自律神経活動の概日リズムよりみた拡張型心筋症の検討

斎藤靖浩*

拡張型心筋症（DCM）患者のホルター心電図記録から心拍変動解析を行った。得られたLF・HFにMem Calcシステムを用いた最小2乗フィッティングを行い、周期、振幅、頂点位相、水準値の日内変動指標を求め、病態との関連を評価した。結果：①DCMでは、健常対照群に比しHF・LFの24±4時間周期の消失例や頂点位相の異常を示す例が有意に多かった。②DCMでは、対照群に比しHF・LFの水準値が有意に低く、HFの振幅が有意に小であった。③多変量解析によるVTの有無の検討で、HFの頂点位相の昼間帯移行に関連があった。④DCMの死亡群は、生存群に比しLFの水準値は有意に低かった。Coxの比例ハザード回帰による心臓死に対する予後予測で、LFのrhythm異常が有意に心臓死と関連があった。以上よりLF・HFの日内変動指標が、DCMのVT発生や予後予測の指標となる可能性が考えられた。（心電図19：No.6, 694～700, 1999）

I. はじめに

急性心筋梗塞の発症^{1), 2)}や心臓突然死の発生³⁾には、1日のうちで多い時間帯があることが指摘されている。この現象を自律神経活動の概日リズムで説明する報告がある^{4), 5)}。特に冠動脈疾患患者におけ

る副交感神経活動の概日リズムの異常が報告され、その臨床的意義に興味をもたれている。

生体リズムの中で代表的なものに24時間リズムがあり、これを概日リズムと呼ぶ。Halbergが考案した最適余弦曲線⁶⁾では（図1）、24時間を1周期として、現象のピークの時間を頂点位相（acrophase）、その平均を水準値（MESOR）、変動の幅を振幅（amplitude）としている。

虚血性心疾患を基礎疾患とする心不全例では、心拍変動の低下例で予後が悪いと報告されているが、拡張型心筋症（DCM）での概日リズムについては

Key Words ●心拍変動
●概日リズム
●拡張型心筋症

* 川崎医科大学内科循環器部門
(〒701-0192 岡山県倉敷市松島577)

Circadian rhythm of heart rate variability in dilated cardiomyopathy.
Yasuhiro Saitou

1999年4月19日 原稿受領／1999年9月20日 掲載承認

十分には解明されていない．そこで，DCMにおける心拍変動LF・HFの概日リズムを検討し，病態との関連を評価した．

II. 方 法

対象はNYHA II～Ⅲ度の正常洞調律のDCM30例（平均 47 ± 15 歳）とcontrolとして心疾患のない入院患者30例（平均 47 ± 12 歳）である（表1）．本症診断は，昭和57年度厚生省特定疾患特発性心筋症研究班の基準⁷⁾に基づいた．

方法は，DCMの診断治療のための初回入院の初期に記録した24時間ホルター心電図のRR間隔を

図1 Halberg が考案した最適余弦曲線

Marquette社製HRV software002Aを用いてFFT解析し，48分間のLF（0.04～0.15Hz）とHF（0.15～0.4Hz）を測定．得られた全30区間のLF・HFにMem Calcシステムを用いた最小2乗フィッティングを行い，周期（rhythm），振幅（amplitude），頂点位相（acrophase），水準値（MESOR）の日内変動指標を求めた．なおホルター心電図を記録する3日前からは，可能な限り薬剤の服用を中止した．

検討項目は，

1. DCM群とcontrol群の比較
2. DCM群内での比較

1) 心室頻拍（VT）の有無

2) 生存例と死亡例

心室頻拍（+）とは心室性期外収縮5連発以上ホルター心電図で記録された例とした．なお，DCMの平均経過観察期間は， 25.9 ± 7.5 ヵ月であった．

検討指標はrhythm, acrophase, amplitude, MESORである．rhythmは 24 ± 4 時間を正常とし，acrophaseは23時から6時の夜間帯を正常とした．統計学的処理は，non-paired t test, χ^2 test, 多変量解析（Coxの比例ハザード回帰，多重ロジスティック回帰）を使用した．すべてのデータは，平均 $\pm$ 標準偏差で表し， $p < 0.05$ をもって有意とした．

表1 背景因子

	DCM total (n=30)	DCM 生存群 (n=23)	DCM死亡群 (n=7)
年齢 (歳)	47 ± 15	51 ± 13	34 ± 16
NYHA(例)			
Ⅱ	22	17	5
Ⅲ	8	6	2
収縮期血圧(mmHg)	115 ± 11	116 ± 12	111 ± 5
心拍数 (/分)	74 ± 10	74 ± 10	73 ± 10
左室駆出率(%)	28 ± 7	29 ± 7	25 ± 7
心胸比(%)	57.2 ± 4.8	56.9 ± 4.8	57.9 ± 4.9
薬(例)			
ジギタリス	5	3	2
ACE阻害薬	3	2	1
β ブロッカー	0	0	0

