長時間心電図を用いて心室頻拍例の突然死をどこまで予測しうるか

武田寛人*¹ 大和田憲司*¹ 上遠野栄一*¹ 鉄地川原正顕*¹
粟野直行*² 丸山幸夫*³

心室頻拍を有する洞調律の151例を対象に長時間心電図を用いて突然死に関する予後について検討した。対象を突然死14例とその他の137例に群別し、心室性不整脈、心拍変動の各指標をそれぞれで比較し、突然死予知について有用と思われた指標を用いて、突然死に関しての生存分析を施行した。Kaplan-Meier法による突然死発生率は最大呼吸性心拍変動(max. RHRV)が10 msec以下($p=0.00005$)、心室性期外収縮(VPC)数1,000個/日以上($p=0.0017$)、左室駆出率(LVEF)が40%未満($p<0.00001$)の群が高く、年齢、NYHA、LVEF、I群抗不整脈薬の有無により、補正した比例ハザード解析による突然死の相対危険率はmax. RHRV ≤ 10 msecが5.13($\chi^2=6.31$)、VPC数 $\geq 1,000$ /日は4.61($\chi^2=3.69$)であった。Holter心電図施行後2年以内における突然死発生に関する感度、特異度、陽性的中率はmax. RHRV ≤ 10 msecが72.7%、80.7%、22.9%で、VPC数 $\geq 1,000$ /日が90.9%、55.7%、13.9%であった。LVEF $< 40\%$ 、VPC数 $\geq 1,000$ /日、max. RHRV ≤ 10 msecの三者の組み合わせでは感度63.6%、特異度97.1%で、陽性的中率は63.6%であった。心機能低下を伴い、心室性不整脈が多発し、さらに呼吸性心拍変動が終日低下している心室頻拍例では、高率に突然死の発生することが示唆された。

(心電図17: No. 3, 274~283, 1997)

Key Words ●突然死
●心室頻拍
●長時間心電図

- * 1 助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)
- * 2 大原医療センター循環器科
- * 3 福島県立医科大学第一内科

I. 緒 言

心臓突然死例では生前に心室頻拍を認めることが多く、心室頻拍の存在は心筋梗塞、肥大型心筋症、拡張型心筋症の突然死や予後に大きく影響すると報告されている^{1)~5)}。そのため長時間心電図で心室頻拍を認めた際にはその患者の突然死の可能性を懸念

Identification of patients at high risk for sudden cardiac death in cases with non-sustained ventricular tachycardia using ambulatory electrocardiogram.

Hiroto Takeda, Kenji Owada, Eiichi Katohno, Masaaki Techigawara, Naoyuki Awano, Yukio Maruyama

図1 max. RHRV の算出方法

2分ごとの洞性RR間隔変動を高速フーリエ変換により解析し、10分間を平均したスペクトラムより得られた、呼吸性peakを中心とした0.1Hz幅のmean amplitudeの1日での最大値をmax. RHRVとした。

することがしばしばである。本研究では心室頻拍例の突然死の可能性を、長時間心電図を用いてどの程度予測しうるかを検討した。

II. 対象および方法

1. 対象

1985年1月から1994年3月までに当院で解析した長時間心電図7440記録より3連発以上の心室頻拍を有し、心機能が評価され、かつ心拍変動を解析しえた洞調律の151例で、心筋梗塞急性期、心臓手術後2年以内の症例は除外した。男性は106例、女性45例、平均年齢は 62 ± 16 歳であった。内訳は陳旧性心筋梗塞32例、狭心症6例、拡張型心筋症18例、肥大型心筋症10例、高血圧症38例、心臓弁膜症4例、特発性心室頻拍41例、その他2例であった。また、21例に糖尿病を合併していた。I群抗不整脈薬は30例に、 β 遮断薬は6例に投与されていた。

