

学位論文

「植込み型除細動器植込み患者の遠隔モニタリングによる心拍変動
解析を用いた致死性不整脈イベントの予測に関する臨床研究」

DM17016 白川 裕基

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程
臨床医科学群 循環器内科学
指導教授 阿古 潤哉

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

遠隔モニタリング (remote monitoring; RM)とは本邦で 2008 年に導入され、心臓植込み型デバイス (cardiac implantable electronic devices; CIEDs)においてその機能を監視し、デバイスデータや心拍変動、不整脈イベント、治療内容などの情報を医療従事者などが随時参照できる情報サーバに転送する機能のことである。RM のデバイス監視能が対面診療と同等の精度を有すること、不整脈の検出や治療内容の確認などが対面診療に比べて早期に可能であることが報告されている。

心拍変動 (heart rate variability; HRV)とは、心臓の拍動間隔に観察される生理的かつ自発的なゆらぎで、生理的洞性不整脈に対応する。心電図から一拍毎の洞調律の QRS 間隔を msec 単位で測定し、その変動、すなわちゆらぎの大きさを様々な指標を用いて定量化する。HRV は、自律神経活動の指標や致死性不整脈、心臓突然死 (sudden cardiac death; SCD)の予測因子としての有用性が報告されている。HRV の解析法とその意義としては、主に時間領域の解析で代表される長時間 HRV 解析は心疾患の予後予測に用いられる。

【背景】

2018 年時点で本邦の突然死の発症数は年間約 12 万人であり、そのうち約 7 万人が SCD である。SCD の原因は、心室頻拍/心室細動 (ventricular tachycardia/ventricular fibrillation; VT/VF)が多い。VT/VF のような致死性不整脈の発生には様々な因子が関与するが、特に自律神経活動の影響を受けやすいと考えられている。HRV と致死性不整脈に関する報告の多くは 24 時間心電図を用いた検討であり、これらの結果は不整脈イベント直前の変化であるために実臨床での予測因子としての有用性には乏しい。CIEDs の RM により様々な情報が取得可能となったが、RM を用いた長期的データに基づく HRV と VT/VF の予測に関する報告は少ない。

【目的】

植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator; ICD)の RM を用いて、致死性不整脈 (VT/VF)イベントの予測因子を検討した。

【方法】

2014 年 2 月から 2018 年 5 月の間に RM が可能な ICD が植込まれた連続 33 例を対象に、観察期間中の VT/VF イベントの有無で 2 群に分けた。VT/VF(+)群の観察期間は RM 開始から最初の VT/VF イベントまでに設定し、VT/VF(-)群は VT/VF(+)群の平均観察期間で統一した。

検討 1: 2 群間において、臨床背景やデバイスデータ、HRV の時間領域指標である SDNNi (standard deviation of NN intervals-index)を比較した。SDNNi は「24 時間の中の 5 分全ての NN 間隔の標準偏差の平均値」と定義されている。デバイスデータと SDNNi は、観察期間中の平均値、最大値、最小値、最大値と最小値の差を比較した。

検討 2: VT/VF(+)群において、イベント前の SDNNi データの変動の有無を評価した。ICD 植込み後の不整脈イベントのない 28 日間のデータをベースラインデータ (SDNNi_{base})として、そこからの差を Δ SDNNi と定義した。また、SDNNi_{pre} はイベント前 7 日間または 28 日間のデータ、SDNNi_{obs} は SDNNi_{base} とイベント前 7 日または 28 日間の SDNNi_{pre} を除く観察期間のデータとした。イベント前のデータ (SDNNi_{pre})との差を Δ SDNNi_{pre}、観察期間のデータ (SDNNi_{obs})との差を Δ SDNNi_{obs} として、両者を比較した。

【結果】

中央値で 12 ヶ月の観察期間中に 10 人の患者が VT/VF イベントを起こした。

検討 1: 年齢以外の性別や基礎心疾患、並存疾患、内服薬、心電図・心臓超音波検査のパラメータは、2 群間で統計学的有意差は認めなかった。右房・右室ペースング率、心室期外収縮 (premature ventricular contraction; PVC)の総数、右室リードインピーダンス、右室波高値においても 2 群間で統計学的有意差は認めなかったが、VT/VF(+)群の SDNNi は VT/VF(-)群と比較して、そ

の平均値、最大値、最小値が高値であり、2群間で統計学的有意差を認めた。ROC解析では、SDNNiの平均値、最大値、最小値がそれぞれ100 msec、185 msec、52 msecを超える症例は、致死性不整脈発生の高リスク患者である可能性が示唆された。

検討2: VT/VF イベント前の7日間に $\Delta\text{SDNNi}_{\text{pre}}$ の最大値は減少、7日と28日間にその最小値は上昇した。つまり、不整脈イベント前にSDNNiの変動幅が減少した。ROC解析では、 $\Delta\text{SDNNi}_{\text{pre}}$ の最大値が47 msecより低下した場合、または $\Delta\text{SDNNi}_{\text{pre}}$ の最小値が-42 msecより上昇した場合、VT/VF イベントが発生する可能性が示唆された。

【結語】

遠隔モニタリングを用いた心拍変動の時間領域指標の解析は、致死性不整脈イベント発生の高リスク患者を特定し、その予測因子として有用と考えられる。

目次

	頁
1. 序論 -----	1
2. 背景・目的 -----	1
3. 方法	
3-1. 対象 -----	1
3-2. データ収集と HRV の測定 -----	2
3-3. 患者の群分けとデータ解析 -----	2
3-4. 統計解析 -----	2
4. 結果	
4-1. 検討 1	
4-1-1. 臨床背景 -----	2
4-1-2. 観察期間内の VT/VF イベント数と群分け -----	3
4-1-3. 各パラメータの 2 群間比較 -----	3
4-1-4. VT/VF イベントの予測因子としての SDNNi の評価 -----	3
4-2. 検討 2	
4-2-1. VT/VF イベント前の SDNNi の経時的変化 -----	3
4-2-2. VT / VF イベントの予測因子としての Δ SDNNi の評価 -----	4
5. 考察	
5-1. 自律神経系と致死性不整脈 -----	4
5-2. HRV と致死性不整脈 -----	5
5-3. VT/VF イベントの予測因子としての SDNNi の機序 -----	5
6. 限界 -----	6
7. 結語 -----	6
8. 総括 -----	6
9. 今後の展望 -----	7
10. 謝辞 -----	7

