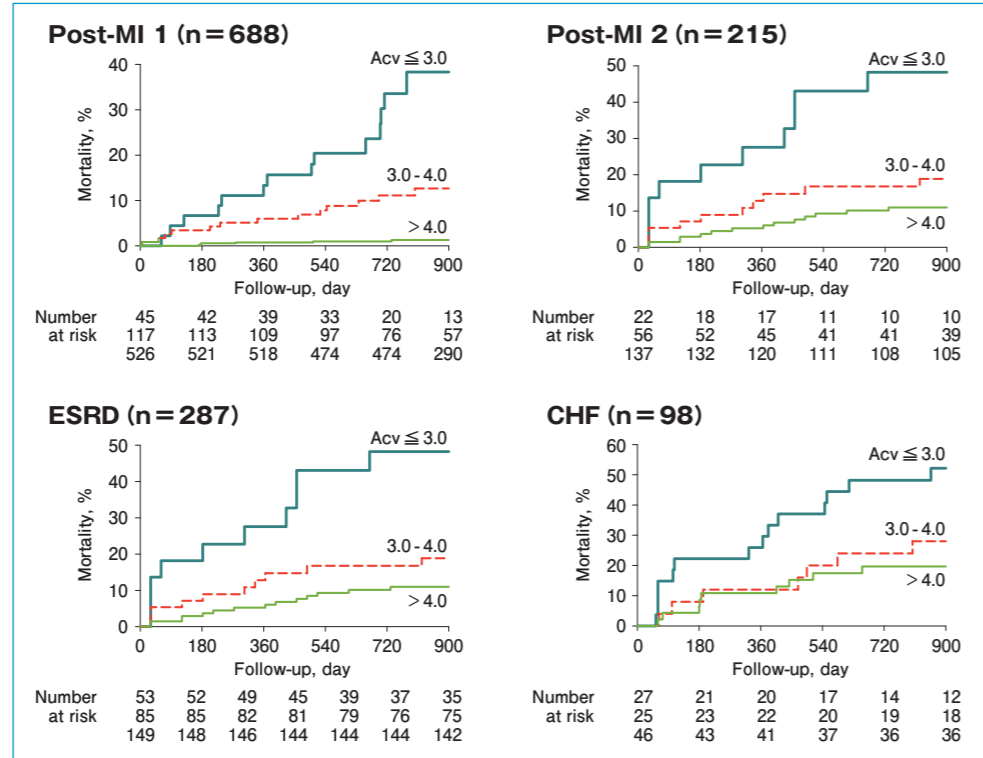


図4は、各コホートにおけるAcvのカテゴリと死亡リスクとの関連のKaplan-Meierプロットです。全てのコホートで、Acvのカテゴリが高いほど死亡率が増加していました。Acvの低下は、年齢、性別、糖尿病の合併、β遮断薬の服用、左室駆出率、夜間の平均R-R間隔、Fcvの影響を調整しても、有意な死亡リスクの予測力を示しました。さらに、臨床的に有意な睡眠呼吸障害を有しない群 (Fcv < 5/時) でも、Acvの低下は死亡リスクの有意な予測力を示しました。

図4 4つの独立したコホートにおける全死亡をエンドポイントとするAcvカテゴリ毎のKaplan-Meierプロット



Post-MI 1=心筋梗塞後コホート1、Post-MI 2=心筋梗塞後コホート2、ESRD=末期腎不全慢性透析患者コホート、CHF=慢性心不全患者コホート。Post-MI 1で最適化されたAcvのカットオフ値(3.0および4.0)を他の3つのコホートにも適用している。[文献3の図を改定]

Acvの予後予測指標としての意義

上記の臨床研究の結果は、Acvの低下が心筋梗塞後、末期腎不全、慢性心不全患者の独立した死亡リスクの予測因子であることを示しています。Acvの低下は、心臓自律神経機能障害、特に迷走神経機能障害を反映するものと考えられますが、心筋梗塞後のコホートで最適化されたAcvのカテゴリ(0: > 4.0 ln [ms], 1: 3.0-4.0 ln [ms], 2: ≤ 3.0 ln [ms])は、他の心筋梗塞後コホートのみでなく、末期腎不全や慢性心不全においても有用な予後予測力を示しました。このことから、迷走神経機能障害はこれらの病態に共通した普遍的な死亡のリスクである事が示唆されます。