2. 方法

対象全例に心臓超音波検査を行ない、左室壁運動異常を認めた例には、左室造影を行ない、Dodge法を用いて左室駆出率(LVEF)を算出した。

長時間心電図記録はMarquette社製8500を、解析には8000Tを用い、心拍変動解析には同社製のプログラムVer. 002Aを使用した。

対象の151例を死亡例と生存例、さらに突然死例とその他の例に群別した。突然死の定義としては瞬間死、または臨床経過より瞬間死が強く疑われたものとした。長時間心電図より得られた、心室性期外収縮(VPC)数、3連発以上の心室頻拍(VT)数、VTの最大連発数、VTの最大心拍数、多形性VTの有無、心拍変動の各指標を比較した。

心拍変動の指標としてはmean NN(洞性RR間隔の24時間平均値)、sdNN(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)、mean SD(5分間ごとの洞性RR間隔の標準偏差の1日平均値)、rMSSD(連続する洞性RR間隔差の2乗平均)、pNN 50

(全ての連続する洞性RR間隔差数におけるRR間隔差が50 msec以上である比率)、2分ごとの洞性RR間隔変動を高速フーリエ変換により解析したスペクトラムの24時間分を平均して求めたLF、HF(0.04~0.15 Hz、0.15~0.40 Hzの心拍変動: mean amplitude)および10分間ごとに平均したスペクトラムより得られた呼吸性心拍変動(mean amplitude)の1日での最大値(max. RHRV)を用いた(図1)。

その解析結果より、突然死予知に有用と思われた指標を用いて、突然死に関する生存分析を行ない、ホルター心電図施行後2年以内の突然死の感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を検討した。

統計学的解析としては、2群間の比較にStudent's t-test, Mann-Whitney's U test, χ^2 検定を用いた。生存分析にはKaplan-Meier法、Cox比例ハザード解析を用い、生存率の差の検定にはlog rank検定を用いた。以上の解析は、 $p < 0.05$ をもって有意と判定した。

III. 成績

長時間心電図を施行してからの平均観察期間 $1,026 \pm 530$ 日で38例が死亡した。38例の死因は突然死14例、心不全5例、急性心筋梗塞2例、癌3例、呼吸不全4例、脳卒中4例、腎不全2例、その他4例であった。突然死した14例のうち11例は突然の虚脱状態を目撃されていた。3例は数時間前まで普段と著変ないことを確認されており、不整脈死が最も疑われた症例であった。突然死した14例の心疾患の内訳は陳旧性心筋梗塞9例、拡張型心筋症4例、ファロー四徴症1例であり、男女比は12:2であった。60歳未満は6例で、LVEF 40%未満は12例に認めた(表1)。突然死14例中、I群抗不整脈薬は4例(disopyramide: 2例, mexiletine: 2例)、 β 遮断薬は1例、digoxinは1例に投与されていた。

死亡した38例と、生存している113例について各指標を比較すると、死亡群は高齢(67 $\pm$ 11歳 vs 60 $\pm$ 17歳)、NYHA分類3度以上(18.4% vs 1.8

表 1 突然死 14 例の内訳

	case	age	sex	disease	LVEF (%)	follow up period(days)	situation at the death
1.	I.S.	67	M	OMI	35	23	found dead in the bed
2.	A.W.	52	M	OMI	32	838	ID, Vf documented
3.	T.C.	56	M	OMI	23	190	ID, Vf documented
4.	I.C.	84	M	OMI	28	1552	ID, Vf documented
5.	T.S.	77	M	OMI	25	18	ID, witnessed
6.	S.S.	76	M	OMI	26	250	ID, witnessed
7.	K.O.	56	M	OMI	46	395	ID, Vf documented
8.	K.O.	60	M	OMI	44	138	ID, witnessed
9.	J.W.	70	M	OMI	31	860	ID, witnessed
10.	C.Y.	62	M	DCM	27	329	ID, Vf documented
11.	Y.F.	49	M	DCM	18	730	ID, witnessed
12.	S.K.	62	M	DCM	10	288	found dead in the car
13.	S.K.	57	F	DCM	17	132	ID, witnessed
14.	S.Y.	36	F	TOF	30	152	found dead in the bed

