突然死の予知に関する心拍変動の時系列、およびスペクトル分析の意義

武田寛人* 大和田憲司* 鈴木 均* 上遠野栄一*
鉄地川原正顕* 三浦英介* 斎藤富慈子* 栗野直行**
丸山幸夫**

突然死する2年以内にホルター心電図を施行しえた10例(SCD群), 6連発以上の心室頻拍を認めた13例(VT群), 健常例19例(C群)を対象に, ホルター心電図を用いて心拍変動を時系列分析, およびスペクトル分析し, 突然死に関連の強い心拍変動の指標について検討した. 時系列分析では洞性RR間隔の24時間平均値(mean RR), 洞性RR間隔の24時間の標準偏差(sdRR), 5分ごとの洞性RR間隔平均値の1日の標準偏差(SDANN)の3指標は3群間に有意差を認めなかったが, 5分間ごとの洞性RR間隔標準偏差の1日の平均値(SD: $p < 0.05$), 連続する洞性RR間隔差の2乗平均(rMSSD: $p < 0.01$), RR50の全RR間隔における比率(pNN50: $p < 0.05$)の3指標はSCD群はC群より低値であった. また, rMSSDはSCD群においてVT群より有意に低値($p < 0.05$)であった. スペクトル分析では低周波数成分(LF), 高周波数成分(HF)はSCD群がC群($p < 0.01$), VT群($p < 0.05$)に比して, 有意に低値であった. 特に心拍の連続性を考慮した指標, rMSSD, LF, HFは突然死例において, より低値であった. さらに, 突然死例では心拍変動は終日低下していることから交感神経の機能亢進が示唆された.

(心電図14: No. 6, 594~599, 1994)

I. はじめに

突然死の原因の多くは心室細動であり^{1)~3)}, その発症後機転には心室性不整脈の発生のみでなく, 自律神経系の関与も考えられている^{4), 5)}. 一方, 心拍変動は自律神経機能と密接

な関係があり⁶⁾, 加齢⁷⁾, 糖尿病性神経障害^{8~10)}, 心不全¹¹⁾, 虚血性心疾患^{12), 13)}の重症例などでは低下するとの報告もあり, その臨床的意義が注目されている. とくに心筋梗塞例では心拍変動の低下が予後と密接に関係するといわれ^{13~15)}, さらに突然死例でも心拍変動は低下したとの報告がある¹⁶⁾. 今回, ホルター心電図を用いて心拍変動を時系列分析, およびスペクトル分析することにより, 突然死の予知に有用な心拍変動の指標について検討した.

Key Words ●ホルター心電図
●心拍変動
●突然死

* 太田総合病院附属太田西ノ内病院循環器科
(〒963 福島県郡山市西ノ内2-5-20)

Spectral and non-spectral analysis of heart rate variability in cases of sudden cardiac death.
Hiroto Takeda, Kenji Owada, Hitoshi Suzuki, Eiichi Katohno, Masaaki Techigawara, Eisuke Miura, Fujiko Saito, Naoyuki Awano, Yukio Maruyama

1993年8月9日 原稿受領/1994年8月12日 掲載承認

II. 対象および方法

対象は突然死する2年以内にホルター心電図を施行しえた10例(SCD群), 6連発以上の心室頻拍を認めた13例(VT群), 糖尿病, 心疾患を否定しえた40歳以上の対照群19例(C群)である。各群の内訳は, SCD群(男性8例, 女性2例)が陳旧性心筋梗塞5例, 拡張型心筋症5例で, 平均年齢 59 ± 11 歳であった。VT群(男性9例, 女性4例)は陳旧性心筋梗塞4例, 拡張型心筋症1例, 肥大型心筋症2例, 高血圧性心疾患3例, 特発性心室頻拍症3例で, 平均年齢 63 ± 12 歳であった。C群は男性8例, 女性11例で平均年齢 57 ± 10 歳であった。

