

## 心房細動に直結する心房期外収縮ショートランの連発数に関する研究

担当責任者 鎌倉 史郎 国立循環器病研究センター 臨床検査部長

研究要旨 心房細動(AF)例では、心房期外収縮(PAC)が増加し、それに引き続いてPACのショートランが出現し、その連発数が漸次増加してAFに移行する。本研究ではこのPACのショートランに着目し、どの程度のショートラン連発数のある例がAFを有しているか、またはAFを惹起するかを脳梗塞既往例と非既往例で検討した。その結果、ホルター心電図におけるPACショートランの出現率はその連発数が増加するにつれて低下する傾向が認められた。そこで、PAF/AFの出現率に一致するPACショートランの連発数を求めたところ、脳梗塞既往例では10連発が、非既往例では8連発がPAF/AFの出現率とほぼ一致することが判明した（既往例：10連発以上の出現率14.2%、PAF/AFの出現率14.2%、非既往例：8連発以上の出現率11.5%、PAF/AFの出現率10.7%）。また、これらの例では2年間で60-70%に脳梗塞またはPAF/AFを発症していた。8-10連発以上のPACショートランはPAF/AFと同等の意義を有している可能性がある。

### A. 研究目的

心房細動(AF)例では、心房期外収縮(PAC)が増加し、それに引き続いてPACのショートランが出現し、その連発数が漸次増加してAFに移行する。AFの有病率は80才以上で8%と報告されているが、それらの多くは12誘導心電図で捉えられる慢性AFであり、発作性心房細動(PAF)やその前段階のショートランの有病率に関する詳細な報告はない。一方で、AFは脳梗塞を発症することが知られている。本研究ではこのPACのショートランに着目し、どの程度のショートラン連発数のある例がAFを有しているか、またはAFを惹起するかを脳梗塞既往例と非既往例で検討した。

### B. 研究方法

#### 1. PACショートランの頻度とAFとの対比

まず一般人の不整脈分布を検討するために、中高年齢での入院症例の24時間ホルター心電図を解析した。ただ当院は循環器疾患を主として扱う施設であるため、心疾患例、心不全例が入院しやすい。そこで、心疾患の合併が比較的少なく、ほぼ全例にホルター心電図検査を施行している診療科として、脳血管内科または代謝・高血圧内科を選び、そこに2004年1月から12月までに入院して検査を施行した、50才以上の連続569例（男：386例、女：183例、平均年齢 $69.3 \pm 9.1$ 才）を検討対象とした。このうち、一過性脳虚血発作(TIA)を含む脳梗塞の既往例は325例、非既往例は244例であった。年代別の不整脈出現状況を調べた後、脳梗塞既往別の不整脈の出現状況を検討した。さらにPAF/AFとPACショートランの出現数・出現率を比較し、PAF/AFの出現率に一致するPAC連発数を算出した。

なお洞不全症候群、度以上の房室ブロック、発作性上室性頻拍、心房頻拍、持続性心室頻拍等の不整脈、弁膜症、心筋症、心筋梗塞等の心疾患を含む例はあらかじめ対象から除外した。

#### 2. PACショートラン例の予後

次に抗凝固薬の使用が徹底されていなかった2002年4月から2003年3月までに当センターでホルター心電図検査を施行した3915例中、50才以上で8連発以上のPACショートランの見つかった159例を対象として、その後約2年間のPAF/AFまたは脳梗塞の発症状況を検討した。

ホルター心電図はフクダ電子社製FM-300を用いて記録し、同社製SCM-6000を用いて解析した上で、全波形を目視で確認してアーチファクトを除外して心室期外収縮(PVC)数、PAC数、連発数を計測した。またQRS幅の広い心拍に関しては、それに先行するP波の有無、先行RR間隔、先行心拍との連結期と検討した上で、PVCであることが明白な心拍との波形比較等に基づいて、変行伝導とPVCとを鑑別した。1分未満で停止する上室性頻拍をPACショートラン、1分以上持続する頻拍をAFと定義した。

統計処理にはt検定、2検定、Kaplan-Meier法を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