心臓自律神経機能障害の指標としては従来から心拍変動の低下が知られており、様々な心拍変動の指標が予後予測因子として提案されています。CVHRに伴うR-R間隔の変動は、周波数からみると超低周波数成分(VLF, 0.0033-0.04 Hz)の一部として測定されます。しかし、VLFとAcvとの重要な差があります。それは、VLFは非特異的なゆらぎで病態生理学的な解釈が困難であるのに対し、Acvは睡眠中の無呼吸・低呼吸による心肺系の擾乱に対する心臓自律神経反応としての解釈が可能である点です。さらに、従来の心拍変動指標の多くは、病態の違いによって異なる予後指標が提案されているのに対し、Acvは少なくとも心筋梗塞後、末期腎不全、慢性心不全に共通した予後指標である可能性が示唆され、特に殆どの心拍変動が実質的な予後予測力を持たない慢性心不全においても強力な予測力を示しました。

Acvは睡眠呼吸障害におけるCVHRの特性から導かれた指標ですが、今回の臨床研究が示す様に、Acvは殆どのホルター心電図検査例において測定が可能で、臨床的に有意な睡眠呼吸障害を有しない群でも予後予測力を示します。したがって、AcvはCVHRが検出される限り、臨床的な睡眠呼吸障害の有無にかかわらず、予後指標としての利用が可能であると考えられます。Acvの分析は、ホルター心電図の自動分析アルゴリズムによって得られる新しい指標として、今後の臨床的応用が期待されます。

文献

- 1) Junichiro Hayano, MD; Eiichi Watanabe, MD; Yuji Saito, MD; Fumihiko Sasaki, MD; Keisaku Fujimoto, MD; Tetsuo Nomiyama, MD; Kiyohiro Kawai, MS; Itsuo Kodama, MD; Hiroki Sakakibara, MD. Screening for Obstructive Sleep Apnea by Cyclic Variation of Heart Rate. Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology 4: 64-72 2011.
- 2) Junichiro Hayano, Teruomi Tsukahara, Eiichi Watanabe, Fumihiko Sasaki, Kiyohiro Kawai, Hiroki Sakakibara, Itsuo Kodama, Tetsuo Nomiyama and Keisaku Fujimoto. Accuracy of ECG-based screening for sleep disordered breathing: a survey of all male workers in a transport company. Sleep and Breathing 17: 243-51, 2013.
- 3) Junichiro Hayano, Fumihiko Yasuma, Eiichi Watanabe, Robert M. Carney, Phyllis K. Stein, James A. Blumenthal, Petros Arsenos, Konstantinos A. Gatzoulis, Hiroshi Takahashi, Hideki Ishii, Ken Kiyono, Yoshiharu Yamamoto, Yutaka Yoshida, Emi Yuda, Itsuo Kodama. Blunted cyclic variation of heart rate predicts mortality risk in post-myocardial infarction, end-stage renal disease, and chronic heart failure patients. Europace in press.

株式会社 **スズケン**

お問い合わせ先

ケンツ事業部

名古屋市東区東片端町8番地 〒461-8701
TEL (052) 950-6325 FAX (052) 962-7440
ホームページ <http://www.suzuken.co.jp>
E-mail: kenz@suzuken.co.jp

ホルター心電図から得られる新しい予後予測指標 Amplitude of CVHR (Acv)

心電図のR-R間隔のゆらぎである心拍変動の研究によって、心拍数を調節する心臓自律神経機能の障害は、心筋梗塞後をはじめとする様々な病態における死亡率の独立した予測因子であることが明らかになりました。それらの研究結果は、患者さんの心臓自律神経機能をより適切に評価する方法を開発することによって、より正確で効果的なリスクの層別化が可能になることを示唆しています。

心拍数の周期性変動(cyclic variation of heart rate: CVHR)は、睡眠呼吸障害を持つ患者さんの夜間の心電図にみられる特徴的な心拍数の変動パターンです。CVHRは睡眠中に起こる無呼吸・低呼吸発作が引き起こす心肺系の擾乱に対する心臓自律神経反応を反映するものと考えられ、心臓自律神経機能障害のある患者さんでは、機能障害の程度が強いほどCVHRとして現れる心拍の反応が鈍くなります。したがって、CVHRの反応の鈍化を検出することによって、心臓自律神経機能障害の評価が可能になり、患者さんのリスクの層別化に役立つ指標が得られることが期待されます。

