

X. 心室期外収縮による心機能評価と予後の予測

秋山俊雄(ローチェスター大学内科心臓学 名誉教授)

1. はじめに

前回の心電図講義(予後シリーズIX)では, QT間隔に焦点をあて, 心拍数の影響, 年齢・性差, 計測手法, QT延長または短縮をもたらす疾患の種類・頻度および予後について解説した¹⁾. 今回の講義では, 臨床現場で最も頻繁に遭遇する不整脈である心室期外収縮をとりあげ, その臨床的意義を考察する. 心筋梗塞後に頻発する心室期外収縮は, しばしば心臓突然死の引き金となる. この心室期外収縮を抗不整脈薬で抑制すれば心臓突然死を減らすことが可能ではないかという仮説(ventricular premature contraction hypothesis: 心室期外収縮仮説)は, 四半世紀前の多施設大規模臨床試験(CAPS, CAST)で検証された. このふたつの研究は, 臨床医に多くの教訓を残したばかりでなく, その後の薬物臨床試験の統計学的なデザイン設計や, 新薬申請の審査に少なからぬ影響を与えた.

2. 心室期外収縮が認められた3枚の心電図

はじめに, 3枚の安静時12誘導心電図を提示する(図1～3). 各々の心電図には, 患者の病態, 心機能および予後を推測する多くの情報が含まれている. それらに重点を置いた筆者の読み方は, 本講義の終盤で述べる(pp.328～329).

● **Keywords**: 心室期外収縮, 心機能, 予後, CAST

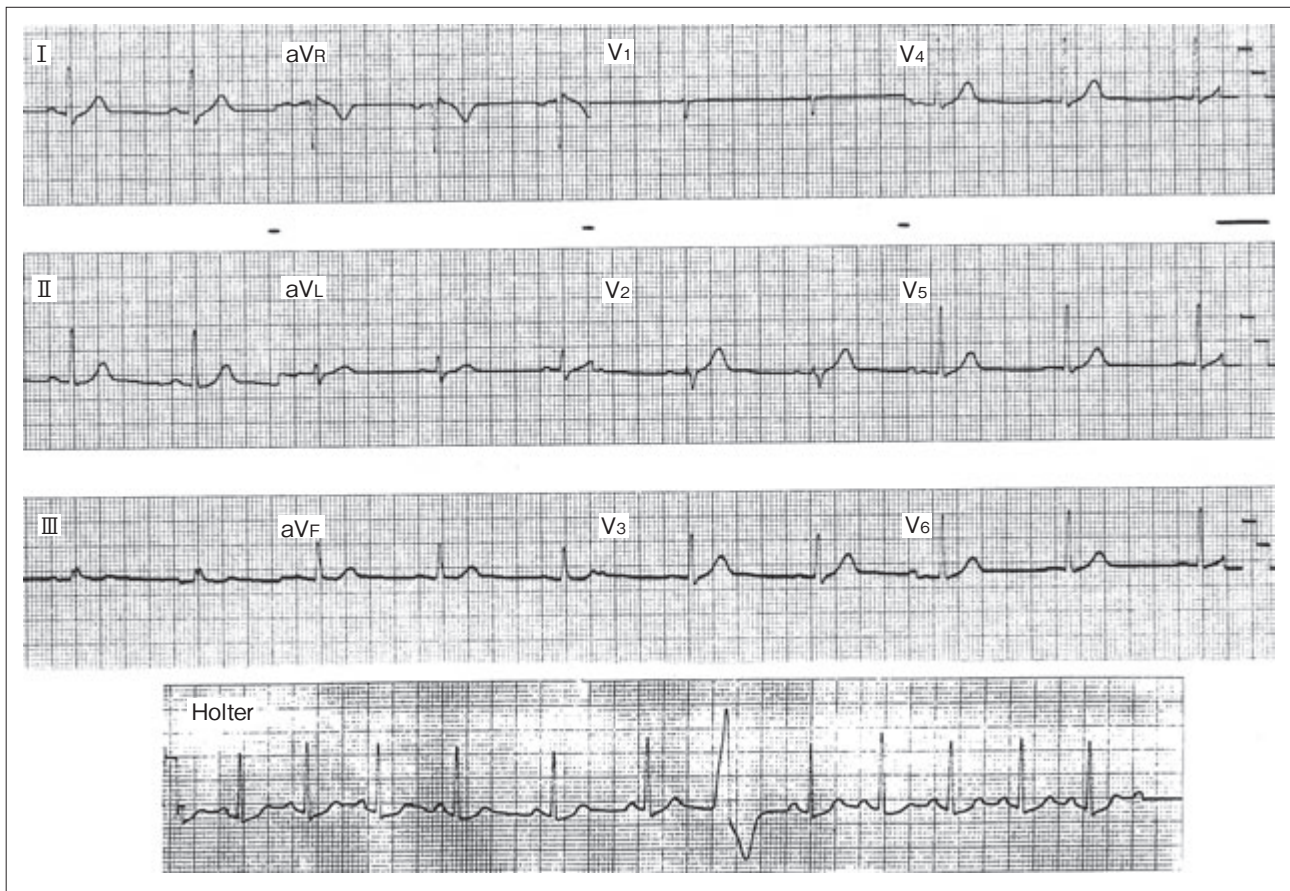


図1 54歳男性，頻発する心室期外収縮のため心臓外来に紹介

最近，副鼻腔の手術(局所麻酔下)を受けたとき，心電図に頻発するVPCが認められ，その後の定期検診でもVPCの多発を指摘されていた(すべて無症状)．このため，生命保険の申請が却下された．上3段は，安静時12誘導心電図，下段はゴルフをしていたときのホルター心電図(単発のVPC，約850拍/24時間)である．患者は，5階にある自分のオフィスへ，階段を速足で登る習慣があるが，その際息苦しさを感じたことはない．ゴルフバッグを背負って，通年でゴルフ(毎回36ホール)を週2日，冬季にはダウnhilスキーを週2日楽しんでた．心疾患の既往や喫煙歴はなく，身体所見は頸静脈にcanon A waveを頻回に認めること以外は，すべて正常であった．この心電図に予後を予測する情報は含まれているか？ この患者は生命保険への加入を希望しているが，医師として生命保険会社にどのような報告書を提出すべきか？(心電図記録は四肢誘導とホルター心電図で1 mV/10 mm，胸部誘導で1 mV/5 mmであり，記録速度は1 sec/25 mmである)．

3. 心室期外収縮の原因疾患

心室期外収縮(ventricular premature contraction : VPC, ventricular premature depolarization : VPDまたはventricular extrasystole : VE)は，心血管疾患のない人にも認められるが，心血管疾患患者では，より頻繁に発生する．VPCの発生を促す主な病態としては，高血圧症，左室肥大，心筋虚血，心筋梗塞(急性・陳旧性)，心不全，心筋症，心臓弁膜症，先天性心疾患，電解質異常(特に低カリウム血症，低マグネシウム血症)，右室肥大，肺性心，慢性閉塞性肺疾患，QT延長症候群，Brugada症候群，

