が高かった。

5) VPC の日内変動の指標としての変動係数と 1 日 VPC 数との相関関係をみると、第 1 回目記録で $r=-0.694$ 、第 2 回目 $r=-0.646$ の有意の負の相関が得られた。多発群と非多発群との比較では、非多発群が変動係数が有意に大であった。

6) 多源性 VPC の出現頻度は両群間に有意差がなく、再現性については多発群で 92.3%、非多発群で 73.3% であった。

7) 2 連発 VPC の出現頻度は多発群が非多発群に比し有意に高く、再現性については多発群で 87.0%、非多発群で 83.3% で、両群間に有意差を認めなかった。

8) 心室頻拍の出現頻度は多発群で 29%、非多発群で 8% であり、再現性については多発群で 81.8%、非多発群で 100% であった。

9) VPC 数の日差変動率を 1 日 VPC 数により、28,800 以上、28,800~7,200、7,200~3,600、3,600 未満に分け、平均値の差の検定により求めた。その 95% 信頼限界は各々 26.2、51.9、61.2、90.1% であった。

以上の成績から VPC に対する治療の判定に有用な情報が得られた。

稿を終るに臨み、統計学的検討の御指導を頂いた日本医科大学数学三宅章彦教授に深謝します。

文 献

- 1) Clarke, J.M., Hamer, J., Shelton, J.R., Taylor, S. and Venning, G.R.: The rhythm of the normal human heart. *Lancet*, 2(7984), 508~512, 1976.
- 2) Brodsky, M., Wu, D., Denes, P., Kanakis, C. and Rosen, K.M.: Arrhythmias documented by 24 hour continuous

- electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am. J. Cardiol.*, 39, 390~395, 1977.
- 3) Glasser, S.P., Clark, P.I. and Appelebaum, H.J.: Occurrence of frequent complex arrhythmias detected by ambulatory monitoring; Findings in an apparently healthy asymptomatic elderly population. *Chest*, 75, 565~568, 1979.
 - 4) Camm, A.J., Evans, K.E., Ward, D.E. and Martin, A.: The rhythm of the heart in active elderly subjects. *Am. Heart J.*, 99, 598~603, 1980.
 - 5) Sobotka, P.A., Mayer, J.H., Bauernfeind, R.A., Kanakis, C. and Rosen, K.M.: Arrhythmias documented by 24-hour continuous ambulatory electrocardiographic monitoring in young women without apparent heart disease. *Am. Heart J.*, 101, 753~759, 1981.
 - 6) Moss, A.J., Davis, H.T., DeCamilla, J. and Bayer, L.W.: Ventricular ectopic beats and their relation to sudden and nonsudden cardiac death after myocardial infarction. *Circulation*, 60, 998~1003, 1979.
 - 7) Ruberman, W., Weinblatt, E., Goldberg, J.D., Frank, C. W., Chaudhary, B.S. and Shapiro, S.: Ventricular premature complexes and sudden death after myocardial infarction. *Circulation*, 64, 297~305, 1981.
 - 8) Maron, B.J., Savage, D.D., Wolfson, J.K. and Epstein, S. E.: Prognostic significance of 24-hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy; A prospective study. *Am. J. Cardiol.*, 48, 252~257, 1981.
 - 9) Meinertz, T., Hofmann, T., Kasper, W., Treese, N., Bechtold, H., Stienen, U., Pop, T., Leitner, E.V., Andresen, D. and Meyer, J.: Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 53, 902~907, 1984.
 - 10) Holter, N.J.: New method for heart studies; Continuous electrocardiography of active subjects over long periods is now practical. *Science*, 134, 1214~1220, 1961.
 - 11) Lown, B., Tykocinski, M., Garfein, A. and Brooks, P.: Sleep and ventricular premature beats. *Circulation*, 48, 691~701, 1973.
 - 12) Lopes, M.G., Runge, P., Harrison, D.C. and Schroeder, J. S.: Comparison of 24 versus 12 hours of ambulatory ECG monitoring. *Chest*, 67, 269~273, 1975.
 - 13) Winkle, R.A.: Antiarrhythmic drug effect mimicked by spontaneous variability of ventricular ectopy. *Circulation*, 57, 1116~1121, 1978.
 - 14) Morganroth, J., Michelson, E.L., Horowitz, L.N., Josephson, M.E., Pearlman, A.S. and Dunkman, W.B.: Limitations of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation*, 58, 408~414, 1978.
 - 15) Harrison, D.C., Fitzgerald, J.W. and Winkle, R.A.: Contribution of ambulatory electrocardiographic monitoring to antiarrhythmic management. *Am. J. Cardiol.*, 41, 996~1004, 1978.
 - 16) Winkle, R.A., Gradman, A.H. and Fitzgerald, J.W.: Antiarrhythmic drug effect assessed from ventricular arrhythmia reduction in the ambulatory electrocardiogram and treadmill test; Comparison of propranolol, procainamide and quinidine. *Am. J. Cardiol.*, 42, 473~480, 1978.
 - 17) Misner, J.E., Imrey, P.B., Smith, L. and Bloomfield, D.K.: Secular variation in frequency of premature ventricular contractions in untreated individuals. *J. Lab. Clin. Med.*, 92, 117~125, 1978.
 - 18) Engler, R., Ryan, W., LeWinter, M., Bluestein, H. and Karliner, J.S.: Assessment of long-term antiarrhythmic therapy; Studies on the long-term efficacy and toxicity of tocainide. *Am. J. Cardiol.*, 43, 612~618, 1979.
 - 19) Sami, M., Kraemer, H., Harrison, D.C., Houston, N., Shimasaki, C. and DeBusk, R.F.: A new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy. *Circulation*, 62, 1172~1179, 1980.
 - 20) 鈴木与志和, 石坂恭一, 小林明, 神川正, 林秀晴, 樹村義典, 山崎昇: ホルター心電図法による抗不整脈薬の効果判定に関する研究. *日内会誌*, 71, 421~430, 1982.
 - 21) Hayakawa, H., Otsu, F., Sato, T., Iida, N., Suzuki, T. and Nejima, J.: Evaluation of effects of antiarrhythmics on ventricular premature contraction. *Jpn Circul. J.*, 47, 132~138, 1983.
 - 22) Norland, C.C. and Semler, H.J.: Angina pectoris and arrhythmias documented by cardiac telemetry. *JAMA*, 190, 115~118, 1964.
 - 23) Corday, E., Bazika, V., Lang, T., Pappelbaum, S., Gold, H. and Bernstein, H.: Detection of phantom arrhythmias and evanescent electrocardiographic abnormalities; Use of prolonged direct electrocardiographic recording. *JAMA*, 193, 417~421, 1965.
 - 24) Criscitiello, M.G. and O'Rourke, R.A.: Documentation of transient arrhythmias by constant cardiac monitoring. *Am. J. Cardiol.*, 16, 779~788, 1965.
 - 25) Gilson, J.S., Holter, N.J. and Glasscock, W.R.: Clinical observations using the electrocardiograph-AVSEP continuous electrocardiographic system; Tentative standards and typical patterns. *Am. J. Cardiol.*, 14, 204~217, 1964.
 - 26) Kostis, J.B., McCrone, K., Moreyra, A.E., Gotzoyannis, S., Aglitz, N.M., Natarajan, N. and Kuo, P.T.: Premature ventricular complexes in the absence of identifiable heart disease. *Circulation*, 63, 1351~1356, 1981.
 - 27) Raftery, E.B. and Cashman, P.M.M.: Long-term recording of the electrocardiogram in a normal population. *Postgrad. Med. J.*, 52, 32~38, 1976.
 - 28) 矢永尚士, 畑洋一, 大塚邦明, 市丸雄平, 上野昭紀: 日差変動からみた不整脈. *臨床科学*, 16, 1202~1210, 1980.
 - 29) 吉田繁樹, 杉本恒明, 秋山真, 浦岡忠夫, 寺田康人, 余川茂, 井内和幸, 神保正樹, 金木英輔: 心室性期外収縮の日内・日差変動. *心電図*, 2, 175~180, 1982.
 - 30) Akerstedt, T. and Levi, L.: Circadian rhythms in the secretion of cortisol, adrenaline and noradrenaline. *Eur. J. Clin. Invest.*, 8, 57~58, 1978.
 - 31) Stene, M., Panagiotis, N., Tuck, M.L., Sowers, J.R., Mayes, D. and Berg, G.: Plasma norepinephrine levels are influenced by sodium intake, glucocorticoid administration, and circadian changes in normal man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51, 1340~1345, 1980.
 - 32) Rosenberg, M.J., Uretz, E. and Denes, P.: Sleep and ventricular arrhythmias. *Am. Heart J.*, 106, 703~709,

- 1983.
- 33) Hinkle, L.E., Carver, S.T. and Stevens, M.: The frequency of asymptomatic disturbances of cardiac rhythm and conduction in middle-aged men. *Am. J. Cardiol.*, 24, 629~650, 1969.
- 34) Lown, B. and Graboys, T.B.: Management of patients with malignant ventricular arrhythmias. *Am. J. Cardiol.*, 39, 910~918, 1977.
- 35) Montague, T.J., McPherson, D.D., MacKenzie, B.R., Spencer, C.A., Nanton, M.A. and Horacek, B.M.: Frequent ventricular ectopic activity without underlying cardiac disease; Analysis of 45 subjects. *Am. J. Cardiol.*, 52, 980~984, 1983.
- 36) Messineo, F.C., Al-Hani, A.J. and Katz, A.M.: The relationship between frequent and complex ventricular ectopy 24 h ambulatory electrocardiographic monitoring. *Cardiology*, 68, 91~102, 1981.
- 37) Michelson, E.L. and Morganroth, J.: Spontaneous variability of complex ventricular arrhythmias detected by long-term electrocardiographic recording. *Circulation*, 61, 690~695, 1980.
- 38) Gradman, A.H., Harbison, M.A. and Lewis, J.W.: Variability of repetitive arrhythmia formation in patients with chronic ventricular arrhythmia. *Am. J. Cardiol.*, 48, 437~442, 1981.

(受付: 1986年 3月28日)