最近、CVHRの心拍の反応の強さを評価する方法として、ホルター心電図で検出されるCVHRの振幅(amplitude of CVHR: Acv)を自動測定するアルゴリズムが開発されました。このアルゴリズムを様々なコホートに適用した臨床研究が行われ、Acvの低下は心筋梗塞後、末期腎不全、慢性心不全における死亡リスクの強力な予測因子である事が検証されました。そこで、Acvを開発した研究グループの名古屋市立大学大学院医学研究科 早野順一郎先生に、Acvとその臨床研究について解説していただきました。



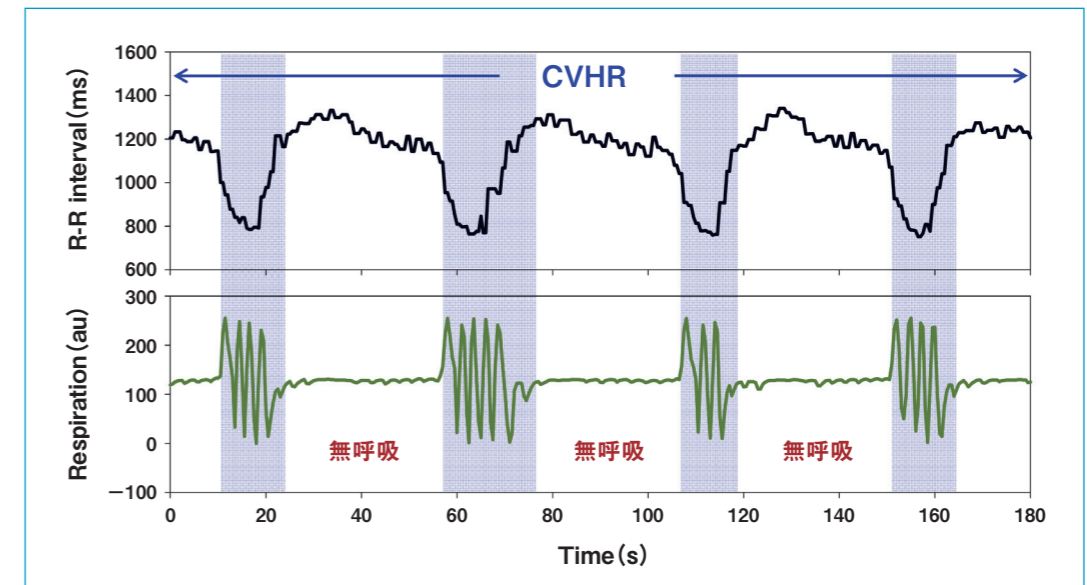
名古屋市立大学大学院医学研究科
医学・医療教育学分野

教授 早野 順一郎

心拍数の周期性変動(CVHR)とは

睡眠呼吸障害の無呼吸・低呼吸発作時にはCVHRと呼ばれる特徴的な心拍数のパターンが見られます。CVHRは無呼吸・低呼吸の周期(25秒から130秒)に一致した徐脈と頻脈の繰り返して、R-R間隔のトレンドでは、周期的に繰り返されるディップとして観察されます(図1)。CVHRの1時間あたりの頻度(frequency of CVHR: Fcv)は、睡眠呼吸障害の無呼吸・低呼吸指数(AHI)と相関します。Fcvはスズケンのホルター心電図解析装置にも実装されているACAT(適応閾値自己相関波検出)アルゴリズムによって夜間のホルター心電図から測定できます^{1,2)}。睡眠呼吸障害の診断のために睡眠ポリグラフ検査を受けた862例の研究では、ACATで測定されるFcvはAHIと相関係数0.85の相関を示し、Fcv ≥ 15/時を基準にすることで、中等症以上の睡眠呼吸障害(AHI ≥ 15/時)を感度83%、特異度88%で検出することができました¹⁾。

図1 睡眠呼吸障害の無呼吸発作時にみられる周期性心拍数変動(cyclic variation of heart rate: CVHR)



