

単発性心室期外収縮の発生起源別にみた心拍変動解析

中野厚志 高井博之 片山克彦 藪下博史 石川欽司

近畿大学医学部循環器内科学教室

抄 録

期外収縮の発生には交感神経の亢進が関与しているが発生起源別での亢進の有無は不明である。よって発生起源別の自律神経の影響を明らかにすることにより期外収縮の治療の進歩が予想される。我々は心室期外収縮を認める45例を心電図から右室流出路起源(32例)と左室流出路起源(13例)に分け、ホルター心電計を用いLorenz-Plot(LP)法での増加、非増加型と昼間型、全日型、夜間型に分類した。そしてこれらについて心拍変動解析(LF, HF成分, LF/HF)を行い β 遮断剤の投与前後で心室期外収縮数を比べ心室期外収縮の減少度を計測した。

発生起源別心室期外収縮では右室流出路起源(LF/HF; 1.37 ± 0.8)に比べ左室流出路起源(LF/HF; 2.25 ± 1.0)で有意に($p < 0.05$)交感神経が亢進した。LP法での増加型、左室流出路起源の増加型、日内変動での全日型、左室流出路起源の昼間型、 β 遮断剤有効群での左室流出路起源(右室流出路起源: LF/HF; 1.30 ± 1.08 , 左室流出路起源: LF/HF; 2.19 ± 1.0)の心室期外収縮に交感神経が有意に($p < 0.05$)亢進した。 β 遮断剤の抑制効果は左室流出路起源のVPCに対して有効であった(右室流出路起源改善度: 44%, 左室流出路起源改善度: 63%)。左室流出路起源は交感神経の影響が強く心室頻拍に移行する可能性が示唆された。

Key words: 右室流出路起源, 左室流出路起源, 単発性心室期外収縮, 心拍変動解析

緒 言

心拍数の増加に伴い心室期外収縮 Ventricular Premature Contraction (VPC) 数も増加することにより、VPCの発生には自律神経が関与してことが以前より報告されていた¹⁻³。その後ホルター心電計によるVPCの様々な解析が行われるようになりVPCと自律神経の関係が明らかになってきた。Itoら⁴はホルター心電計で記録したVPC数と心拍数の関係、そして各種薬剤の反応性からVPCの発生には交感神経の関与が強いと考えられる促進型と、関与が弱いと考えられる非促進型があると報告した。Tanabeら⁵はホルター心電計で記録されたVPC数より昼間型、全日型、夜間型にわけその β 遮断剤に対する反応性より主に昼間型に交感神経の関与が強いと報告した。しかし自律神経とVPCの解析は薬剤に対する反応性をみる間接的な方法のみであり直接的な指標がないままであった。ところがその後心拍変動 Heart Rate Variability (HRV) のパワースペクトル解析法によるhigh frequency (HF)成分が副交感神経活動の、low frequency (LF)成

分、およびLF/HFが交感神経活動の非常によい指標であることが報告され、VPCと自律神経の関係がより明確に解析されるようになった⁶⁻⁸。そして器質的疾患のある連発のVPCや心室頻拍 Ventricular Tachycardia (VT)の発症直前には交感神経活動が亢進していると報告された^{9,10}。

さらに近年電気生理学検査とカテーテルアブレーションが発達しVPC, VTに対しても心室内をマッピングすることにより発生起源が詳細に分かるようになった¹¹。右室流出路 Right Ventricular Outflow Tract (RVOT) 起源、または左室流出路 Left Ventricular Outflow Tract (LVOT) 起源のVT、や4連発以下のVPCに心拍変動解析が行われるようになり、RVOT起源のVTや連発のVPCでは発生直前に交感神経活動が有意に亢進しているが、単発のVPCの発生直前には交感神経の亢進は認められないと報告された¹²⁻¹⁴。しかし基礎疾患に器質的心疾患がなく、また2連発以上を認めないVPCを発生起源別に分類し心拍変動解析を用い自律神経活動の影響を調べた報告は不明である。発生起源別の自律神経の影響を明らかにすることにより期外収縮

の治療の進歩が予想される。

そこで我々は、基礎疾患のない単発のVPCに対して体表12誘導心電図からそれぞれRVOT起源もしくはLVOT起源に分け、さらにLorenz-Plot法¹⁵や日内変動^{5,16}に基づく分類を行い、ホルター心

電計を用い心拍変動解析をおこなった。さらに β 遮断剤を投与し有効性も検討した。

対象および方法

対象は当科外来に動悸を主訴に来院された患者

表1 全患者リスト

患者 番号	性別	年齢	発生源	投与前日内変動(比)	覚醒時VPC数(個)	睡眠時VPC数(個)	Lorenz-Plot法	改善度(%)	β 遮断剤投与前 VPC数(個/日)	β 遮断剤投与後 VPC数(個/日)
1	M	23	RVOT	昼間型(2.7)	3301	1205	増加型	42	4506	2597
2	F	42	RVOT	昼間型(2.8)	16301	5765	非増加型	-0.08	22066	23915
3	F	52	RVOT	昼間型(2.9)	12984	4451	増加型	93	17435	1243
4	F	36	RVOT	昼間型(3.2)	7986	2425	非増加型	-0.16	10411	12046
5	F	58	RVOT	全日型(1.0)	18645	18307	非増加型	70	36952	11013
6	F	42	RVOT	昼間型(2.7)	4825	1782	非増加型	-0.7	6607	11204
7	M	78	RVOT	昼間型(2.6)	22789	8864	非増加型	87	31653	3920
8	F	35	RVOT	全日型(1.1)	6032	6950	増加型	12	12982	11455
9	F	47	RVOT	昼間型(2.7)	3256	1303	非増加型	69	4829	1495
10	F	57	RVOT	全日型(1.0)	2625	2433	増加型	60	5058	2039
11	M	74	RVOT	昼間型(3.1)	4025	1276	非増加型	93	5301	369
12	F	29	RVOT	全日型(1.5)	8032	5304	非増加型	-0.001	1336	13356
13	M	25	RVOT	全日型(1.7)	2835	1691	増加型	-0.75	4526	7922
14	F	39	RVOT	全日型(1.9)	16523	8725	非増加型	-0.09	25248	27665
15	F	25	RVOT	全日型(2.2)	11023	4969	非増加型	74	15992	4101
16	F	40	RVOT	昼間型(4.0)	5367	1346	非増加型	60	6713	2858
17	F	60	RVOT	夜間型(3.7)	8321	2204	増加型	90	10525	1099
18	F	56	RVOT	昼間型(2.9)	12585	4273	非増加型	64	16858	6138
19	M	49	RVOT	昼間型(2.9)	4256	1474	非増加型	99	5730	66
20	M	33	RVOT	夜間型(4.5)	2991	13562	増加型	70	16553	4978
21	F	32	RVOT	夜間型(3.2)	1552	5013	非増加型	-0.12	6565	7355
22	M	57	RVOT	昼間型(6.4)	4987	784	増加型	100	5771	0
23	F	61	RVOT	全日型(1.7)	14322	8581	増加型	37	22903	14369
24	F	47	RVOT	昼間型(3.9)	2465	637	増加型	99	3102	27
25	F	46	RVOT	全日型(1.2)	6256	5359	増加型	72	11615	3292
26	M	34	RVOT	昼間型(3.2)	7985	2474	非増加型	40	10459	6190
27	M	53	RVOT	昼間型(3.4)	4312	1278	増加型	29	5590	3956
28	F	52	RVOT	昼間型(3.5)	6565	1848	非増加型	-1.64	8413	1223
29	F	42	RVOT	昼間型(3.2)	22056	6957	非増加型	-0.12	29712	6601
30	M	29	RVOT	全日型(2.2)	20026	8987	増加型	-0.12	29013	26210
31	F	40	RVOT	昼間型(2.8)	9321	3303	非増加型	21	12624	9962
32	M	53	RVOT	全日型(1.5)	20231	13374	非増加型	51	33605	15890
33	F	58	LVOT	昼間型(4.3)	2845	656	増加型	91	3501	322
34	F	65	LVOT	全日型(1.3)	13141	10000	非増加型	36	23141	14696
35	F	66	LVOT	昼間型(3.0)	3896	1306	増加型	72	5202	1439
36	M	64	LVOT	全日型(2.1)	6321	3026	増加型	86	9347	1328
37	F	25	LVOT	夜間型(2.9)	2479	7235	増加型	-0.45	9714	14109
38	M	63	LVOT	全日型(1.7)	27869	16662	増加型	60	44531	19587
39	F	47	LVOT	昼間型(3.8)	9878	2580	増加型	68	12458	3942
40	F	56	LVOT	全日型(2.0)	14256	6985	増加型	21	21241	16794
41	M	40	LVOT	全日型(1.1)	1562	1791	増加型	100	3353	0
42	M	56	LVOT	全日型(1.3)	12025	8914	非増加型	78	20939	4513
43	M	66	LVOT	全日型(1.6)	11203	7028	増加型	99.7	18231	47
44	M	55	LVOT	昼間型(2.6)	2564	985	増加型	73	3549	956
45	F	41	LVOT	全日型(1.5)	2520	1715	非増加型	40	4235	2508

