非虚血性拡張型心筋症の予後推定における Microvolt-level T wave alternansの出現開始心拍数の 重要性

北村秀綱* 大西祥男* 吉田明弘* 岡嶋克則*

石田明彦* Galeano Erdulfo J* 久保信也* 横山光宏*

非虚血性拡張型心筋症(DCM)患者において、心不全に対する治療の進歩によりその予後は改善してきたが、突然死の予知はいまだ解決されていない重要課題である。近年、Microvolt-level T wave alternans(TWA)は致死的不整脈や突然死との関連が報告されている。我々は、TWAの発生因子は、臨床的に左室拡張末期径の増大、心室頻拍の存在であることを報告してきた。また、DCM患者の致死的不整脈の発生を予測するうえで、TWAの存在、左室駆出率(LVEF)の低下が有用であることを報告した。しかしながら、以前から指摘されているように、TWA検査は、従来の陽性基準では、致死的不整脈の予知に対して感度は高いが、特異度、正確度が低いことが問題とされ、よりよい指標が求められている。また、TWAの発生は、心拍数に依存しており、より低い心拍数でTWAが認められる患者ほど、致死的不整脈の発生の危険が高いと考えられるが、TWAの出現開始心拍数と臨床指標、さらに、予後との関連についての報告はない。そこで、我々は、DCM患者の不整脈事故を予測するうえで、TWAの出現開始心拍数の臨床的重要性について検討した。【対象】Cambridge Heat社製CH2000を用い前向きにTWAを施行し得たDCM104例(男性84例；平均年齢 52 ± 15 歳)である。【方法】心事故は、突然死、心室細動と持続性心室頻拍の発生とした。TWA陽性基準は、alternans voltage $1.9 \mu V$ 以上かつalternans ratio 3.0以上が1分以上持続する場合とし、陽性患者をOHRにより2群に分け(Group A with $OHR < 100bpm$ ；Group B with $100 < OHR \leq 110$)、陰性患者はGroup Cとした。【結果】(1)TWA陽性は46例(44%)で認められ、Group Aは24例(23%)、Group Bは22例(21%)、Group Cは37例(36%)、判定不能例は21例(20%)であった。この21例は、予後解析から除外し、83例において経過観察した。(2)Group AとGroup Bの間に、各臨床的指標には差は無く、Group BとGroup Cの間には、非持続性心室性頻拍だけがGroup Bに多く認められた。(3)経過観察期間は、平均 21 ± 14 ヵ月で、Group Aは3人の突然死を含む9例、Group Bは2例、Group Cは1例の計12例の心事故が認められた。また、TWAとTWA with $OHR \leq 100bpm$ (TWA + OHR)の心事故に対する(感度、特異度、正確度)はTWA(92%、51%、57%、 $p = 0.01$)、TWA + OHR(75%、84%、78%、 $p = 0.001$)でTWA + OHRはTWA単独に比較して感度は低くなるが、特異度、正確度において改善した。【結論】DCM患者の心事故を予測するうえで、TWAの出現開始心拍数(OHR)は有用であった。(心電図、2003；23：168～173)

Keywords

- T wave alternans
- 拡張型心筋症
- 予後
- 心拍数
- 心室性不整脈
- 再分極異常

* 神戸大学大学院医学系研究科循環呼吸器病態学
(〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-2)

Predictive value of onset heart rate in Microvolt-level T wave alternans in non-ischemic dilated cardiomyopathy
Hidetsuna Kitamura, Yoshio Ohnishi, Akihiro Yoshida, Katsunori Okajima, Akihiko Ishida, Galeano Erdulfo Javier, Shinya Kubo, Mitsuhiro Yokoyama

I. はじめに

拡張型心筋症(DCM)患者において、心室頻拍や心室細動などの致死性不整脈発生を予測することは、患者の予後を改善するうえで重要である。電気生理学的検査における心室性不整脈の誘発性¹⁾、体表面加算平均心電図による心室遅延電位²⁾、心拍変動解析による自律神経評価^{3), 4)}、左室駆出率⁵⁾など、心室性不整脈発生を予測する非観血的検査法の有用性が報告されてきた。

近年、Microvolt-levelで検出されるT波の交互現象(T wave alternans: TWA)が心室性不整脈、突然死の予測指標として注目されてきている。TWAは、1981年にAdam, Cohenらによってはじめて報告され⁶⁾、1994年にはRosenbaumらがTWAと電気生理学的検査による持続性心室性頻拍の誘発率との間に密接な関係があることを示し、TWAの臨床的有用性の可能性が示唆された⁷⁾。しかしながら、TWA検査は、致死的不整脈を予測するうえで、偽陽性率が高いことが報告されている⁸⁾。

TWAは、その発生には内因性心拍数閾値があり、心拍数に依存していることが報告されており^{9), 10)}、より低い心拍数でTWAが認められる患者ほど、致死的不整脈の発生の危険が高いと考えられる。

本研究は、DCM患者の致死性不整脈発生を予測するうえで、TWAの出現開始心拍数が臨床的に有用であるか否かについて検討した。

II. 方 法

1. 対象

1997年2月から2000年4月までの間に神戸大学医学部付属病院と姫路循環器病センターにおいて非虚血性拡張型心筋症と診断され、TWAが測定された104例(平均年齢 52 ± 14 歳、男性84例、女性20例)である。患者はすべて洞調律であり、本研究開始前に、 β 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、 β 作動薬、抗不整脈薬は投与されなかった。

2. TWA計測

TWAの測定は、Cambridge Heart社製CH2000を用い、安静時、エルゴメーター運動負荷時において行った。従来の報告をもとに以下のように判定基準を設定した^{11)~13)}。陽性基準は、alternans voltage $1.9 \mu V$ 以上かつalternans ratio 3.0以上が1分以上持続する場合で、フランク誘導VM, X, Y, Z,あるいは隣接する2つ以上の胸部誘導のいずれかに認められるものとした。陰性基準は心拍数105bpm以上でsustained alternansを認めない区間が1分以上存在する、またはsustained alternansが心拍数110bpm以上でしか認められないものとした。判定不能は、陽性、陰性の判定基準のいずれにも該当しないものとした。TWAの出現開始心拍数の決定は、心拍数が急激に変化しない安定した区間で行い、TWAの陽性基準を満たす最初の区間における平均心拍数値(運動負荷時はonset心拍数、安静時は安静平均心拍数)と定義した。TWA陽性患者は出現開始心拍数により以下の2群に分類した^{14), 15)}。Group Aは出現開始心拍数が100bpm以下、Group Bは出現開始心拍数が100bpmより大きく110bpm以下とし、陰性群はGroup Cと定義した。

3. 検討項目と方法

(1) A群, B群, C群において臨床的特徴ならびに心臓超音波検査法による左室拡張末期径、左室駆出率、ホルター心電図による心室性頻拍、加算平均心電図による心室遅延電位の有無を検討した。加算平均心電図は、vector magnitude(FUKUDA FDX6521)を用いて評価した^{11)~13)}。また、心室性頻拍は、3連続以上続く心拍数100bpm以上の心室起源のものとした。

(2) 心事故は突然死、持続性心室性頻拍/心室細動とした。TWA検査で判定不能例は予後解析からは除外した。

(3) 各臨床指標について不整脈事故に対する感度、特異度、陽性的中率、正確度、相対危険度を比較検討した。

(4) Kaplan-Meier法を用いてTWA陽性かつ出現

表1 患者背景

患者(n)	104
年齢 (years)	52 ± 15
性 (男)	84
NYHA	1.68 ± 0.72
NSVT (%)	33 (32%)
退院時投薬 (%)	
Digitalis	26 (25%)
Diuretics	49 (47%)
ACEI	73 (70%)
β-blocker	53 (51%)

NYHA：New York Heart Association Class, NSVT：非持続性心室性頻拍, ACEI：アンジオテンシン変換酵素阻害薬

開始心拍数が100bpm以下とそれ以外の2群(A群 vs B + C群)において不整脈回避率を比較検討した。

Ⅲ. 結 果

1. 患者背景

全患者の臨床的特徴を表1に示した。TWA施行時、84%の患者がNYHA I度またはNYHA II度で、NYHA III度は16%に認められた。また、非持続性心室性頻拍の既往例は全体の32%であった。退院時投薬はβ遮断薬が51%、アンジオテンシン変換酵素阻害薬が70%に処方されていた。

2. 予後結果

TWA判定不能例21例は予後解析から除外し、予後解析は83例において行った。平均観察期間は21 ± 14ヵ月で、その経過観察期間中に12例の不整脈事故が発生し、突然死は3例(4%)、9例は持続性心室性頻拍/心室細動であった。群別にみると、Group Aは9例、Group Bは2例、Group Cは1例であった。