表2 HF・LF の日内変動指標による DCM 群と control 群の比較

HF

	MESOR ln(msec ²)	Amplitude ln(msec ²)	Rhythm異常 (例)	Acrophase異常 (例)
control(30例)	4.66 ± 0.83	0.81 ± 0.37	1	2
DCM(30例)	3.73 ± 1.08	0.61 ± 0.39	8	16
	p < 0.01	p < 0.05	p < 0.05	p < 0.01

LF

	MESOR ln(msec ²)	Amplitude ln(msec ²)	Rhythm異常 (例)	Acrophase異常 (例)
control(30例)	5.67 ± 0.69	0.56 ± 0.25	3	2
DCM(30例)	4.46 ± 1.13	0.50 ± 0.27	11	14
	p < 0.01	NS	p < 0.05	p < 0.01

図2 DCMでVTの有無によるHFの検討

Ⅲ. 結 果

1. DCM群とcontrol群の比較 (表2)

HFの検討: MESORは, DCM群 (平均 $3.73 \pm 1.08 \ln(\text{msec}^2)$) ではcontrol群 ($4.66 \pm 0.83 \ln(\text{msec}^2)$) に比して有意に低値 ($p < 0.01$), amplitudeはDCM群 (平均 $0.61 \pm 0.39 \ln(\text{msec}^2)$) ではcontrol群 ($0.81 \pm 0.37 \ln(\text{msec}^2)$) に比して有意に小 ($p < 0.05$) であった. rhythm異常は, DCM群 (30例中8例) がcontrol群 (30例中1例) に比して有意に多く

($p < 0.05$), acrophase異常はDCM群 (30例中16例) がcontrol群 (30例中2例) に比して有意に多く認められた ($p < 0.01$).

LFの検討: MESORはDCM群 (平均 $4.46 \pm 1.13 \ln(\text{msec}^2)$) ではcontrol群 ($5.67 \pm 0.69 \ln(\text{msec}^2)$) に比して, 有意に低値 ($p < 0.01$), amplitudeは両者に差はなかった. rhythm異常は, DCM群 (30例中11例) がcontrol群 (30例中3例) に比して有意に多く ($p < 0.05$), acrophase異常はDCM群 (30例中14例) がcontrol群 (30例中2例) に比して有意に多

表3 多重ロジスティック回帰によるVTの検討

回帰係数とその有意性

有効データ数=30

次数	変数名	係数	係数/ 標準誤差	Z値	P
0		7.067	5.583	1.266	0.205
1	年齢	0.056	0.036	1.540	0.124
2	HF-Acrophase(例)	2.287	1.153	1.983	0.047
3	収縮期血圧(mmHg)	-0.106	0.057	1.866	0.062

図3 DCMの生存群と死亡群によるHFの日内変動指標の検討

かった ($p < 0.01$).

2. DCM群内でVTの有無による検討

DCM30例中11例にVTを認めた。VTの有無で分けた2群間でHFのMESOR, amplitudeに差はなかった。しかし、VTを有する群はVTのない群に比して、acrophaseが昼間帯に移動する例が有意に多かった (11例中9例 vs 19例中6例: $p < 0.05$) (図2)。

さらにVT発生の関与している因子を多重ロジスティック回帰すると、HFのacrophaseが昼間帯に移動する例がVTと有意に関連が認められた (表3)。

3. 拡張型心筋症のうち生存例と死亡例による検討

経過観察期間中に、DCM30例中7例が死亡した (5例が心不全死, 2例が突然死)。死亡群と生存群の間にHFのMESOR, amplitudeに差はなかった。しかし死亡群は生存群に比して、acrophaseが昼間帯

に移動する例が多い傾向であった (7例中6例 vs 23例中9例: $0.05 < p < 0.1$) (図3)。

LFのMESORは死亡群 (平均 $3.71 \pm 1.21 \ln(\text{msec}^2)$) では生存群 ($4.69 \pm 1.04 \ln(\text{msec}^2)$) に比し、有意に小 ($p < 0.05$)、amplitudeは両者に差はなかった。rhythm異常は、死亡群 (7例中5例) が生存群 (23例中6例) に比して多い傾向にあった ($0.05 < p < 0.1$) (図4)。また、time domain指標であるSDNNは、両群間に差はなかった [死亡群 (平均 $78.4 \pm 34.6 \text{ msec}$) vs 生存群 ($98.5 \pm 40.7 \text{ msec}$)]。