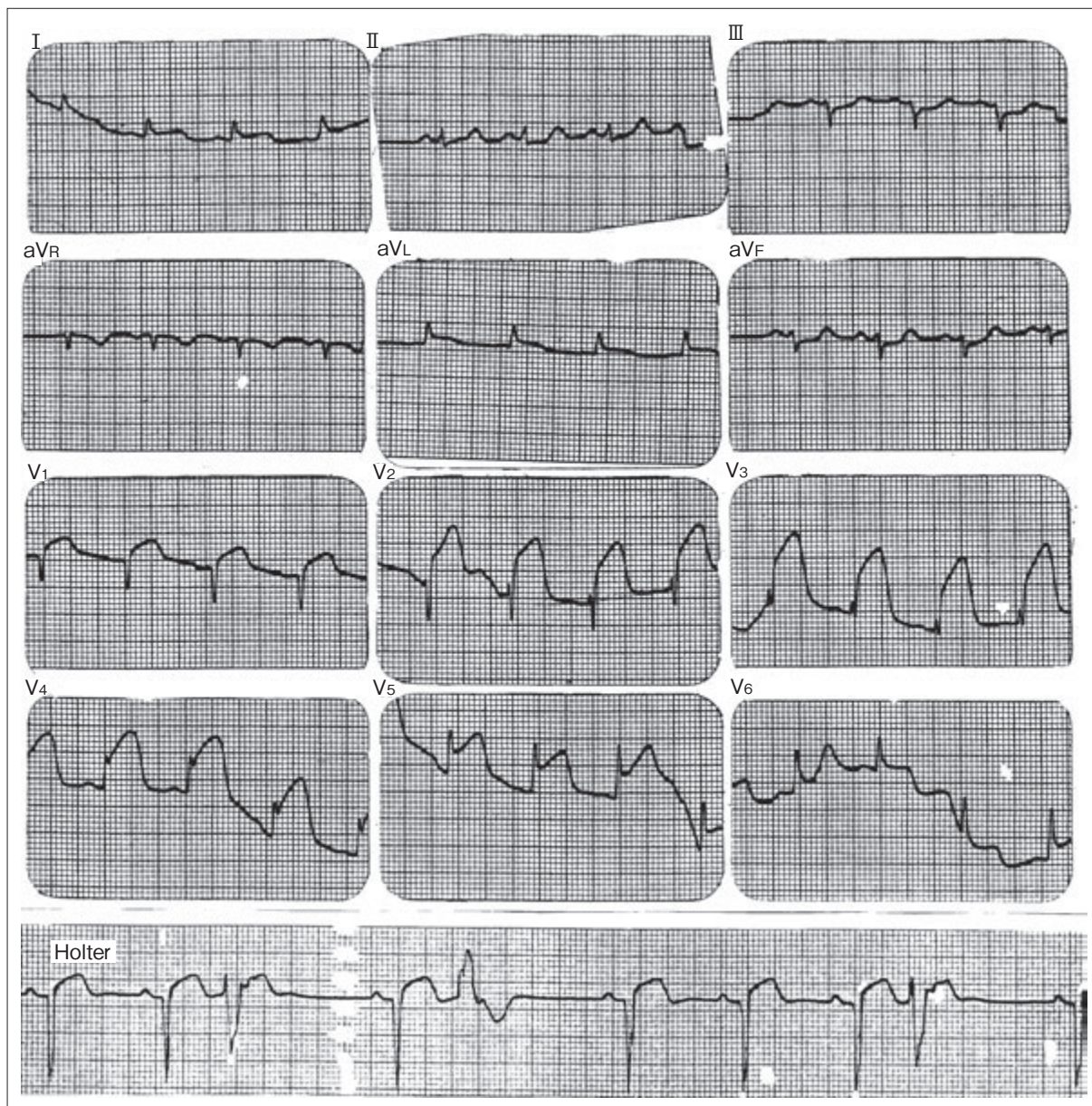


図2 67歳男性，左胸部の締め付けられるような痛みと呼吸困難が持続したため救急外来を受診(高血圧症と2次性糖尿病で治療中)

脈拍104拍/分。視診・触診により胸骨左縁に沿った広い領域で，収縮期の持続的な盛り上がりが認められた。上4段は胸痛発症から約45分後に救急外来で記録された12誘導心電図，最下段は10日後(1985年1月3日)にCAPSのスクリーニング検査として記録されたホルター心電図の一部(多形性のVPC，1,250拍/24時間)である。これらの心電図から，何が診断できるか？ どのような予後が予測できるか？ どのような治療が必要か？(心電図記録は1mV/10mm，1sec/25mm)

催不整脈性右室異形成(arrhythmogenic right ventricular dysplasia: ARVD)，肺血栓塞栓症，心筋炎，心外膜炎，薬物中毒(特に抗不整脈薬，ジギタリス剤，鎮痛薬，抗うつ薬，麻薬)，低酸素血症，喫煙，カフェイン過剰摂取，高カテコラミン血症などがあげられる²⁾。

