

健常者における Holter ECG を用いた T 波オルタナンスの 日内変動と心拍数及び自律神経活動との関連

橋本賢一¹⁾, 笠巻祐二²⁾, 奥村恭男²⁾, 大久保公恵²⁾, 中井俊子²⁾, 國本 聡²⁾,
渡辺一郎²⁾, 平山篤志²⁾, 永島正明³⁾, 中山智祥³⁾, 小澤友紀雄⁴⁾, 相馬正義¹⁾

Circadian variation of Holter-based T wave Alternans and association with heart rate and autonomic nerve system in normal heart subjects

Kenichi HASHIMOTO¹⁾, Yuji KASAMAKI¹⁾, Yasuo OKUMURA²⁾, Kimie OKUBO²⁾,
Toshiko NAKAI²⁾, Satoshi KUNIMOTO²⁾, Ichiro WATANABE²⁾, Atsushi HIRAYAMA²⁾,
Masaaki NAGASHIMA³⁾, Tomohiro NAKAYAMA³⁾, Yukio OZAWA⁴⁾, Masayoshi SOMA¹⁾

要旨

【背景・目的】

マイクロボルトレベル T 波オルタナンス (TWA) は心臓突然死や致死性心室性不整脈のリスク層別化因子として有用だが, TWA 日内変動と心拍数, 自律神経活動との関連に関する検討はない。

【方法】

心臓健常者 30 人を対象としてのスペクトラル法による TWA の解析を Holter ECG を用いて行った。

0-6時 (A), 6-12時 (B), 12-18時 (C), 18-24時 (D) 各区間から, 最大値を Max オルタナンス値とした。同時に RR interval より周波数解析による心拍変動解析を行った。

【結果】

12-18時 (C) が TWA 値 $20.47 \pm 8.31 \mu V$ と最大で, 0-6時 (A) が $8.1 \pm 2.4 \mu V$ で最低であった (A vs. C; $P < 0.0001$)。

TWA と LF/HF と心拍数 (HR) の間に正相関を認めた ($p < 0.0001, r = 0.462$) ($p < 0.0001, r = 0.5970$)。

【結論】

健常者における TWA は日内変動を有し HR による影響と交感神経指標と相関を認めた。

1. 背景

心臓突然死 (Sudden cardiac death) SCD には日内変動があり, 午前から午後の比較的早い時間の死亡率が高く, 夕方から夜間にかけては死亡率が低い^{1, 2)}。SCD の原因疾患として最も頻度が高いものは虚血性心疾患 (Ischemic heart disease; IHD) であり, 35 才以上の SCD 剖検例による検討では 76% に IHD が認められる事が報告されている³⁾。人間が SCD に至る厳密な発症メカニズムやトリガーの詳細はまだ分かっていないところが多いが, 自律神経や血圧, 心拍数の日内変動が重要な要素の一つである可能性が考えられている²⁾。

心電図上の T 波オルタナンスはマイクロボルトレベルの T 波の morphology の交互現象であり, 再分極の異常により電氣的に不安定である事を表している。TWA は心臓突然死や致死性心室性不整脈のリスク層別化因子として Rosenblum ら⁴⁾ の報告以来有用であるとの報告が多くなされている。すなわち, TWA 陽性は IHD において致死性不整脈予知の指標になることや, SCD の予測に有用である^{4, 5)} ことが報告されている。

近年フクダ電子社で新規開発された Holter 心電計により, スペクトラル法のアルゴリズムで 24 時間 TWA が測定可能となった。本法による TWA の検討

1) 日本大学医学部内科学系総合内科・総合診療医学分野

2) 日本大学医学部内科学系循環器内科学分野

3) 日本大学医学部病態病理学系臨床検査医学分野

4) MJG 心血管研究所

橋本賢一: E-Mail: hashimotok@ndmac.ac.jp

は検査精度そのものを高くする可能性があると考えられる。

一方、TWAは心拍数(HR)増加や自律神経の影響を受けることが報告されている。ペースングや、運動負荷により心拍数を増加させたり、メンタルストレスによりTWAが上昇したり、 β blockerでTWAが減弱することが示されているが^{6, 7)}、日常生活での健常者におけるTWAと心拍数の増加、自律神経との関連は現在まで明らかではない。