M : male, F : female, OMI : old myocardial infarction, DCM : dilated cardiomyopathy, TOF : tetralogy of Fallot, ID : instantaneous death, Vf : Ventricular fibrillation

表 2 生存例と死亡例の比較

	Survived (n = 113)	Dead (n = 38)	p-value		
			Student t - test	M - W U - test	Chi -sqr
age	60 ± 17	67 ± 11	0.009	0.308	
gender (M / F)	76 / 37	22 / 16	-	-	0.062
NYHA class3, 4	2 (1.8%)	7 (18.4%)	-	-	0.0002
LVEF<40%	14 (12.4%)	22 (57.9%)	-	-	<0.0001
VPCs (/ day)	5772 ± 9623	4492 ± 7676	0.527	0.697	
VTs (/ day)	61 ± 403	12 ± 18	0.449	0.937	
longest VT beats	11 ± 22	22 ± 96	0.370	0.939	
fastest VT heart rate(bpm)	152 ± 42	158 ± 47	0.397	0.958	
polymorphic VT	43 (38%)	21 (55%)	-	-	0.0633
mean NN (msec)	850 ± 130	794 ± 129	0.024	0.007	
sdNN (msec)	128 ± 43	91 ± 33	0.000003	0.00004	
SDANN (msec)	116 ± 43	81 ± 32	0.000005	0.00008	
mean SD (msec)	49 ± 22	35 ± 14	0.00026	0.0001	
rMSSD (msec)	30 ± 16	24 ± 11	0.023	0.0045	
pNN50 (%)	8.9 ± 9.2	5.7 ± 6.3	0.050	0.014	
LF (msec)	17.2 ± 11	12 ± 7	0.004	0.001	
HF (msec)	11.1 ± 6.4	8.6 ± 4.5	0.022	0.014	
max.RHRV (msec)	20 ± 12	13 ± 7	0.0017	0.0002	

M-U test : Mann-Whitney's U test, Chi-sqr : カイ二乗検定, NYHA : New York Heart Association, LVEF : left ventricular ejection fraction, VPCs : ventricular premature contractions

%), LVEF 40%未満 (57.9% vs 12.4%) の頻度が多く, 心拍変動指標はすべて低値を示した。(表 2)。

突然死した 14 例とその他の 137 例の比較をする

と年齢では 2 群に差がなく, 突然死例には NYHA 分類 3 度以上, LVEF 40%未満 (21.4% vs 4.4%), VPC 多発 (1,000/日以上: 85.7% vs 43.8%) の頻度が多く, 心拍変動指標では max. RHRV のみ

低値を示した。(12.0±7.0 msec vs 18.8±11.3 msec) (表 3)。

長時間心電図の指標で有用と考えられた VPC 数, max. RHRV について 2 年以内の突然死に関する感度, 特異度の関係を図 2 に示した。この結果, 生存分析を行うときに, 感度および特異度が高く, 陽性的中率が最大であった max. RHRV ≤ 10 msec, VPC 数 1,000 個/日をカットオフ値として用いることとした。

max. RHRV, VPC 数, 左室駆出率より対象を群別して突然死に関する生存曲線を作成し図 3 に示した。max. RHRV が 10 msec 以下 (p=0.00005), VPC 数が 1,000/日以上 (p=0.0017), 左室駆出率が 40%未満 (p<0.00001) の群で突然死発生率が高頻度であった。

Cox 比率ハザードモデルによる単変量解析では, max. RHRV ≤ 10 msec, VPC 数 ≥ 1,000/日, LVEF < 40%の突然死の相対危険率は, 各々 9.01