β -blocker, β -stimulant, アンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与された例はなく, I群抗不整脈薬はSCD群の6例, およびVT群の4例に, Ca^{++} 拮抗薬はSCD群の5例, およびVT群の6例に, ジギタリスはSCD群の6例, およびVT群の6例に投与されていた。各群とも糖尿病の合併はなく, NYHA分類では, SCD群はI度が3例, II度が5例, III度が2例, VT群はおおの5例, 6例, 2例, C群は全例I度であった。不整脈が多発し, 1時間ごとの心拍変動スペクトルが大きく乱れた症例は対象から除外して検討した(表1)。

ホルター心電図の解析はMarquette社製8000/Tを用いて行ない, QRSの波形, RR間隔の差により不整脈を分類し, 上室性不整脈

はP波の波形から, マニュアルで可能なかぎり除外することとした。心拍変動の指標はMarquette社製のプログラムを用い, 時系列分析では表2に示す6つの指標, すなわちmean RR, sdRR, SDANN, SD, rMSSD, pNN50を求めた。

また, ホルター心電図の解析で, 不整脈が出現した場合, 先行する洞性RR間隔で補間して, 2分間ごとの洞性RR間隔変動をfast Fourier transform(FFT)によりスペクトル解析し, パワースペクトル1時間, および24

表1 各群の基礎疾患, 左室駆出率, 不整脈出現状況

group	SCD	VT	C
n	10	13	19
age	59 ± 11	63 ± 12	57 ± 10
sex(M:F)	8:2	9:4	8:11
OMI	5	4	0
DCM	5	1	0
HCM	0	2	0
HHD	0	3	0
IVT	0	3	0
LVEF(%)	31 ± 12 (n=8)	42 ± 13	63 ± 7
VPC(/day)	$3,104 \pm 3,383$	$1,296 \pm 2,523$	63 ± 189
SVPC(/day)	$1,183 \pm 3,106$	$2,096 \pm 3,510$	39 ± 39

OMI: old myocardial infarction, DCM: dilated cardiomyopathy, HCM: hypertrophic cardiomyopathy, HHD: hypertensive heart disease, IVT: idopathic ventricular tachycardia, LVEF: left ventricular ejection fraction, VPC: ventricular premature contraction, SVPC: supraventricular premature contraction.

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

表2 心拍変動の指標

時系列分析の指標	
mean RR	洞性RR間隔の24時間平均値
sdRR	洞性RR間隔の24時間の標準偏差
SDANN	5分間ごとの洞性RR間隔平均値の, 1日の標準偏差
SD	5分間ごとの洞性RR間隔標準偏差の, 1日の平均値
rMSSD	連続する洞性RR間隔差の2乗平均
pNN50	$ RR_{n+1} - RR_n > 50\text{msec}$ の全洞性RR間隔における比率
スペクトル分析の指標	
LF	0.04~0.15Hzの心拍変動の標準偏差
HF	0.15~0.40Hzの心拍変動の標準偏差

時間平均から0.04~0.15Hzを低周波数帯域、0.15~0.4Hzを高周波数帯域として、それぞれ面積の平方根値より、各周波数帯域における心拍変動の標準偏差をLF, HFとして求めた。

以上の全指標の結果はすべて平均値±標準偏差で示し、3群間で比較検討した。統計学的検討はStudentのt検定を用いて行ない、 $p<0.05$ を有意差ありと判定した。

III. 結 果

SCD群、VT群、C群におけるホルター心電図での不整脈の出現状況を表1に示した。心室性期外収縮(VPC)数では、C群とSCD群の間に有意差を認めた($p<0.05$)。VT群とSCD群間には上室性期外収縮(SVPC)数、VPC数、共に有意差を認めなかった。

時系列分析ではmean RR, sdRR, SDANNの3指標は3群間で有意差を認めなかったが(図1)、SD($p<0.05$)、rMSSD($p<0.01$)、pNN50($p<0.05$)の3指標ではSCD群がC群よりも低値であり、また、rMSSDはSCD群 17.9 ± 7.4 msecでVT群 25.3 ± 8.7 msecより有意に低値($p<0.05$)であった(図2)。スペクトル分析で求めた24時間平均の低周波数成分(LF)、高周波数成分(HF)の心拍変動の標準偏差、およびそれらの比(LF/HF)を3群間で比較したものを図3に示した。LF, HF