11. 引用文献	7
12. 图表	10

1. 序論

心臓突然死 (sudden cardiac death; SCD)の主な原因は心室頻拍/心室細動 (ventricular tachycardia/ventricular fibrillation; VT/VF)である。VT/VF のような致死性不整脈の発生の機序として、特に自律神経活動に関する報告が多い。自律神経活動の非侵襲的指標として心拍変動 (heart rate variability; HRV)があり、致死性不整脈や SCD の予測因子としての有用性が報告されている。しかしながら、HRV と致死性不整脈に関する報告の多くは 24 時間心電図を用いた不整脈イベント直前の変化をみた検討のため、実臨床での予測因子としての有用性には乏しい。近年、心臓植込み型デバイス (cardiac implantable electronic devices; CIEDs)の遠隔モニタリング (remote monitoring; RM)の普及により様々な情報が取得可能となったが、RM を用いた長期的データに基づく HRV と VT/VF の予測に関する報告は少ない。

以上より、植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator; ICD)の RM を用いて、致死性不整脈 (VT/VF)イベントの予測因子を検討した (検討 1、2)。

2. 背景・目的

2018 年時点で本邦の突然死の発症数は年間約 12 万人であり、そのうち約 7 万人が SCD である。SCD の原因の多くが致死性不整脈 (VT/VF)であり、その発生には様々な因子が関与するが、特に自律神経活動に関する報告が多い。自律神経活動の非侵襲的指標である HRV と致死性不整脈に関する報告の多くは 24 時間心電図を用いた検討であり、VT/VF 発生の数分から数時間前の HRV の周波数領域パラメータとの関連が示されている [2-5]。しかしながら、これらの結果は不整脈イベント直前の変化であるために実臨床での予測因子としての有用性には乏しい。

CIEDs の RM システムは本邦で 2008 年に導入され、その機能を監視し、デバイスデータや HRV、不整脈イベント、治療内容などの情報を医療従事者などが随時参照できる情報サーバに転送する機能を有し、その臨床的応用によりデバイスデータへのアクセスが容易になった。従来のデバイス外来での管理と比較して、毎日の RM は患者の生命予後を改善することが示されているが [1、6-8]、RM データを用いて VT/VF などの致死性不整脈の予測因子を検討した研究はほとんどない。

本研究では、ICD 植込み患者における致死性不整脈イベント発生の予測因子を明らかにする目的で、VT/VF イベントと RM データ (HRV の時間領域解析を含む)との関連を検討した。

3. 方法

3-1. 対象

当院で 2014 年 2 月から 2018 年 5 月までの間に特定の ICD 植込み術を施行した 44 人の患者を対象とした (以下、毎日の RM と時間領域指標の HRV 解析が可能な Biotronik 社製 ICD: Iforia 7 DR-T、Iforia 7 VR-T、Ilesto 5 DR-T、Ilesto 7 DR-T、Ilesto 7 VR-T DX、Ilivia 7 DR-T、Iperia 7 DR-T、Iperia 7 VR-T DX、Itrevia 5 DR-T、Lumax 740 DR-T)。対象患者は、SCD の一次または二次予防目的に、JCS/JHRS ガイドライン [9]の Class I - II a 適応で ICD 植込み術を施行された。44 人のうち、6 人はデータ欠損のため除外した。また、HRV 解析は洞調律であることが前提であるため、心房細動 (atrial fibrillation; AF)を有する 5 人は除外した。最終的に 33 人の患者を Biotronik Home Monitoring (HM)®システムを用いて前向き観察研究に登録し (図 1)、3-23 か月間観察した。薬物療法の選択は、主治医の判断で行った (表 1)。本研究は、北里大学病院の臨床研究および倫理委員会によって承認され、書面によるインフォームドコンセントは登録前に全患者から取得した。

3-2. データ収集と HRV の測定

ICD 植込み時の年齢、性別、基礎心疾患、並存疾患、内服薬、標準 12 誘導心電図や心臓超音波検査のパラメータなどの患者背景因子を取得した。また、ICD の RM システムを介して、右房・右室ペースング率、心室期外収縮 (premature ventricular contraction; PVC) の総数、右室リードインピーダンス、右室波高値などのデバイスデータと HRV データを 1 日 1 回取得した。HRV パラメータは ICD で計測可能な SDNNi (standard deviation of NN intervals-index)を用いた。SDNNi は HRV の時間領域指標であり、「24 時間の中の 5 分全ての NN 間隔の標準偏差の平均値」と定義される [2]。

3-3. 患者の群分けとデータ解析

33 人の患者を 3-23 か月前向きに観察し、VT/VF イベントの有無で 2 群に分けた [VT/VF(+)群、VT/VF(-)群]。VT/VF イベントは、ICD の適切作動 (除細動治療または抗頻拍ペースング治療)を必要とする心室性頻脈性不整脈と定義し、RM システムを介して検出された。

検討 1: 臨床背景、デバイスデータおよび SDNNi を 2 群間で比較した。デバイスデータと SDNNi は、観察期間内の 1) 平均値、2) 最大値、3) 最小値、4) 最大値と最小値の差を 2 群間比較した。2 群間で有意差を示したパラメータは、VT/VF イベントの予測因子を特定する目的でロジスティック回帰分析を行った。