さらに我々の調べた限りではHRVでTWAと自律神経の各パラメータとの関連性を定量的に評価した研究はない。

2. 方法

1) 対象患者

日本大学板橋病院に胸部症状(i.e. 胸痛, 動悸, 背部痛, めまい, ふらつき, 失神)のため受診した81人にHolter ECGを施行した。

標準12誘導心電図, 胸部レントゲン, 心エコー図検査にて明らかな異常を認めず, ホルター心電図検査で心室期外収縮が500回/日以下の患者がエントリーされた。

2) Holter ECG 計測

本研究ではルチーンのHolter ECG解析(総心拍数, 最大心拍数, 最小心拍数, 平均心拍数, 心房期外収縮, 心室期外収縮数, ST-T変化の評価), TWA解析, HRVによる自律神経活動の計測はすべてHolter ECG 端末FM180S (Fukuda Denshi Co, Ltd, Tokyo Japan) を使用し, 解析は専用解析器SCM 8000 (Fukuda Denshi Co, Ltd, Tokyo Japan) を使用した。

3) TWA 計測

本研究のTWA解析はスペクトラル法を用いて行われた。

スペクトラル法によるTWAは以前にも報告されている手法と同様である^{4, 5)}。

0-6時(A), 6-12時(B), 12-18時(C), 18-24時(D)それぞれの時間区間にわけて, alternans値がノイズレベルの3SD以上で約1分以上持続し, かつノイズレベルは $20 \mu V$ 以下の箇所を各時間における最大値をMaxオルタナンス値として採用した。

心拍変動解析 (Heart rate variability: HRV)

これまでに報告されている手法と同様にRR intervalより周波数解析を行い, 心拍変動解析より自律神経活動の評価を行った⁸⁾。

HFに関してはデータが歪曲しているため自然対数によるlog値を求めた(LnHF)。

4) 統計解析

統計解析にはSPSS ver22を使用した。データはすべて平均±標準偏差で表した。

0-6時(A), 6-12時(B), 12-18時(C), 18-24時(D)各区間のMax TWA オルタナンス値の分散分析はANOVAを用いた。

TWAのマグニチュードと自律神経活動(LF/HF, LnHF)及び心拍数の2変量解析はPearsonの相関係数を用いた。P<0.05を統計学的有意とした。

3. 結果

1) 患者背景

胸部症状のため外来を受診した81人中51人は, 虚血性心疾患, 高血圧性心疾患Brugada症候群, 早期再分極症候群, 鬱病, 統合失調症, 房室ブロック, 心室期外収縮(500/日以上), 発作性心房細動による疾患のため除外された。

最終的に30人がエントリーし, 平均年齢 44.5±8.4才(男性18人)であった。

2) TWAの各区間の平均値

6時間区切りの時間帯別 [(0-6時; (A), 6-12時; (B), 12-18時; (C), 18-24時; (D)]の最大オルタナンスは日内変動を認めた(Fig1)。

時間帯(C)がオルタナンス値 $20.47 \pm 8.31 \mu V$ と最大で, 次に時間帯(B)が $16.2 \pm 8.1 \mu V$ で次に(D)のオルタナンス値 $14.2 \pm 6.8 \mu V$, (A)が $8.1 \pm 2.4 \mu V$ で最低であった。(A vs. C; P<0.0001, A vs. B; P<0.001, C vs. D; P<0.001, A vs. ; P<0.05)