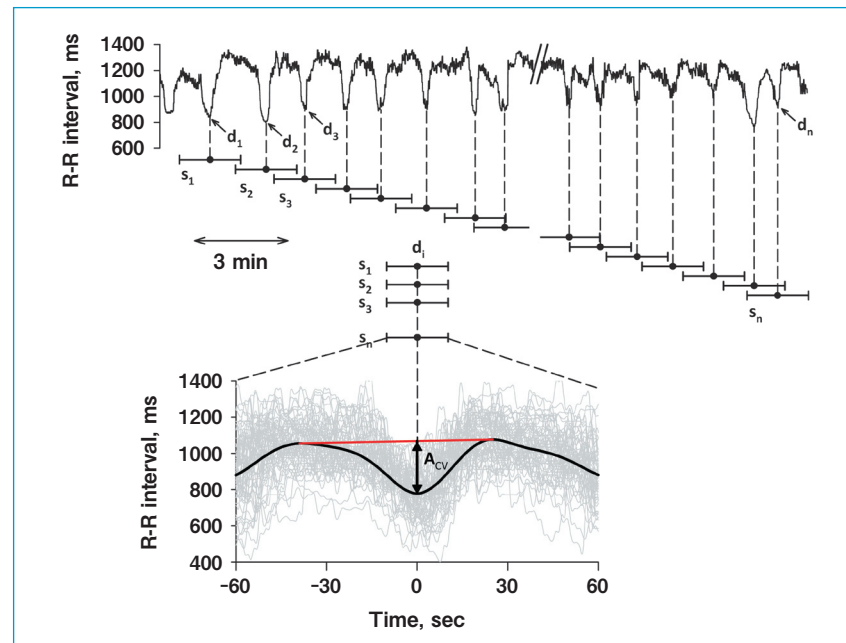
CVHRは、呼吸再開時に一致してみられるR-R間隔の周期的なディップとして観察される。

CVHRは、無呼吸中の徐脈とそれに続く呼吸再開に一致した頻脈から成ります。CVHRの徐脈は無呼吸と低酸素の組み合わせによって生じ、無呼吸の時間が長いほど、また酸素飽和度の低下が強いほど、心拍数の低下が大きいことが知られています。一方、呼吸再開に伴う頻脈は、主に心臓迷走神経活動の一過性の消退によって起こることが知られています。アトロピンによる迷走神経遮断を行うと無呼吸発作があってもCVHRが消失し、迷走神経機能障害がある人ではCVHRの反応が低下します。私たちはCVHRのこの性質に着目し、CVHRの反応の鈍化から心臓迷走神経機能障害を評価することで患者さんのリスクの層別化に役立つ指標が得られるという仮説を立て、それを検証する臨床研究を行いました³⁾。

Acvの測定法

CVHRの反応の鈍化を捉えるための指標として、CVHRに伴うR-R間隔変動の加算平均によって、CVHRの平均振幅(Acv)を推定する方法を考案し、Acvをホルター心電図から自動解析するアルゴリズムを開発しました(図2)。このアルゴリズムは先行研究で開発したACATアルゴリズム^{1,2)}を基盤にしています。ACATアルゴリズムによって検出された全てのCVHRに起因するR-R間隔のディップを下向きピーク的位置を基準にして位相を揃え、R-R間隔の加算平均曲線を計算します。この曲線の中心部の深さとしてAcvを測定します。

図2 CVHRに伴うR-R間隔変動の加算平均法によるCVHRの振幅(amplitude of CVHR: Acv)の測定方法



CVHRとして検出された全てのR-R間隔のディップを、下向きのピークを基準にして位相を揃え、R-R間隔の加算平均曲線を求める。この曲線の中心部の深さとしてAcvを測定する。
[文献3の図を改定]

Acvの予後予測力についての臨床研究

対象コホート

研究の対象とした4つのコホートの特徴を表1に示します。心筋梗塞後コホート(Post-MI 1)では717例の急性心筋梗塞後患者を中央値25か月間追跡し43例(6.0%)の死亡がみられました。このコホートでFcvおよびAcvから全死亡のリスクを予測するモデルを抽出し、その有用性を、別の心筋梗塞後患者コホート(Post-MI 2, n = 220, 追跡期間45か月、死亡率25.5%)、末期腎不全慢性透析患者コホート(ESRD, n = 299, 追跡期間85か月、死亡率28.1%)、慢性心不全患者コホート(CHF, n = 100, 追跡期間38か月、死亡率35.0%)で検証しました。