次にCoxの比例ハザード回帰により心臓死に対する予後予測を行った (表4)。左室駆出率には関連が認められなかったが、LFのrhythm異常が有意に心臓死と関連があった。

症例呈示: 図5にcontrol群 (47歳) の1例を示す。

LF-Amplitude

LF-MESOR

LF-Rhythm

図4 DCMの生存例と死亡例によるLFの日内変動指標の検討

表4 Coxの比例ハザード回帰による心臓死に対する予後予測

回帰係数の推定値

有効データ数=30

次数	変数名	係数	係数／ 標準誤差	Z値	P
0	年齢	-0.064	0.036	1.749	0.08
1	LF-Rhythm (例)	3.359	1.623	2.069	0.038
2	心胸比(%)	0.254	0.135	1.875	0.061
3	左室駆出率(%)	-0.086	0.090	0.962	0.336

HF・LFともにMESOR, amplitudeは正常で, acrophaseが夜間帯(23時から6時)にあり, 24時間周期の明瞭な概日リズムを示している. 図6にDCM(47歳)の男性例を示す. HF・LFのMESORとamplitudeが著明に低下し, acrophaseの昼間帯移動がみられる. 本例ではVTが記録され, 1年後に突然死した.

IV. 考 案

慢性心不全における自律神経障害は, 動脈圧受容体反射の障害⁸⁾や心拍変動の異常⁹⁾をもとに指摘されている. うっ血性心不全患者の予後予測に, 自律神経活動の評価が有用であったという報告^{10)~12)}もある. DCMは, しばしばうっ血性心不全, 心室性

不整脈や突然死を生じるため, さまざまな方法で危険因子の検討が行われている^{13)~16)}.

本研究で示したように, DCMでは夜間のHFが低下し自律神経活動の昼-夜リズムの異常例が多く認められた. HFはMESORの低下のみならず, amplitudeの低下もみられた. これは本症における, 内的・外的刺激に対する副交感神経反射の低下と考えられた. 副交感神経の抗不整脈作用は反射性興奮作用が重要とされ¹⁷⁾, これらHFの日内変動指標の異常例は, 循環動態の急激な変化時に心事故を生じやすい状態にあると推察された.

一方LFは, 圧受容体反射を反映した血管運動性交感神経機能を表現し¹⁸⁾, LF値の低下は心拍量減少や総血管抵抗上昇と相関する¹⁹⁾とされている. 心

HF

MSOR 4.91
Amplitude 1.05
Rhythm 22.3
Acrophase 1.8

HF

MSOR 2.22
Amplitude 0.37
Rhythm 37.1
Acrophase 19.2

LF

MSOR 5.77
Amplitude 0.49
Rhythm 22.1
Acrophase 0.85

LF

MSOR 1.52
Amplitude 0.15
Rhythm 27.4
Acrophase 14.7

図5 Control (47歳) の1例

図6 DCM (47歳) の男性例

不全の予後予測においてLF低下は、心不全死との関連があったと報告されており^{11), 12)}、今回DCMの死亡例でLFのMESORの低下と合致していた。

我々は、心不全患者でLFの概日リズムの消失した例の突然死を報告している²⁰⁾。さらに今回行ったCoxの比例ハザード回帰による心臓死に対する予後予測で、従来の指標である左室駆出率²¹⁾、心胸比²²⁾などよりもLFの概日リズムの消失に関連が認められ、LFのMESORの低下のみならず、概日リズムの検討も重要であると考えられた。

心不全例における自律神経異常の研究では、心不全の基礎疾患に虚血性心疾患を含む報告^{10), 11)}や、検討項目がtime domainのHRV指標である報告^{12)~14)}が多い。それらの報告では、time domain指標のSDNNがDCMの予後予測で有用であると報告されている^{12), 13)}。しかし我々の検討ではSDNNでは予後予測はできず、LFの水準値の低下や、HF・LFの概日リズムの消失が有用と考えられた。また、VT

発生も多重ロジスティック回帰により、HFのacrophaseが昼間帯に移動する例がVTと有意に関連が認められ、24時間全体のHF・LFの絶対値だけを検討するよりも、概日リズム指標を用いて検討した方が、個々の症例を検討するには優れている可能性があると考えられた。

今回の研究の問題点として、DCM症例が30例と少なく経過観察期間が25ヵ月と短いため、統計結果が過大評価されている可能性があり、今後も検討を重ねる必要があると思われる。