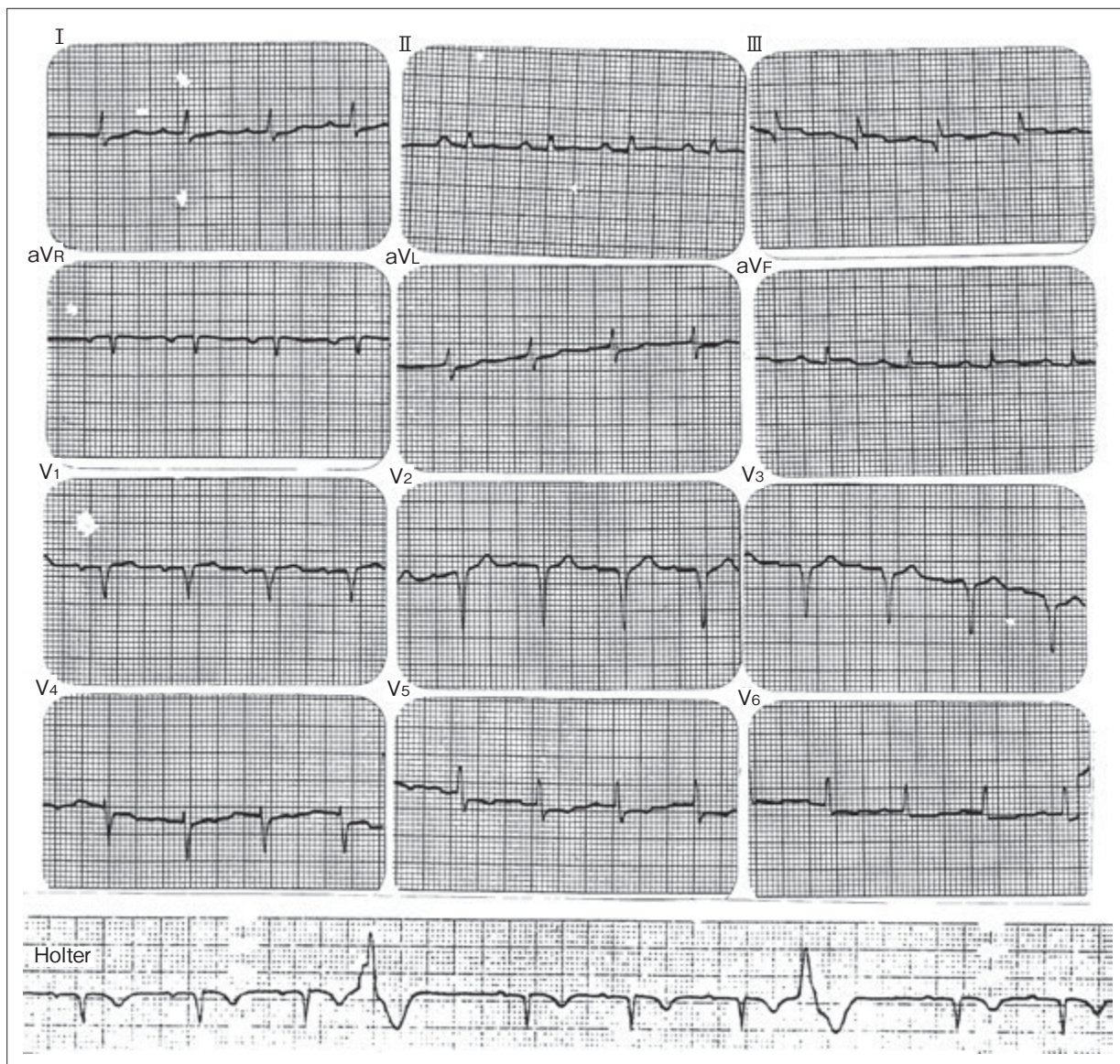


図3 65歳男性, 2度目の心筋梗塞で入院

上4段は第3病日に記録された12誘導心電図。最下段は退院時(第8病日)にCAPSのスクリーニング検査として記録されたホルター心電図の一部である。前回は8年前に急性前壁梗塞で入院している。提示したホルター心電図では、638拍/24時間の単発VPCと4連発(非持続性心室頻拍)が認められた。これらの心電図から何が診断できるか? どのような予後が予測できるか? どのような治療が必要か?(心電図記録は1mV/10mm, 1sec/25mm)

器質的な心血管疾患がなく、心機能が正常な人に発生するVPCは、従来は予後良好と考えられてきた。しかし、一般市民を対象とする追跡調査では、VPCが頻発する集団においては、頻発しない集団に比べて心不全発症例が多いという報告もあり、明確な結論は得られていない。

4. 心室期外収縮の出現頻度，心機能・予後との関係

a) 一般市民

一般市民のVPC発生頻度について，統計学的に信頼できる最初の疫学情報は，ミシガン州テカムゼー（人口9,822人）の住民のうち，16歳以上の8,641人を対象として1959年から行われた調査研究（Tecumseh Epidemiologic Study）より得られた³⁾．この研究では，フラミンガム研究とは異なり，心血管疾患を有しない被験者に限定せず，心血管疾患を有する被験者も調査対象とした．研究開始時に12誘導心電図が記録された5,129人について，6年間の追跡調査の結果が報告された³⁾．当時，心電図は1誘導ずつ記録され，各誘導ごとに約2.5秒の記録が切り取られ，専用の台紙に貼り付けられた（図2，3）．この研究では，心電図記録時間は約40秒と推定される．男女を合わせた母集団全体の期外収縮の発生頻度は5.1%（264/5129人）で，うちVPCは3.6%，上室期外収縮は1.5%であった．VPCの年齢別発生頻度を見ると，16～29歳：1.4%，30～39歳：1.5%，40～49歳：3.5%，50～59歳：5.2%，60～69歳：10.7%，70歳以上：12.7%で，40歳以上は急激に高くなることが判明した³⁾．調査開始時に30歳以上であった被験者の追跡期間中の冠動脈疾患発現率は，VPCが認められた群のほうが，認められなかった群よりも有意に高かった：15.8%（26/165人）vs. 5.0%（173/3,459人）， $p < 0.05$ ．突然死の発生頻度も前者のほうが後者よりも有意に高かった：6.1%（10/165人）vs. 1.0%（35/3,459人）， $p < 0.01$ ³⁾．これらの両群間の有意差は，血圧，喫煙，コレステロール，耐糖能などの冠危険因子で調節した後も，維持された³⁾．

冠動脈疾患のリスクファクターに関する米国の多施設共同研究MRFIT（Multiple Risk Factor Intervention Trial）のサブスタディでは，登録時（1973～1976年）に健康とみなされた白人男性（年齢35～57歳）の安静時2分間心電図に記録されたVPCと予後の関係を解析した⁴⁾．VPCは全体の4.4%（681/15,637人）に認められた．追跡期間（平均7.5年）中に381人が死亡した．死亡例の34%（131/381人）は冠動脈疾患死で，そのうち31%（41/131人）は突然死であった⁴⁾．調査開始時にVPCが認められた被験者は，VPCのない被験者に比べて突然死の相対リスクが有意に高かった（3.0倍， $p < 0.025$ ）：全死亡や非突然死のリスクについては，両群間に有意差はなかった⁴⁾．高頻度（2分間に2拍以上）または，複雑な（多形性，2連発，3連発以上，R-on-T）VPCが認められた被験者群では，突然死の相対リスクが4.2倍（ $p < 0.005$ ）にまで増加していた⁴⁾．

Bikkinaらは，フラミンガム心臓研究（Framingham Heart Study）コホートの生存者に，その子孫を合わせた6,033人（男性2,727人，平均年齢52.9歳；女性3,306人，平均年齢55.1歳）を対象とする疫学研究で，VPCの発現頻度と予後の関係を解析している⁵⁾．この研究では，1時間の心電図記録（ V_1 ， V_5 同時記録）が使用された⁵⁾．被験者は，臨床的に明らかな冠動脈疾患を有する群と有さない群に分けて解析された．VPC（1時間に1拍以上）の発生率は，冠動脈疾患のない被験者群のほうが冠動脈疾患のある被験者群よりも低かった：男性では33/2,425人（1.4%）vs. 58/302人（19.2%）（ $p < 0.001$ ），女性では