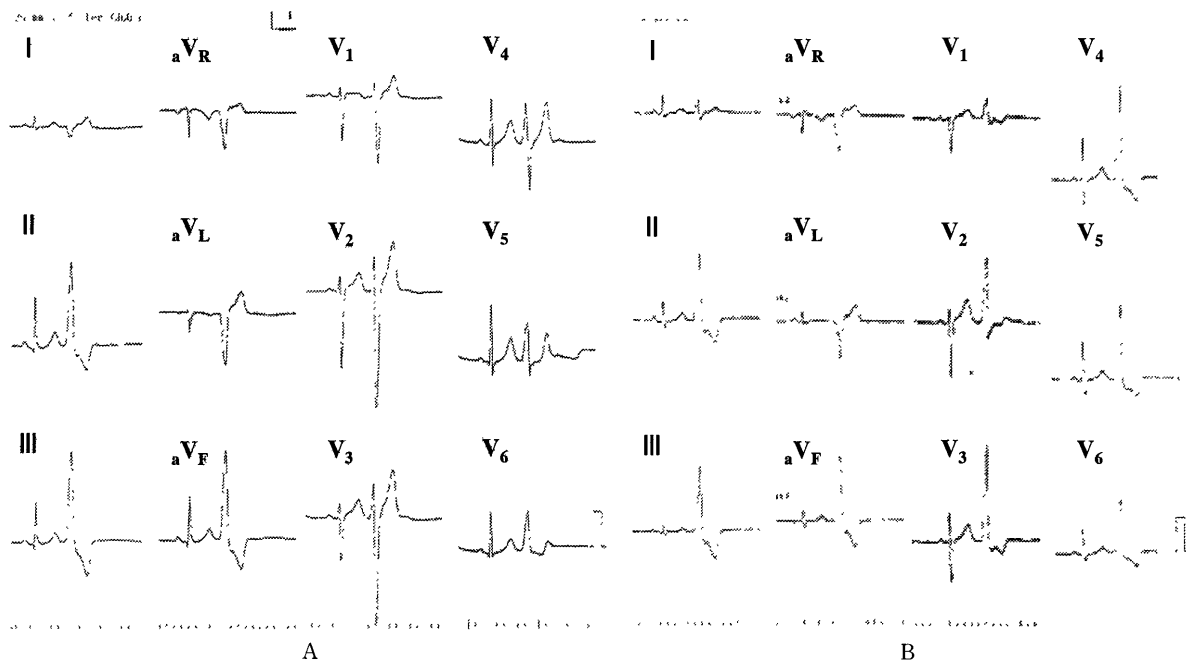


図1 各発生源別の代表的な体表12誘導心電図
(A) RVOT 起源 VPC
(B) LVOT 起源 VPC

で、運動負荷心電図，心臓超音波法にて虚血性心疾患，弁膜症，心筋症等の器質的心疾患を認めず RVOT，または LVOT 起源の VPC を認めた45例であった（表1）。

体表12誘導心電図による発症起源別の分類（図1）

心電図上 II, III, aVF で下方軸，V1 で rS パターンを呈し，V3 で R/S 比が 1 より小さいものを RVOT 起源の VPC とした（RVOT 起源32例）。また心電図上 II, III, aVF で下方軸，V1 で Rs パターンを呈し，V3 で R/S 比が 1 より大きいものを LVOT 起源の VPC とした（LVOT 起源13例）¹⁷⁻¹⁹。

Lorenz-Plot 法を用いた分類

VPC に先行する洞周期先行 R-R 間隔を X 座標に，後続する VPC の連結期時間を Y 座標にプロットした。これらをもとに最小二乗法を用い洞周期先行 R-R 間隔と連結期時間を直線回帰させ，その勾配 (a) と VPC の連結期時間の標準偏差 (SD) を求め Lorenz-Plot 法の分類を行った。Lorenz-Plot 法で Dependent type ($a > 0.1, SD \leq 40$ msec), Mixed type ($a > 0.1, SD > 40$ msec) を示すものを増加型，Fixed type ($a \leq 0.1, SD \leq 40$ msec), Scattered type ($a \leq 0.1, SD > 40$ msec) を示すものを非増加型と分類した。Lorenz-Plot 法を用いた分類では増加型は 23 例でそのうち RVOT 起源の VPC は 13 例，LVOT 起源の VPC は 10 例であった。また非増加型は 22 例であり RVOT 起源の VPC は 19 例，LVOT 起源の VPC は 3 例であった。

VPC の出現頻度での分類

Tanabe ら⁵, Lown ら¹⁶ の報告に準じ昼間型(覚醒時の VPC 数が睡眠時の VPC 数の 2.5 倍以上を示すもの)，全日型(覚醒時と睡眠時の VPC 数が 2.5 倍未満の変動で認められたもの)，夜間型(睡眠時の VPC 数が覚醒時の VPC 数の 2.5 倍以上を示すもの) に分類した。VPC の出現頻度での分類では昼間型は 22 例でそのうち RVOT 起源の VPC は 18 例，LVOT 起源の VPC は 4 例であった。また全日型は 19 例であり，そのうち RVOT 起源の VPC は 11 例，LVOT 起源の VPC は 8 例であった。夜間型は 4 例のみで RVOT 起源の VPC は 3 例，LVOT 起源の VPC は 1 例であった。