CVHRの検出とAcvおよびFcvの測定

この研究では、一晩に4つ以上のCVHRがみられた場合にAcvの測定を行いました。この基準を満たす例は、Post-MI 1の96%、Post-MI 2の98%、ESRDの96%、CHFの98%を占め、AcvおよびFcvが測定できました。どのコホートでもAcvとFcvとの間に相関はみられず(r = 0.04, 0.006, 0.04, 0.1)、両者は互いに独立した指標であることが示唆されました。

表1 臨床研究の対象コホートの特徴

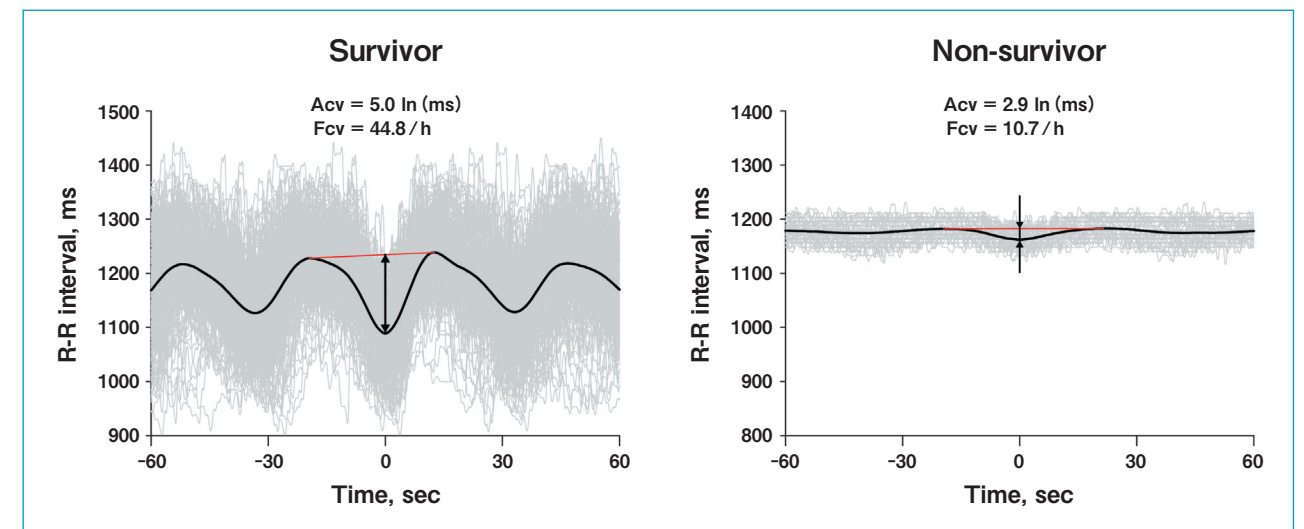
コホート	Post-MI 1 (n = 717)	Post-MI 2 (n = 220)	ESRD (n = 299)	CHF (n = 100)
〈対象の特徴〉				
追跡期間(月)	25 (19-32)	45 (20-53)	85 (69-90)	38 (18-45)
死亡	43 (6.0%)	56 (25.5%)	84 (28.1%)	35 (35.0%)
年齢(歳)	59 (51-68)	67 (57-75)	64 (56-70)	65 (56-76)
女性	284 (39.6%)	37 (16.8%)	133 (44.5%)	47 (47.0%)
糖尿病	197 (27.5%)	72 (32.7%)	140 (46.8%)	—
心筋梗塞の既往	147 (20.5%)	—	—	—
左室駆出率(%)	46 (38-55)	30 (25-40)	66 (58-72)	40 (27-50)
左室駆出率 ≤30%	61 (8.5%)	114 (51.8%)	4 (1.3%)	38 (38.0%)
〈治療〉				
β遮断薬	589 (82.1%)	145 (65.9%)	52 (17.4%)	31 (31.0%)
アンギオテンシン変換酵素阻害薬	335 (46.7%)	142 (64.5%)	130 (43.5%)	47 (47.0%)
アスピリン	617 (86.1%)	135 (61.4)	163 (54.5%)	—
血栓溶解療法	216 (30.1%)	12 (5.5%)	—	—
経皮的冠動脈形成術	437 (60.9%)	62 (28.2%)	—	—