### C. 研究結果

#### 1. 不整脈の出現状況

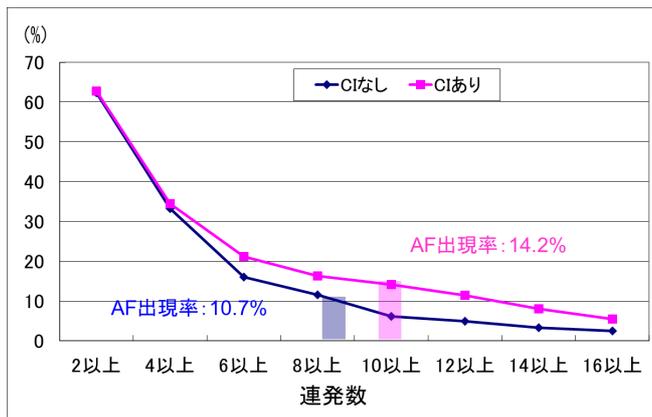
50才以上ではPACは全症例の99.5%に、PVCは88.2%に、PAF/AFは12.7%に認められた。PAC、PVCとも加齢に伴ってその数が増加する傾向が認められたが(PAC:50台81個,60台499個,70台894個,80台913個、PVC:50台626個,60台827個,70台638個,80台1257個)、有意差はなかった。

脳梗塞既往例と非既往例における不整脈出現数の対比では、両群間で総心拍数、PVC数、PAC数、PAC2連発数、PAC3連発数、PAF/AF出現率には差が認められなかったが、PAC4連発以上の数と最大連発数に有意差が認められた(4連発以上の数:既往群3.0個,非既往群1.8個、最大連発数:既往群7.9個,非既往群4.3

個)。

ホルター心電図におけるPACショートランの出現率はその連発数が増加するにつれて低下する傾向が認められたため、PAF/AFの出現率に一致するPACショートランの連発数を求めたところ、脳梗塞既往例では10連発が、非既往例では8連発がPAF/AFの出現率とほぼ一致することが判明した(既往例:10連発以上の出現率14.2%、PAF/AFの出現率14.2%、非既往例:8連発以上の出現率11.5%、PAF/AFの出現率10.7%)(図1)。

図1 PACショートラン数とAF出現率との関係



注: CI=脳梗塞

また年代別のPAF/AF出現率とPACショートラン出現率との比較においても、8連発または10連発がPAF/AFの出現傾向に一致することが判明した。

## 2. PACショートラン例の予後

8連発以上のPACショートランがホルター心電図で認められた159例の平均観察期間は $430 \pm 415$ 日であった。その多くはホルター心電図の記録以前に脳梗塞、またはAFを指摘されていたが、2年間の経過観察中に8連発以上のショートランを有していた159例中約60%が、また10連発以上のショートランを有していた112例中、約70%が脳梗塞またはPAF/AFを発症していた。

## D. 考察

AFの有病率はフラミンガム研究で70才代で6%、80才代で8%と報告されている。しかしながらこの頻度は検診における12誘導心電図検査結果に基づいており、そのほとんどが慢性AFと思われる。これまでPAFの有病率やPACのショートランがどの程度の頻度で出現しているかは十分検討されていない。本研究ではホルター心電図を用いて、高齢者の種々の不整脈頻度と、PACショートラン例の予後を後ろ向きに検討した。

その結果、50才以上ではほぼ全例にPACが、約9割にPVCが認められ、年齢と共に増加する傾向が認められた。またAFの有病率も年齢と共に増加する傾向が認められた。一方、脳梗塞既往例では非既往例に比べて、4連発以上のPACショートラン出現数が有意に多く、かつ連発の持続数が多かった。

年代別のAFの有病率は10~15%であったが、この頻度は8~10連発のPACショートランの有病率とほぼ一致していた。そこでホルター心電図で8~10連発のPACショートランを有していた症例の予後

前向きに検討したところ、その60~70%が2年以内に脳梗塞またはPAF/AFを発症していた。

これは8~10連発以上のPACのショートランがAF発生または脳梗塞発症に関してAFとほぼ同等のリスクを有することを意味する。PAFは時間の経過と共に慢性AFに移行することが報告されている。加藤らの後ろ向き研究によると、PAFは年率5.5%で慢性AFに移行し、発症20年後にはわずか10.6%だけが洞調律を維持していた。また基礎心疾患のないものに比べ、心筋梗塞例や心筋症例は有意に慢性に移行していた。PACショートランにおいても同様に、より高度の不整脈であるPAF~AFへと移行することが考えられるが、PACショートランでは症状が出現しにくいために、PAF/AFの未病状態であるとも言える。