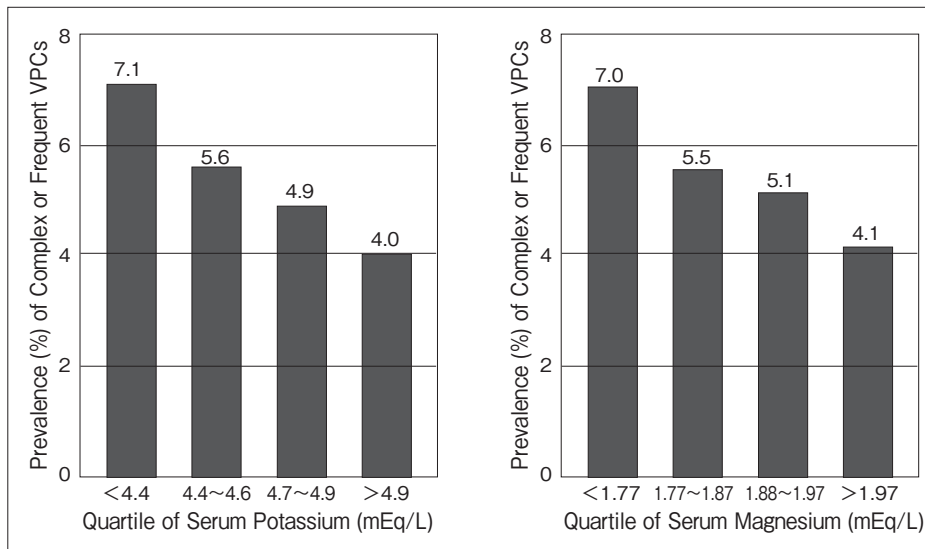


図4 血清カリウム値，マグネシウム値が心室不整脈発生に及ぼす影響

Framingham Offspring Study のコホート(3,327人)を血清カリウム値とマグネシウム値で各々4群に分け，高頻度(≥30拍/時)または複雑なVPCの発生率を比較した。

[文献6)より引用]

32/3,064人(1.0%) vs. 49/242人(20.2%) ($p = 0.009$)⁵⁾。高頻度(≥30拍/時)あるいは，複雑なVPC(多形性，2連発，3連発以上，R-on-T)の発生率についても，冠動脈疾患のない被験者群のほうが冠動脈疾患のある被験者群よりも有意に低いことが示された。高頻度あるいは複雑なVPCの発生率は，冠動脈疾患の有無にかかわらず，高齢になるほど増加した：冠動脈疾患なしの男性では60歳未満4.4%，60～69歳17.7%，70歳以上34.1%であった⁵⁾。

高頻度あるいは複雑なVPCの存在と，追跡期間(4～6年)中の全死亡の間には，男性では有意な関連が認められた(女性では有意な関連なし)。冠動脈疾患なしの男性被験者では，高頻度あるいは複雑なVPCが存在すると，全死亡の相対リスクが2.36(CI 1.72～3.24, $p < 0.0001$)まで増加した[冠動脈疾患ありの男性被験者では全死亡の相対リスクは，1.64(CI 1.10～2.45, $p = 0.01$)]。

フラミンガム研究被験者の子孫を対象とする疫学研究(Framingham Offspring Study：フラミンガム子孫研究)では，明らかな心疾患がなく，利尿剤以外の心血管系薬剤を使用していない3,327人(平均年齢44歳)を対象とする解析で，血清電解質とVPC発生に強い関連があることが明らかになった⁶⁾。ここでは，上述の報告と同様，1時間の2誘導心電図記録(V_1 , V_5)が解析された。高頻度(≥30拍/時)または複雑なVPCは，母集団全体の5.5%(183/3,327人)に認められた⁶⁾。母集団を血清カリウム値とマグネシウム値で4群に分けると，高頻度または複雑なVPCの発生率は，血清カリウム値が低いほど($p = 0.002$)，また血清マグネシウム値が低いほど高い($p = 0.010$)ことが判明した(図4)⁶⁾。年齢，性別，喫煙，コーヒー摂取，飲酒量，収縮期血圧，左室心筋量などで調節したロジスティック回帰分析では，血清カリウムおよびマグネシウムのレベルと高頻度または複雑なVPC発生頻度の間には負の相関があり，カリウム値とマグネシウム値が各々1SD(0.48 mEq/L, 0.16 mEq/L)下がるごとにVPCの発生率が27%(CI 6～51%)と20%(CI 3～41%)増加することが示された⁶⁾。血清カリウム値の正常範囲は，通常3.5～5.1 mEq/Lとされている。しかし，このFramingham Offspring Studyでは，問題となるようなVPCの発生が最も少ない被験者群の血清カリウム値は，正常上限に近い>4.9 mEq/Lであることに注目し

ていただきたい(図4左).

冠動脈疾患の一次予防を目的とする多施設無作為化試験(Multiple Risk Factor Intervention Trial, MRFIT)の被験者12,866人(1973～1976年の調査開始時に冠動脈疾患のない男性:年齢35～57歳)を対象とする研究(追跡期間6～7年)では、VPC(記録時間32.4秒の安静時心電図で評価)と血清カリウム値の関係が解析された⁷⁾. 母集団全体のVPC発生率(登録時)は、1.8%(236/12,865人)であった. 調査開始時(baseline)のVPC発生は、年齢、利尿剤服用、心電図異常所見、血清カリウム値と有意な相関があった. 追跡期間中のデータをCox's hazards modelで解析(年齢、コレステロール値、拡張期血圧、喫煙などで調整)した結果、血清カリウム値が1.0 mEq/L低下するごとに、VPC発生のリスクが18～28%増加することが示された⁷⁾.

米国内4地域の住民15,792人(1987～1989年の調査開始時に年齢45～64歳)を対象とする動脈硬化症の前向きコホート研究(Atherosclerosis Risk in Communities Study, ARIC)のサブスタディでも、VPC発生に及ぼす因子の解析が行われた. Simpsonらの報告(2002年)によると、母集団全体のVPC発生率(2分間の安静時心電図)は6.2%であり、人種・性差が認められた:白人男性7.2%、黒人男性8.2%、白人女性4.7%、黒人女性6.9%. VPC発生が、加齢、性別(男性)、心疾患の存在、速い心拍数、人種(黒人)、低い教育程度、血清カリウム低値、血清マグネシウム低値、高血圧などと関連することが示された⁹⁾.

Massingらは、ARICに参加した15,070人について、10年間以上の追跡調査を行い、VPC発生と予後の関係を解析した¹⁰⁾. 追跡期間中に366人が冠動脈疾患で死亡した. 調査開始時にVPCが認められた被験者(940人)の冠動脈疾患死亡率(7.8%)は、VPCが認められなかった被験者(14,130人)の冠動脈疾患死亡率(2.1%)の3.71倍であった($p < 0.05$). 調査開始時に冠動脈疾患がなく、VPCが認められた被験者群の冠動脈疾患死亡相対リスク(心血管疾患の危険因子と治療で調整)は、VPCが認められなかった被験者群の2.14倍(CI 1.46～3.13)であった¹⁰⁾. 同様に、調査開始時に冠動脈疾患があり、VPCが認められた被験者群の冠動脈疾患死亡相対リスクは、VPCが認められなかった被験者群の2.12倍(CI 1.39～3.22)であった¹⁰⁾.

Agarwalらは、ARICに参加し、調査開始時に心不全ではなかった13,486人を追跡調査(平均15.6年間)し、高頻度のVPC(2分間心電図で1拍以上)が追跡期間中の心不全発生に及ぼす影響を解析した¹¹⁾. VPCは全体の5.5%(739/13,486人)に認められた. 追跡期間中母集団全体の10.0%が心不全を発症した:調査開始時にVPCが認められた集団と認められなかった集団の心不全発症率は、各々19.45%と9.4%であった($p < 0.001$). VPCの存在が心不全発症リスク増大をもたらすハザード比(年齢・性・人種で調整)は、1.89(CI 1.59～2.24)であった. 多くの冠動脈疾患危険因子(収縮期血圧、糖尿病、コレステロール、喫煙、肥満、飲酒など)で調整した後のハザード比は1.63(CI 1.36～1.96)と、やはり統計的に有意であった¹¹⁾.

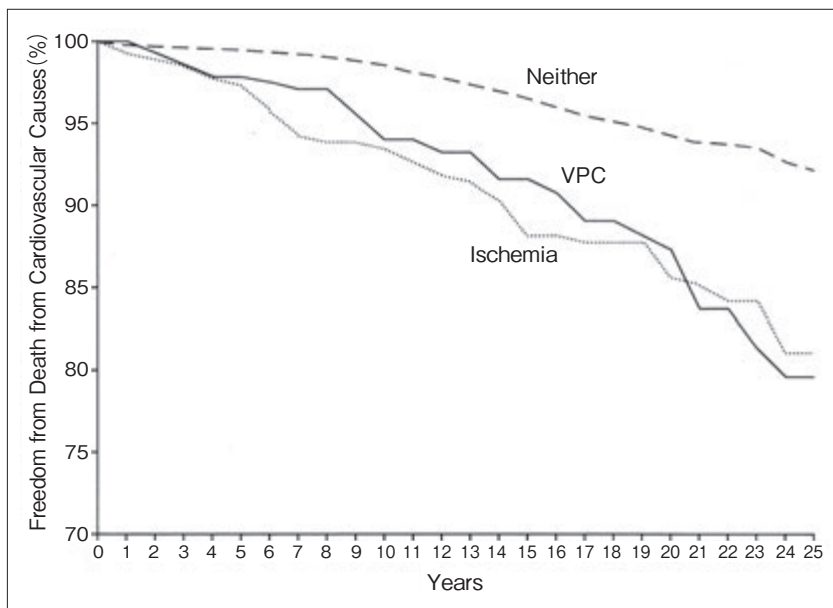


図 5

パリ市の男性公務員を対象とする健康調査研究結果

登録時に多段階運動負荷試験を施行した 6,101 人の追跡調査(23年間)が行われ、運動中の VPC 発生と追跡期間中の心血管死亡の関係が解析された。グラフは、心血管死亡の生存曲線を表す(縦軸は生存率、横軸は追跡年数)。

VPC：運動負荷中に頻回な VPC が認められた群、Ischemia：運動負荷中に虚血性の ST 下降が認められた群、Neither：運動負荷中に虚血性の ST 下降や頻回な VPC が認められなかった群

[文献 12) より引用改変]

b) 運動負荷(一般市民)

パリ市の男性公務員を対象とする前向き健康調査(The Paris Prospective Study I)のコホート(1967～1972年の調査開始時に年齢 42～53 歳)を用いた研究では、調査開始時に明らかな心血管疾患がなく(無症状)、自転車エルゴメータで多段階運動負荷試験を施行した 6,101 人を対象に、運動中の頻回な VPC と予後の関係が解析された¹²⁾。負荷の強度は、最大 191W とし、胸痛などの自覚症状、心電図の有意な虚血性変化、最大収縮期血圧 > 250 mmHg、最大心拍数 \geq 180/分を上限とした。2 連発以上の連続する VPC、または各 30 秒間の記録で VPC が全心拍の \geq 10% を、頻回な VPC の定義とした。母集団全体で、頻回な VPC が発生した頻度は、負荷前 0.8% (48/6,101 人)、運動中 2.3% (138/6,101 人)、回復期 2.9% (174/6,101 人)であった。運動負荷による虚血性の ST 変化は、4.4% (271/6,101 人)に認められた¹²⁾。

追跡期間中(23年間)に、全体で 1,635 人(26.8%)が死亡し、うち 435 人(7.1%)は心血管疾患死であった。母集団を VPC の発生頻度から以下の 3 群に分けて予後を比較した：「VPC なし」「頻回ではない VPC」「頻回な VPC」。運動負荷前の VPC 発生と追跡期間中の生命予後の間には有意な関係が認められなかった。運動中の「VPC なし」「頻回ではない VPC」「頻回な VPC」各群の全死亡率は 26.3%、27.9%、41.3% であり ($p < 0.001$)、VPC 発生頻度が高いほど生命予後が悪いことが判明した¹²⁾。回復期の「VPC なし」「頻回でない VPC」「頻回な VPC」群の全死亡率は各々 26.5%、27.7%、35.0% であった ($p = 0.05$)¹²⁾。運動中の VPC 発生頻度と心血管死亡率の間にも有意な相関が認められた ($p < 0.001$)¹²⁾。しかし、回復期の VPC 発生頻度と心血管死亡率の間には有意な相関はなかった¹²⁾。標準的な冠危険因子(年齢、喫煙、糖尿病、肥満、収縮期血圧、心拍数、コレステロールなど)で調節した多変量モデル解析では、運動中の「虚血性 ST 変化」と「頻回な VPC 発生」を示す群が、同程度の心血管死亡リスク増大を招くことが示された(図 5)¹²⁾。

Framingham Offspring Studyでは、明らかな心血管疾患がなく、トレッドミル運動負荷試験を施行した2,885人(平均年齢43歳, 男性1,397人)を対象に、運動中のVPC (EVPC)発生と、追跡期間中(平均15年間)の生命予後の関係が解析された¹³⁾。EVPCが観察されたのは、母集団全体の27%(792人)であった(EVPCの中間値は0.22拍/分)。母集団を、EVPCなし(No EVPC 2,093人)、EVPC ≤ 0.22拍/分(Infrequent EVPC 399人)、およびEVPC > 0.22拍/分(Frequent EVPC 393人)の3群に分けて、多変量解析を行うと、通常的心血管危険因子(年齢, 肥満, 喫煙, 高血圧, コレステロール, 糖尿病, 安静時心拍数)で調整した全死亡のハザード比(No EVPC群を基準とする)は、Infrequent EVPC群が1.86 (CI 1.24 ~ 2.79, p = 0.003), Frequent EPVC群が1.71 (CI 1.18 ~ 2.49, p = 0.005)と有意に高かった¹³⁾。

c) 病院患者

Palo Alto退役軍人病院からは、1987~1999年に記録した12誘導心電図(連続する患者46,959人)のなかから心房細動とペースメーカー作動中の記録を除く45,402人(男性90%)の心電図が解析され、VPC発生と追跡期間(平均5.5年)中の生命予後の関係が報告された¹⁴⁾。VPCは母集団全体の3.8%で認められた。VPCがある群(1,731人)はVPCがない群(43,671人)に比べて、より高年であり(65 ± 12 vs. 56 ± 15, p < 0.001), 心拍数が速く(78.6 ± 15 vs. 73.5 ± 16, p < 0.001), 心電図異常所見(Q波, 左室肥大, 右脚ブロック, 左脚ブロック, 左房拡大など)がより高頻度に認められた。追跡期間中の全死亡率はVPCのある群がVPCのない群よりも有意に高く(39% vs. 22%, p < 0.001), 心血管死も前者のほうが、後者よりも有意に高かった(19.6% vs. 7.9%, p < 0.001)¹⁴⁾。両群間の生命予後の有意差は、年齢と心電図異常で調整した後も維持された。心拍数と生命予後の間には有意な正相関があり、心拍数が速いほどVPCが発生しやすく、死亡率が高いことが示された¹⁴⁾。