($\chi^2=13.3$), 7.96 ($\chi^2=7.23$), 22.22 ($\chi^2=16.44$) であった。年齢, NYHA, LVEF, I 群抗不整脈薬の使用による補正をすると突然死の相対危険率は max. RHRV ≤ 10 msec が 5.13 ($\chi^2=6.31$), VPC 数 ≥ 1,000/日は 4.61 ($\chi^2=3.69$) であった。max. RHRV ≤ 10 msec, VPC 数 ≥ 1,000/日, LVEF < 40%, 年齢 ≥ 60 歳, NYHA ≥ 3 度, I 群抗不整脈薬使用の, 6 変数による多変量解析では, LVEF (15.09 : $\chi^2=9.90$), max. RHRV ≤ 10 msec (5.20 : $\chi^2=6.17$) が有意な相対危険率を示した。また, 単変量解析では有意性を示さなかった年齢 ≥ 60 歳が多変量解析では有意な逆の相対危険率 0.19 ($\chi^2=7.45$) を示した (表 4)。

長時間心電図施行後 2 年以内の突然死に関する感度, 特異度, 陽性, 陰性的中率を表 5 に示した。max. RHRV ≤ 10 msec による感度, 特異度はそれぞれ 72.7%, 80.7% で, 陽性的中率は 22.9% であった。VPC 数 ≥ 1,000/日では感度 90.9%, 特異度 55.7%

表 3 突然死例と非突然死例の比較

	non-SCD (n = 137)	SCD (n = 14)	p-value		
			Student t-test	M - W U-test	Chi-sqr
age	62 ± 16	61 ± 12	0.899	0.474	
gender (M / F)	93 / 44	12 / 2	-	-	0.16
NYHA class3, 4	6 (4.4%)	3 (21.4%)	-	-	0.01
LVEF < 40%	23 (16.8%)	12 (85.7%)	-	-	<0.0001
VPCs (/ day)	5466 ± 9190	5297 ± 5032	0.956	0.03	
VPCs ≥ 1000/day	60 (43.8%)	12 (85.7%)	-	-	0.0028
VTs (/ day)	52 ± 366	18 ± 22	0.730	0.072	
longest VT beats	15 ± 68	8 ± 8	0.727	0.284	
fastest VT heart rate(bpm)	152 ± 43	162 ± 41	0.405	0.529	
polymorphic VT	56 (41%)	8 (57%)	-	-	0.241
mean NN (msec)	842 ± 132	782 ± 120	0.104	0.081	
sdNN (msec)	121 ± 45	100 ± 31	0.094	0.090	
SDANN (msec)	109 ± 44	90 ± 44	0.106	0.092	
mean SD (msec)	46 ± 22	38 ± 13	0.162	0.106	
rMSSD (msec)	29 ± 15	24 ± 13	0.233	0.159	
pNN50 (%)	8.3 ± 8.9	5.6 ± 6.3	0.262	0.268	
LF (msec)	16.2 ± 10.6	12.4 ± 7.8	0.182	0.139	
HF (msec)	10.6 ± 6.1	8.9 ± 5.1	0.293	0.214	
max.RHRV (msec)	18.8 ± 11.3	12 ± 7.0	0.029	0.0048	

M-U test : Mann-Whitney's U test, Chi-sqr : カイ二乗検定, NYHA : New York Heart Association, LVEF : left ventricular ejection fraction, VPCs : ventricular premature contractions

図2 max. RHRV, VPC 数による2年以内の突然死予測に関する感度, 特異度の関係

図3 突然死に関する生存曲線

危険率 p は log-rank 検定による

と特異度が低く, 陽性的中率も 13.9%と低かった。LVEF<40%では感度 81.8%, 特異度 81.4%で, 陽性的中率は 25.7%であった。

心室頻拍例において LVEF<40%かつ VPC 数 $\geq$ 1,000/日の場合は, 感度 81.8%, 特異度 87.9%, 陽性的中率は 34.6%であった。これに加えて max.

RHRV $\leq$ 10 msec の場合には感度 63.6%, 特異度 97.1%で, 陽性的中率は 63.6%と高値となった。

IV. 考 察

非持続性心室頻拍は心筋梗塞の急性期に心室細動へ移行する危険性が高いと警告されているが¹⁾, 陳

表 4 突然死に関する比例ハザード解析結果

Univariate analysis: Association with SCD

	relative risk	χ^2	P
max.RHRV $\leq$ 10ms	9.01	13.32	<0.001
VPC $\geq$ 1000 /day	7.96	7.23	<0.01
LVEF < 40%	22.22	16.44	<0.001

Holter data: Association with SCD adjusted for Age, NYHA, LVEF, Na- channel blockers

	relative risk	χ^2	P
max.RHRV $\leq$ 10ms	5.13	6.31	<0.05
VPC $\geq$ 1000 /day	4.61	3.69	

Multivariate analysis: Association with SCD

	relative risk	χ^2	P
max.RHRV $\leq$ 10ms	5.20	6.17	<0.05
VPC $\geq$ 1000 /day	4.39	3.33	
LVEF < 40%	15.09	9.90	<0.01
NYHA $\geq$ 3	1.51	0.31	
Age > 60 y.o.	0.19	7.45	<0.01
Na-channel blockers	1.45	0.33	

表 5 2 年以内の突然死予測に関する感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率

	sensitivity	specificity	positive predictive value	negative predictive value
• 1. max.RHRV $\leq$ 10msec	72.7%	80.7%	22.9%	97.4%
• 2. VPC $\geq$ 1000/day	90.9%	55.7%	13.9%	98.7%
• 3. LVEF < 40%	81.8%	81.4%	25.7%	98.3%
• 1. + 2.	72.7%	92.1%	42.1%	97.7%
• 1. + 3.	63.6%	94.3%	46.7%	97.1%
• 2. + 3.	81.8%	87.9%	34.6%	98.4%
• 1. + 2. + 3.	63.6%	97.1%	63.6%	97.1%

旧性心筋梗塞, 心筋症などの慢性の器質的心疾患においても予後を憂慮すべき徴候の一つと考えられている^{2)~5)}。しかしながら, 非持続性心室頻拍と突然死の関連は, 感度は高いものの特異度は低く, 非持続性心室頻拍例において危険度の高い患者の同定が重要であるとされている⁶⁾。

1) 心機能について

今回の検討で, 突然死した 14 例は全て器質的心疾患を有する症例で, そのうち 12 例は左室駆出率 40%未満で, 比例ハザード解析の結果からも, 突然死の危険因子として心機能が重要であると考えられた。このことは従来の報告と同様に, 心質頻拍例に

おける器質的心疾患の存在^{7)~10)}, 心筋梗塞例における心機能の重要性^{2), 11)}を示すものと考えられた。

今回の検討でも特発性心室頻拍例において突然死は認めておらず, 諸家の報告^{9), 10), 12)}と同様で, 予後は良いものと考えられた。

2) 心室性不整脈について

従来, 心筋梗塞後の予後の危険因子としては心室頻拍より, 心室性不整脈数, 左室駆出率が重要であるとされ³⁾, 心室性不整脈数は 1 時間に 10 個の頻度をカットオフ値とすることが適当であると報告されている¹¹⁾。今回の検討でも突然死例の多くに心室性不整脈多発が見られたが, その最適なカットオフ値

は1,000個と高値であった。これは心筋梗塞以外の慢性心疾患例、特発性心室頻拍例も対象としていることが考えられた。

Grenadier ら¹³⁾は771例の心筋梗塞患者の1.2%に多形性心室頻拍を認め、その患者の予後が悪かったことを報告している。中村ら¹⁰⁾は突然死例に多形性心室頻拍を認める頻度が多かったと報告している。今回、中村らと同様に検討したが突然死との関連は認められなかった。Grenadier らの報告は多形性心室頻拍の頻度が低いのでその定義が異なっていることも考えられた。