ともにSCD群はC群、VT群に比して、有意に低値(LF:SCD 10.4 ± 6.2 msec, VT 16.7 ± 7.9 msec, C 19.1 ± 4.7 msec, HF:SCD 6.4 ± 3.7 msec, VT 10.1 ± 4.5 msec, C 11.2 ± 3.4 msec)であった。LF/HFに関しては3群間で有意差を認めなかった。

図4は1時間ごとに求めたLF, HFの心拍変動における日内変動を3群間で比較したものである。2つの指標ともVT群とC群の間に有意差を認める時間帯はみられなかった。しかし、SCD群では両指標とも終日低値で日内変動がほとんどなく、特に夜間ではVT群、C群と比較し、著しい差が認められた。

IV. 考 案

心拍変動の低下は心疾患の予後と関連するとの報告があり^{13)~16)}、臨床的に重要な意味を有すると考えられるが、その評価については十分な注意が必要である。まず第一に不整脈の出現である。不整脈が多発している場合には洞性RR間隔の絶対数が少なくなり、時系列分析より求めたデータではその影響が生ずる。また、スペクトル分析では不整脈が少数でも出現した場合にパワースペクトルが大きく乱れるため、心電図信号の処理方法をいかにするかが重要である。今回の検討では先行RR間隔で補間する方法を用いたが、2段階

図1 mean RR, sdRR, SDANNの3群での比較

が出現した際にはその時間の心拍変動が0となり、問題もある。したがって、今回は不整脈出現数が1日10,000個以下で、2段脈は5拍以上は持続せず、5回以上は認めない例と対象とした。そして、スペクトル解析では呼吸性のピークがどの時間にも認められないほどノイズ成分の大きい例は対象から除外した。そのため不整脈数に有意差のなかった今回の

SCD群とVT群との比較検討は、より臨床的意義のあるものと考えられる。

心拍変動の低下は種々の病態で認められ、心疾患では心不全¹¹⁾や重症な冠動脈疾患例^{13~15)}に生ずる事が知られている。Kleiger¹⁴⁾は心筋梗塞例を平均31カ月間観察し、RR間隔の標準偏差(sdRR)が50msec以下のものは100msec以上のものに比して死亡率が

図2 SD, rMSSD, pNN50の3群での比較

図3 LF, HF, LF/HFの3群での比較

3.5倍であったと報告している。今回の検討でも sdRR 値は SCD 群において低値傾向で、SD, rMSSD, pNN50 で SCD 群が C 群より低値であったことより、心拍変動の低下は予後と関係のあることが示唆された。

今回の検討では心拍の連続性を考慮した指標である rMSSD, LF, HF が突然死例で、より低値を示し、突然死予知の指標としての有用性が示唆された。Myers ら¹⁶⁾は突然死例の心拍変動のスペクトル解析で HF の心拍変動の低下を認めたと報告しているが、今回の検討では高周波数成分の心拍変動を示す rMSSD, HF のみならず LF でも他の 2 群に比して SCD 群は低値となった。LF は一般には副交感神経に修飾された交感神経機能を表現し、LF/HF が交感神経機能を表現しているといわれているが^{6),17)}、C 群では LF の日内変動は認められず、VT 群では夜間にむしろ高値の傾向があり、昼夜を通して変化のない指標、または夜間に高値となるような指標が交感神経機能を部分的にも表現しているとは考えがたい。また、LF/HF は今回の 3 群間で