Masonらは、新薬の安全性試験に参加した79,743人(年齢:3ヵ月~99歳, 女性48%)の安静時心電図の計測値を解析し、大規模集団の基準値として報告している(母集団全体の57.8%は、明らかな心血管疾患がないとみなされた)¹⁵⁾。図6は、全被験者の10秒間心電図記録で確認されたVPCと心房期外収縮(APC)発生の年齢分布である¹⁶⁾。被験者全体では、VPCは3.0%, APCは1.6%に認められた。VPCとAPCの発生はいずれも加齢と相関し、30歳代以降になると発生率が増加し、50歳代以降は急激に上昇した。90歳代ではVPCは16.7%に、APCは16.9%に発生しており、およそ7人に1人の割合でVPCまたはAPCが記録されたことになる¹⁶⁾。この年齢分布は、中規模の母集団(一般市民)を対象とする従来の疫学研究(Tecumuseh Epidemiologic Study³⁾, Framingham Heart Study⁵⁾)の結果と類似している。VPC, APC発生が増大する年齢層は、高血圧症や冠動脈疾患の発生が増大する年齢層と重複しており、それらの疾患がもたらす左室肥大, 左房拡大および心筋虚血などが基盤にあると推測される。

Frolkisらは、Cleveland Clinicで1990~1999年の間にトレッドミル運動負荷試験を受けた連続29,244人の患者(平均年齢56 ± 11歳, 男性70%)を対象として、運動中および運動後の回復期に発生した頻回な心室異所性興奮(frequent ventricular ectopy)と生命予後の関係を解析し、報告している¹⁷⁾。心不全, 心臓弁膜症および不整脈の患者は、解析対象から除外された。Frequent ventricular ectopyの定義は、VPC ≥ 7拍/分, VPC二段脈・三段脈, VPC 2~3連発, 心室頻拍, 心室粗動, torsade de pointes (TdP)または心室細動である。Frequent ventricular ectopyは、945人(3%)では運動中に限っ

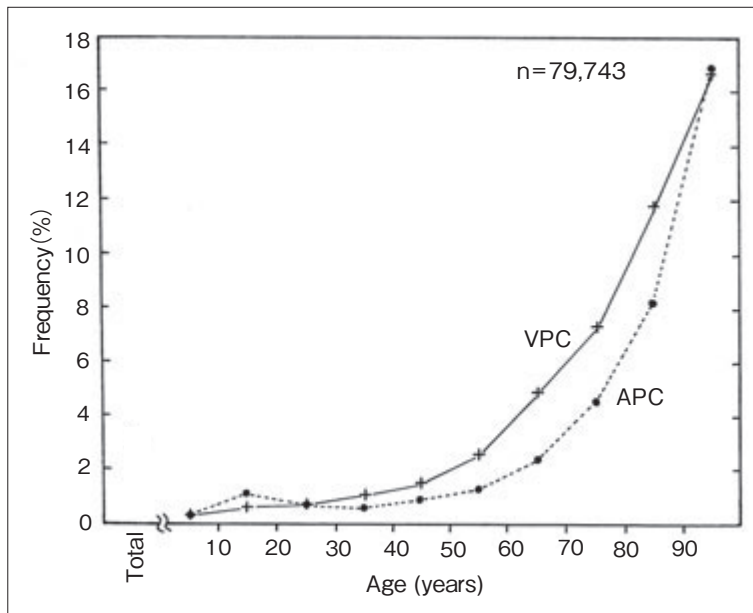


図6
心室期外収縮および心房期外収縮の発生頻度と年齢の関係
新薬の安全性試験に参加した79,743人の安静時12誘導心電図(10秒間)において、VPCとAPCが出現した頻度(frequency)の年齢分布を解析した。母集団を10歳ずつの年齢集団に分け(横軸)、男女別のfrequency(縦軸)をグラフ表示した。
VPC：心室期外収縮、APC：心房期外収縮
〔文献15) , 16)より引用〕

て発生し、589人(2%)では回復期に限って発生した；491人(1.7%)では運動中と回復期の両方で発生した。追跡期間中(平均5.3年)に1,862人が死亡した。運動中に frequent ventricular ectopy が発生した患者の5年死亡率は、発生しなかった患者よりも有意に高かった(9% vs. 5%)：ハザード比1.8(CI 1.5～2.1, $p < 0.001$)。回復期に frequent ventricular ectopy が発生した患者の5年死亡率は、発生しなかった患者よりも有意に高く(11% vs. 5%)、ハザード比は2.4まで増加した(CI 2.0～2.9, $p < 0.001$)。多くの交絡因子で調整した後の死亡リスクは、回復期の frequent ventricular ectopy については、依然として有意であった〔調整ハザード比1.5(CI 1.1～1.9), $p = 0.003$ 〕。しかし、運動中の frequent ventricular ectopy の死亡リスクについては、有意差が得られなかった〔調整ハザード比1.1(CI 0.9～1.3), $p = 0.53$ 〕¹⁷⁾。

d) 高血圧・左室肥大

高血圧症や左室肥大の患者では、VPCや非持続性心室頻拍(NSVT)の発生が、生命予後悪化の予測因子となることが多くの研究で確かめられている。

Framingham Heart Studyのコホート(1948年からの初代コホートに、その子孫および配偶者を加えた6,218人)を対象とする研究では、12誘導心電図および心エコー検査で評価した左室肥大の有無と、ホルター心電図(1時間記録)で評価したVPC発生の関係が解析された¹⁸⁾。12誘導心電図では、標準的な電位基準(R波高とS波高)により171人が左室肥大ありと判定された。心エコー検査(4,975人が解析可能)では、863人が左室肥大ありと判定された。ホルター心電図検査で判定したVPC発生(VPC ≥ 1 /時)と頻回・複雑な心室不整脈(complex or frequent arrhythmia, C-or-F： > 30 VPC/時、多形性VPC、VPC 2連発、心室頻拍、R-on-T VPC)の発生が、加齢とともに増大することが示された¹⁸⁾。年齢で調整した男性のVPC発生頻度は、心電図上の左室肥大が認められた被験者(73人)においては43.0%であり、左室肥大が認められなかった被験者(2,097人)の31.2%よりも有意に高かった($p = 0.025$)。同様に、