3) TWAと自律神経の相関

次に終日におけるTWAのマグニチュードと自律神経活動の指標(LF/HF, LnHF)及びTWAのマグニチュードとHRの相関を検討した。

TWAと交感神経指標(LF/HF)との間に中等度の正相関を認めた(p<0.0001, r=0.462.) (Fig2- (a))。

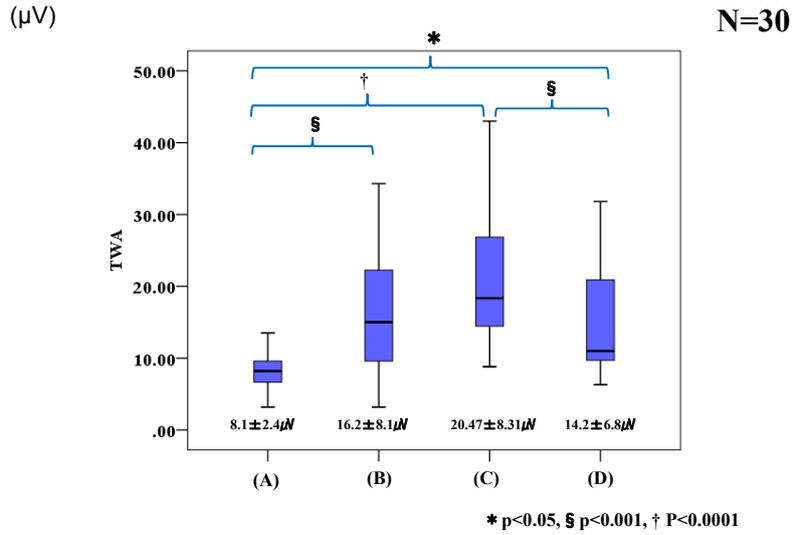


Fig.1 各時間帯のTWAマグニチュード

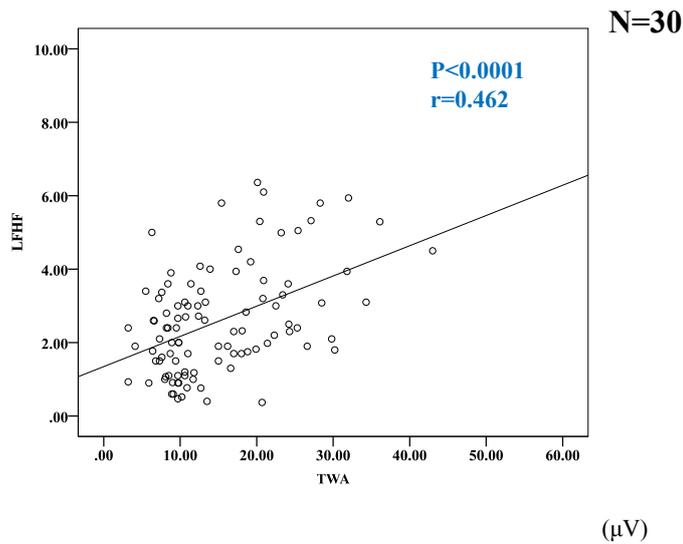


Fig.2 - (a) TWAとLF/HFの2変量相関

一方TWAと副交感神経指標 (LnHF) との間には低い逆相関を認めた ($p<0.003, r=0.294$.) (Fig 2- (b)).

また, TWAと心拍数 (HR) との間には正相関を認めた ($p<0.0001, r=0.5970$.) (Fig2- (c)).