その各々に対し無投薬下でホルター心電図（フクダ電子社製ホルター心電計にて NASA 誘導，および CM5 誘導を記録）を施行しホルター心電図上 VPC が 3000 個/日以上認められたものに対して心拍変動解析を施行した。そして β 遮断剤（ビソプロロール 5 mg）を内服し 2～4 週後に再度ホルター心電図を施行した。なお β 遮断剤の効果は投与前後のホルター心電図における VPC 総数を比較し，その変化から改善度 (%) = (本剤投与前の 24 時間 VPC 総数 - 本剤投与後の 24 時間 VPC 総数) / 本剤投与前の 24 時間 VPC 総数 $\times 100$ を求め判定した。ここでは VPC 数が 60% 以上の減少を示した場合有効群と判定した²⁰。ここではホルター心電図施行中に部分的であっても VPC 2 連発以上，また多源性を疑うも

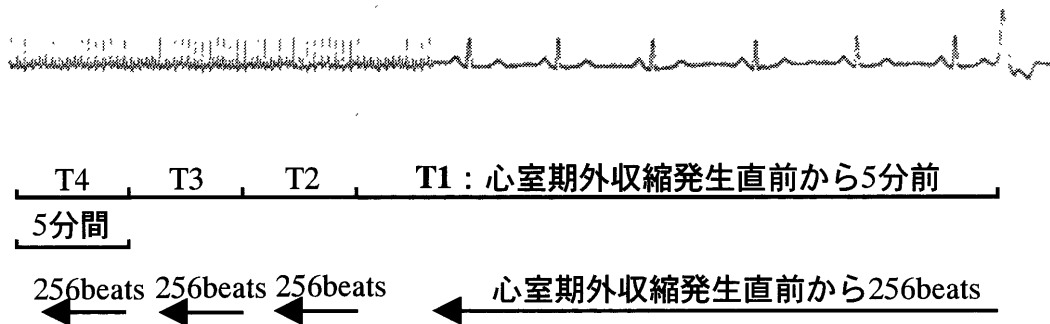


図2 VPC発生直前の20分間の心拍変動解析

のは除外し、それらがみられるものに対してはホルター心電図を再施行することはなかった。

心拍変動解析 (図2)

ホルター心電計で記録されたデータをパーソナルコンピューター (IBM社製 Personal Computer 300PL) に転送し、VPCの発生直前の20分間を5分毎に分けそれぞれを発生直前からT1, T2, T3, T4とした。次に、それぞれの区間の先頭から256beats²¹についてフクダ電子社製RR間隔スペクトル分析プログラムHPS-RRRを用い心拍変動解析を施行した。

ここでは心拍変動の指標として low frequency (LF) 成分、副交感神経活動の指標とされている high frequency (HF) 成分、その比であり交感神経活動の指標とされている LF/HF, を用いた^{1,22,23}。

LF成分は0.0031~0.141 Hz, HF成分は0.141~0.391 Hzとした。

結果は特記しない限り平均値±標準偏差 (SD) で表示し、統計処理は paired Student' t-test と unpaired Student' t-test を用い、 $p < 0.05$ を持って統計的に有意とした。

結 果

患者背景 (表2)

性別, 年齢, 1日当たりの総心拍数, 1日当たりの平均心拍数, 1日当たりの平均VPC数, 収縮期血圧, 拡張期血圧ではRVOT起源, LVOT起源に有意差は認められなかった。

発生起源別心拍変動解析 (図3)

LF成分はT1, T2, T3, T4の各区間でRVOT起源のVPC (T1; 259.4 ± 150.2 , T2; 263.0 ± 144.1 , T3; 269.2 ± 140.0 , T4; 255.2 ± 130.4) に比べLVOT起源のVPC (T1; 372.0 ± 137.5 , T2; 416.2 ± 104.3 , T3; 394.4 ± 115.2 , T4; 376.8 ± 120.8 ; $p < 0.05$) で有意に亢進していた。HF成分はT1, T2, T3, T4の全区間でLVOT起源のVPC (T1; 148.3 ± 63.0 , T2; 150.2 ± 74.3 , T3; 150.8 ± 83.5 , T4; 155.6 ± 66.4) に比べRVOT起源のVPC (T1; 188.1 ± 170.2 , T2; 186.4 ± 153.5 , T3; 182.0 ± 158.3 , T4; 181.9 ± 162.4 ; $p < 0.05$) で有意に亢進していた。LF/HFはT1, T2, T3, T4の全区間でRVOT起源のVPC (T1; 1.37 ± 0.8 , T2; 1.41 ± 1.0 , T3; 1.47 ± 1.0 , T4; 1.40 ± 1.21) に比べLVOT起源のVPC (T1; 2.25 ± 1.0 , T2; 2.41 ± 0.9 , T3; 1.95 ± 0.9 , T4; 2.18 ± 1.2 ; $p < 0.05$) で有意に亢進していた。しかしRVOT起源, LVOT起源共にT2区間に比べてT1区間の亢進は認められなかった。

表2

患者背景	右室流出路起源 (n=32)	左室流出路起源 (n=13)
男:女 (人)	11:21	6:7
年齢 (歳)	46.8 ± 13.9	54.0 ± 12.5
総心拍数 (個/日)	109601.0 ± 10318.3	109066.2 ± 7641.8
平均心拍数 (回/分)	76.1 ± 12.3	75.7 ± 10.2
平均VPC数 (個/日)	14145.0 ± 9807.3	13803.2 ± 11838.0
血圧収縮期 (mmHg)	129.8 ± 19.7	139.8 ± 23.1
拡張期 (mmHg)	74.1 ± 1.2	81.6 ± 11.7

* $P < 0.05$ Mean \pm SD

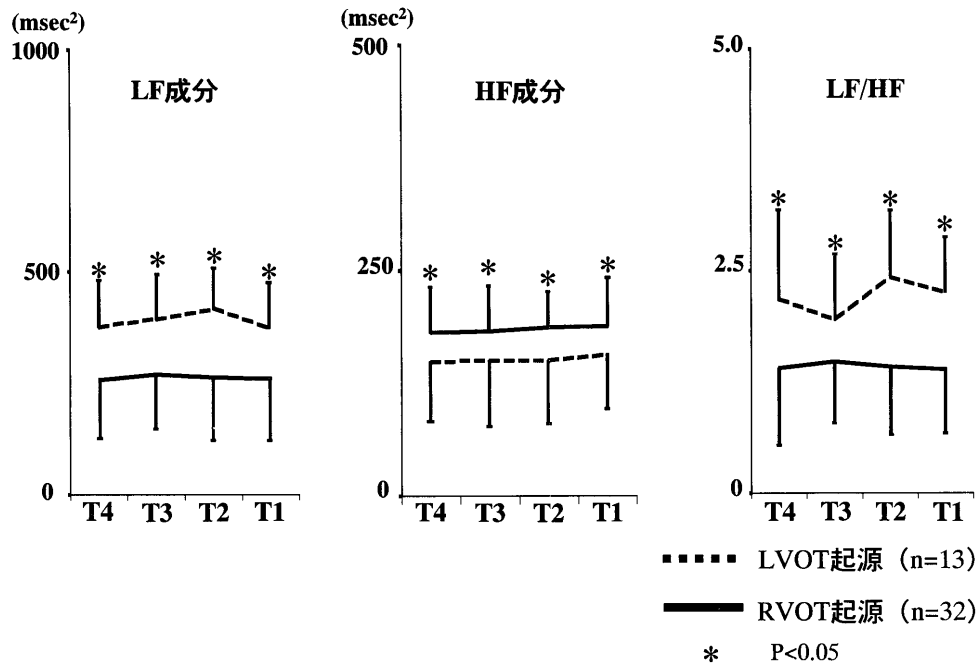


図3 VPC 発生活源別にみた心拍変動解析 (mean±SD)