3) 心拍変動について

致死的不整脈の発生に、交感神経機能が関与していることが報告されている^{14),15)}。また、突然死^{16)~18)}、心室細動¹⁸⁾、持続性心室頻拍^{19),20)}の発生頻度に日内変動が存在することが報告され、自律神経の関与が想定されている。心拍変動は自律神経機能との関連が報告されており²¹⁾、Myers ら²²⁾は心拍変動の解析で、心室細動より救命された突然死 high risk 群をスペクトル分析した際の0.15~0.50 Hzの成分の低下を認め、これが他の方法に比して健常例、心室頻拍を有する非突然死例と突然死 high risk 群を判別するのに最も有用であると報告している。一方、心筋梗塞後の arrhythmic event の予測因子としては従来、比較的長時間の心拍変動指数 (Farrell ら²³⁾の Triangular method の HRV, Bigger ら^{24),25)}の SDNN, SDANN, ULF (0.0033 Hz 以下の心拍変動), VLF (0.04~0.0033 Hz の心拍変動) が有用であると報告されている。また、Odemuyiwa ら²⁶⁾は心筋梗塞患者の退院前の Triangular method による HRV は6ヵ月以後の予後を必ずしも反映しないと報告している。

Bigger ら^{24),27)}によると心筋梗塞例の予後規定因子としては急性期は ULF (全死亡に対する相対危険率:2.3), VLF (2.1), 慢性期においては VLF (4.4), LF (3.8) が有意な指標であり、我々の検討でも、両時期における心拍変動の意味は異なっていた²⁸⁾。

Algra ら²⁹⁾は突然死の危険因子として、short term variation of RR interval (1分間ごとの洞性 RR 間隔の標準偏差の1日平均値) がより重要であると報告している。我々も突然死例において mean SD, rMSSD, LF, HF が低下していることをすでに報告しており³⁰⁾、これらは Myers ら²²⁾の報告と一致すると考えられる。以上より、慢性期患者においては、より短時間の心拍変動指標の重要性が高いと考えられた。

このことは心筋梗塞発症により低下した心拍変動が慢性期に回復することも関与していると考えられる²⁸⁾。このほかに開心術後にも心拍変動は低下し、2年後には回復することが観察されている³¹⁾。このため心筋梗塞急性期、開心術後2年以内の症例は今回の検討からは除外した。

今回の検討では rMSSD, pNN 50, LF, HF 等の short term HRV の指標に突然死例と非突然死例間で有意差を認めなかった。この理由としては頻発する不整脈の存在が考えられる。今回の解析では不整脈のデータは除外し、スペクトル解析には先行洞周期で補間する方法を用いた。しかし、不整脈の多発する場合は HF 成分は低下し、LF 成分は増加するとの報告がある³²⁾。また心室性不整脈の後続洞周期が延長する場合³³⁾や、間入性心室性期外収縮で逆伝導の潜行伝導により PQ 間隔が延長し、後続 RR 間隔が短縮する場合もある。いずれにせよ、不整脈の多発時は心拍変動への影響が大きく、そのため short term HRV には long term HRV に比してノイズの混入する場合が多いと考えられる。心拍変動のスペクトル解析で0.15~0.40 Hzに明らかなピークを認めた際、この成分は呼吸性変動で、ノイズの可能性は少ないものと考えられる。我々の成績^{34)~36)}では HF 成分の夜間における低下や日内変動の消失は、突然死の危険因子であり、max. RHRV の低下はそれを示しているものと考えられた。このことは迷走神経機能低下、もしくは交感神経機能亢進を表していると考えられ、不整脈の原因となる substrate を有する例に対し、致死的不整脈易誘発