4. 考 察

今回我々は初めてスペクトラル法で24時間のHolter based TWAの検討を行い, 我々が得た主なもの新しい知見は以下の2つである。

1) M-TWAは日内変動を認め 12-18時, 6-12時, 18-24時, 24-6時の時間帯の順で高く各時間帯において有意差を認めた。

2) TWAはHRと交感神経指標 (LF/HF) と正の相関を認め, 副交感神経指標 HFとは低い逆相関を認めた。

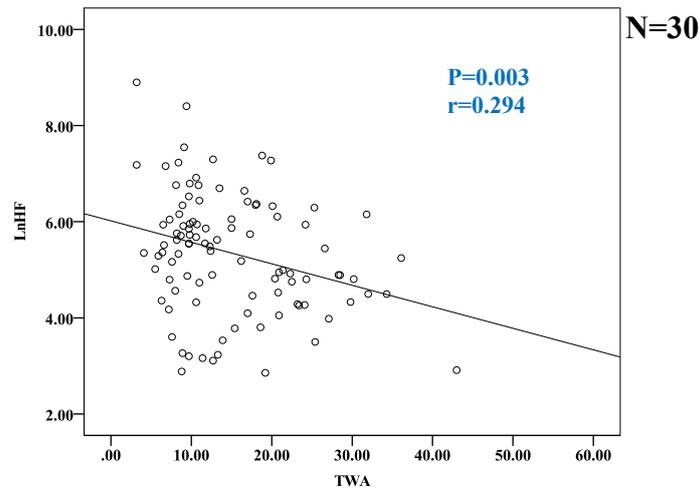


Fig.2 - (b) TWAとLnHFの2変量相関

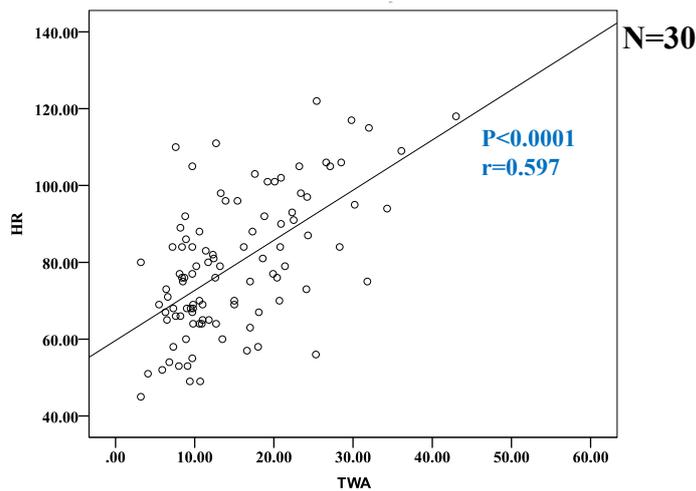


Fig.2 - (c) TWAとHRの2変量相関

1) Holter based TWAの日内変動について

SCD好発時間帯のepidemiologyを研究することは、以下の2つのメリットがあると考えられる。¹⁾ SCDにおけるVF, VT発症のメカニズムやトリガーを解明することにつながる可能性がある。2) 心臓突然死予防や対策の助けとなる。例えば着脱型日中に着用して、夜間とは異なるなどのICDなど、またICD, CRTDなどの動作設定や選択などの心疾患ごと、或いは個々の症例において貴重なデータを提供することとなる。

今回の我々のTWAの日内変動の分布は、SCDの日内変動と似ている。

SCDの最も多い原因はIHDであり⁹⁾、IHD発症時間帯と平行である可能性がある。健常者でTWAの日内変動を明確に報告したのは我々が初めてであり、疾患ごとのSCD発症時間帯の病因を検討する際に基礎的なデータとなるかもしれない。

2) Holter based TWAと自律神経、HRの影響について

今回の我々の検討では24時間日常生活の中でTWAのalternans値は、それぞ

れが自律神経とHRの影響を受けていることを証明した。TWAは原則的に心拍数を110-120 b.p.m.に上昇させて検出し、また、120 b.p.m.以上では偽陽

性の確率も高くなる¹⁰⁾。Smithらは犬の心筋虚血モデル実験で、TWAはHR上昇に伴ってalternans値が上昇することを報告し⁴⁾、また健常人においてもHRはTWAのalternans値に影響を与える因子として最も重要と考えられる¹⁰⁾。心拍数が増加した時にTWAが増加する機序とQu Z¹¹⁾らは以下のように説明している。

Luo-Rudyコンピューターシミュレーションモデルにて、活動電位時間 (APD) と拡張期間隔 (DI) で作成される回復曲線 (restitution curve) は、心拍数の増加によりDIが短縮するに伴って急峻化する。このために心拍数が増加すると、不応期のdispersionが増大し結果としてAPDの交互現象が出やすくなり、心室性不整脈の受攻性が高まる。

前述のように臨床的にも、基礎実験検討でも、TWAは自律神経の影響と、HRによる影響を受けていることはこれまでに報告されている。

TWAと自律神経についての検討でRashabaらの報告では交感神経遮断薬エスモロールはコントロールと比較して有意にTWAを減少させたが、副交感神経遮断薬アトロピンではHR100.109.120すべてのペーシングモードでTWAを変化させなかった⁶⁾。この報告のようにリアルタイムTWAの臨床研究では明らかに自律神経の影響を受けたことが報告されている。