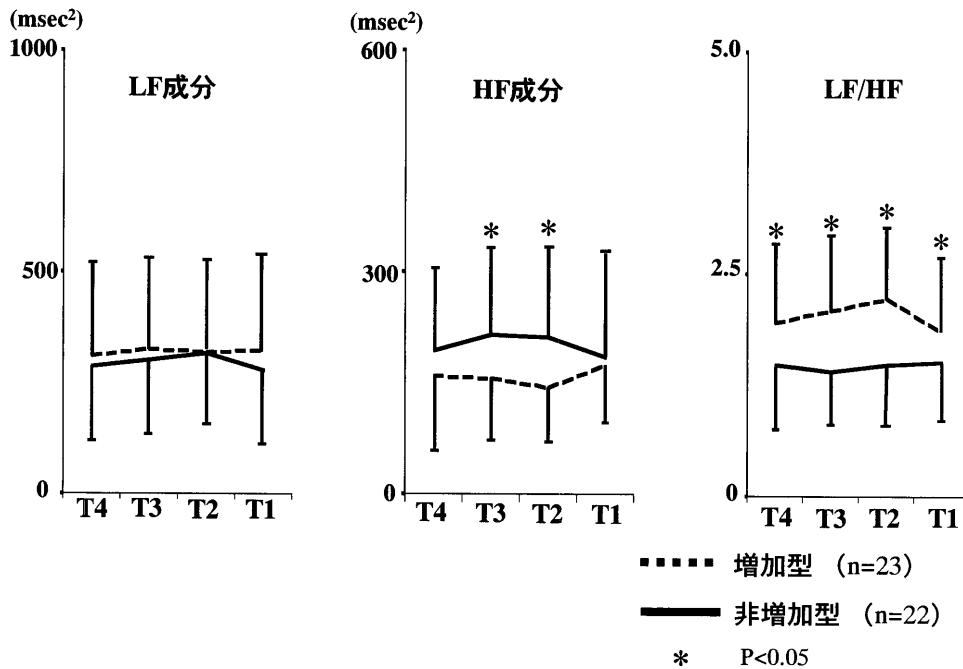


図4 Lorenz-Plot 法における増加型, 非増加型別にみた心拍変動解析 (mean±SD)

Lorenz-Plot 法における増加型, 非増加型別心拍変動解析 (図4)

増加型ではRVOT 起源のVPC は13例, LVOT 起源のVPC は10例であった。また非増加型ではRVOT 起源のVPC は19例, LVOT 起源のVPC は3例であった。LF 成分は増加型(T1 ; 322.4±188.0,

T2 ; 317.1±185.3, T3 ; 324.8±196.5, T4 ; 311.7±194.4), 非増加型(T1 ; 278.9±208.3, T2 ; 314.1±210.0, T3 ; 302.2±128.7, T4 ; 285.2±110.3) の間に有意差は認められなかった。HF 成分はT2, T3 区間においてのみ増加型 (T2 ; 142.3±88.2, T3 ; 155.1±98.5) に比べ非増加型 (T2 ;

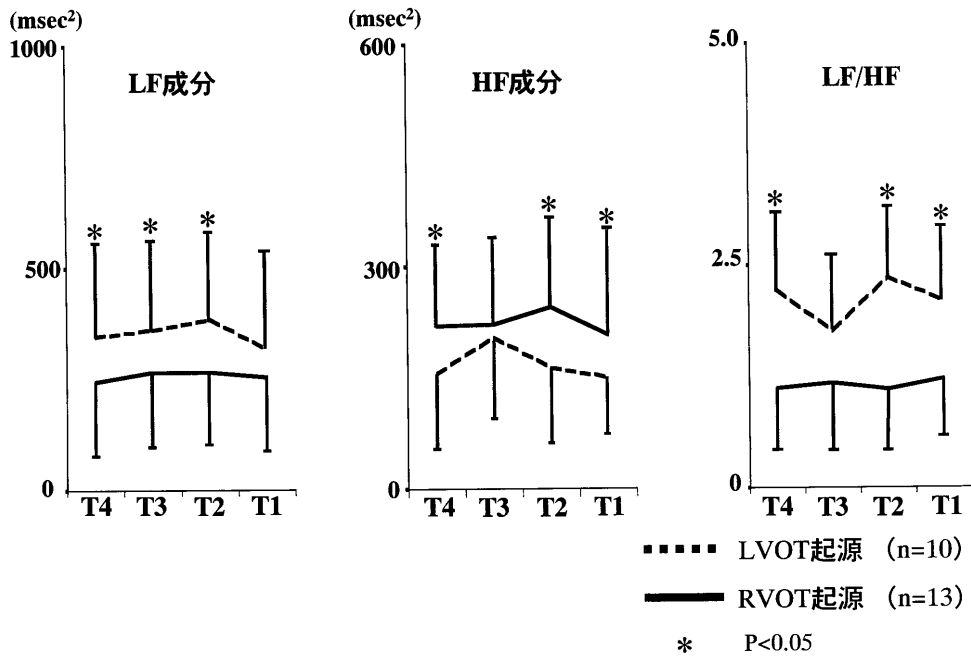


図5 増加型における発生起源別に見た心拍変動解析 (mean±SD)

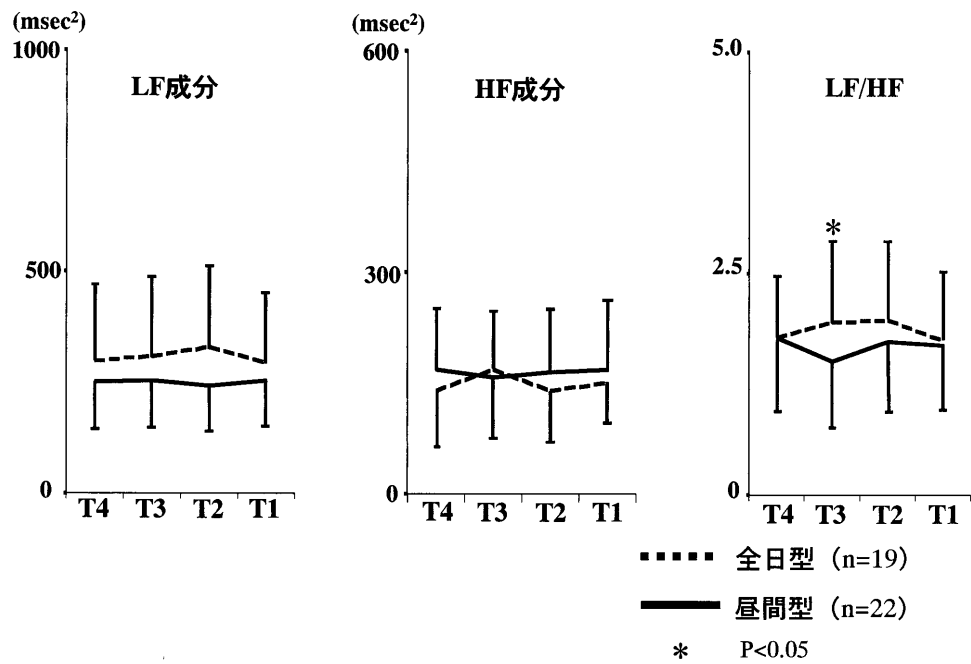


図6 昼間型と全日型別に見た心拍変動解析 (mean±SD)

211.9±103.2, T3; 215.0±94.3: p<0.05) で有意に亢進していた。LF/HF は全区間で非増加型 (T1; 1.51±0.83, T2; 1.48±0.68, T3; 1.40±0.76, T4; 1.47±0.7) に比べ増加型 (T1; 1.85±0.8, T2; 2.23±1.10, T3; 2.09±1.30, T4; 1.96±1.21: p<0.05) で有意に亢進していた。
 増加型における発生起源別心拍変動解析 (図5)

交感神経活動が有意に亢進していた増加型において発生起源別で心拍変動解析を行った。増加型でRVOT起源のVPCは13例, LVOT起源のVPCは10例であった。LF成分はT2, T3, T4でRVOT起源のVPCに比べLVOT起源のVPCで亢進していたが, T1のみ有意差は認められなかった (RVOT起源: T1; 254.2±193.1, T2; 265.7±203.3, T3;

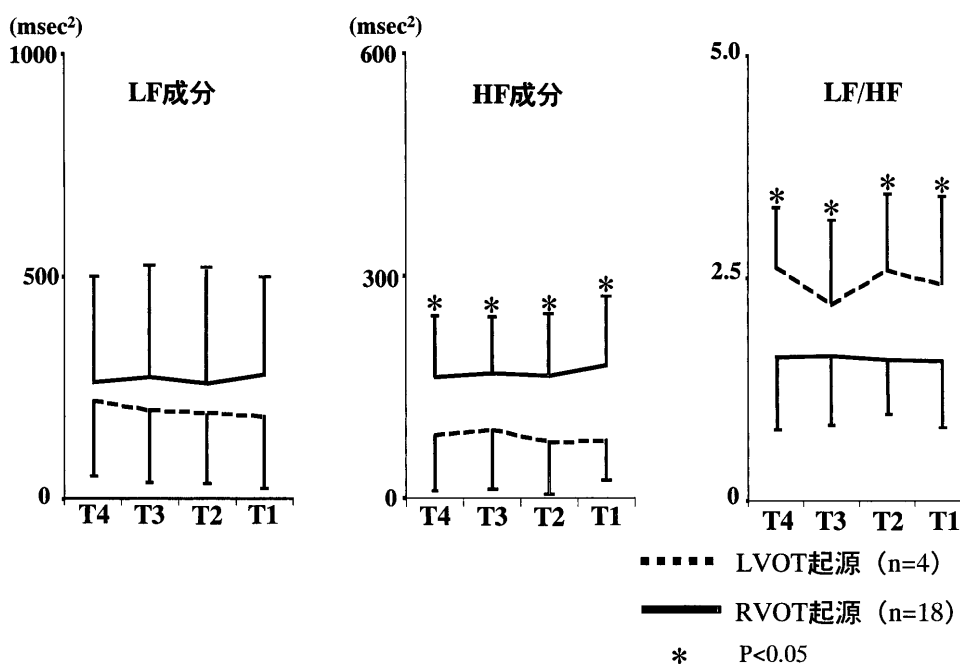


図7 昼間型における発生起源別にみた心拍変動解析 (mean±SD)

263.4±200.7, T4; 243.2±190.1, LVOT 起源: T1; 315.1±188.2, T2; 384.4±129.5, T3; 358.8±148.4, T4; 346.2±160.0). HF 成分 (RVOT 起源: T1; 208.2±102.3, T2; 244.9±88.1, T3; 222.1±95.0, T4; 219.7±98.6, LVOT 起源: T1; 150.5±96.1, T2; 163.7±112.3, T3; 204.7±128.5, T4; 156.8±90.4), LF/HF (RVOT 起源: T1; 1.22±0.6, T2; 1.08±0.7, T3; 1.19±0.8, T4; 1.11±0.8, LVOT 起源: T1; 2.09±0.8, T2; 2.35±1.0, T3; 1.75±0.8, T4; 2.21±1.2) 共に T1, T2, T4 区間で RVOT 起源の VPC に比べ LVOT 起源の VPC で亢進していたが, T3 区間のみ有意差は認められなかった。

日内変動における昼間型と全日型別にみた心拍変動解析 (図6)

日内変動における分類では昼間型22例, 全日型19例であった。夜間型は4例のため解析は行わなかった。LF 成分 (昼間型: T1; 253.5±127.2, T2; 241.4±118.5, T3; 252.6±125.1, T4; 249.9±120.7, 全日型: T1; 293.4±200.1, T2; 326.7±193.5, T3; 307.1±198.6, T4; 298.7±110.2), HF 成分 (昼間型: T1; 168.1±128.1, T2; 165.6±130.2, T3; 157.3±137.0, T4; 168.7±133.5, 全日型: T1; 150.4±68.1, T2; 140.2±79.3, T3; 167.4±88.6, T4; 140.8±68.4) は昼間型と全日型の間 T1, T2, T3, T4 の全区間で有意差は認められなかった。LF/HF (昼間型: T1; 1.66±0.48,

T2; 1.72±0.44, T3; 1.51±0.33, T4; 1.77±0.5, 全日型: T1; 1.74±0.8, T2; 1.97±1.38, T3; 1.95±1.40, T4; 1.77±1.8) は T3 区間においてのみ昼間型に比べ全日型で有意 (p<0.05) に亢進していた。

日内変動における昼間型の発生起源別にみた心拍変動解析 (図7)

日内変動における昼間型の RVOT 起源の VPC は18例, LVOT 起源の VPC は4例であった。LF 成分 (RVOT 起源: T1; 279.7±123.1, T2; 259.5±138.4, T3; 273.6±138.0, T4; 261.4±140.3, LVOT 起源: T1; 185.6±173.1, T2; 194.4±168.1, T3; 198.2±170.4, T4; 219.9±178.5) は T1, T2, T3, T4 の全区間において RVOT 起源の VPC と LVOT 起源の VPC の両群間に有意差は認められなかった。しかし HF 成分 (RVOT 起源: T1; 178.8±120.3, T2; 165.3±123.4, T3; 168.7±127.8, T4; 162.7±123.0, LVOT 起源: T1; 76.8±62.3, T2; 74.9±68.4, T3; 90.2±70.5, T4; 83.8±66.4: p<0.05), LF/HF (RVOT 起源: T1; 1.56±0.84, T2; 1.57±0.9, T3; 1.62±1.58, T4; 1.61±1.0, LVOT 起源: T1; 2.42±1.16, T2; 2.59±1.18, T3; 2.26±1.11, T4; 2.62±1.0: p<0.05) は T1, T2, T3, T4 の全区間において RVOT 起源の VPC に比べ LVOT 起源の VPC で有意に亢進していた。

β遮断剤有効群における発生起源別心拍変動解析

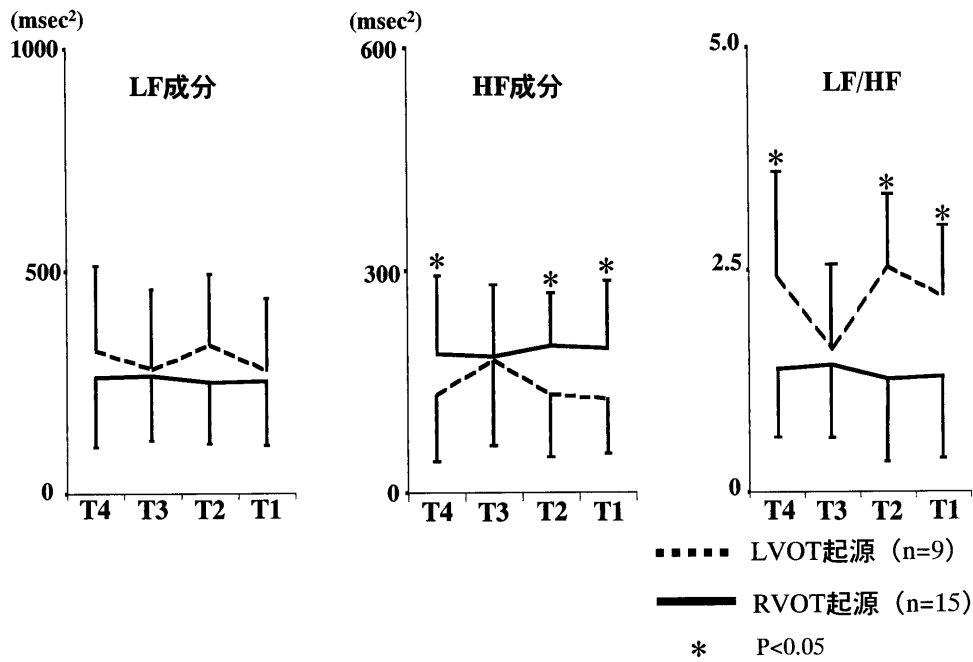


図8 β遮断剤有効群における発生起源別に見た心拍変動解析 (mean±SD)

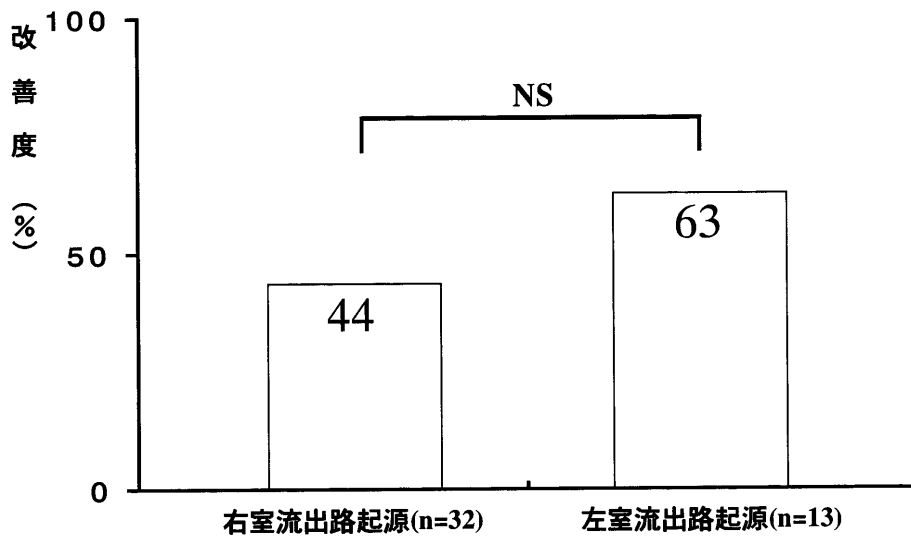


図9 発生起源別におけるβ遮断剤の改善度

(図8)と、発生起源別におけるβ遮断剤の改善度(図9)

β遮断剤は、RVOT起源のVPCでは32例中15例が有効であった。またLVOT起源のVPCでは13例中9例が有効であった。これらβ遮断剤有効群において、LF成分(RVOT起源:T1;252.8±190.1, T2;248.7±188.6, T3;265.5±194.0, T4;261.6±200.3, LVOT起源:T1;277.5±116.3, T2;333.2±168.4, T3;281.1±110.3, T4;322.5±180.3)はT1, T2, T3, T4の全区間におい

てRVOT起源のVPCとLVOT起源のVPCの両群間に有意差は認められなかった。HF成分(RVOT起源:T1;194.1±108.4, T2;197.7±98.5, T3;184.7±108.6, T4;187.8±110.5, LVOT起源:T1;126.9±68.8, T2;131.5±73.9, T3;174.8±108.5, T4;132.4±93.7), LF/HF(RVOT起源:T1;1.30±1.08, T2;1.26±1.0, T3;1.44±0.68, T4;1.39±0.7, LVOT起源:T1;2.19±1.0, T2;2.53±1.18, T3;1.61±0.88, T4;2.44±1.43)はT2区間ではRVOT起源のVPCとLVOT

起源の VPC との間には有意差は認められなかったが、他の T1, T3, T4 区間では RVOT 起源の VPC に比べ LVOT 起源の VPC で亢進していた。

また β 遮断剤の改善度には有意差は認められなかったが、RVOT 起源の VPC に比べ LVOT 起源の VPC に有効な傾向が認められた（右室流出路起源：44%，左室流出路起源：63%）。

考 察

我々の研究では、VPC を発生起源別に分けたとき、RVOT 起源に比べ LVOT 起源で交感神経活動が有意に亢進していることが明らかとなった。また β 遮断剤の効果も RVOT 起源の VPC に比べ LVOT 起源の VPC により有効であった。

心室期外収縮の自律神経の影響について

我々が行った発生起源別に分けた心拍変動解析から、LVOT 起源の VPC は RVOT 起源の VPC に比べて交感神経の影響が強いことが、また RVOT 起源の VPC は LVOT 起源の VPC に比べて副交感神経の影響が強いことが示唆された。Lorenz-Plot 法における増加型、非増加型別に分けた心拍変動解析からは増加型で交感神経活動が有意に亢進していることが示唆された。副交感神経に関しては T2, T3 区間で RVOT 起源の VPC に亢進が認められたのみであった。Lorenz-Plot 法における増加型について発生起源別に分けた心拍変動解析からは交感神経が関与していると思われる増加型の中でも RVOT 起源の VPC に比べ、LVOT 起源の VPC で交感神経活動が有意に亢進していることが示唆された。日内変動における昼間型と全日型別にみた心拍変動解析からは昼間型と全日型の両群で交感神経活動の一部に有意差が認められたが、副交感神経活動では有意差は認められなかった。日内変動における昼間型の発生起源別にみた心拍変動解析からは昼間型を示すものは交感神経活動が RVOT 起源の VPC に比べ LVOT 起源の VPC で、また副交感神経は LVOT 起源の VPC に比べ RVOT 起源の VPC で有意に亢進していることが示唆された。そして β 遮断剤有効群を発生起源別に見た心拍変動解析から、一部 RVOT 起源と LVOT 起源で有意差が認められない区間があったがほぼ RVOT 起源に比べ LVOT 起源で交感神経活動が亢進していることが示唆された。

