

心拍変動指標のリスク因子パターンと心疾患死亡率 Risk Pattern of Heart Rate Variability and Cardiac Mortality

湯田 恵美[†] 吉田 豊[†] 早野 順一郎[†]
Emi Yuda Yutaka Yoshida Junichiro Hayano

1. 始めに

24 時間心電図の R-R 間隔変動として計測される心拍変動は、急性心筋梗塞後の死亡リスクとして広く受け入れられている[1-4]。心拍変動には多くの指標が提唱されているが[5]、特に、時間領域の心拍変動指標の中の洞調律 R-R 間隔の 24 時間標準偏差(SDNN)、周波数領域の指標の超低周波数(VLF)成分、非線形解析に含まれる detrended fluctuation analysis (DFA)による scaling exponent α_1 [2]、phase rectified signal averaging による deceleration capacity(DC) [3]、心拍変動の probability density function の解析による non-Gaussianity index λ_{25s} [4]は、強力な死亡リスクの予測因子として知られている。しかし、これらのリスク指標の全てが互いに独立している訳ではなく、指標間の関連や交互作用の存在が想定されるが、それを詳細に検討した研究は少ない。その結果、医療現場では個々の症例において、複数のリスク指標が同時に得られ、それぞれの指標の陽性・陰性の判定結果が得られているが、そのパターンがもつ情報を十分に利用できていない状況にある。

そこで、本研究では、既存の急性心筋梗塞後心拍変動データ[6]を用いて、24 時間心拍変動から得られる死亡リスク予測因子のパターンと死亡率との関連を分析した。

2. 方法

2.1 研究の対象

本研究で用いた急性心筋梗塞後心拍変動のデータベースは、ENRICHD clinical trial の対象の内[6]、急性心筋梗塞発症後 28 日以内に 24 時間心電図が記録され、その後、中央値 25 か月間(最長 30 か月間)の追跡が行われた症例より得られた 768 例である。症例の選択基準により、全例、24 時間記録の 80%が洞調律であった。追跡期間中に 47 例(612%)の死亡(全死亡)がみられた。

2.2 データ解析

心拍変動データより、死亡リスクの予測因子として、5

つの指標を計算した。心拍変動解析のに関するガイドライン[5]に従って、R-R 間隔データから連続する洞調律 QRS 波よりなる R-R 間隔(N-N 間隔)のみを抽出し、その 24 時間の標準偏差として SDNN を求めた。また、Bauer ら[3]の方法に従って DC を、Huikuri ら[2]の方法に従って α_1 を計算した。次に N-N 間隔時系列をステップ関数で補間し、等間隔再サンプリング後に、FFT 解析を行い 0.003~0.04 Hz の周波数帯のパワーの自然対数値として VLF パワーを求めた。最後に、Kiyono ら[4]の方法に従って λ_{25s} を求めた。

得られた各指標について、急性心筋梗塞後全死亡リスクを予測するための最適なカットオフ値として報告されている[2-4]、SDNN <70ms、VLF パワー<5.75 ln(ms²)、 α_1 <0.75、DC<4.5 ms、 λ_{25s} >0.6 を基準として、各指標の陽性・陰性を判定した。死亡リスク予測因子のパターンとして、5 つの指標の陽性・陰性の組み合わせにより、対象を 2⁵=32 通りの因子パターンに分類した。

2.3 統計解析

統計解析には、Statistical Analysis System (SAS)プログラムパッケージを用いた。因子パターンと死亡率との関連の有意性は χ^2 検定によって評価した。また、個々の因子パターンのハザードリスクは Phreg プロシージャによる Cox hazards regression analysis にて評価した。陽性因子の個数(0~5 個)の死亡率との関連およびハザードリスクについても同様に評価した。P<0.05 を統計的有意性の判定基準とした。

3. 結果

5 つの指標は全て死亡率と有意な関連を示し、また有意なハザードリスクを示した(表 1)。なかでも、LVF と DC が陽性であると陰性の場合に比べて、それぞれ、4.6 倍および 5.7 倍の死亡リスクであった。

陽性因子のパターンでは、32 種類のパターンの内、19 パターンはそれを示す例が 0.5%未満であった(表 2)。パターンの中で、死亡率(または生存率)との関連が強く、かつ

表 1. 心拍変動指標および陽性因子数の死亡率との関連および死亡リスク予測力(急性心筋梗塞後の 768 例)

心拍変動指標	N	検出率,%	死亡率,%	P (χ^2)	Hazards risk (95%CI)	P
SDNN <70 ms	420	54.7	8.18	0.0006	2.8 (1.4-5.7)	0.0036
VLF <5.75 ln(ms ²)	145	18.9	17.2	<0.0001	4.6 (2.6-8.2)	<.0001
DFA α_1 <0.75	37	4.82	16.2	0.008	2.6 (1.1-6.1)	0.0323
DC <4.5 ms	300	39.1	12.7	<0.0001	5.7 (2.7-12)	<.0001
λ_{25s} >0.6	152	19.8	11.2	0.003	1.8 (1.0-3.4)	0.0509
Number of positive risks				<0.0001	1.8 (1.5-2.2)	<0.0001
0	253	32.94	1.58			
1	215	27.99	2.79			
2	129	16.8	6.2			
3	113	14.71	15.04			
4	48	6.25	20.83			
5	10	1.3	20			

[†] 名古屋市立大学大学院医学研究科 Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

表 2. 予測因子のパターンと死亡率との関連および死亡リスク予測力 (急性心筋梗塞後の 768 例)