一方、脳梗塞はPAFとAF間でその発症頻度が変わらない(年間5~8%)ことがAFI試験やSPAF試験で報告されている。日本循環器学会のAF治療ガイドラインにおいても、非弁膜症性AFで高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、心不全、脳梗塞の既往のあるhigh risk例では、PAFまたはAFの如何に関わらず、抗凝固薬が必要とされている。本研究は後ろ向き研究であることが限界ともいえるが、今後前向き研究で同様の結果が示されるならば、ホルター心電図で10(8)連発以上のPACのショートランが認められる場合は、PAF/AFと同等のリスクとみなされて、抗血栓療法が開始されるようになるかもしれない。

## E. 結論

ホルター心電図上、8連発または10連発以上のPACショートランの有病率はPAF/AFの有病率と一致していた。これらの例では2年間で60-70%に脳梗塞またはPAF/AFを発症していた。10連発以上のショートランはPAF/AFと同等の意義を有している可能性がある。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kaneko Y, Horie M, Niwano S, Kusano KF, Takatsuki S, Kurita T, Mitsushashi T, Nakajima T, Irie T, Hasegawa K, Noda T, **Kamakura S**, Aizawa Y, Yasuoka R, Torigoe K, Suzuki H, Ohe T, Shimizu A, Fukuda K, Kurabayashi M, Aizawa Y. Electrical storm in patients with brugada syndrome is associated with early repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2014 Dec;7(6):112-8
2. Yamada Y, Kinoshita H, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Minami T, Yamada C, Shibata J, Nakao K, Cho K, Arai Y, Yasuno S, Nishikimi T, Ueshima K, **Kamakura S**, Nishida M, Kiyonaka S, Mori Y, Kimura T, Kangawa K, Nakao K. Inhibition of N-type Ca<sup>2+</sup> channels ameliorates an imbalance in cardiac autonomic nerve activity and prevents lethal arrhythmias in mice with heart failure. *Cardiovasc Res*. 2014 ;104:183-93.
3. Ise T, Hasegawa T, Morita Y, Yamada N, Funada A, Takahama H, Amaki M, Kanzaki H, Okamura H, **Kamakura S**, Shimizu W, Anzai T, Kitakaze M. Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts a

diverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. Heart. 2014 ;100:1165-72.

4. Katsuumi G, Shimizu W, Watanabe H, Noda T, Nogami A, Ohkubo K, Makiyama T, Takehara N, Kawamura Y, Hosaka Y, Sato M, Fukae S, Chinushi M, Oda H, Okabe M, Kimura A, Maemura K, Watanabe I, **Kamakura S**, Horie M, Aizawa Y, Makita N, Minamino T. Efficacy of bepridil to prevent ventricular fibrillation in severe form of early repolarization syndrome. Int J Cardiol. 2014;172:519-22.
5. Takaya Y, Noda T, Nakajima I, Yamada Y, Miyamoto K, Okamura H, Satomi K, Aiba T, Kusano KF, Kanzaki H, Anzai T, Ishihara M, Yasuda S, Ogawa H, **Kamakura S**, Shimizu W. Electrocardiographic predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular conduction delay. Circ J. 2014;78(1):71-7.

## 2. 学会発表

1. Kamakura T, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, **Kamakura S**, et al. Electrocardiographic changes during long-term follow-up in patients with Brugada Syndrome. HRS2014; San Francisco, USA 2014.
2. Kamakura T, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, **Kamakura S**, et al. Significance of electrocardiogram recording in high intercostal spaces in patients with early repolarization syndrome. ESC 2014; Barcelona, Spain 2014.
3. Kamakura T, Nakajima I, Ishibashi K, Miyamoto K, Okamura H, Noda T, **Kamakura S**, et al. Long-term follow-up of patients with an implantable cardioverter defibrillator (ICD) due to Brugada syndrome: should we implant an ICD for elderly patients? ESC 2014; Barcelona, Spain 2014.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし