VT 治療における HM の役割 ——持続性心室頻拍の長期管理における長時間心電図の 役割——

庭野慎一* 古嶋博司* 種田宏司* 阿部 晃*
大平晃司* 宮島武文* 相沢義房*

持続性心室頻拍 (VT) の長期管理におけるホルター心電図 (HM) の有用性を治療選択と予後の面から電気生理検査 (EPS) と比較して検討した。

対象は当科で経験した 166 例の単形性持続性 VT 症例のうち、EPS と 48 時間以上の HM を施行された 120 例で、男性 90 例、女性 30 例で、年齢は 51 ± 17 歳である。EPS 上 VT は 90/120 例で誘発され、EPS 判定上の有効治療群 (55 例)、無効治療群 (35 例)、判定不能群 (30 例) の 3 群間で VT 再発率を比較した。HM 上 ESVEM 基準 (心室性期外収縮 (VPC) > 平均 10 拍/時間) を満たす症例は 98/120 例であり、治療によって 70% 以上の VPC が抑制された場合にその治療を有効と判定し、有効治療群 (40 例)、無効治療群 (58 例)、判定不能群 (22 例) の 3 群間で VT 再発率を比較した。また、EPS 上有効治療の見出せなかった 65 例においても HM 結果別の VT 再発率を比較した。統計的検討は Kaplan-Meier 曲線上、Wilcoxon 法で行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

平均 31 ± 26 カ月の経過観察期間中、VT の再発は 36/120 例に認められた。VT の再発は EPS による判定上の有効群で 7/55 例 (13%)、無効群で 24/35 例 (69%)、判定不能群で 5/30 例 (17%) に認められ、各群間に有意差を認めた ($p = 0.0001$)。HM 判定上の有効群では 6/40 例 (15%)、無効群で 23/58 例 (40%)、判定不能群で 7/22 例 (32%) で VT の再発を認め、無効群で VT 再発率が高い傾向を認めるのみであったが ($p = 0.2401$)、EPS 上の有効判定群を除く 65 例中でのみ検討すると HM 上の有効群の VT 再発率が有意に低かった ($p = 0.0360$)。

単形性持続性 VT において、EPS 上の有効治療は有意に VT 再発を抑制した。EPS 上有効治療のなかった症例において、HM 上の有効治療は有意に VT 再発を抑制しており、HM 上の治療効果判定は EPS 上効果判定の困難な症例において有用であると考えられた。

(心電図 17: No. 3, 258~266, 1997)

Key Words ● 持続性心室頻拍
● ホルター心電図
● 電気生理検査

* 新潟大学医学部第一内科
(〒 951 新潟市旭町通 1-754)

Usefulness of Holter monitoring in managing sustained ventricular tachycardia.
Shinichi Niwano, Hiroshi Furushima, Koji Taneda, Akira Abe, Kouji Ohira, Takefumi Miyajima, Yoshifusa Aizawa.

I. はじめに

持続性心室頻拍 (VT) の治療選択において電気生理検査 (EPS) は有用な手段であるが^{1)~3)}、非誘発性の VT には応用できない等の問題はある。一方近年の ESVEM 研究によれば、少なくとも虚血性心疾患を基礎とする VT の薬剤治療においてはホルター心電図 (HM) も有効な治療選択指標になり得る事が示されている^{4)~9)}。しかし、この心室性期外収縮 (VPC) の抑制を指標とする治療効果判定法が、他の基礎疾患による VT や EPS 上非誘発性の VT に応用できるか否か、あるいは非薬剤治療の効果判定に応用できるか否かは不明である。今回我々は、当科で経験した持続性 VT 症例に EPS と HM を施行し、各症例の非薬剤治療を含む最終治療に対する両検査の結果と予後の関係を比較することから、VT の長期管理における長時間心電図の役割を検討した。