陽性因子パターン	N	検出率,%	死亡率,%	P (χ^2)	Hazards risk (95%CI)	P
None	253	32.9	1.58	0.0002	0.23 (0.08-0.64)	0.004
SDNN	145	18.9	2.76	0.06	0.46 (0.17-1.3)	0.1
VLF	1	0.13	-	0.7	-	0.9
$\alpha 1$	2	0.26	-	0.7	-	0.9
DC	23	2.99	4.35	0.7	0.57 (0.079-4.2)	0.5
$\lambda 25s$	44	5.73	2.27	0.2	0.31 (0.043-2.3)	0.2
SDNN+VLF	3	0.39	-	0.6	-	0.9
SDNN+ $\alpha 1$	0	0.00	-	-	-	-
SDNN+DC	88	11.5	5.68	0.8	0.79 (0.31-2.01)	0.6
SDNN+ $\lambda 25s$	17	2.21	-	0.2	-	0.9
VLF+ $\alpha 1$	0	0.00	-	-	-	-
VLF+DC	2	0.26	-	0.7	-	0.9
VLF+ $\lambda 25s$	0	0.00	-	-	-	-
$\alpha 1$ +DC	4	0.52	-	0.6	-	0.9
$\alpha 1$ + $\lambda 25s$	0	0.00	-	-	-	-
DC+ $\lambda 25s$	15	1.95	20	0.02	2.5 (0.76-8.0)	0.1
SDNN+VLF+ $\alpha 1$	0	0.00	-	-	-	-
SDNN+VLF+DC	77	10.0	16.88	<0.0001	3.6 (1.9-6.8)	<.0001
SDNN+VLF+ $\lambda 25s$	2	0.26	-	0.7	-	0.9
SDNN+ $\alpha 1$ +DC	1	0.13	-	0.7	-	0.9
SDNN+ $\alpha 1$ + $\lambda 25s$	0	0.00	-	-	-	-
SDNN+DC+ $\lambda 25s$	30	3.91	13.33	0.09	1.9 (0.67-5.32)	0.2
VLF+ $\alpha 1$ +DC	0	0.00	-	-	-	-
VLF+ $\alpha 1$ + $\lambda 25s$	0	0.00	-	-	-	-
VLF+DC+ $\lambda 25s$	2	0.26	-	0.7	-	0.9
$\alpha 1$ +DC+ $\lambda 25s$	1	0.13	-	0.7	-	0.9
SDNN+VLF+ $\alpha 1$ +DC	17	2.21	17.65	0.04	2.9 (0.91-9.5)	0.07
SDNN+VLF+ $\alpha 1$ + $\lambda 25s$	1	0.13	-	0.7	-	0.9
SDNN+VLF+DC+ $\lambda 25s$	29	3.78	20.69	0.0008	2.9 (1.2-7.05)	0.01
SDNN+ $\alpha 1$ +DC+ $\lambda 25s$	0	0.00	-	-	-	-
VLF+ $\alpha 1$ +DC+ $\lambda 25s$	1	0.13	-	<0.0001	14 (1.8-106)	0.01
SDNN+VLF+ $\alpha 1$ +DC+ $\lambda 25s$	10	1.30	20	0.06	3.2 (0.78-13)	0.1

死亡リスクの強い予測力を示したのは、陽性因子がひとつもないパターンと SDNN+VLF+DC のみが陽性のパターンであったが、それらの予測力は個々の指標の予測力(表 1)を上回るものではなかった。

一方、陽性因子数は、死亡率との関連が高く、かつ陽性因子数が 1 つ増える毎に死亡リスクが 1.8 倍になった。実査に観察された死亡率も、陽性因子数が 4 以上あると、0 の場合の 13 倍程度の死亡率がみられ、個々の指標単独の場合よりも高い予測力を示した。

4. 結論

心拍変動のリスク予測因子とそれらの組み合わせによる陽性因子のパターンについて、急性心筋梗塞後死亡率との関連および死亡リスクの予測力を調べた。その結果、因子の組み合わせによって得られる予測力は、個々の指標の予測力を上回るものではなかった。一方、陽性因子数の死亡リスク予測力は個々の指標によりも高い予測力を示した。以上より、急性心筋梗塞後死亡率の予測に於いて、因子パターンを考慮するメリットはないが、陽性因子数は有用な予測指標となる可能性がある。

謝辞

本研究で使用した急性心筋梗塞後の心拍変動データは、研究協力者である Duke 大学医療センターの James A.

Blumenthal 教授から提供され、研究目的での使用の許可を受けたものである。ここに感謝申し上げる。

参考文献

- [1] Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Jr., Moss AJ, the Multicenter Post-Infarction Research G. "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction". Am J Cardiol, 59, 256-262, (1987).
- [2] Huikuri HV, Mäkilä TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Moller M, et al. "Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction". Circulation, 101, 47-53, (2000).
- [3] Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, Schneider R, Makikallio T, Ulm K, et al. "Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study". Lancet, 367, 1674-1681, (2006).
- [4] Kiyono K, Hayano J, Watanabe E, Struzik ZR, Yamamoto Y. "Non-Gaussian heart rate as an independent predictor of mortality in patients with chronic heart failure". Heart Rhythm, 5, 261-268, (2008).
- [5] Camm AJ, Malik M, Bigger JT, Jr., Breithardt G, Cerutti S, Cohen RJ, et al. "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". Circulation, 93, 1043-1065, (1996).
- [6] Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, Carney RM, Catellier D, Cowan MJ, et al. "Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial". JAMA, 289, 3106-3116, (2003).