年齢で調整した頻回・複雑な心室不整脈(C-or-F)の発生頻度は、心電図上の左室肥大が認められた被験者のほうが左室肥大が認められなかった被験者よりも有意に高かった(17.1% vs. 10.6%, $p = 0.048$)。女性では、年齢で調整したVPCやC-or-Fの発生頻度と、心電図上の左室肥大の間に有意な関係が認められなかった¹⁸⁾。この理由のひとつに、女性では心電図上左室肥大ありと判定された被験者数が極めて少数(45人)であったことがあげられる(左室肥大なしと判定された女性被験者数は2,622人)。心エコー検査で左室肥大ありと判定された被験者(男性352人, 女性511人)は、左室肥大なしと判定された被験者(男性1,829人, 女性2,165人)よりも、男女とも、VPCとC-or-Fの発生頻度が有意に高かった¹⁸⁾。

高齢(60歳以上)の収縮期高血圧患者を対象として降圧薬治療の有用性を検証する多施設無作為化プラセボ対照試験(Systolic Hypertension in the Elderly Program, SHEP)のコホートをを用いた研究では、収縮期高血圧患者238人と年齢と性別をマッチさせた正常血圧被験者100人を対象に24時間ホルター心電図が施行され、VPC発生の程度が比較された¹⁹⁾。24時間のVPC発生総数は、収縮期高血圧患者のほうが正常血圧群(Control)よりも有意に多かった(412 ± 16 , 12 vs. 179 ± 479 , $p = 0.048$)。多変量解析では、年齢、男性、冠動脈疾患が、24時間のVPC発生総数に影響を及ぼす因子であることが示された¹⁹⁾。

Framingham Heart Studyのオリジナルコホート生存者に、その子孫と配偶者を合わせた4,849人(年齢40~89歳)のうち、臨床的に明らかな冠動脈疾患のない4,297人を対象として、左室肥大に伴う心室不整脈が予後に及ぼす影響が解析された²⁰⁾。調査開始時の心エコー検査では、男性234人と女性401人が左室肥大ありと診断された。男性の96%(224/234人)と女性の98%(393/401人)では、1時間のホルター心電図検査により、心室不整脈発生が評価された。左室肥大の主要な原因は高血圧であり、男性の57%、女性の63%に境界域または明らかな高血圧が認められた。年齢で調節した心室不整脈発生頻度は、男性のほうが女性よりも高かった²⁰⁾。VPC ≥ 1 /時は男性51%、女性40%であり、頻回または複雑な心室不整脈(C-or-F: > 30 VPC/時, 多形性VPC, VPC 2連発, 心室頻拍, R-on-T VPC)の発生も男性(28%)のほうが女性(17%)より多かった。追跡期間中(6年)の生命予後を比較すると、頻回または複雑な心室不整脈(C-or-F)のある被験者群の全死亡率は、C-or-Fのない群よりも高いことが判明した: 男性37.7% vs. 12.4% ($p = 0.0003$), 女性22.3% vs. 10.8%, ($p = 0.052$)。Cox比例ハザードモデル(年齢, 性で調節)で解析すると、C-or-Fのある被験者群は、C-or-Fのない被験者群に比べて全死亡のリスクが有意に高かった[ハザード比1.80(CI 1.13~2.87), $p = 0.013$]²⁰⁾。Kaplan-Meier生存曲線による解析でも、C-or-Fのある被験者群の全死亡率がC-or-Fのない被験者群よりも有意に高いこと($p = 0.01$)が示された²⁰⁾。

e) 冠動脈疾患

i. 心筋梗塞後の心室期外収縮と予後

VPCが、拡張早期に起こり、その直前のP波から伝わった心室興奮のT波に重なる現象は、R-on-Tとよばれる。この現象は、ニュージーランドのSmirikとPalmerによって1960年に報告され、R-on-Tが認められた80人の患者の多くが突然死した²¹⁾。それらの患者では、R-on-Tのほかに多形性VPCや、VPC2~3連発も多く発生し、基礎疾患は心筋症、心筋梗塞、高血圧、甲状腺機能亢進などであった²¹⁾。

1971年には、LownとWolfが、VPCの重症度を5段階に分けて表示することを提唱した²²⁾。Grade 0はVPCなし、Grade 1は低頻度の孤立VPC (< 10/時)、Grade 2は高頻度のVPC (> 1/分または> 30/時)、Grade 3は多形性VPC、Grade 4Aは2連発VPC (couplets)、Grade 4Bは、3連発以上のVPC (salvos)、Grade 5は連結期の短いR-on-TタイプのVPCである²²⁾。この複雑な分類は、1980年代後半までは広く用いられたが、CAST研究が行われたころからは、統計的解析が行いやすいほかの分類が使用されるようになった。

心筋梗塞後の生存者におけるVPCが生命予後に及ぼす影響については、高脂血症治療薬の効果を検討する無作為二重盲検化試験であるCoronary Drug Projectのコホート(プラセボ群)を用いた追跡調査の結果が、1973年に報告されている²³⁾。対象は、急性心筋梗塞後に3ヵ月以上(平均36ヵ月)生存した男性2,035人(調査開始時の年齢30~65歳)である。当時、安静時12誘導心電図は1チャンネルごとに記録され、一人の患者について平均 49.4 ± 10.5 心拍が解析された。心電図に期外収縮が認められたのは、全体の13.3% (271/2,035人)で、残りの86.7% (1,764/2,035人)は期外収縮なしであった。追跡期間中(平均3年間)の全死亡率は期外収縮ありの群が期外収縮なしの群よりも有意に高かった(21.5% vs. 11.2%, $p < 0.01$)。冠動脈疾患による突然死の発生率も、前者のほうが後者よりも有意に高かった(8.5% vs. 4.9%, $p < 0.05$)²³⁾。VPC発生頻度と生命予後の間にも有意な関連があり、VPC発生数が多いほど、全死亡率が高かった: VPC 0: 11.4%, VPC 1~9/100心拍: 20.9%, VPC \geq 10/100心拍: 25.0% ($p < 0.05$)。年齢、心拍数、収縮期血圧、喫煙、血糖値などの危険因子で調整した解析でも、VPC発生が生命予後の有意な予測因子であることが示された²³⁾。