データは中央値(四分位範囲)または頻度(%)。
Post-MI 1 =心筋梗塞後コホート1(Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease, ENRICHD study)、
Post-MI 2 =心筋梗塞後コホート2、ESRD =末期腎不全慢性透析患者コホート、CHF =慢性心不全患者コホート。
[文献3の表を改定]

Acvと死亡リスクの関連

図3に生存例と非生存例の代表的な結果を示します。生存例のCVHRは大きな振幅を示すのに対して、非生存例ではCVHRの反応が鈍く振幅が小さくなっています。全てのコホートにおいて、非生存群では生存群に比べてAcvが低下していました(表2)。また、Post-MI 1コホートで、生存例と非生存例の識別力が最も高くなるように最適化したAcvのカテゴリ(0: > 4.0 ln [ms]、1: 3.0-≤ 4.0 ln [ms]、2: ≤ 3.0 ln [ms])は、Post-MI 2、ESRD、CHFコホートでも生命予後と強い関連を示しました。一方、Fcvと生命予後との間には有意な関連はみられず、FcvのカテゴリもPost-MI 2で弱い関連がみられた以外、生命予後との有意な関連はみられませんでした。

図3 典型的な生存例(左)と非生存例(右)の加算平均によるAcvの測定



左の例は、心筋梗塞後の74歳の男性でこの後25か月以上生存している。右の例は心筋梗塞後の75歳の女性で2か月後に突然死している。
Fcv = CVHRの頻度 (frequency of CVHR)。[文献3の図を改定]

表2 各コホートにおけるリスク指標と死亡率の関連

コホート	Post-MI 1 (n = 717)	Post-MI 2 (n = 220)	ESRD (n = 299)	CHF (n = 100)
CVHR検出例, n (%) *	688 (96%)	215 (98%)	287 (96%)	98 (98%)
Acv, ln (ms)				
全体	4.9 (4.0-5.6)	4.5 (3.7-5.2)	4.0 (3.3-4.9)	3.9 (2.9-4.8)
生存例	5.0 (4.2-5.7)	4.7 (3.9-5.3)	4.2 (3.5-4.9)	4.1 (3.4-4.8)
非生存例	3.4 (2.7-3.9)	3.8 (2.8-4.8)	3.6 (2.6-4.4)	3.2 (2.6-4.6)
P †	<0.001	<0.001	<0.001	0.02
Acvカテゴリ 0/1/2, %				
全体	76/17/7	64/26/10	52/30/18	47/25/28
生存例	80/15/5	71/26/4	59/29/12	54/29/17
非生存例	18/42/40	44/27/29	35/31/34	34/20/46
P ‡	<0.001	<0.001	<0.001	0.01
Fcv, cph				
全体	8.8 (4.5-15.4)	11.0 (5.8-21.0)	8.6 (3.9-14.7)	4.5 (0.9-11.9)
生存例	8.7 (4.6-15.0)	10.6 (6.1-19.8)	8.8 (4.0-14.6)	4.8 (1.3-15.6)
非生存例	10.5 (3.7-22.5)	14.3 (3.5-24.7)	8.0 (3.7-15.5)	4.0 (0.5-5.9)
P †	0.6	0.7	0.7	0.1
Fcvカテゴリ 0/1/2, %				
全体	73/17/10	63/23/13	74/20/6	79/14/7
生存例	75/16/9	67/19/14	75/21/4	75/16/10
非生存例	58/29/13	51/36/13	73/18/9	86/11/3
P ‡	0.07	0.03	0.4	0.4

データは、中央値(四分位範囲)またはカテゴリ間の%。
* 一晩に4回以上のCVHRが検出された例数(%)。
† 生存例と非生存例の間の差の有意性(Wilcoxon rank sum test)。
‡ 生存例と非生存例の間の差の有意性(Chi-square test)。
Acvカテゴリ 0: >4.0 ln (ms), 1: 3.0-≤4.0 ln (ms), and 2: ≤3.0 ln (ms)。
Fcvカテゴリ 0: 0- <15 cph, 1: 15- <30 cph, and 2: ≥30 cph。

Acv = CVHRの振幅(amplitude of CVHR)、cph = cycle per hour、
CVHR = cyclic variation of heart rate、
Fcv = CVHRの頻度(frequency of CVHR)。
[文献3の表を改定]