検討 2: VT/VF(+)群において、イベント前の SDNNi の変動の有無を評価した。ICD 植込み後の不整脈イベントのない 28 日間のデータをベースラインデータ (SDNNi_{base})、イベント前 7 日間または 28 日間のデータを SDNNi_{pre}、SDNNi_{base} とイベント前 7 または 28 日間の SDNNi_{pre} を除く観察期間のデータを SDNNi_{obs} と定義した。SDNNi_{pre} と SDNNi_{obs} の SDNNi_{base} との差をそれぞれ Δ SDNNi_{pre}、 Δ SDNNi_{obs} として、両者を比較した。検討 1 と同様に、2 群間で有意差を示したパラメータは、VT/VF イベントの予測因子を特定する目的でロジスティック回帰分析を行った。

3-4. 統計解析

全ての統計解析には JMP 14 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA)を用いた。2 群間の有意差検定には Student t 検定を行った。ロジスティック回帰分析は、VT/VF イベント発生に対する独立した予測因子の評価及びリスク比を算出するために使用された。また、ROC 曲線 (Receive-operated characteristic curve)は、新規発症の VT/VF イベントに対する予測可能な SDNNi の最適なカットオフ値の設定、感度、特異度の分析を行うために使用した。全ての比較に対して、 p 値 <0.05 を統計学的有意と判定した。本研究の実数値は、平均値±標準偏差で表記した。

4. 結果

4-1. 検討 1

4-1-1. 臨床背景

表 1 は、ICD 植込み時の臨床患者背景を表している。対象患者全体の平均年齢は 50±17 歳、女性が 12%であった。基礎心疾患は、虚血性心疾患が 33%、心筋症が 27%、不整脈として Brugada 症候群または QT 延長症候群が 30%を占め、その他が 9%であった。β遮断薬は 55%、

抗不整脈薬 (Vaughan Williams 分類 Class I、Ⅲ)は 39%の患者で処方されていた。

4-1-2. 観察期間内の VT/VF イベント数と群分け

13±10ヶ月 (中央値 12ヶ月)の観察期間中に、10人の患者がVT/VFイベントを起こした。10イベントのうち、VFが7イベント、VTが3イベントを占めていた。したがって、研究対象集団をVT/VF(+)群 (n=10)とVT/VF(-)群 (n=23)の2群に分けた (図1)。

4-1-3. 各パラメータの2群間比較

表1にICD植込み時の臨床患者背景を示す。VT/VF(+)群は、VT/VF(-)群と比較して若く (37±5対56±3歳、 $p=0.0030$)、高血圧症は少なかった (0対39%、 $p=0.0204$)。その他のパラメータでは、2群間に統計学的有意差はなかった。

表2にデバイスデータを示す。2群間でデバイスデータ (右房・右室ペーシング率、PVC総数、右室リードインピーダンス、右室波高値)に統計学的有意差はなかった。対照的に、SDNNiデータは2群間で統計学的有意差を示し、VT/VF(+)群のSDNNiの平均値、最大値および最小値は、VT/VF(-)群よりも有意に高値であった。ただし、SDNNiの最大値と最小値の差に関しては2群間で統計学的有意差はなかった。

4-1-4. VT/VF イベントの予測因子としての SDNNi の評価

観測期間内のSDNNiの平均値、最大値および最小値に関して、ROC解析を行った (図2)。VT/VFの新規発症を予測するためのSDNNiの最適なカットオフ値は、平均値で100.1 msec (感度100%、特異度65%、AUC 0.86、 $p=0.0007$) (パネルA)、最大値で185.0 msec (感度90%、特異度74%、AUC 0.84、 $p=0.0005$) (パネルB)、最小値で52.0 msec (感度80%、特異度70%、AUC 0.78、 $p=0.0030$) (パネルC)であった。

4-2. 検討2

4-2-1. VT/VF イベント前の SDNNi の経時的変化

VT/VFイベント前のSDNNiの経時的変化を評価する目的で、VT/VF(+)群のイベント前の7日および28日間の $\Delta\text{SDNNi}_{\text{pre}}$ の平均値、最大値、最小値を評価した。 ΔSDNNi の最大値および最小値は、不整脈イベント前に変化を示した (表3)。 $\Delta\text{SDNNi}_{\text{pre}}$ の最大値は致死性不整脈イベント前の7日間で有意に減少し、最小値はイベント前の7日間と28日間で有意に上昇した。ただし、 ΔSDNNi の平均値は、不整脈イベント前に統計学的に有意な変化は示さなかった。イベント前のデータ収集の期間として7日および28日間を選択する明確な理由はないが、我々の先行研究の結果よりこれらの期間を採用した。特に、VT/VFイベント前の2-3日以内のデータとの比較は、過去の24時間心電図を用いた研究と同様に実際のイベントに近く、予測因子としての有用性に欠けるため採用しなかった。

4-2-2. VT/VF イベントの予測因子としての Δ SDNN_i の評価

VT/VF イベント前の 7 日間の Δ SDNN_i の最大値および最小値に関して ROC 解析を行った (図 3)。7 日間のデータにおいて、VT/VF の新規発症を予測するための Δ SDNN_i の最大値の最適カットオフ値は 46.8 msec、最小値の最適カットオフ値は -42.4 msec であった (感度 78%、特異度 89%、AUC 0.91、 $p = 0.0002$; 感度 78%、特異度 89%、AUC 0.88、 $p = 0.0014$) (パネル A、B)。28 日間のデータにおいては、 Δ SDNN_i の最小値の最適カットオフ値が -45.9 msec であった (感度 67%、特異度 78%、AUC 0.74、 $p = 0.0842$)。

5. 考察

本研究により、致死性不整脈と SDNN_i に関するいくつかの興味深い結果が明らかになった。第一に、VT/VF(+)群の SDNN_i の平均値、最大値および最小値は、VT/VF(-)群よりも有意に高値であった。第二に、ROC 解析では、致死性不整脈イベントに対するこれらのパラメータの予測因子としての有用性が明らかになった (最適なカットオフ値: 平均値; 100.1、最大値; 185.0、最小値; 52.0 msec)。第三に、VT/VF(+)群の SDNN_i データの経時的変化の有無を評価すると、不整脈イベント前の 7 日間の Δ SDNN_i の最大値はベースライン値よりも低下し、7 日および 28 日間の Δ SDNN_i の最小値はベースライン値よりも上昇していた。最後に、 Δ SDNN_i データは ROC 解析で致死性不整脈イベントの予測因子としての有用性も示した (最適なカットオフ値: 不整脈イベント前 7 日間の最小値; <-42.4、最大値; <46.8、不整脈イベント前 28 日間の最小値; <-45.9 msec)。

5-1. 自律神経系と致死性不整脈

過去の研究で、HRV パラメータのほとんどが交感神経活動の亢進や副交感神経活動の抑制、またはその両方を反映していることが示されている [10]。特に、HRV の時間領域指標の SDANN (5 分間の平均 RR 間隔の標準偏差) や rMSSD (隣り合った RR 間隔の差の二乗の平均値の平方根)、pNN50 (連続した隣接する RR 間隔の差が 50 msec を超える心拍の割合) および HRV の周波数領域指標の高周波数成分 (high frequency; HF) は、副交感神経活動を反映していると報告されている [11、12]。SDNN_i の生理学的意義や正確な機序は明らかではないが、自律神経活動を反映していることは既に示されている [13]。致死性不整脈の発生には様々な因子が関与するが、多くの研究で自律神経活動との関連が強調されている [14-18]。図 4 に、自律神経活動と不整脈の発生との関連を示す。自動能亢進や撃発活動およびリエントリーは、交感神経活動の亢進を反映し、これらは様々な状況下で致死性不整脈を引き起こす可能性がある。いくつかの研究により、ICD 植込み術後患者における HRV パラメータと致死性不整脈の増加との関連が報告されている [19-20]。Lown や Verrier らは [14] は、交感神経活動の亢進が VF 誘発の閾値を低下させる可能性を示した。対照的に、副交感神経活動は心筋の活性化閾値を増加させ、致死性不整脈を抑制する [14-18]。したがって、交感神経活動の亢進や副交感神経活動の抑制は、致死性不整脈発生の危険因子であり、心室性不整脈の誘発基質に悪影響を与える可能性がある [19]。興味深いことに、交感神経と副交感神経の各々の自律神経活動の亢進または抑

制だけでなく、両者の相互作用が致死性不整脈の誘発に重要な役割を果たすと考えられる。その正確な生理学的機序は明らかなではないが、自律神経活動の不均衡または急速な変化が、電気生理学的不安定性および致死性不整脈の発生に関与している可能性がある [21-24]。

5-2. HRV と致死性不整脈

過去の研究の多くが、24時間心電図記録中にVT/VFを認めた患者において、これらの不整脈発生の数分から数時間前のHRVの周波数領域パラメータとの関連を報告している。Lombardiら [25]および Pruvot ら [26]は、致死性不整脈発生前の数分間のHRVの周波数領域パラメータの変化を記録している。不整脈イベント直前のLF/HF比 (low frequency; LF)の一時的な増加とHF値の一時的な低下、つまり交感神経活動の亢進と副交感神経活動の抑制の重要性を強調している。しかしながら、これらの徴候は実際のイベントに近い場合、不整脈イベントの予測因子としての臨床的有用性に乏しい。また、HRV解析は洞調律での解析を前提としており、その解析方法の違いから周波数領域解析は時間領域解析よりも期外収縮がある患者では解析が困難となる。

本研究では、致死性不整脈発生のリスクがある患者におけるHRVの時間領域解析にICDのRMを用いた。HRVの時間領域指標であるSDNNiは2群間で有意差を示し、イベント前に経時的変化を示した。つまり、不整脈イベント前にSDNNiの最大値が低下し、最小値が上昇した。この結果は、ICDのRMを用いた致死性不整脈とHRVの時間領域パラメータとの関連を示した最初の体系的な研究である。一方で、デバイスデータ (右房・右室ペースング率、PVCの総数、右室リードインピーダンス、右室波高値)は、2群間で統計学的有意差はなかった。これは、致死性不整脈の発生が心筋の電気生理学的パラメータと比較して、自律神経活動の変化との関連を示唆している可能性がある。

5-3. VT/VF イベントの予測因子としてのSDNNiの機序

SDNNiは交感神経活動と副交感神経活動の両方を反映しているため、これらを分けて解釈することは困難である。しかしながら、我々の結果は致死性不整脈イベント発生の高リスク患者を識別するためのSDNNiデータ解析の重要性を示している。つまり、SDNNiデータの経時的変化がVT/VFイベントと関連していた。これらの正確な機序は明らかなではないが、SDNNiが大きいほど自律神経活動の変動が大きいことを反映し、致死性不整脈発生のリスクをさらに増加させている可能性がある。イベント前に Δ SDNNiの平均値に変化はなかったが、最小値は上昇し、最大値は低下しており、その変動幅が縮小した。VT/VF(+)群のSDNNiの平均値は、VT/VF(-)群よりも高値であったため、不整脈イベント発生前に自律神経緊張がより高いレベルに収束する可能性がある。このような変化は自律神経活動の不安定性を反映していると推測される。正確な機序はHRVの周波数領域解析などの他の方法も使用して評価する必要があるが、本研究ではICDの解析能の特性上不可能であった。

6. 限界

本研究には、いくつかの限界がある。一つ目は、本研究は単一施設の研究で母集団が小さいため交絡因子による結果への影響が懸念される点である。また、サンプルサイズが小さいために基礎心疾患によるサブグループ解析は施行できなかった。これは、母集団を RM システムを介して HRV 解析が可能な ICD 植込み患者に限定したために発生した。この研究で RM システムを用いた HRV 解析の重要性を示すことができると考えられるが、今後の研究では母集団を増やした上での再評価が必要である。二つ目は、洞機能不全、房室伝導障害、上室性不整脈 (AF、心房粗動、心房頻拍) およびペースメーカー植込み患者では、HRV の解析ができないことである。三つ目は、本研究は短期間の前向き観察研究であったため、長期にわたる致死性不整脈イベントの予測を完全に反映していない可能性がある。これらの点は、より多くの母集団を用いた長期間の前向き観察研究が必要と考えられる。