3. TWAの結果

TWA判定不能例は、104例中21例(20%)であった。その主たる原因は、noiseによるもの(4例)、心室性期外収縮の頻発(10例)、心拍数が105bpmに達しなかったことによるもの(7例)であった。TWA陰性例を37例に(36%)、陽性例を46例(44%)に認

表2 A群とB群における各臨床因子の比較

Variables	Group A	Group B	P value
患者	24	22	
年齢	50 ± 17	52 ± 14	N.S
心拍数 (bpm)	77 ± 9	81 ± 9	N.S
血圧 (mmHg)			
収縮期	117 ± 22	123 ± 18	N.S
拡張期	70 ± 11	75 ± 11	N.S
NYHA (I/II/III/IV)	10/8/6/0	10/7/5/0	N.S
経過観察期間	16 ± 14	19 ± 14	N.S
退院時投薬			
Digitalis	6	5	N.S
Diuretics	12	9	N.S
ACEI	18	15	N.S
β-blocker	11	10	N.S
LVDd (mm)	66 ± 10	63 ± 9	N.S
LVEF (%)	36 ± 12	38 ± 14	N.S
NSVT ≥ 3 (%)	58	68	N.S
SAECG (%)	38	18	N.S

LVDd：左室拡張末期径, LVEF：左室駆出率, SAECG：加算平均心電図

め、そのうち出現開始心拍数が100bpm以下が24例(23%)(A群)、出現開始心拍数100bpm以上、110bpm以下が22例(21%)(B群)であった。また、A群、B群において心拍数、血圧、NYHA、観察期間、退院時投薬、左室拡張末期径、左室駆出率、非持続性心室性頻拍の存在、心室遅延電位の存在の有無には有意な差は認められなかった(表2)。B群とC群においては非持続性心室性頻拍の存在がB群において多くみられ($p < 0.05$)、それ以外の臨床的因子に有意な差は認められなかった。

4. 心室性不整脈と突然死の予測

TWA検査は、不整脈事故に対して感度91.7%、特異度50.7%、陽性的中率23.9%と、感度は高いが、特異度は低く、陽性的中率も低値であった(表3)。TWA陽性かつ左室駆出率35%以下の指標で検討しても、感度58.3%、特異度77.5%、陽性的中率23.9%と改善を認めなかった。しかし、これに出現開始心拍数100bpm以下を考慮すると、感度は75%と若干低下したが、特異度は78.9%、陽性的中率は

表3 不整脈事故の予測因子としての各臨床因子の信頼性

	Se	Sp	PPV	NPV	PA	RR (95% C.I)
TWA(+)	91.7	50.7	23.9	97.3	56.6	8.8 (1.2-65.4)
LVEF ≤ 35%	66.7	66.2	25.0	92.2	66.3	3.2 (1.0- 9.7)
SAECG	41.7	78.9	25.0	88.9	73.5	2.3 (0.8- 6.3)
LVDd > 64mm	66.7	66.2	25.0	92.2	66.3	3.2 (1.0- 9.7)
NSVT ≥ 3	66.7	60.6	22.2	91.5	61.4	2.6 (0.9- 8.0)
TWA(+) LVEF ≤ 35%	58.3	77.5	30.4	91.7	74.5	3.7 (1.3-10.4)
TWA(+) OHR ≤ 100bpm	75.0	78.9	37.5	94.9	78.3	7.4 (2.2-24.9)

Se：感度，Sp：特異度，PPV：陽性的中率，NPV：陰性的中率，PA：正確度，RR：相対危険度，C.I：信頼区間

図1 TWAが判定可能であった83例の拡張型心筋症患者の出現開始心拍数による心事故回避率の比較

TWA：T wave alternans, OHR：出現開始心拍数

37.5%と改善した。以上より，出現開始心拍数100以下で発生するTWAは他のどの臨床指標よりも優位と考えられた。

図1は，観察期間3年間におけるA群とB+C群の心事故回避率を示している。心事故はA群で24例中9例に認め，心事故回避率は51%であった。B+C群で59例中3例の心事故を認め，心事故回避率は93%であり，両群に有意な差が認められた(Log rank test： $p < 0.0001$)。

IV. 考 案

DCMは著しい両心室，特に左室腔の拡大と収縮不全を呈し，その発症率は毎年10万人に5～8人と報告され¹⁶⁾，予後不良の疾患である。心不全に対するアンジオテンシン変換酵素阻害薬， β 遮断薬，アミオダロンの有効性が明らかにされ，その予後は改善してきたが，その死亡原因の約半数は突然死であり，その多くは心室性不整脈によるものである¹⁷⁾。近年，植込み型除細動器は，突然死の予防において有用であると報告されているが，その植込み例は，以前に心停止および血行動態の破綻をきたす重症な心室性不整脈の既往のあるものか，または電気生理学的検査による心室性頻拍，心室細動の誘発試験が必要であり¹⁸⁾，今後，突然死，心室性不整脈の非侵襲的な予知がよりいっそう临床上重要なテーマとなってきた。DCMの致死性心室性不整脈を予測する臨床的因子として，加算平均心電図による遅延電位の存在²⁾，左室駆出率⁵⁾などが報告されている。近年，TWA検査は，致死的不整脈を予測する有用な非侵襲的検査法であるとの報告がされている。T波の電氣的交互変化が心室性不整脈の発現に関与していることは古くから知られていたが，その発現頻度がまれであるため，臨床的に予測因子として利用さ

れることは少なかった。T波の交互現象は、再分極を示すT波の1拍ごとの変化から構成される心電図上の現象であり、心室性不整脈の発生と関係しているとされる^{6), 7), 14)}。1981年にAdam, CohenらによってはじめてT波の交互現象がMicrovolt-levelで検出されることが報告され⁶⁾、TWAの発生を規定する因子は、臨床的には虚血、心拍数、交感神経の活性とされているが、特に心拍数が最も重要な因子と考えられ、そのTWAの発生には心拍数閾値があることが報告されている^{9), 10)}。Pastoreらは、ある心拍数を超えると細胞レベルで、隣接する細胞同士は反対方向に再分極過程が起こり(discordant alternans)、そのことによりいっそう空間的な再分極の不均一性を起こし、リエントリー性の心室細動に至ることを証明した¹⁹⁾。さらに、最近の研究の報告では、long QT症候群では、比較的低い心拍数でTWAが出現することが示されている²⁰⁾。我々の研究では、TWA陽性かつ出現開始心拍数100bpm以下の患者群は、経過中、致命的な心室性不整脈をより多く発生した。また、この指標は、TWA単独に比しDCMの不整脈事故を予測するうえで特異度、陽性的中率を改善させた。DCM患者におけるhigh risk群を同定するのにTWAの存在だけではなく出現開始心拍数を考慮することは不整脈事故における正確度を向上させるのに役立つと考えられ、患者の治療戦略、特に植込み型除細動器の適用を考えるうえで、有用であることが示唆された。

また、なぜTWAを発生させる心拍数閾値が低ければ、不整脈事故が多く発生するかは十分知られていないが、その原因の1つとして、 K^+ チャネル、 Na^+ チャネル、 Na^+-Ca^{2+} 交換系といったイオンチャネルの障害が心拍数に依存する再分極障害を引き起こし、ひいてはTWAを発生させるのに必要な心拍数を低くしたと考えられる^{19)~21)}。このように、TWAの開始心拍数は、病態の重症度を評価するのに有用であり、抗不整脈薬の薬効評価において臨床的に応用できるかもしれない。さらに、今回の我々の研究では、対象は拡張型心筋症に限定したが、肥

大型心筋症や心筋梗塞症といった疾患においても、今後、TWAの開始心拍数の臨床的意義を調べる必要があると思われる。さらなる電気生理学的研究により、TWAの発生における開始心拍数の役割を調べることで、突然死の機序の解明に重要な指針を与える可能性がある。

V. 結 語

TWA検査は、非虚血性拡張型心筋症患者の不整脈事故を予測するうえで有用であり、さらにその開始心拍数を加えることで、予後評価における正確度を向上させると考えられる。

〔文 献〕

- 1) Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Luck K, Maisch B : Programmed ventricular stimulation for arrhythmia risk prediction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and nonsustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*, 1998 ; 32 : 739 ~ 745
- 2) Keeling PJ, Kulakowski P, Yi G, Slade AK, Bent SE, McKenna WJ : Usefulness of signal-averaged electrocardiogram in idiopathic dilated cardiomyopathy for identifying patients with ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*, 1993 ; 72 : 78 ~ 84
- 3) La Rovere MT, Specchia G, Mortara A, Schwartz PJ : Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction : A prospective study. *Circulation*, 1988 ; 78 : 816 ~ 824
- 4) 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*, 1996 ; 19 : 1841 ~ 1844
- 5) Hofmann T, Meinertz T, Kasper W, Geibel A, Zehender M, Hohnloser S, Stienen U, Treese N, Just H : Mode of death in idiopathic dilated cardiomyopathy : A multicenter analysis of prognostic determinants. *Am Heart J*, 1988 ; 116 : 1455 ~ 1463
- 6) Smith JM, Clancy EM, Valeri CR, Ruskin JN, Cohen RJ : Electrical alternans and cardiac electrical instability. *Circulation*, 1988 ; 77 : 110 ~ 121
- 7) Rosenbaum DS, Jakson LE, Smith JM, Garan H, Ruskin JN, Cohen RJ : Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med*, 1994 ; 330 : 235 ~

- 8) Armoundas AA, Rosenbaum DS, Ruskin JN, Garan H, Cohen RJ : Prognostic significance of electrical alternans versus averaged electrocardiography in predicting the outcome of electrophysiological testing and arrhythmia-free survival. *Heart*, 1998 ; 80 : 251 ~ 256
- 9) Hohnloser SH, Klingenhoben T, Zabal M, Li YG, Albrecht P, Cohen RJ : T-wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1997 ; 8 : 987 ~ 993
- 10) Kavesh NG, Shorofsky SR, Sarang, SE, Gold MR : Effect of heart rate on T wave alternans. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1998 ; 9 : 703 ~ 708
- 11) Adachi K, Ohnishi Y, Shima T, Yamashiro K, Takei A, Tamura N, Yokoyama M : Determinant of microvolt-level T-wave alternans in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 1999 ; 34 : 374 ~ 380
- 12) Adachi K, Ohnishi Y, Yokoyama M : Risk stratification for sudden cardiac death in dilated cardiomyopathy using microvolt-level T-wave alternans. *Jpn Circ J*, 2001 ; 65 : 76 ~ 80
- 13) Kitamura H, Ohnishi Y, Okajima K, Ishida A, Galeano E, Adachi K, Yokoyama M : Onset heart rate of microvolt-level T-wave alternans provides clinical and prognostic value in non-ischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 2002 ; 39 : 295 ~ 300
- 14) Verrier RL, Nearing BD : Electrophysiologic basis for T wave alternans as an index of vulnerability to ventricular fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1994 ; 5 : 445 ~ 461
- 15) Estes NA 3rd, Michaud G, Zipes DP, El-Sherif N, Venditti FJ, Rosenbaum DS, Albrecht P, Wang PJ, Cohen RJ : Electrical alternans during rest and exercise as predictors of vulnerability to ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol*, 1997 15 ; 80 : 1314 ~ 1318
- 16) Coughlin SS, Neaton JD, Sengupta A, Kuller LH : Predictors of mortality from idiopathic dilated cardiomyopathy in 356,222 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *Am J Epidemiol*, 1994 ; 139 : 166 ~ 172
- 17) Johnson RA, Palacios I : Dilated cardiomyopathy of the adult (first of two parts). *N Engl J Med*, 1982 ; 307 : 1051 ~ 1058
- 18) Gregoratos G, Cheitlin MD, Conill A, Epstein AE, Fellows C, Ferguson TB Jr, Freedmann RA, Hlatky MA, Naccarelli GV, Saksena S, Schlant RC, Silka MJ, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Lewis RP, O'Rourke RA, Ryan TJ, Garson A Jr : ACC/AHA guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices : A report of the American college of cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on Pacemaker Implantation). *J Am Coll Cardiol*, 1998 ; 31 : 1175 ~ 1209
- 19) Pastore JM, Girouard SD, Laurita KR, Akar FG, Rosembaum DS : Mechanism linking T-wave alternans to genesis of cardiac fibrillation. *Circulation*, 1999 ; 99 : 1385 ~ 1394
- 20) Platt SB, Vijgen JM, Albrecht P, Van Hare GF, Carlson MD : Rosembaum DS : Occult T wave alternans in long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 1996 ; 7 : 144 ~ 148
- 21) Shimizu W, Antzelevitch C : Cellular and ionic basis for T-wave alternans under Long-QT condition. *Circulation*, 1999 ; 99 : 1499 ~ 1507