差がなく、臨床的に重要な指標とは考えがたく、その日内変動も単に HF の逆数の日内変動としての意味しかないと思われる。したがって、従来のような LF, LF/HF の解釈には問題があると考えられる。SCD 群での HF 低下は Myers ら¹⁶⁾の報告と同様であるが、HF の低下は一般に副交感神経機能低下、あるいは交感神経機能亢進のための相対的な低下が考えられる。SCD 群の全例が器質的心疾患例で 8 人に左室駆出率が 40% 以下の心機能低下例であることが確認されている。このような例では副交感神経機能低下が生じていると考えるよりは心機能を代償するために交感神経機能が亢進していると考えたほうがより妥当であると思われる。すなわち突然死例における HF の低下は交感神経機能亢進による相対的なものと考えられ、HF が 1 日中低下しているということは心室細動発症の背景となっている可能性が考えられた。

V. 結 語

(1) 突然死(SCD)群の生前のホルター心電

図4 LF, HF の日内変動の比較

SCD 群の HF は終日低値で日内変動は認められず、夜間において他群との差が顕著となる。

図の心拍変動を系列分析, およびスペクトル分析し, 健常(C)群, 心室頻拍(VT)群と比較した。

(2) 時系列分析では, SCD 群は SD, pNN50 が C 群より有意に低値で, rMSSD が C 群, VT 群より有意に低値であった。

(3) スペクトル分析では, SCD 群の LF, HF はともに C 群, VT 群よりも低値で, 特に夜間での差が著しかった。

(4) 突然死例における心拍変動の終日低下は交感神経機能と関連する致死的不整脈発生の背景となっていることが示唆された。

〔文 献〕

- 1) Kempf FC, Josephson ME : Cardiac arrest recorded on ambulatory electrocardiogram. *Am J Cardiol* 53 : 1577~1582, 1984
- 2) Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF : Ambulatory sudden cardiac death : Mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 117 : 151~159, 1989
- 3) Olshausen KV, Witt T, Pop T, Treeze N, Bethge KP, Meyer J : Sudden cardiac death while wearing a Holter monitor. *Am J Cardiol* 67 : 381~386, 1991
- 4) Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, Esler MD : Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *New Engl J Med* 325 : 618~624, 1991
- 5) Leclercq JF, Maisonblanche P, Cauchemez B, Coumel P : Respective role of sympathetic tone and of cardiac pauses in the genesis of 62 cases of ventricular fibrillation recorded during Holter monitoring. *European Heart J* 9 : 1276~1283, 1988
- 6) Pomeranz B, Macauley RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kiborn K, Barger C, Shannon D, Cohen RJ, Benson H : Assessment of autonomic function in humans by heart rate analysis. *Am J Physiol* 248 : H151~153, 1985
- 7) Shannon DC, Carley DW, Benson H : Aging modulation of heart rate. *Am J Physiol* 253 : H874~H877, 1987
- 8) Wheeler T, Watkins PJ : Cardiac denervation in diabetes. *Br Med J* 4 : 584~586, 1973
- 9) Ewing DJ : Cardiovascular reflexes and autonomic neuropathy. *Clinical Science and Molecular Medicine* 55 : 321~327, 1978
- 10) Pagani M, Malfatto G, Pierini S, Casati R, Masu AM, Poli M, Guzzetti S, Lombardi F, Cerutti S, Malliani A : Spectral analysis of heart rate variability in the assessment of autonomic diabetic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 23 : 143~153, 1988
- 11) Saul J P, Arai Y, Berger R, LiLly LS, Colucci WS, Cohen R J : Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 61 : 1292~1299, 1988
- 12) Lombardi F, Sandrone G, Perunpruner S, Sala R, Garimordi M, Certti S, Baselli G, Pagani M, Malliani A : Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 60 : 1239~1245, 1987
- 13) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, Ohte N, Fujinami T, Yokoyama K, Watanabe Y, Takata K : Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease. *Circulation* 81 : 1217~1224, 1990
- 14) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ, Multicenter post-infarction research group : Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 59 : 256~262, 1987
- 15) Bigger JT, Fleiss JL, Steiman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN : Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 69 : 891~898, 1992
- 16) Myers GA, Martin GJ, Magid NM, Barnett PS, Shaad JW, Weiss JS, Lesch M, Singer DH : Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death : comparison to other methods. *IEEE, BME-33* : 1149~1156, 1986
- 17) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimordi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A : Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 59 : 178~193, 1986