今回の我々の検討はHolter ECGを用いて人間の日常生活の中で、TWAは自律神経の影響、特に交感神経活動、HRによる影響を受けていることを明らかにした。今回の我々のstudyの結果はこれまでの臨床的、基礎実験におけるリアルタイムのTWAでの結果と矛盾しないものであり、これをHolter based TWAにup gradeさせた形で新たな知見が得られたと考える。今後各心疾患における24時間TWAの検討が必要であるが、TWA陽性者はβブロッカーによって心臓突然死のリスクを軽減できる可能性が示唆された。

5. 結 論

健常者におけるTWAには日内変動を認めオルタナンス値は日中が高く夜間に低かった。健常者の制限のない日常生活におけるalternans値の日内変動はHRによる影響と交感神経活動との影響を受けていた。

文 献

- 1) Mahmoud, K. D., B. J. de Smet, et al. (2011). "Sudden cardiac death: epidemiology, circadian variation, and triggers." *Curr Probl Cardiol* 36(2): 56-80.
- 2) Arntz, H. R., S. N. Willich, C. Schreiber, T. Bruggemann, R. Stern, and H. P. Schultheiss. "Diurnal, Weekly and Seasonal Variation of Sudden Death. Population-Based Analysis of 24,061 Consecutive Cases." *Eur Heart J* 21, no. 4 (2000): 315-20.
- 3) Tsukada, T., T. Ikeda, H. Ishiguro, A. Abe, M. Miyakoshi, Y. Miwa, H. Mera, S. Yusu, Y. Yamaguchi, and H. Yoshino. "Circadian Variation in out-of-Hospital Cardiac Arrests Due to Cardiac Cause in a Japanese Patient Population." *Circ J* 74, no. 9 (2010): 1880-7.
- 4) Smith, J. M., E. A. Clancy, C. R. Valeri, J. N. Ruskin, and R. J. Cohen. "Electrical Alternans and Cardiac Electrical Instability." *Circulation* 77, no. 1 (1988): 110-21.
- 5) Rosenbaum, D. S., L. E. Jackson, J. M. Smith, H. Garan, J. N. Ruskin, and R. J. Cohen. "Electrical Alternans and Vulnerability to Ventricular Arrhythmias." *N Engl J Med* 330, no. 4 (1994): 235-41.
- 6) Rashba, E. J., M. Cooklin, et al. (2002). "Effects of selective autonomic blockade on T-wave alternans in humans." *Circulation* 105(7): 837-842.
- 7) Klingenhoben, T., G. Gronefeld, et al. (2001). "Effect of metoprolol and d, l-sotalol on microvolt-level T-wave alternans. Results of a prospective, double-blind, randomized study." *J Am Coll Cardiol* 38(7): 2013-2019.
- 8) Mizumaki, K., A. Fujiki, et al. (2004). "Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome." *J Cardiovasc Electrophysiol* 15(6): 667-673.
- 9) Chugh, S. S., J. Jui, K. Gunson, E. C. Stecker, B. T. John, B. Thompson, N. Ilias, C. Vickers, V. Dogra, M. Daya, J. Kron, Z. J. Zheng, G. Mensah, and J. McAnulty. "Current Burden of Sudden Cardiac Death: Multiple Source Surveillance versus Retrospective Death Certificate-Based Review in a Large U.S. Community." *J Am Coll Cardiol* 44, no. 6 (2004): 1268-75.
- 10) Cheung, M. M., A. M. Davis, et al. (2001). "T wave alternans threshold in normal children." *J Cardiovasc Electrophysiol* 12(4): 424-427
- 11) Qu, Z., A. Garfinkel, P. S. Chen, and J. N. Weiss. "Mechanisms of Discordant Alternans and Induction of Reentry in Simulated Cardiac Tissue." *Circulation* 102, no. 14 (2000): 1664-70.