研 究

ホルター心電図法による抗不整脈薬の 評価基準に関する研究

石坂恭一* 鈴木与志和* 寺田 肇* 梶村義典*
林 秀晴* 神川 正* 小林 明* 平山治雄**
藤原千冬** 西嶋憲治** 山崎 昇*

ホルター心電図法による抗不整脈薬の効果判定の基準を作成する目的で、1日1,000個以上の心室性期外収縮を有し、抗不整脈薬の投与をうけていない患者30名を対象として、1～4週間間隔で記録した24時間心電図における心室性期外収縮数の日差変動を解析し、その減少率の有意性について検討した。(1)対象患者の24時間における期外収縮数は、1,656～50,440(平均14,146)であった。(2)回帰分析法による1回目と2回目の記録における期外収縮数の相関は、 $y = 1.076x - 0.364$ で表われ、相関係数は $r = 0.942$ であった。(3)さらに区間推定法により求めた自然減少率は63%(95%信頼限界)および70%(99%信頼限界)であった。以上の成績から、ホルター心電図法において抗不整脈薬の効果判定をする場合には、1日1,000個以上の心室性期外収縮を有する患者を対象とし、投与前後各1回ずつの24時間心電図記録にて63%以上の期外収縮数の減少が必要であると考ええる。

Study on the evaluation of antiarrhythmic drug efficacy by holter electrocardiography
Kyoichi Ishizaka*, Yoshikazu Suzuki*, Hajime Terada*, Yoshinori Masumura*, Hideharu Hayashi*, Tadashi Kamikawa*, Akira Kobayashi*, Haruo Hirayama**, Chifuyu Fujiwara**, Kenji Nishijima**, Noboru Yamazaki* *The Third Department of Internal Medicine, Hamamatsu University School of Medicine **The Department of Cardiology, Kenseibu Hamamatsu Medical Center

ホルター心電図法は、各種不整脈の質的量的診断や狭心症特に安静時または異型狭心症の診断のほか、各種治療薬剤の効果判定上きわめて有用な検査法であることが指摘されている¹⁾。

われわれはすでに1日1,000個以上の心室性期外収縮を有する患者45名を対象とし、ホルター心電図法を用いて連続2日間記録し、期外収縮出現頻度の日差変動を回帰分析法および区間推定法を用いて解析し、抗不整脈薬の効果判定の評価基準として1日1,000個以上の心室性期外収縮を有する患者を対象として、24時間心電図記録で50%(95

%信頼限界)または60%(99%信頼限界)以上の期外収縮数の減少を必要とすることを報告した²⁾。

しかしこの場合、ホルター心電図法による24時間心電図記録が同一施設における、しかも連続した2日間での比較であり、実際の臨床試験で行われる多施設、2～4週間の投薬前後での記録で検討した場合には、さらにこの日差変動の95%信頼限界は大きくなることが予想される。

Keywords

ホルター心電図法
24時間心電図記録
心室性期外収縮
日差変動
抗不整脈薬の効果判定

(1983年3月8日 原稿受領)

*浜松医科大学第3内科
(〒431-31 浜松市半田町3600)
**県西部浜松医療センター循環器科
(〒432 浜松市富塚町328)

そこで今回われわれはホルター心電図法による抗不整脈薬の有効性を評価するうえで、より実際の判定基準を作成することを目的として、多施設で1～4週間の間隔で2回24時間心電図を記録し、前回報告したホルター心電図法による抗不整脈薬の効果判定の基準と比較検討した。

I. 対象および方法

浜松医科大学附属病院、県西部浜松医療センターおよび国立静岡病院に入院または通院中の患者で、1日1,000個以上の心室性期外収縮を有し、抗不整脈薬の投与を受けていない男19例、女11例の計30例を対象とした(表1)。年齢は18歳から74歳(平均50.3歳)であった。基礎疾患では、虚血性心疾患11例、高血圧症3例、心筋症3例、肺疾患2例および心室性期外収縮以外に疾患を認めないもの11例であった。

24時間心電図は、1～4週間の間隔で2回記録し、1回目と2回目における心室性期外収縮の出現状況について比較検討した。

2回の心電図記録時における食事、体動、睡眠などの生活活動を同一にする目的で、心電図記録は原則として入院にて施行したが、できるだけ日常生活と同様の行動をとるように指導した。すでに抗不整脈薬服用中の患者は試験開始前1週間以上投与を中止した。なお従来から服用中の降圧薬、利尿薬、冠拡張薬(Verapamilを除く)などは用法、用量を変更することなく継続投与したが、新規の投与は禁止した。

心電図の記録および解析には、DYNA-GRAM 7200型2チャンネルホルター心電図記録器、およびDYNA-GRAM 6200型再生走査器(米国Instrument for Cardiac Research社製)を用い、心電図の誘導にはCM₅およびNASA誘導またはCM₅およびMR誘導³⁾を用いた。

II. 解析方法

個々の症例における自然変動範囲の決定には、期外収縮数の分布を正規化するために期外収縮数(VPC)を常用対数値に変換したのち、以下の解析を行った。

2回の記録における期外収縮数の相関を回帰分析法を用いて求め、それより算出した理論値より95%および99%信頼限界を区間推定法にて求めた。すなわち1回目と2回目の記録におけるVPC

表1 対象患者

No.	年齢	性別	基礎疾患	No.	年齢	性別	基礎疾患
1	22	女		16	72	女	
2	61	男		17	54	男	心筋症
3	62	女	虚血性心疾患	18	69	男	虚血性心疾患
4	37	男	心筋症	19	34	女	
5	58	男	虚血性心疾患	20	50	男	虚血性心疾患
6	42	男		21	18	男	
7	42	女		22	62	女	高血圧症
8	35	女		23	64	女	虚血性心疾患
9	48	男	高血圧症	24	74	女	虚血性心疾患
10	27	男		25	48	男	心筋症
11	73	男	肺疾患	26	65	男	虚血性心疾患
12	72	女	虚血性心疾患	27	50	男	虚血性心疾患
13	32	男		28	62	男	虚血性心疾患
14	19	男		29	26	男	肺疾患
15	70	男	虚血性心疾患	30	62	女	高血圧症

年齢18～74歳(平均50.3歳)

対象となった患者30名の年齢、性別、基礎疾患名を示している。空欄は特に基礎疾患を認めないものであり、平均年齢は50.3歳であった。

をVPC₁、VPC₂とし、

$$xi = \log(VPC_1i)$$

$$yi = \log(VPC_2i)$$

としてx+yとの間に

$$y = ax + b$$

の関係が成立した場合、xiに対する理論値yiより求めた95%および99%信頼区間yiはそれぞれ、

$$yi - 1.96\sigma \leq \hat{yi} \leq yi + 1.96\sigma$$

$$yi - 2.58\sigma \leq \hat{yi} \leq yi + 2.58\sigma$$

であらわされる。

ただし、

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum(yi - \hat{yi})^2}{n-2}} = \sqrt{\frac{\sum\{yi - (axi + b)\}^2}{n-2}}$$

95%信頼区間における最少の期外収縮数をVPC_αとすると、期外収縮の自然減少率の95%信頼限界をR₁とすれば、

$$R_1 = \frac{VPC_1 - VPC_{\alpha}}{VPC_1} \times 100 \quad (\%)$$

$$= \left[1 - \frac{VPC_{\alpha}}{VPC_1} \right] \times 100 \quad (\%)$$

$$= \left\{ 1 - 10^{(a-1)x+b-1.96\sigma} \right\} \times 100 \quad (\%)$$

であらわされる。同様に99%信頼限界をR₂とすれば、

$$R_2 = \left\{ 1 - 10^{(a-1)x+b-2.58\sigma} \right\} \times 100 \quad (\%)$$

であらわされる。

図1 心室性期外収縮の日内変動パターン分類
心室性期外収縮出現頻度の日内変動パターン分類を示す。上段は昼に多発するI型で、変動の大きいI_aと変動の小さいI_bに分類した。中段は夜に多発するII型でI型同様にII_a、II_bに分類した。下段は終日多発するIII型で、III_a、III_bに分類し、以上の6つのパターンに分類した。

Ⅲ. 成 績

1. 心室性期外収縮の日内変動

心電図記録時に同時に患者に記録させた行動日誌と心拍数のトレンドを参考にして、日中起床時および夜間就床時の1時間当りの平均期外収縮数を求め、それぞれVPC_D、VPC_Nとし、先に報告したごとく以下に記す3型に分類した²⁾。

I型(昼型) : VPC_DがVPC_Nの2倍以上のもの。

II型(夜型) : VPC_NがVPC_Dの2倍以上のもの。

III型(終日型) : I型、II型のいずれにも属さないもの。

さらにI型(昼型)であれば日中起床時の、II型(夜型)であれば夜間就床時の1時間当りの期外収縮数の最大値が最小値の2倍以上のものを変動の大きいa群、2倍以下のものを変動の小さいb群として各症例毎にパターン分類したところ(図1)、III型(終日型)が58.3%と最も多く、次いでI型(昼型)が35.0%を占め、II型(夜型)は6.7%にすぎなかった。また変動の大きいa群が85.0%であったのに対し、変動の小さいb群は

表2 心室性期外収縮の日内変動パターン

	a 群		b 群	
I 型	19 (31.7%)	2 (3.3%)	21 (35.0%)	
II 型	3 (5.0%)	1 (1.7%)	4 (6.7%)	
III 型	29 (48.3%)	6 (10.0%)	35 (58.3%)	
	51 (85.0%)	9 (15.0%)		

15.0%にすぎなかった(表2)。

また同一患者の2回の記録における日内変動パターンは30例中25例(83.3%)の症例で一致しており、日差変化の認められた5例(16.7%) [症例2, III_a→I_a:症例8, III_a→I_a:症例12, II_b→III_a:症例14, III_a→II_a:症例16, III_a→I_a]のうち1例を除き4例はいずれも変動の大きいa群であった。またI型とII型との間で移行を認めたものは1例もなかった。

2. 心室性期外収縮出現頻度の日差変動

全症例の記録間隔、各記録期の心室性期外収縮数を表3に示した。2回の記録間隔は7日~28日で平均14.4±8.9日であった。期外収縮出現頻度は1回目の記録では、2,256~50,440で平均14,603±12,153であり、2回目の記録では、1,565~41,304で平均13,689±11,398であり、両者間に有意差は認められなかった。

図2は、1回目と2回目の記録における期外収縮出現頻度の再現性を示したもので、横軸に1回目の期外収縮数を、縦軸に2回目の期外収縮数をそれぞれ対数値に変換してプロットしたもので、両者間の相関係数は $r=0.942$ と良好で、 $y=1.076x-0.364$ で表わされた。この直線より自然減少率の95%および99%信頼限界を区間推定法にて求めた結果、この図に示すような直線が得られた。

図3は、1回目の記録における期外収縮出現頻度と自然減少率の95%および99%信頼限界の関係を示したものである。

期外収縮出現頻度が1日1,000個では、その自然減少率の95%および99%信頼限界は、それぞれ63%および70%であった。なお1日の期外収縮出現頻度が3,000個、5,000個、7,000個、および10,000個における自然減少率の95%信頼限界はそれぞれ60%、58%、57%、および56%と、1回目の記録における期外収縮出現頻度が大であるほど僅かながら小となった。

表3 心室性期外収縮数および日内変動パターン

No.	記録 間隔	期 外 収 縮 数		日内変動パターン	
		1 回目	2 回目	1 回目	2 回目
1	14	50544	41304	Ⅲa	Ⅲa
2	7	40920	23112	Ⅲa	I a *
3	28	32232	36384	Ⅲb	Ⅲb
4	26	30024	36384	Ⅲa	Ⅲa
5	20	26400	24072	Ⅲa	Ⅲa
6	14	25080	19296	Ⅲb	Ⅲb
7	28	21888	29376	Ⅲb	Ⅲb
8	7	20465	12467	Ⅲa	I a *
9	22	19249	17318	Ⅲa	Ⅲa
10	28	19152	22128	Ⅲa	Ⅲa
11	7	15672	8760	I a	I a
12	7	14232	21912	Ⅲb	Ⅲa *
13	7	13968	14304	Ⅲa	Ⅲa
14	23	13658	9507	Ⅲa	Ⅲa *
15	28	12840	11088	I b	I b
16	7	10680	8304	Ⅲa	I a *
17	7	10440	18840	I a	I a
18	14	8568	10320	Ⅲa	Ⅲa
19	7	7824	8808	Ⅲa	Ⅲa
20	7	6575	5753	Ⅲa	Ⅲa
21	28	6528	6696	Ⅲa	Ⅲa
22	7	4968	4656	I a	I a
23	7	3912	1632	I a	I a
24	18	3840	5136	I a	I a
25	7	3576	3360	I a	I a
26	7	3456	2544	I a	I a
27	28	3325	1701	Ⅲa	Ⅲa
28	7	3144	1656	Ⅲa	Ⅲa
29	7	2688	1944	I a	I a
30	7	2256	1920	Ⅲa	Ⅲa
$\bar{m} \pm SD$	14.4 ± 8.9	14603 ± 12153	13689 ± 11398		

(* 日内変動パターンに変化を認めた症例)

全症例の記録間隔および1回目、2回目の心室性期外収縮数、そして日内変動パターンを示している。日内変動パタンの肩に*印を付した症例は、1回目と2回目の記録において日内変動パターンに変化を認めたものである。また最下段に各値の平均±標準偏差を示した。

IV. 考 案

抗不整脈薬の効果判定には、従来より1～3分間の心電図記録により、(1)期外収縮数の減少率を示標として評価する方法^{4)~10)}、(2)薬物投与前後の期外収縮数の差の有意性を統計学的に評価する方法^{11)~15)}、(3)期外収縮の重症度を示標とし、その改善の程度から評価する方法¹¹⁾¹²⁾などが用いられてきた。さらに最近抗不整脈薬の効果判定には、3分間記録心電図では充分でなく、ホルター心電図法による長時間記録心電図が必須の検査法であると考えられている²⁾が、本法による効果判定に一定の基準がないのが現状である。

24時間心電図における期外収縮出現頻度の変動から抗不整脈薬の効果を判定する場合、薬剤非投与時に記録した数回の24時間心電図記録から期外収縮出現頻度の日差変動の自然変動範囲を求め、薬剤投与後にみられる期外収縮数の減少がその自

然変動範囲をこえた場合に、はじめてその薬剤が有効であると評価できる。

対象患者の選定にあたっては、少なくとも Lowen and Wolf⁶⁾による心室性期外収縮の Grade 2、すなわち1分間1個(1日1,440個)または、1時間30個(1日720個)以上が通常抗不整脈薬の治験対象になることを想定し、本論文でも先の報告と同様に1日1,000個以上の心室性期外収縮を有する症例のみを対象とした。

なお解析においては、全症例とも Light Beam Recorder により、その記録の良否を確認し、記録が不良で±10%以上の誤差を示す症例は対象から除外した。

期外収縮出現の日内変動パターンでは、変動の大きいa群が85.0%を占めたが、同一患者における各2回の記録の日内変動パターンは83.3%の症例で一致していた。なお変化の認められた5例中

図2 心室性期外収縮の再現性

横軸に1回目の、縦軸に2回目の期外収縮数を常用対数値に変換してplotしたもので、 $r = 0.942$ なる相関を得た。

回帰直線 $y = 1.076x - 0.364$ より実測値のばらつきを区間推定法により求め、その95%および99%信頼限界はグラフ上に示された95%*および99%*なる直線として得られた。

4例は、いずれも変動の大きいa群であった。

今回の1～4週間の間隔で記録した場合の24時間心電図における期外収縮の日内変動パターンの変化を、先に報告した連日記録45例における期外収縮の日内変動パターンの変化と比較検討すると²⁾、連日記録した場合では、11.1%であったのに対し、1～4週間間隔記録にては、16.7%と僅かに増加したが、有意な差は認められなかった。

心室性期外収縮出現頻度の自然変動率の95%信頼限界より求めた抗不整脈薬の効果判定に必要な期外収縮数の減少率は、連日記録の場合は49%であったのに対し、1～4週間間隔での記録の比較では63%以上の減少が必要と考えられた。

1978年、Morganrothら¹⁷⁾は15名の臨床的に安定した症例について24時間心電図を連続3日間記録し、分散分析法を用いて解析した結果、抗不整脈薬の効果判定に際しては、72時間心電図で比較する場合で65%の減少が、24時間心電図記録で比較する場合には83%の減少がなければ自然変動を超えた有意な変動と判定することはできないとしている。

図3 心室性期外収縮の出現頻度と自然減少率の関係

心室性期外収縮の出現頻度と自然減少率の関係を示している。グラフ横軸には、1回目の記録時における心室性期外収縮出現頻度を常用対数値で示し、縦軸には95%および99%信頼限界における自然減少率を示している。相関係数は $r = 0.998$ で直線は $y = -7.6x + 85.9$ (95%信頼限界)、 $y = -7.6x + 92.7$ (99%信頼限界)であった。

一方1980年、Samiら¹⁸⁾は、19症例を対象として、24時間心電図を14日間間隔で2回記録し、回帰分析法および区間推定法を用いて解析した結果、心室性期外収縮出現頻度の日差変動は、65% (95%信頼限界)であったと報告している。さらに彼らは、Morganrothらの症例を回帰分析法および区間推定法にて解析したところ、ほぼ同様の日差変動が得られたと述べている。

Samiらの報告した日差変動が、自然減少率の99%信頼限界において77%と、我々の70%に比しやや高値を示したのは、我々の対象が1日1,000個以上の症例であったのに対し、彼らの対象の中には19例中7例に1日1,000個以下の症例(144～744平均380個/日)が集計に加えられていることによるものと考えられる。

以上、今回の我々の成績から、抗不整脈薬の効果薬剤投与1～4週間後にホルター心電図法により評価する場合には、1日1,000個以上の心室性期外収縮を有する患者を対象とし、投与前後の各1回の24時間心電図記録にて63% (95%信頼限界)以上の期外収縮数の減少が必要であると考えられる。

V. 結 語

ホルター心電図法により、抗不整脈薬の効果を判定する場合の基準として、1日1,000個以上の心室性期外収縮を有する患者を対象とし、試験薬投与前および投与1～4週間後の各1回ずつの24時間心電図記録にて63%（95%信頼限界）以上の期外収縮数の減少が必要である。

〔文 献〕

- 1) Harrison DC, et al: Contribution of ambulatory electrocardiographic monitoring to antiarrhythmic management. *Amer J Cardiol* 41: 996, 1978
- 2) 鈴木与志和, 石坂恭一, 小林明, 神川正, 林秀晴, 村義典, 山崎昇: ホルター心電図法による抗不整脈薬の効果判定に関する研究, 日内会誌71: 421, 1982
- 3) 水野嘉子, 岩瀬正嗣, 長尾和義, 横井正史, 岡本登, 岩塚徹: 2チャンネル長時間心電図記録誘導法の検討, 心電図2: 35, 1982
- 4) Talbot RG, et al: Long-term treatment of ventricular arrhythmias with oral mexiletine. *Amer Heart J* 91: 58, 1976
- 5) Winkle RA, et al: Clinical efficacy of a new drug orally effective antiarrhythmic, tocainide. *Circulation* 54: 884, 1976
- 6) Lown B and Graboyes TB: Management of patients with malignant ventricular arrhythmias. *Amer J Cardiol* 39: 910, 1977
- 7) Woosley RL, et al: Suppression of ventricular ectopic depolarizations by tocainide. *Circulation* 56: 980, 1977
- 8) 木村栄一, 他: Disopyramide, その抗不整脈効果の多施設二重盲検試験による判定, 心臓10: 576, 1978
- 9) Woosley RL, et al: Suppression of ventricular arrhythmias with propranolol. *Circulation* 55: 785, 1977
- 10) Engler R, et al: Assessment of long-term antiarrhythmic therapy: Studies on the long-term efficacy and toxicity of tocainide. *Amer J Cardiol* 43: 612, 1979
- 11) 道場信考, 他: 不整脈に対する Acebutolol の効果—長時間心電図モニター法による Propranolol を対照とした二重盲検試験—, 医学のあゆみ107: 544, 1978
- 12) Ahumada GG, et al: Reduction of early ventricular arrhythmias by acebutolol in patients with acute myocardial infarction. *Brit Heart J* 41: 654, 1979
- 13) Gradman AH, et al: Suppression of premature ventricular contractions by acebutolol. *Circulation* 55: 785, 1977
- 14) 吉利和, 他: カルテオロールとプロプラノロールの期外収縮に対する二重盲検試験成績, 医学のあゆみ113: 508, 1980
- 15) 木村栄一, 他: 狭心症および不整脈に対する Bucumolol の至適用量—多施設二重盲検試験による決定—臨床薬理11: 109, 1980
- 16) Lown B and Wolf M: Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation* 44: 130, 1971
- 17) Morganroth J, et al: Limitation of routine long-term electrocardiographic monitoring to assess ventricular ectopic frequency. *Circulation* 58: 408, 1978
- 18) Sami M, et al: A new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy. *Circulation* 62: 1172, 1980