V. 結 語

DCM患者ではHF・LFの概日リズムの消失例や、水準値・振幅の低下例を多く認めた。各指標がDCMのVT発生や予後予測の指標となる可能性が考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導を賜った川崎医科大

学生理学 辻岡克彦教授, 川崎医科大学内科循環器部門 沢山俊民教授, 井上省三先生, 中央検査部市原清志助教授に深甚なる謝意を表します。

[文 献]

- 1) 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
- 2) Behar S, Halabi M, Reicher Reiss H, Zion M, Kaplinsky E, Mandelzweig L, Goldbourt U: Circadian variation and possible external triggers of onset of myocardial infarction. SPRINT Study Group. *Am J Med* 94: 395, 1993
- 3) 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
- 4) Hjalmarson A, Gilpin EA, Nicod P, Dittrich H, Henning H, Engler R, Blacky AR, Smith SC Jr, Ricou F, Ross J Jr: Differing circadian patterns of symptom onset in subgroups of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 80: 267, 1989
- 5) Kleiman NS, Schechtman KB, Young PM, Goodman DA, Boden WE, Pratt CM, Roberts R: Lack of diurnal variation in the onset of non-Q wave infarction. *Circulation* 81: 548, 1990
- 6) Halberg F: Implications of biologic rhythms for clinical practice. *Hosp Pract* 12: 139, 1977
- 7) 厚生省特定疾患特発性心筋症調査研究班: 特発性心筋症診断の手引き. 昭和57年度報告集, 1983, 13
- 8) Barron HV, Lesh MD: Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 27: 1053, 1996
- 9) Kienle MG, Ferguson DW, Birkett CL, Myers GA, Berg WJ, Mariano DJ: Clinical, hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 69: 761, 1992
- 10) Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemej R, Piepoli M, Adamopoulos S, Webb Peplow K, Harrington D, Banasiak W, Wrabec K, Coats AJ: Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 79: 1645, 1997
- 11) Szabo BM, van Veldhuisen DJ, van der Veer N, Brouwer J, De Graeff PA, Crijns HJ: Prognostic value of heart rate variability in chronic congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 79: 978, 1997
- 12) James Nolan, Phillip D Batin, Richard Andrews, Sterven J Lindsay, Paul Brooksby, Michael Mullen, Wazir Baing, Andrew D Flapan, Alan Cowley, Robin J Prescott, James M. M. Neilson, Keith AA Fox: Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure. Result of United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial (UK-Heart). *Circulation* 98: 1550, 1998
- 13) Fauchier L, Babuty D, Cosnay P, Autret ML, Fauchier JP: Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: Characteristics and prognostic value. *J Am Coll Cardiol* 30: 1009, 1997
- 14) Yi G, Goldman JH, Keeling PJ, Reardon M, McKenna WJ, Malik M: Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: Relation to disease severity and prognosis. *Heart* 77: 108, 1997
- 15) Hoffmann J, Grimm W, Menz V, Knop U, Maisch B: Heart rate variability and major arrhythmic events in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 19: 1841, 1996
- 16) 斎藤靖浩, 鼠尾祥三, 江幡 淳, 泉 礼司, 井上省三, 寒川昌信, 河原洋介, 田中淳二, 神山憲王, 末綱竜士, 沢山俊民: 拡張型心筋症の心電図所見と予後. *心臓* 31: 13, 1999
- 17) Vanoli E, De Ferrari GM, Stramba Badiale M, Hull SS Jr, Foreman RD, Schwartz PJ: Vagal stimulation and prevention of sudden death in conscious dogs with a healed myocardial infarction. *Circ Res* 68: 1471, 1991
- 18) Madwed JB, Albrecht P, Mark RG, Cohen RJ: Low frequency oscillation in arterial pressure and heart rate; A simple computer model. *Am J Physiol* 256: H1573, 1991
- 19) Saul JP, Arai Y, Berger RD, Lilly LS, Colucci WS, Cohen RJ: Assessment of autonomic regulation in chronic congestive heart failure by heart rate spectral analysis. *Am J Cardiol* 61: 1292, 1988
- 20) 井上省三, 鼠尾祥三, 田中淳二, 神山憲王, 斎藤靖浩, 末綱竜士, 河原洋介, 寒川昌信, 沢山俊民: 自律神経活動の概日リズムよりみた突然死2例の検討. *心臓* 29 (Suppl 5): 80, 1997
- 21) Hofmann T, Meinertz T, Kasper W, Geibel A, Zehender M, Hohnloser S, Stienen U, Treese N, Just H: Mode of death in dilated cardiomyopathy: A multivariate analysis of prognostic determinants. *Am Heart J* 116: 1455, 1988
- 22) Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL: The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 47 (3): 525, 1981