7. 結語

遠隔モニタリングを用いた心拍変動の時間領域指標の解析は、致死性不整脈イベント発生の高リスク患者を特定し、その予測因子として有用と考えられる。

8. 総括

本研究では ICD 植込み患者の RM を用いて、致死性不整脈の予測因子の検討を行った。その結果、VT/VF と HRV の時間領域指標である SDNNi の関連が明らかになった。

検討 1 で、臨床背景、デバイスデータおよび SDNNi を 2 群間比較した。VT/VF(+) 群の SDNNi の平均値、最大値および最小値は、VT/VF(-) 群よりも有意に高値であった。また、ROC 解析で、VT/VF イベントの予測に有用な SDNNi の最適なカットオフ値を明らかにした (平均値 100.1、最大値 185.0、最小値 52.0 msec)。

検討 2 で、VT/VF(+) 群において、イベント前の SDNNi の変動 (Δ SDNNi) の有無を評価した。イベント前の 7 日間の Δ SDNNi_{pre} の最大値はベースライン値よりも低値で、イベント前の 7 日と 28 日間の Δ SDNNi_{pre} の最小値はベースライン値よりも高値であった。また、ROC 解析で、VT/VF イベントの予測に有用な Δ SDNNi_{pre} の最適なカットオフ値を明らかにした (不整脈イベント前 7 日間の最小値 > -42.4 、最大値 < 46.8 msec)。

HRV と不整脈の関連を説明する機序として、自律神経活動が想定される。SDNNi は交感神経活動と副交感神経活動の両方を反映しているため、各々の自律神経活動の亢進または抑制だけでなく、両者の相互作用が致死性不整脈の発生に重要な役割を果たすと考えられる。その正確な生理学的機序は明らかではないが、自律神経活動の不均衡または急速な変化が、電気生理学的不安定性および致死性不整脈の発生に関与している可能性がある。

本研究で HRV と致死性不整脈の関連を示し、HRV は比較的簡便に解析可能な非侵襲的指標であることから、より多くの症例にスクリーニングを行うことが出来る。致死性不整脈発生の予測因子として HRV の評価が臨床応用されれば、CIEDs 患者を含めたより多くの症例における致死性不整脈の新規発症を予測することが可能となり、必要な症例に適切な治療介入を行うことで

重大な心合併症を回避できる可能性がある。

9. 今後の展望

私が行ったこの一連の検討により、致死性心室性不整脈の予測因子としての HRV の臨床的重要性が示された。現状は HRV に対する早期治療介入や国内外のガイドラインでの詳細な記載はされていないが、本研究が今後の臨床治療の改善の一助になることを願ってやまない。今後、さらに多くの症例において同様な検討を重ね、HRV の診断精度や予後ならびに致死性心室性不整脈の予測因子としての有用性を追試し、詳細な前向き研究を行っていきたい。

10. 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究において御指導をいただきました、本学循環器内科学 阿古潤哉 主任教授、庭野慎一 診療教授に厚く御礼申し上げます。

11. 引用文献

- [1] Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, Heidenreich PA, Day J, Seth M, et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. *Circulation* 2010; 122: 2359-67.
- [2] Shusterman V, Aysin B, Gottipaty V, Weiss R, Brode S, Schwartzman D, et al. Autonomic nervous system activity and the spontaneous initiation of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1891-9.
- [3] Fei L, Statters DJ, Hnatkova K, Poloniecki J, Malik M, Camm AJ. Change of autonomic influence on the heart immediately before the onset of spontaneous idiopathic ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1515-22.
- [4] Huikuri HV, Valkama JO, Airaksinen KE, Seppanen T, Kessler KM, Takkunen JT, et al. Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87: 1220-8.
- [5] Valkama JO, Huikuri HV, Koistinen J, Yli-Mäyry S, Airaksinen KJ, Myerburg RJ. Relation between heart rate variability and spontaneous and induced ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 437-43.
- [6] Varma N, Epstein AE, Irimpen A, Schweikert R, Love C. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation* 2010; 122: 325-32.
- [7] Varma N, Michalski J, Stambler B, Pavri BB. TRUST Investigators. Superiority of automatic remote monitoring compared with in-person evaluation for scheduled ICD follow-up in the TRUST trial—testing execution of the recommendations. *Eur Heart J* 2014; 35: 1345-52.
- [8] Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomized controlled

trial. *Lancet* 2014; 384: 583-90.

[9] 日本循環器学会 (Japanese Circulation Society; JCS)/日本不整脈心電学会 (Japanese Heart Rhythm Society; JHRS)合同ガイドライン: 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018 年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2018_kurita_nogami.pdf

[10] Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol* 2013; 117: 379-93.

[11] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J* 1996; 17: 354-81.

[12] Billman GE, Hoskins RS. Time series analysis of heart rate variability during submaximal exercise: evidence for reduced cardiac vagal tone in animals susceptible to ventricular fibrillation. *Circulation* 1989; 80: 146-57.

[13] Almeida-Santos MA, Barreto-Filho JA, Oliveira JL, Reis FP, da Cunha Oliveira CC, Sousa AC. Aging, heart rate variability and patterns of autonomic regulation of the heart. *Arch Gerontol Geriatr* 2016; 63: 1-8.

[14] Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976; 294: 1165-70.

[15] Kolman BS, Verrier RL, Lown B. The effect of vagus nerve stimulation upon vulnerability of the canine ventricle: role of sympathetic-parasympathetic interactions. *Circulation* 1975; 52: 578-85.

[16] Rabinowitz SH, Verrier RL, Lown B. Muscarinic effects of vagosympathetic trunk stimulation on the repetitive extrasystole (RE) threshold. *Circulation* 1976; 53: 622-7.

[17] Corr PB, Gillis RA. Autonomic neural influences on the dysrhythmias resulting from myocardial infarction. *Circ Res* 1978; 43: 1-9.

[18] Magid NM, Eckberg DL, Sprenkle JM. Low dose atropine reduces ventricular vulnerability in normal and ischemic hearts. *Clin Res* 1983; 29: 813A.