性とする修飾因子としての意義があると考えられた。

今回の検討により多変量解析で、LVEF<40%とmax. RHRV $\leq$ 10 msec は独立した突然死の危険因子と結論された。また、単変量解析時には有意な相対危険率を示さなかった年齢因子が、多変量解析時には有意性が認められた。これは心拍変動が加齢とともに低下していくこと、今回の対象では高齢になると低心機能患者の比率が高くなっていくことが関連していると考えられる。すなわち、これらの危険因子は Odemuyiwa ら³⁷⁾が述べているように60歳以下の患者においてより重要な意義を持つものと考えられる。

V. 結 論

1. 長時間心電図で心室頻拍を認めた151例の予後を調査し、突然死予知の可能性について検討した。
2. 平均観察期間1,026 $\pm$ 530日で突然死は14例(心筋梗塞9例, 拡張型心筋症4例, ファロー四徴症1例)に認められ, そのうち11例は2年以内に突然死した。
3. 長時間心電図のデータでは心室性不整脈数, max. RHRV が突然死予知に有用な指標であった。
4. 心機能が低下し, 心室性不整脈が多発し, 呼吸性心拍変動が終日低下している心室頻拍例では, 高率に突然死の発生することが示唆された。

【文 献】

- 1) Lown B, Wolf M : Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 44 : 130, 1971
- 2) Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, Miller JP, Rolnitzky LM, Multicenter Post-Infarction Research Group : The relationships among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction, and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 69 : 250, 1984
- 3) Maron BJ, Savage DD, Epstein SE : Prognostic significance of 24 hour ambulatory electrocardiographic monitoring in patients with hypertrophic cardiomyopathy : A prospective study. *Am J Cardiol* 48 : 252, 1981
- 4) Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fетters JK, Leier CV : Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 54 : 147, 1984
- 5) Olshausen KV, Stienen U, Math D, Schwarz F, Kübler W, Meyer J : Long-term prognostic significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 61 : 146, 1988
- 6) Follansbee WP, Michelson EL, Morganroth J : Nonsustained ventricular tachycardia in ambulatory patients : characteristics and association with sudden cardiac death. *Ann Int Med* 92 : 741, 1980
- 7) Bigger JT : Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 54 : 3D, 1984
- 8) Buxton AE, Marchlinski FE, Waxman HL, Flores BT, Cassidy DM, Josephson ME : Prognostic factors in nonsustained ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 53 : 1275, 1984
- 9) 白井徹郎, 井上 清 : 非持続性心室頻拍の長期予後とHolter心電図上の特徴. *心臓* 23 suppl. 3 : 49, 1991
- 10) 中村芳郎, 海老原良典, 外山雅子, 小川 聡 : Holter心電図に記録された心室頻拍の突然死予知としての意義. *呼と循* 39 巻 : 1235, 1991
- 11) Bigger JT : Relation between left ventricular dysfunction and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 57 : 8B, 1986
- 12) Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ : Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med* 312 : 193, 1985
- 13) Grenadier E, Alpan G, Maor N, Keidar S, Binenboim C, Margulies T, Palant A : Polymorphous ventricular tachycardia in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 53 : 1280, 1984
- 14) 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, 1988
- 15) Meredith IT, Broughton A, Jennings GL, Esler MD : Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 325 : 618, 1991
- 16) Muller JE, Ludmer PL, Willich SN, Tofler GH, Aylmer G, Klangos I, Stone PH : Circadian variation in the frequency of sudden cardiac death.

- Circulation 75 : 131, 1987
- 17) Willich SN, Maclure M, Mittleman M, Arntz HR, Muller JE : Sudden cardiac death : Support for a role of triggering in causation. Circulation 87 : 1442, 1993
 - 18) Arntz HR, Willich SN, Oeff M, Bruggemann T, Stern R, Heimzmann A, Matenaer B, Schöder R : Circadian variation of sudden cardiac death reflects age-related variability in ventricular fibrillation. Circulation 88 : 2284, 1993
 - 19) Lampert R, Rosenfeld L, Batsford W, Lee F, McPherson C : Circadian variation of sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease and implantable cardioverter-defibrillators. Circulation 90 : 241, 1994
 - 20) Behrens S, Galecka M, Bruggemann T, Ehlers C, Willich SN, Ziss W, Dissmann R, Anderson D : Circadian variation of sustained ventricular tachyarrhythmias terminated by appropriate shocks in patients with an implantable cardioverter defibrillator. Am Heart J 130 : 79, 1995
 - 21) Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon DC, Cohen RJ, Benson H : Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. Am J Physiol, Heart Circ Physiol 248 : H151, 1985
 - 22) Myers GA, Martin GJ, Magid NM, Barnett PS, Schaad JW, Weiss JS, Lesch M, Singer DH : Power spectral analysis of heart rate variability in sudden cardiac death : Comparison to other methods. IEEE Trans Biomed Eng 33 : 1149, 1986
 - 23) Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett D, Ward DE, Camm J : Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. J Am Coll Cardiol 18 : 687, 1991
 - 24) Bigger JT, Fleiss JF, Steinmann RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottmann JN : Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction Circulation 85 : 164, 1992
 - 25) Bigger JT, Fleiss JF, Steinmann RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottmann JN : Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 69 : 891, 1992
 - 26) Odemuyiwa O, Poloniecki J, Malik M, Farrell T, Xia R, Ataunton A, Kulakowski P, Ward D, Camm J : Temporal influences on the prediction of postinfarction mortality by heart rate variability : a comparison with the left ventricular ejection fraction. Br Heart J 71 : 521, 1994
 - 27) Bigger JT, Fleiss JF, Rolnitzky LM, Steinmann RC : Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 21 : 729, 1993
 - 28) 武田寛人, 大和田憲司, 黒澤和彦, 上遠野栄一, 鉄地川原正顕, 栗野直行, 丸山幸夫 : 心筋梗塞の予後規定因子としての心拍変動 : —long term HRV か short term HRV か—. 心電図 16 : 252, 1994
 - 29) Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, Pool J, Lubsen J : Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden cardiac death. Circulation 88 : 180, 1993
 - 30) 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. 心電図 14 : 594, 1994
 - 31) 武田寛人, 大和田憲司, 鈴木 均, 上遠野栄一, 鉄地川原正顕, 栗野直行, 丸山幸夫 : 心臓手術による心拍変動の低下とその回復過程に関する検討. 心電図 15 S-1 : 51, 1995
 - 32) 向井誠時, 早野順一郎 : 心拍変動解析の標準化の問題点. 心電図 16 : 217, 1996
 - 33) 新村一郎, 柴田利満, 真下和宏 : 心室性期外収縮の洞調律に及ぼす影響——RR 二次元表示法による検討——. 心電図 13 S-1 : 34, 1993
 - 34) Takeda H, Owada K, Awano N, Maruyama Y : Circadian rhythm of heart rate variability in sudden cardiac death patients. Ther Res 14 : 1640, 1993
 - 35) 武田寛人, 大和田憲司, 鈴木 均, 上遠野栄一, 鉄地川原正顕, 栗野直行, 丸山幸夫, 杉本典夫 : 最大呼吸性心拍変動による突然死の予知に関する検討. 心臓 26 suppl 5 : 43, 1994
 - 36) Takeda H, Owada K, Katohno E, Suzuki H, Techigawara M, Awano N, Maehara K, Maruyama Y : Decreased nocturnal respiratory heart rate variability and increased risk for sudden cardiac death in cases with low left ventricular ejection fraction and non-sustained ventricular tachycardia. Jpn Heart J 35 suppl 1 : 373, 1994
 - 37) Odemuyiwa O, Farrell T, Malik M, Bashir Y, Millane T, Cripps T, Poloniecki J, Bennett D, Camm J : Influence of age on the relation between heart rate variability, left ventricular ejection fraction, frequency of ventricular extrasystoles, and sudden death after acute myocardial infarction. Br Heart J 67 : 387, 1992