II. 対象と方法

対象は、当科で経験した、臨床的に心電図上単形性持続性 VT の発作が確認されている 166 症例中、EPS と 48 時間の HM (連続 48 時間ないし断続的に 24 時間を 2 回) 記録を施行された 120 症例である。明らかに自動能亢進を機序とすると考えられる運動誘発性 VT や反復性非持続性 VT 症例は今回の検討から除外した。120 症例の平均年齢は 51 ± 17 歳

で、男性 90 例、女性 30 例、基礎心疾患は表 1 に示した通りであった。左室駆出分画は平均 $54 \pm 15\%$ であった。これらの症例を最終治療の決定及び施行後、4 ~ 113 ヶ月 (平均 31 ± 26 ヶ月) 間経過観察した。

1. 電気生理検査 (EPS)

EPS は本人及び家族に検査の目的を説明し、承諾書を得た後施行した。全例コントロールとして薬剤非使用下の検査を施行した。既に薬剤を内服していた例では、薬剤の血中濃度半減期の 5 倍以上の期間薬剤を中止した後に検査を行った。VT 誘発プロトコルは当科の標準的な方法、すなわち右室内 2 ヶ所及び左室内 1 ヶ所からの 1 ~ 3 発の早期刺激 (2 種類の基本周期長) と頻回刺激を用い、上記で VT が誘発されない場合はイソプロテレノール負荷も行った^{10), 11)}。

治療の効果判定は、コントロール状態で誘発された VT が治療後、全プロトコルにても誘発されなくなった場合のみを有効とし、VT 誘発の困難化、誘発 VT の徐拍化等のいわゆる部分的有効は無効と判定した。コントロール状態で VT が誘発不能の場合は治療効果判定不能とした。刺激はフクダ電子社製プログラム刺激装置 BCO 20 により、拡張期閾値の 2 倍の出力、2 msec 幅の短形波にて行った。心腔内電位の記録及び解析は既報の如く行った^{10), 11)}。

2. ホルター心電図 (HM) 検査

HM 記録は全例コントロールとして薬剤非使用下に検査を施行し、既に薬剤を内服していた例では薬剤の血中濃度半減期の 5 倍以上の期間薬剤を中止した後に検査を行った。連続 48 時間ないし断続的に 24 時間を 2 回、合計 48 時間の記録を行い、平均頻度 10 拍/分以上の VPC を指標とした。VPC の計測上、連発は 1 回として計算した。治療の効果判定は治療によって VPC が以下の基準以上に抑制された場合を有効とした^{4)~9)}。すなわち 4 連発以上の 100%、3 連発の 90%、2 連発の 80% 以上、総 VPC の 70% 以上である。コントロール状態で平均 10 拍/分以上の頻度の VPC が認められない場合は判定不能とした。HM 記録は Marquette 社製ホルターレコーダー

表 1 対象症例の基礎心疾患

虚血性心疾患	25
催不整脈性右室異形成	18
催不整脈性左室瘤(特発性左室瘤)	11
肥大型心筋症	4
拡張型心筋症	8
先天性心疾患術後	6
僧帽弁逸脱症	3
その他の心疾患	5
特発性	40

8500 で磁気テープに記録し、解析には Marquette 社製長時間心電図解析システム SXP-8000 を用いた。

3. 最終治療の選択法

ESVEM の研究とは異なり、今回の検討ではまず EPS 結果を重視し、EPS 上有効と判定される治療があった場合はその治療を最終治療とした。EPS 上治療が無効と判定される場合、ないし判定不能の場合は HM 検査結果に基づき、HM 上有効と判定される治療を最終治療とした。EPS 上でも HM 上でも有効と判定される治療が見出せない場合は、EPS 上

の部分的有効、すなわち VT 誘発の困難化、VT 心拍数の徐拍化を参考に最終治療を決定した (図 1)。

数値は平均±標準偏差で表し、推計学的検討は対応のない t 検定ないし χ^2 検定を用いた。VT 再発、生存率については Kaplan-Meier 法で生存曲線を作成し、差の検定には Wilcoxon 法を用いた。p 値 0.05 未満を有意とした。

III. 結 果

1. 最終治療の内訳

図 1

図 2

120 例における最終治療選択過程を図 1 に示した。55/120 例では EPS 上有効と判定される治療があり、これを最終治療とした。EPS 上無効判定の 35 例および判定不能の 30 例では、23/65 例で HM 上有効判定の治療があり、これを最終治療とした。残りの 42 例では EPS 上の部分的有効治療を最終治療としたが、治療後も血行動態が不安定な症例は入院下の経過観察ないし埋込み型除細動器待機とした。

図 2 A に最終治療の種類を示した。薬剤のみの治療が 87 例と最も多く、12 例ではカテーテル焼灼術ないし手術治療に薬剤を追加、15 例ではカテーテル焼灼術、3 例で手術、3 例では無治療で経過観察した。図 2 B に、最終治療に使用した薬剤の内訳を示した。Ia 群が最も多く III 群がこれに次いだが、比較

的年代の古い症例では薬剤選択が限られていたため、薬剤選択の優先順位は必ずしも一定していない。

2. 最終治療に対する EPS 及び HM の効果判定

図 3 に各症例の最終治療に対する EPS と HM の効果判定結果を示した。EPS では 55/120 例で有効、35 例で無効、30 例で判定不能であり、HM では 40/120 例で有効、58 例で無効、22 例で判定不能であった。前述の通り今回の検討ではまず EPS 結果を重視して治療を選択しているため、HM における効果判定結果は HM 検査による有効治療検出率を直接反映していない^{5),6)}。

3. 経過観察中の VT 再発と死亡

平均 31 ± 26 ヶ月間の経過観察期間中の VT 再発及び死亡を表 2 に示した。36/120 例で VT 再発を認

図 3

表 2 経過観察中の VT 再発と死亡

		HM 結果			
		有効	無効	判定不能	計
EPS 結果	有効	2/16 (1)	4/29 (1)	1/10 (0)	7/55 (2)
	無効	2/7 (1)	17/21 (3)	5/7 (1)	24/35 (5)
	判定不能	2/17 (1)	2/8 (1)	1/5 (0)	5/30 (2)
	計	6/40 (3)	23/58 (5)	7/22 (1)	36/120 (9)

31 ± 26 ヶ月間経過観察

VT 再発数 / 総患者数 (死亡数)

HM = ホルター心電図, EPS = 電気生理検査, VT = 心室頻拍

め、そのうち9例が死亡した。VT再発例36例中、再発時のVTの12誘導心電図が記録可能であった21例では治療前と同一波形が16例、新たな波形が5例で見られた。後者の基礎心疾患は2/5例が虚血

性心疾患、2例が催不整脈性右室異形成、1例が拡張型心筋症であった。

EPSの結果別に予後を比較すると、有効判定群(55例)では7例でVT再発、2例で死亡、無効判定

図4

図5

群(35例)では24例でVT再発, 5例で死亡, 判定不能群(30例)では5例でVT再発, 2例で死亡を認めた(表2)。これを生存曲線上で比較するとVT再発, 死亡ともに無効判定群で有意に高値を示した(図4)。

HMの結果別の検討では, 有効判定群(40例)では6例でVT再発, 3例で死亡, 無効判定群(58例)では23例でVT再発, 5例で死亡, 判定不能群(22例)では7例でVT再発, 1例で死亡を認めた(表2)。生存曲線上でもHM有効判定群がHM無効判定群に比してVT再発, 死亡ともに少ない傾向を認めたが, 有意差は認められなかった(図5)。

前述の通り今回の検討では治療選択にEPSを優先させたため, HM主導で治療を選択した症例, すなわちEPS上有効な治療が見出せなかった65症例におけるHM結果別の予後も検討した。65例中, 有効判定群(24例)では4例でVT再発, 2例で死亡, 無効判定群(29例)では19例でVT再発, 4例で死亡, 判定不能群(12例)では6例でVT再発, 1例で死亡を認めた。生存曲線上ではHM有効判定群がHM無効判定群に比してVT再発, 死亡とも

に少なく, VT再発に関しては有意差を認めたが, 死亡に関しては有意差を認めなかった(図6)。

IV. 考 案

1. VTの治療決定におけるHMの位置づけ

持続性VTはその発作が致死的に成り得る重篤な不整脈でありながら, その臨床的発生の予測は困難である事が多く, EPSにおける積極的なVT誘発と, その誘発を阻止する事をもって有効とする治療効果判定基準が有用であることが示されている^{1)~3)}。しかしこの方法は非誘発性VTには応用できず, またEPS判定上VT誘発を阻止した治療の継続中にも同一のVTが再発する場合があります^{12)~14)}, 方法論としての限界はある。またEPSは侵襲的検査であるため, 患者に対する身体的, 精神的および経済的な負担度を考慮すると, EPSに変わり得る, ないしEPSの効果判定の精度を補助的に改善し得る非観血的検査法の開発は極めて重要である。体表面加算平均心電図による洞調律時心室遅延電位の検出や, 長時間心電図上の心拍変動解析による自律神経評価が, VTを来し得る心室筋の基礎病態の検出には有

図6

効であっても治療効果判定への応用が疑問視されている一方、長時間心電図上の VPC 抑制に着目した治療効果判定を行った ESVEM 研究では、ホルター心電図 (HM) も EPS に匹敵する予後予測が可能であるという興味深い報告がなされた^{4)~6)}。その後 ESVEM 研究における EPS 上の有効判定が弱い (コントロールで 2 発早期刺激以下で VT が誘発された症例は治療効果判定でも 2 発早期刺激までしか使用しない) との批判から、これを強化した基準による研究で EPS の方が HM に比して予後改善により適切な治療が選択し得るとの報告も散見されるが¹⁵⁾、いずれにしても HM が EPS に準ずる結果を示している点は注目に値する。

ESVEM 研究の立案は、虚血性心疾患の心機能低下例における VPC 抑制が患者の予後を改善するという報告に基づいており^{4),16),17)}、故にその対象は、虚血性心疾患を基礎とする EPS 上誘発可能な VT であり、治療はプロカインアミド以下 7 種の薬物治療のみであった^{4)~6)}。従って、虚血性 VT 以外の VT や EPS 上非誘発性の VT に対して、また ESVEM の対象以外の薬剤やさらに非薬物治療において ESVEM の HM 上の判定基準が応用できるか否かは極めて重要な問題でありながら未だ不明である。

前述の様な背景を考慮し、今回の我々の検討では虚血性心疾患以外の VT や EPS 上非誘発性 (判定不能例) VT を含め、治療も ESVEM の対象以外の抗不整脈薬剤や非薬物治療も含めて検討した。結果は、EPS, HM ともに有効判定群が無効判定群に比して良好な予後を示したが、おそらく症例数が限られているため、HM に関しては有意差が認められなかった。この成績は、ESVEM 研究が示した結果と一致しており、VT の治療選択に関しては EPS が HM より優位であることを示している^{5),6),15)}。しかし注目すべき事に、今回 EPS で有効な治療が判定できなかった症例、すなわち EPS ガイド下の治療が不可能であった症例において HM 結果に基づく治療が VT 再発を有意に抑制していた。これは HM が EPS の補助診断法として重要であることを示し

ていると考えられる。

VT が臨床的に再発した場合、治療対象とした VT が再燃したのか、基礎疾患が進行して新たな VT が出現したのかの区別は必ずしも容易ではない。治療前と同一波形の VT が出現してきた場合が再燃と考えるとすれば、今回再発時の VT 波形の確認できた 21 例中 16 例が再燃、他の 5 例が新たな VT の出現であった。しかし、同一波形であっても体表面心電図に十分反映されない程度の頻拍起源部位の変化は否定できず、また波形が異なっている場合でも EPS 上の部分的有効を指標に治療した症例では、再発した VT 波形が治療開始時、既に存在していた可能性を否定はできない。異なる波形の VT の再発例は今回の検討では、2 例が虚血性心疾患であったが、他の 3 例が催不整脈性右室異形成ないし心筋症と進行性の疾患であり、基礎的病態の進行は一因と推定される^{18),19)}。また継続治療の自主的中止例等は今回の検討から除外しているが、実際の服薬の不規則性も再発の要因と成り得ると考えられる。

今回の検討では VT 再発率に比して死亡率が少なかったが、VT 中も血行動態の安定している症例では VT 発作が死亡に直結しないという要因に加え、今回の無効判定症例では可能な限り EPS 上の部分的有効薬剤 (主として徐拍化作用を重視) を用いていることが一因であると考えられる¹⁴⁾。

2. 今回の研究の限界

今回の検討にはいくつかの問題点がある。すなわち、① ESVEM の様に EPS と HM による治療決定が任意に選択されておらず、EPS をまず優先としているため、比較的治疗に良好な反応を示す症例が EPS 有効群に多く含まれている可能性がある、② 予後を検討するには症例数が限られている、③ このため基礎疾患別、治療別 (薬剤別) の検討がなされていない、④ 薬物と非薬物治療を同一に論じている、等である。

第一の EPS 優先の治療選択であることは、EPS と HM の治療判定検査としての意義を直接比較するには不適切である。これに解答するためには

ESVEM 同様の大規模な研究を要すると考えられるが、EPS が治療判定に有用でなかった症例において HM が VT 再発率を有意に抑制する治療を判定できたという点自体は、EPS の補助的診断法としての HM の意義を示していると考えられる。

症例数が限られている点及びこのため疾患別、治療別の検討が出来なかった点は、個々の疾患、治療における両検査の意義を論ずるには問題である。同様に、薬物治療と非薬物治療を同一の観点で論ずる事は、少なくとも非薬物治療による VPC の抑制機序を考えた場合問題がある。VPC が VT と同一波形で、VT 起源と同一ないし近傍の心筋組織から出現しているとすれば、カテーテル焼灼や手術治療による VPC 抑制が説明できるが^{10),11),20),21)}、VT 起源とは別の組織から出現している場合はその治療と VPC 数の関係は不明である。薬剤治療を併用する場合には VT 発作の引き金に成り得る VPC を抑制することが治療と成り得ると判断し、今回は非薬物治療であっても VPC 波形を区別せずに検討の対象とした。

以上の様な問題点は、ESVEM 同様多数の症例の疾患別、治療別の検討を待つて解決されるべきと考えられるが、種々の基礎疾患や治療を含めても ESVEM と同様に EPS と HM の有用性が示された事は重要であり^{4),5)}、今後の積極的な検討の基礎となると考えられる。

V. 結 語

当科で経験した単形性持続性 VT 症例 120 例において EPS と HM を施行し、各症例の最終治療に対する両検査の判定と予後の関係を検討した。

1) EPS 上有効と判定された治療を行った症例は他の症例に比して VT 再発率、死亡率とも低かった。

2) EPS 上有効な治療のなかった症例において、HM 上有効と判定された治療を行った症例は他の症例に比して VT 再発率、死亡率とも低かった。

3) VT の長期管理における治療選択において

EPS は HM より優位に立つと考えられたが、HM は EPS 上有効な治療の見出せない症例において有用と考えられた。

4) VPC の抑制を治療効果判定指標とする ESVEM 基準は非虚血性心疾患や非誘発性の VT を含め、また非薬剤治療を含めて応用できる可能性が示唆された。

【文 献】

- 1) Zipes DP : Ventricular Tachycardia. In : Heart Disease : A Text Book of Cardiovascular Medicine, ed by Braunwald E, WB Saunders, Philadelphia, 1992, 703
- 2) Josephson ME : Recurrent Ventricular Tachycardia. In : Clinical Cardiac Electrophysiology, ed by Josephson ME, Lea & Febiger, Philadelphia, 1993, 417
- 3) Platia EV, Reid PR : Comparison of programmed electrical stimulation and ambulatory electrocardiographic (Holter) monitoring in the management of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation. J Am Coll Cardiol 4 : 493, 1984
- 4) The ESVEM investigators. The ESVEM Trial. Electrophysiologic Study Versus Electrocardiographic Monitoring for Selection of Antiarrhythmic therapy of Ventricular Tachyarrhythmias, Circulation 79 : 1354, 1989
- 5) Mason JW : A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. N Engl J Med 329 : 452, 1993
- 6) Mason JW, et al. : Determinants of predicted efficacy of antiarrhythmic drugs in the electrophysiologic study versus electrocardiographic monitoring trial, Circulation 87 : 323, 1993
- 7) Mason JW : Implications of the ESVEM trial for use of antiarrhythmic drugs that prolong cardiac repolarization. Am J Cardiol 72 : 59F, 1993
- 8) Reiter MJ, Mann DE, Reiffel JE, et al. : Significance and incidence of concordance of drug efficacy predictions by Holter monitoring and electrophysiological study in the ESVEM trial. Circulation 91 : 1988, 1995
- 9) Anderson KP, Walker R, Dustman T, et al. : Spontaneous sustained ventricular tachycardia in the electrophysiologic study versus electrocardio-

- graphic monitoring (ESVEM) trial. J Am Coll Cardiol 26 : 489, 1995
- 10) Niwano S, Aizawa Y, Satoh M, et al. : Low energy electrical ablation for sustained ventricular tachycardia. Am Heart J 119 : 81, 1991
 - 11) Aizawa Y, Chinushi M, Naitoh N, et al. : Catheter ablation with radiofrequency current of ventricular tachycardia originating from the right ventricle. Am Heart J 125 : 1269, 1993
 - 12) 庭野慎一, 相沢義房, 宮島静一, 船崎俊一, 佐藤政仁, 鈴木 薫, 村田 実, 柴田 昭 : 頻拍徐脈化作用を証明された抗不整脈剤投与中に頻拍レートの上昇をみた心室頻拍の6例. 心電図 7 : 213, 1987
 - 13) 庭野慎一, 相沢義房, 池主雅臣, ほか : 持続性心室頻拍の臨床像. 心臓 22 : 43, 1990
 - 14) Waller TJ, Kay HR, Spielman SR, et al. : Reduction in sudden death and total mortality by antiarrhythmic therapy evaluated by electrophysiologic drug testing criteria of efficacy in patients with sustained ventricular tachyarrhythmia. J Am Coll Cardiol 10 : 83, 1987
 - 15) Biblo LA, Carlson MD, Waldo AL : Insights into the electrophysiology study versus electrocardiographic monitoring trial : its programmed stimulation protocol may introduce bias when assessing long-term antiarrhythmic drug therapy. J Am Coll Cardiol 25 : 1601, 1995
 - 16) Swerdlow CD, Winkle RA, Mason JW : Determinants of survival in patients with ventricular tachyarrhythmias. N Eng J Med 308 : 1436, 1983
 - 17) Graboyes TB, Lwong B, Podrid PJ, et al. : Long-term survival of patients with malignant ventricular arrhythmia treated with antiarrhythmic drugs. Am J Cardiol 50 : 437, 1982
 - 18) Aizawa Y, Murata M, Satoh M, et al. : Five cases of arrhythmogenic left ventricular aneurysm unrelated to coronary occlusion. Jpn Circ J 50 : 45, 1986
 - 19) Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. : Right ventricular dysplasia : a report of 24 adult cases. Circulation 65 : 384, 1982
 - 20) Morady F, Scheinman MM, DiCarlo LA Jr. et al. : Catheter ablation of ventricular tachycardia with intracardiac shocks : results in 33 patients. Circulation 75 : 1037, 1987
 - 21) Nakagawa H, Beckman KJ, McClelland JH, et al. : Radiofrequency catheter ablation of idiopathic left ventricular tachycardia guided by a Purkinje potential. Circulation 88 : 2607, 1993