[19] Battipaglia I, Scalone G, Macchione A, Pinnacchio G, Laurito M, Milo M, et al. Association of heart rate variability with arrhythmic events in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circ J* 2012; 76: 618-23.

[20] Battipaglia I, Barone L, Mariani L, et al. Relationship between cardiac autonomic function and sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2010; 12: 725-31.

[22] Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A. Neural mechanisms in life-threatening arrhythmias. *Am Heart J* 1980; 100: 705-15.

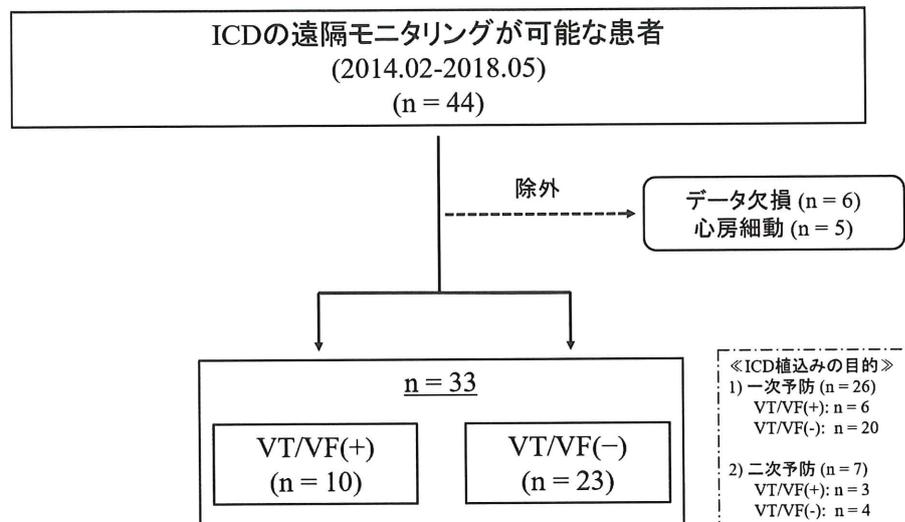
[22] Zipes DP, Miyazaki T. The autonomic nervous system and the heart: basis for understanding interactions and effects on arrhythmia development. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia: Saunders; 1990: 312-30.

[23] Verrier RL. Neurogenic aspects of cardiac arrhythmias. In: El-Sherif N, Samet P, eds. *Cardiac Pacing and Electrophysiology*. Philadelphia: Saunders; 1991: 77-91.

- [24] Schwartz PJ, La MR, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992; 85: I-77-91.
- [25] Lombardi F, Porta A, Marzegalli M, Favale S, Santini M, Vincenti A, et al. Heart rate variability patterns before ventricular tachycardia onset in patients with implantable cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol* 2000; 86: 959-63.
- [26] Pruvot E, Thonet G, Vesin JM, Van-Melle G, Seidl K, Schmidinger H, et al. Heart rate dynamics at the onset of ventricular tachyarrhythmias as retrieved from implantable cardioverter-defibrillators in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 2398-404.

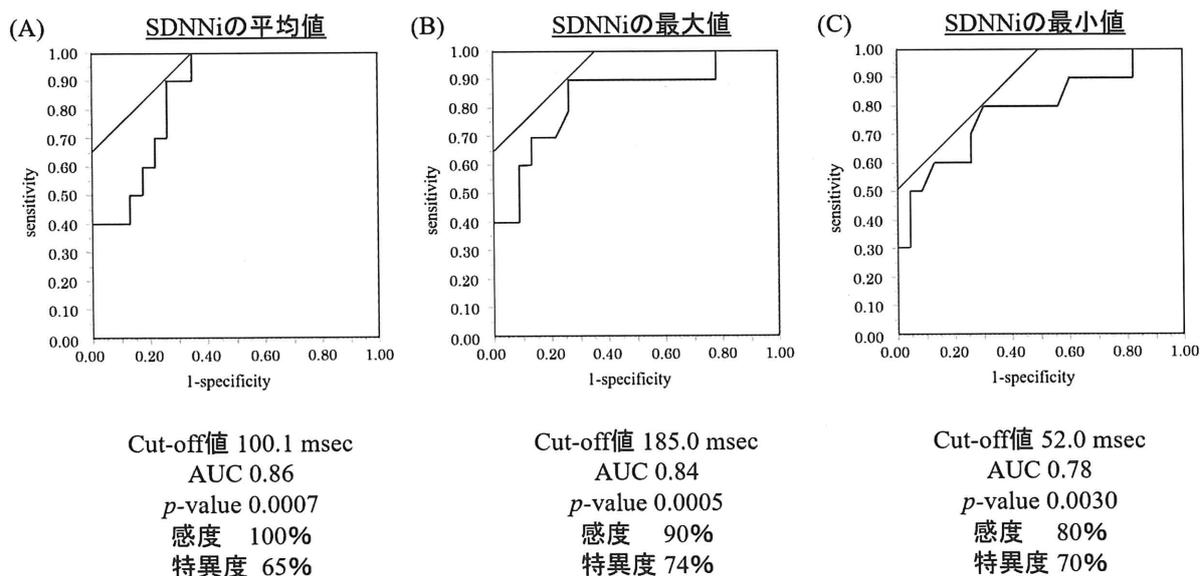
12. 図表

図 1. 対象症例の抽出



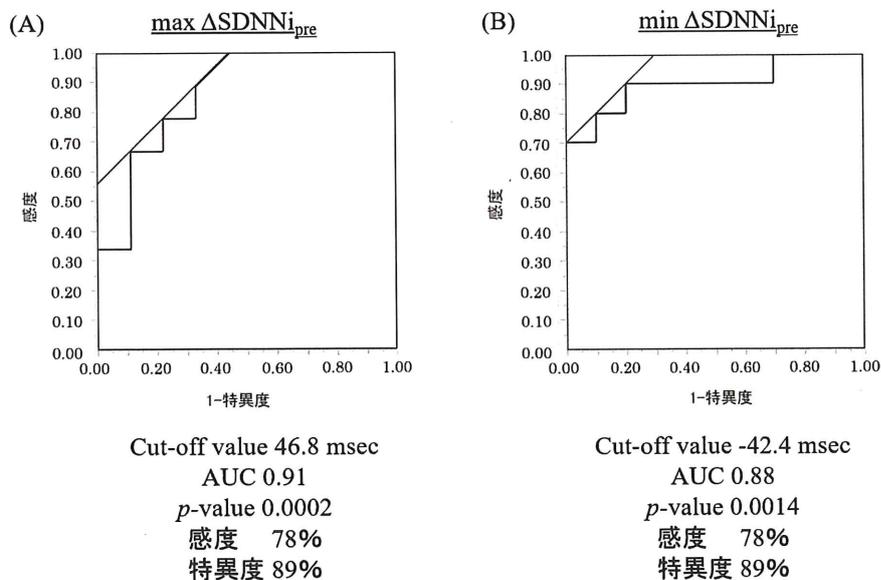
2014年2月から2018年5月までの間に44人の患者が特定のICD植込み術を受け、Biotronik HM®システムを介して観察した。11人の患者を除外し、33人の患者を対象とした。VT/VFイベントの有無により、患者を2群に分けた [VT/VF(+)群 (n = 10)、VT/VF(-)群 (n = 23)]。

図 2. 観測期間中の VT/VF(+)群の SDNNi の平均値、最大値、最小値の ROC 分析



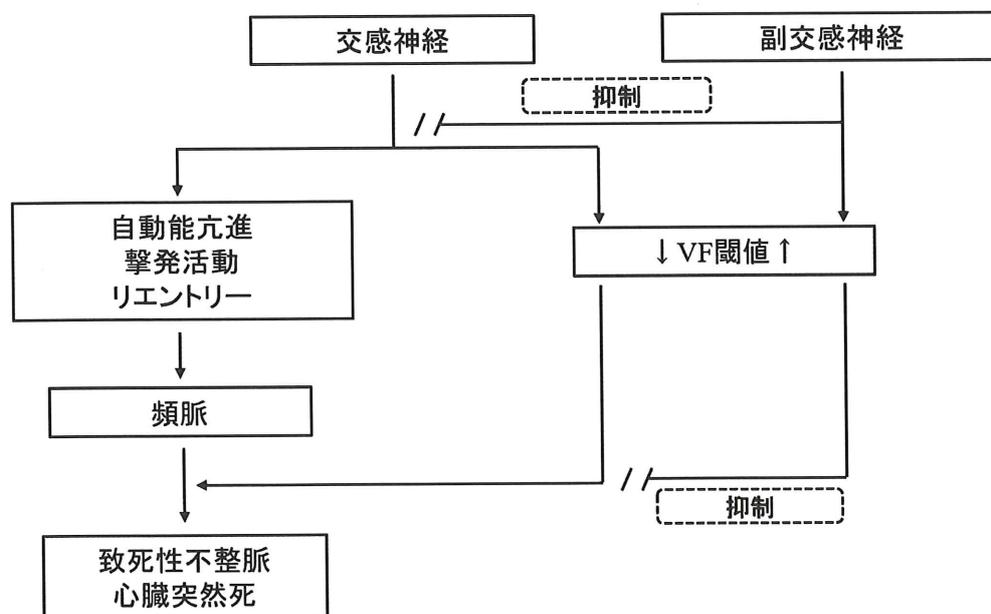
(A) SDNNiの平均値: 致死性不整脈イベントを予測するための最も精度の高いSDNNiの平均値のカットオフ値は100.1 msecであった (感度100%、特異度65%、AUC 0.86、 $p = 0.0007$)。 (B) SDNNiの最大値: 致死性不整脈イベントを予測するための最も精度の高いSDNNiの最大値のカットオフ値は185.0 msecであった (感度90%、特異度74%、AUC 0.84、 $p = 0.0005$)。 (C) SDNNiの最小値: 致死性不整脈イベントを予測するための最も精度の高いSDNNiの最小値のカットオフ値は52.0 msecであった (感度80%、特異度70%、AUC 0.78、 $p = 0.0030$)。

図 3. $SDNNi_{base}$ と比較した致死性不整脈イベントの 7 日前の VT/VF(+)群の $\Delta SDNNi_{pre}$ の最大値および最小値の ROC 分析



(A) 致死性不整脈イベントを予測するための最も精度の高い $\Delta SDNNi_{pre}$ の最大値のカットオフ値は 46.8 msec であった (感度 78%、特異度 89%、AUC 0.91、 $p = 0.0002$)。 (B) 致死性不整脈イベントを予測するための最も精度の高い $\Delta SDNNi_{pre}$ の最小値のカットオフ値は -42.4 msec であった (感度 78%、特異度 89%、AUC 0.88、 $p = 0.0014$)。

図 4. 自律神経系と致死性不整脈の関係



交感神経活動は自動能亢進や撃発活動、リエントリーを介して致死性不整脈を誘発する。また、VF 発生の閾値を低下させ VF を誘発する。一方、副交感神経活動は交感神経活動の抑制や VF 発生閾値の上昇を介して致死性不整脈の発生を抑制する。交感神経活動の亢進または副交感

神経活動の抑制は、致死性不整脈のリスクを増加させ、心室性不整脈基質の悪化を引き起こす可能性がある。

表 1. 患者背景

	総数 n = 33	VT/VF (+) n = 10	VT/VF (-) n = 23	p値
年齢, 歳	50 ± 17	37 ± 5	56 ± 3	0.0030
男性, n (%)	29 (88)	8 (80)	21 (91)	0.3605
基礎心疾患				
虚血性心疾患, n (%)	11 (33)	1 (10)	10 (43)	
心筋症, n (%)	9 (27)	3 (30)	6 (26)	
Brugada症候群, n (%)	8 (24)	4 (40)	4 (17)	0.3754
QT延長症候群, n (%)	2 (6)	1 (10)	1 (4)	
その他, n (%)	3 (9)	1 (10)	2 (9)	
並存疾患				
高血圧症, n (%)	9 (27)	0 (0)	9 (39)	0.0204
慢性腎臓病, n (%)	4 (12)	0 (0)	4 (17)	0.1595
心不全 (>NYHA II), n (%)	7 (21)	2 (20)	5 (22)	0.9106
内服薬				
β遮断薬, n (%)	18 (55)	6 (60)	12 (52)	0.6782
抗不整脈薬 (Class I), n (%)	1 (3)	0 (0)	1 (4)	0.5031
抗不整脈薬 (Class III), n (%)	12 (36)	4 (40)	8 (35)	0.7746
心電図パラメータ				
心拍数 (bpm)	66.6 ± 8.7	66.6 ± 2.8	66.6 ± 1.9	0.9956
PR間隔 (msec)	171.0 ± 37.6	172.4 ± 12.1	170.3 ± 8.3	0.8864
QRS幅 (msec)	112.2 ± 20.6	104.9 ± 6.4	115.7 ± 4.4	0.1770
QTc間隔 (msec)	40.1 ± 7.2	432.2 ± 12.4	454.0 ± 8.6	0.1593
心臓超音波パラメータ				
左室拡張末期径 (mm)	49.9 ± 11.0	52.2 ± 3.5	48.9 ± 2.4	0.4488
左室収縮末期径 (mm)	35.4 ± 12.9	37.4 ± 4.1	34.4 ± 2.9	0.5564
心室中隔壁厚 (mm)	10.0 ± 3.3	8.6 ± 1.0	10.7 ± 0.7	0.0928
心室後壁壁厚 (mm)	9.8 ± 3.0	8.7 ± 0.9	10.4 ± 0.6	0.1330
左室駆出率 (%)	53.2 ± 16.2	54.2 ± 5.5	52.7 ± 3.8	0.8279
E/e'	12.4 ± 7.0	9.2 ± 2.1	14.1 ± 1.6	0.0706
AR >III (°)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1407
MR >III (°)	1 (3)	1 (10)	0 (0)	0.1407
TR >III (°)	1 (3)	0 (0)	1 (4)	0.4603

表 2. RM システムによるパラメータ比較

	総数 n = 33	VT/VF (+) n = 10	VT/VF (-) n = 23	p値
<u>右房ペースング率 (%)</u>				
平均値	19.3 ± 27.5	19.9 ± 12.6	19.1 ± 7.3	0.9579
最大値	42.0 ± 41.2	52.8 ± 18.7	38.3 ± 10.8	0.5117
最小値	2.1 ± 8.0	0.8 ± 3.7	2.5 ± 2.1	0.6995
最大値-最小値	39.9 ± 39.1	52.0 ± 17.7	35.9 ± 10.2	0.4391
<u>右室ペースング率 (%)</u>				
平均値	5.0 ± 10.5	7.7 ± 3.3	3.8 ± 2.2	0.3263
最大値	15.9 ± 28.9	18.8 ± 9.3	14.5 ± 6.2	0.7060
最小値	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.0	0.5091
最大値-最小値	15.8 ± 28.8	18.8 ± 9.2	14.5 ± 6.2	0.7023
<u>心室期外収縮 (回/時)</u>				
平均値	19.2 ± 27.9	12.9 ± 8.9	22.1 ± 6.0	0.3979
最大値	296.8 ± 826.8	200.5 ± 264.9	340.5 ± 178.6	0.6643
最小値	0.7 ± 1.7	0.4 ± 0.6	0.8 ± 0.4	0.5815
最大値-最小値	70.2 ± 417.3	200.1 ± 264.9	339.8 ± 178.6	0.6651
<u>右室リードインピーダンス (Ω)</u>				
平均値	519.2 ± 104.2	512.0 ± 33.4	522.3 ± 22.0	0.7977
最大値	619.9 ± 254.0	708.7 ± 78.2	597.6 ± 51.6	0.2447
最小値	473.3 ± 88.9	468.4 ± 28.5	475.4 ± 18.8	0.8383
最大値-最小値	157.9 ± 240.0	240.3 ± 75.0	122.1 ± 49.5	0.1983
<u>右室波高値 (mV)</u>				
平均値	13.3 ± 4.7	14.3 ± 1.5	12.9 ± 1.0	0.4421
最大値	15.5 ± 4.3	16.3 ± 1.4	15.2 ± 0.9	0.5183
最小値	10.9 ± 4.6	11.9 ± 1.5	10.5 ± 1.0	0.4548
最大値-最小値	4.6 ± 2.1	4.4 ± 0.7	4.6 ± 0.5	0.7537
<u>SDNNi (msec)</u>				
平均値	105.5 ± 34.3	132.9 ± 9.3	93.5 ± 6.1	0.0013
最大値	181.4 ± 39.7	214.6 ± 10.6	167.0 ± 7.0	0.0007
最小値	52.2 ± 26.6	71.2 ± 7.5	43.9 ± 4.9	0.0047
最大値-最小値	129.3 ± 32.6	143.4 ± 10.0	123.1 ± 6.6	0.1019

表 3. VT/VF(+)群における致死性不整脈イベント前の Δ SDNNiの経時的変化

	VT/VF (+) n = 10		
	Δ SDNNi _{obs}	Δ SDNNi _{pre}	p値
<u>ΔSDNNiの平均値 (msec)</u>			
(**) = 7日間	-3.2 ± 12.7	-4.7 ± 19.8	0.8262
(**) = 28日間	-8.2 ± 10.6	-5.3 ± 18.1	0.4872
<u>ΔSDNNiの最大値 (msec)</u>			
(**) = 7日間	82.3 ± 27.7	25.9 ± 30.0	0.0017
(**) = 28日間	74.7 ± 32.8	44.4 ± 35.5	0.1054
<u>ΔSDNNiの最小値 (msec)</u>			
(**) = 7日間	-67.2 ± 25.3	-31.1 ± 17.4	0.0026
(**) = 28日間	-67.2 ± 25.3	-47.5 ± 23.3	0.0038