既存の報告との比較

今までの RVOT 起源の VPC や LVOT 起源の VPC に HRV を行った報告の中で、Shimoike ら¹⁴ は LVOT 起源の VPC について単発の VPC、2～4 連発の VPC、及び VT に対して心拍変動解析

を行い、2～4 連発の VPC、VT では交感神経活動が有意に亢進し、LVOT 起源の単発の VPC では VPC 発症直前に交感神経活動の亢進の傾向は認められたが有意差は認められなかったと報告した。我々の結果では LVOT 起源の VPC は RVOT 起源の VPC より交感神経の亢進が認められた。しかし LVOT 起源の VPC の発生直前には交感神経の亢進は認められなかった。我々と Shimoike らとの結果の相違点の理由として Shimoike らの対象数が 2 名と我々の 13 名より明らかに少ないことが原因ではないかと考えられる。

一方 Hayashi ら¹²、Mizumaki ら¹³ は RVOT 起源の 2～4 連発の VPC、VT 対してはそれらが発症する直前に交感神経活動が亢進し、単発の RVOT 起源の VPC では交感神経活動の亢進は認められず、また発生直前になるにつれて亢進する傾向も認められなかったと報告した。我々の結果では起源別に分け HRV を比較すると RVOT 起源の VPC と比べ LVOT 起源の VPC で有意に交感神経活動が亢進していた。しかし前述の報告と同様に経時的に比較すると各区間では有意差は認められず、VPC 発生直前においても交感神経の亢進は認められなかった。我々の結果と Hayashi ら¹² との結果では経時的に関しては違いは認められなかった。以上をふまえ RVOT 起源の単発の VPC に関しては LVOT 起源の VPC に比べ交感神経の関与は少ないと考えられた。

我々の研究では VPC の発生直前の T1 区間には T2 に比べて交感神経活動の亢進は認められなかった。前述したように 2～4 連発の VPC や VT では経時的にみた場合発生直前とその他の区間で有意差が認められている^{12,13}。単発の VPC の発生に関して言えば交感神経は関与しているが、交感神経活動の経時的な変化は認められなかった。このことは単発の VPC では交感神経活動の持続的な亢進が単発の VPC の発生に主要であることを示唆しており、連発の VPC には交感神経活動の突然の亢進が関与していることが示唆される。

Lorenz-Plot 法、日内変動との相違点

Lorenz-Plot 法における分類では増加型において交感神経活動の亢進が認められた。また増加型の症例を発生起源別で比較すると、RVOT 起源の VPC に比べて LVOT 起源の VPC で有意に交感神経活動の亢進が認められた。日内変動における分類では昼間型と全日型では有意差は認められなかった。伊澤ら²⁴ の報告では Lorenz-Plot 法における Dependent type と昼間型にのみビソプロロールが有効であった。伊澤ら²⁴ は Lorenz-Plot 法の Dependent

type, Mixed type, Fixed type, Scattered type と、日内変動における分類で分けビソプロロールの効果を比較検討したが心拍変動解析は行っていない。我々は全日型と昼間型の心拍変動解析を行い、今回の結果では全日型と昼間型の間では交感神経活動の亢進に有意差は認められなかった。これは全日型の中に交感神経が亢進しているものを含むためではないかと思われる。このことは VPC の分類として日内変動における分類は自律神経の影響をみる面では不十分であることを示唆している。その理由として各個人により生活パターンの違いがあることと、交感神経活動の亢進は昼間の時間帯のみに限らず、症例によっては夜間に亢進している可能性があるためと思われる。

心室期外収縮を発生起源別に分ける意義、神経支配について

LVOT 起源の VPC は RVOT 起源の VPC に比べ、より強い交感神経の影響が認められた。過去の報告からも triggered activity に関与している VPC は β 遮断剤が有効であることが分かっている⁴。また VPC を発生起源別に区別する重要な点として RVOT 起源の VPC に比べ LVOT 起源の VPC には交感神経の関与が強いためより厳重な管理が必要であることが示唆される。連発の VPC や VT の発生直前には交感神経の関与が大きいことより、LVOT 起源の VPC が長期で経過をみると VT 等の致死性心室性不整脈に発展していく可能性は否定できない。以前 Gaita ら²⁵, Kennedy ら²⁶ は器質的心疾患のない VPC を有する者は予後は良好であると報告した。しかし van Amelsvoort ら²⁷ は VPC を有し不規則なパターンで就労する労働者では交感神経活動が亢進しており予後も悪いと報告している。このことから VPC を発生起源別に分け自律神経の影響を調べることは重要であり、LVOT 起源の VPC が致死性心室性不整脈に発展していく可能性が高いことが判明すれば日常の臨床に非常に有益である。

我々の結果から心臓局所の神経支配を推測すると RVOT に比べ LVOT を交感神経が有意に支配している可能性が示唆される。剖検心や犬の解剖からは両心室の神経支配に差は認められない²⁸とされている。しかし我々の結果を考察すると、心臓局所の神経支配に差があるのではなく RVOT に比べて LVOT に分布している交感神経にカテコラミンの感受性が高い可能性が示唆される²⁸。前出の報告で剖検に用いられた心臓は正常心であった。VPC 以外の器質的疾患が認めない者を対象としたが剖検時等に心臓を詳細に調べた場合なんらかの異常が認めら

れる可能性は否定できない。もし剖検に用いられた心臓がなんらかの心疾患を持ったものであれば、神経支配に差が出てくる可能性も示唆される。さらに発生起源別に β 遮断剤の効果をみても、RVOT 起源の VPC, LVOT 起源の VPC 共に β 遮断剤の投与後に VPC 数は有意に減少していた。 β 遮断剤が両発生起源で有効であり、なおかつ LVOT 起源の VPC に特に有効な傾向が認められるということは、RVOT に比べ LVOT に交感神経の支配が有意である可能性が示唆される。また神経支配を推測できなくとも LVOT にカテコラミンの感受性が高い可能性が示唆され、両発生起源別で VPC 発生の機序に VPC 発生に triggered activity の関与が示唆される。

VPC と QOL

たとえ単発であっても VPC の発生起源を推定し有効な治療を行うことによって VPC 数は減少する。これにより主訴であった動悸が改善されることは患者の Quality of life (QOL) の面を考えると多大な効果が見込まれる²⁹。QOL が問題になることが多い昨今、ここでも VPC の発生起源の推定が重要であることが分かる。

Study Limitation

今後の課題として、今回は体表面12誘導心電図から VPC の発生起源を分けたが、より詳細に起源を判別するため電気生理学的検査を行うことも考えられる。また各個人により生活リズムが異なるため日内変動には多少の誤差がある。よって自律神経の影響の差がほとんどない就寝時間帯の一部のみで心拍変動解析を行ったり、また RVOT 起源, LVOT 起源共に対象症例数を増やすことが必要である。我々の報告では短期間で心拍変動解析の結果を報告したが、VPC の発生起源別にみた長期予後の報告は不明であり今後予後に差が認められるか、また連発の VPC や VT に移行するか経過を追う必要があると思われる。

まとめ

RVOT 起源の VPC と LVOT 起源の VPC で比べたが LVOT 起源の VPC により強い交感神経の影響が認められた。また RVOT 起源の VPC に対して有効とされてきた β 遮断剤は LVOT 起源においてより有効であり、このことから LVOT 起源の VPC に交感神経の影響がより強いと示唆された。

文 献

1. Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, Kutz I, Adam D, Gordon D, Kilborn KM, Barger AC, Shannon

- DC, Cohen RJ, Benson H (1985) Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 248: H151-H153
2. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Barger AC, Cohen RJ (1981) Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 213: 220-222
3. Eckberg DL, Abboud FM, Mark AL (1976) Modulation of carotid baroreflex responsiveness in man: effects of posture and propranolol. *J Appl Physiol* 41: 383-387
4. Ito M, Tsumabuki S, Maeda Y, Arita M, Saikawa T, Ito S, Fujino T, Fukumoto T, Yamada K, Kikuchi Y (1987) Suppression of ventricular premature contractions possibly related to triggered activity by oral diltiazem and atenolol. *Jpn Circ J* 51: 217-229
5. Tanabe T, Yoshikawa H, Tagawa R, Furuya H, Ide M, Goto Y (1985) Evaluation of antiarrhythmic drug efficacy using Holter electrocardiographic technique. *Jpn Circ J* 49: 337-344
6. van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollee LAA, Hopman JCW, Stoeltinga GBA, van Geijn HP (1993) Heart rate variability. *Ann Intern Med* 118: 436-447
7. Kleiger RE, Stein PK, Bosner MS, Rottman JN (1992) Time domain measurements of heart rate variability. *Cardiol Clin* 10: 487-498
8. Öri Z, Monir G, Weiss J, Sayhouni X, Singer DH (1992) Heart rate variability: frequency domain analysis. *Cardiol Clin* 10: 499-533
9. Huikuri HV, Valkama JO, Airaksinen KEJ, Seppanen T, Kessler KM, Takkunen JT, Myerburg RJ (1993) Frequency domain measures of heart rate variability before the onset of nonsustained and sustained ventricular tachycardia in patients with coronary artery disease. *Circulation* 87: 1220-1228
10. Huikuri HV, Seppanen T, Koistinen MJ, Airaksinen KEJ, Ikaheimo MJ, Castellanos A, Myerburg RJ (1996) Abnormalities in beat-to-beat dynamics of heart rate before the spontaneous onset of life-threatening ventricular tachyarrhythmias in patients with prior myocardial infarction. *Circulation* 93: 1836-1844
11. Kamakura S, Shimizu W, Matsuo K, Taguchi A, Suyama K, Kurita T, Aihara N, Ohe T, Shimomura K (1998) Localization of optimal ablation site of idiopathic ventricular tachycardia from right and left ventricular outflow tract by body surface ECG. *Circulation* 98: 1525-1533
12. Hayashi H, Fujiki A, Tani M, Mizumaki K, Shimono M, Inoue H (1997) Role of sympathovagal balance in the initiation of idiopathic ventricular tachycardia originating from right ventricular outflow tract. *Pacing Clin Electrophysiol* 20: 2371-2377
13. Mizumaki K, Fujiki A, Usui M, Shimono M, Hayashi H, Nagasawa H, Inoue H (1999) Changes in autonomic nervous activity after catheter ablation of right ventricular outflow tract tachycardia. *Jpn Circ J* 63: 697-703
14. Shimoike E, Ueda N, Maruyama T, Kaji Y, Kanaya S, Fujino T, Niho Y (1999) Heart rate variability analysis of patients with idiopathic left ventricular outflow tract tachycardia —role of triggered activity—. *Jpn Circ J* 63: 629-635
15. 猪岡英二, 清水芳雄 (1988) 先行 RR 間隔/連結期関係からみた心室性期外収縮の臨床的評価法. *心電図* 8: 145-150
16. Lown B, Tykocinski M, Garfein A, Brooks P (1973) Sleep and ventricular premature beats. *Circulation* 48: 691-701
17. 鎌倉史郎, 片山克彦, 岡野嘉明, 清水 渉, 須山和弘, 栗田隆志, 相原直彦, 下村克朗 (1996) 体表面心電図による右室起源特発性心室頻拍の発生部位の推定法. *心電図* 16: 174-184
18. 鎌倉史郎 (1996) 体表面電位図による異所性心室興奮発生部位の推定—心内膜側起源例を中心として—. *心電図* 6: 67-77
19. SippensGroenewegen A, Spekhorst H, van Hemel NM, Kingma JH, Hauer RNW, Janse MJ, Dunning AJ (1990) Body surface mapping of ectopic left and right ventricular activation QRS spectrum in patients without structural heart disease. *Circulation* 82: 879-896
20. Sami M, Kraemer H, Harrison DC, Houston N, Shimasaki C, DeBusk RF (1980) A new method for evaluating antiarrhythmic drug efficacy. *Circulation* 62: 1172-1179
21. Ooie T, Saikawa T, Hara M, Takakura T, Sato Y, Sakata T (1998) Role of circadian rhythmicity in the heart rate variability preceding non-sustained ventricular tachycardia. *Jpn Circ J* 62: 887-892
22. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, Turiel M, Baselli G, Cerutti S, Malliani A (1986) Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 59: 178-193
23. Sayers BMCA (1973) Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 16: 17-32
24. 伊澤 弘, 塚本哲也, 高井博之, 唐崎専也, 石川欽司 (1998) 基礎疾患のない心室性期外収縮に対する β_1 受容体拮抗薬 (bisoprolol) の抑制効果. *近畿大医誌* 23: 91-97
25. Gaita F, Giustetto C, Donna PD, Richiardi E, Libero L, Brusin MCR, Molinari G, Trevisi G (2001) Long-term follow-up of right ventricular monomorphic extrasystoles. *J Am Coll Cardiol* 38: 364-370
26. Kennedy HL, Whitlock JA, Sprague MK, Kennedy LJ, Buckingham TA, Goldberg RJ (1985) Long-term follow-up of asymptomatic healthy subjects with frequent and complex ventricular ectopy. *N Engl J Med* 312: 193-197
27. van Amelsvoort LGPM, Schouten EG, Maan AC, Swenne CA, Kok FJ (2001) Changes in frequency of premature complexes and heart rate variability related to shift work. *Occup Environ Med* 58: 678-681
28. Ito M, Zipes DP (1994) Efferent sympathetic and

- vagal innervation of the canine right ventricle. *Circulation* 90 : 1459-1468
29. Krittayaphong R, Sriratanasathavorn C, Bhuripanyo K, Raungratanaamporn O, Soongsawang J, Khaosa-ard B, Kangkagate C (2002) One-year outcome after radio-frequency catheter ablation of symptomatic ventricular arrhythmia from right ventricular outflow tract. *Am J Cardiol* 89 : 1269-1274