1983年には、Multicenter Postinfarction Research Group (主任研究者 Arthur J Moss)の研究結果が報告された²⁴⁾。対象は、米国内9ヵ所の病院に、急性心筋梗塞で入院し、CCUから一般病棟へ移された患者866人(年齢70歳未満)で、退院時に核医学検査による左室駆出率と、24時間ホルター心電図検査が施行された。退院後に平均22ヵ月の追跡調査が行われ、1年死亡率に及ぼすリスク因子が解析された。入院前の心筋梗塞の既往や臨床症状(NYHA class)、CCU収容中の左心不全(肺底部の湿性ラ音)の有無、心筋梗塞診断時心電図の心拍数などの影響についても解析された。追跡期間中に101人が死亡し、その82%は冠動脈疾患死であった。多変量解析の結果、以下の4つが1年死亡の相対危険度(relative risk, RR)を高める因子であることが判明した: ①退院時の左室駆出率 < 0.40 , RR 2.4, $p < 0.001$, ②退院時のVPC > 10 /時, RR 1.6, $p < 0.05$, ③CCU収容時の湿性ラ音($>$ 両側肺底部) RR 3.3, $p < 0.001$, ④入院前(登録1ヵ月前)のNYHA class II~IV, RR 1.9, $p < 0.01$ 。母集団を退院時の左室駆出率(LVEF)で4群に分けると、LVEFが低いほど、1年死亡率が高くなることも示された: LVEF $\geq 60\%$, 40~59%, 20~39%, $< 20\%$ の各群の死亡率は、各々2%, 3.8%, 12.6%, 48.3%²⁴⁾。

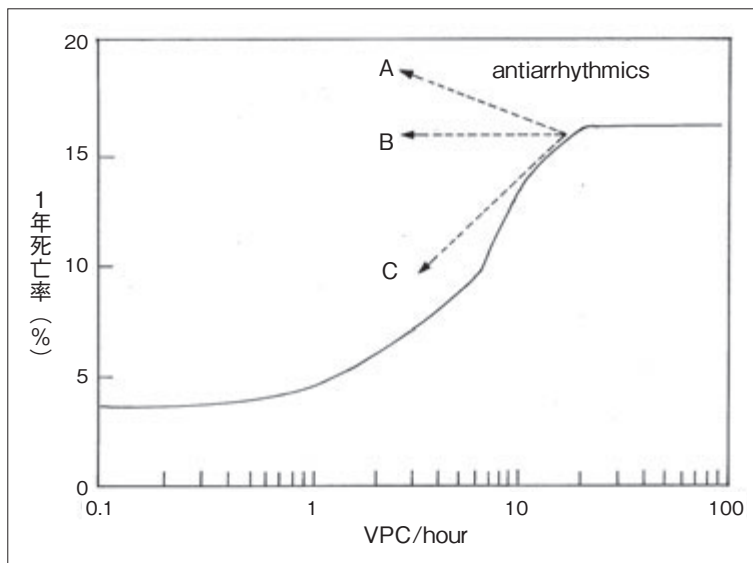


図7
心室期外収縮仮説(VPC hypothesis)
グラフは、心筋梗塞後の生存者における退院時のVPC(1時間当たりの発生数;横軸に対数表示)と1年死亡率(縦軸%)の関係を表す。

[文献24)より引用]

VPCが頻発している患者に抗不整脈薬を投与してVPC発生を抑制することの帰結が3本の矢印(破線)で示されている。A: VPCは減少するが、死亡率は上がる。B: VPCは減少するが、死亡率は不変。C: VPCが減少して、死亡率が下がる(VPC仮説)。(説明本文)

図7は、退院時のVPC(1時間あたりの発生数)と、1年死亡率の関係を表す。VPC > 1/時になると1年死亡率は明らかに増加し、> 10/時になるとほぼプラトー(17%)に達した(これは冠血行再建術が普及する前の時代の数値であり、現代に比べると死亡率がかなり高い)²⁴⁾。これらのデータから、急性心筋梗塞後にVPCが頻発している患者では、それが引き金となって心室頻拍・細動が発生し、突然死に至る危険性が高いことが推測される。そこで登場したのが、「VPC仮説(VPC hypothesis)」である。図7のグラフで、VPCが頻発している患者に抗不整脈薬を投与し、VPC発生を抑制すれば、Cの矢印で示すように(薬物の重篤な副作用さえなければ)死亡率が低下するという予測である。この希望的観測を検証する大規模試験としてCAPS(Cardiac Arrhythmia Pilot)とCAST(Cardiac Arrhythmia Suppression)が企画された。

ii. CAPS, CAST-I, CAST- II

心筋梗塞後にVPCが頻発する患者における抗不整脈薬治療の是非については、CAPS以前にもいくつかの小規模な臨床研究が行われたが、明確な結論を得るには至っていない²⁹⁾。それらの研究では、キニジン、プロカインアミド、ジソピラミドなどの従来の抗不整脈薬を使用すると、副作用がかなり高率に発生し、投薬中止となりやすいことも示された。

CAPSでは、米国10カ所の大学病院に入院した急性心筋梗塞患者のうち、退院時の24時間ホルター心電図でVPC頻発(≥ 10 /時)または、3連発以上のNSVTが認められた502人(年齢75歳未満、左室駆出率 > 20%)を対象として、プラセボ使用無作為盲検化試験が行われた(登録は1983~1985年)²³⁾。投与薬剤は、エンカイニド、フレカイニド、モリスジジンおよびイミプラミンの4種類であり、これにプラセボを加えた5群(各群の患者数は約100人)に振り分けられた(追跡期間は1年間)。3ヵ月後の検査(第2回目)で70%以上のVPC抑制または、90%以上のNSVT抑制が達成できたのは、エンカイニド群79%、フレカイニド群83%、モリスジジン群66%、イミプラミン群52%、プラセボ群37%であった²⁸⁾。

VPC抑制がプラセボ群でも37%あったことから、ホルター心電図のVPCやNSVT評価には、かなりの日差変動(a random day-to-day variation)が存在することが示唆される。

追跡期間中に、被験者が耐えられない重い副作用(intolerable side effects)が出現したのは、エンカイニド、フレカイニド、モリシジン群では各々6%以下であり、プラセボ群と差がなかった²⁸⁾。イミブラミン群では起立性低血圧を含む副作用の発生頻度が比較的高かった。CAPSでは、エンカイニドとフレカイニドが重篤な副作用をもたらすことなく、心室不整脈を有効に抑制する薬剤であることが確認された。モリシジンは、これらの2剤には少し劣るが、従来の薬剤(キニジン、プロカインアミドなど)よりは有用と判断された²⁸⁾。CAPSのサブスタディでは、追跡調査開始時の左室駆出率が高いほど、抗不整脈薬の有効性も高いことが示された³⁰⁾。追跡期間を延長して行われた予後調査(平均1,080日)では、心筋梗塞発症から1年後のVPC発生頻度が高いほど、その後の死亡率も高いことが報告された³¹⁾。

CASTでは、心筋梗塞発症6日～2年後の時点のホルター心電図でVPC>6/時が認められた患者2,309人(無症状または軽度な自覚症状あり)を対象に、エンカイニド、フレカイニドまたはモリシジンを投与し、それらが生命予後に及ぼす影響が解析された³²⁾。初期の投与量決定期間(titration phase平均15日)中に薬剤による80%以上のVPC抑制または、90%以上のNSVT抑制が確認された1,727人を対象にプラセボ使用無作為盲検化試験が施行された。1,455人は、エンカイニドまたはフレカイニド、あるいはそれらのプラセボ群に割り付けられた(730人はエンカイニドまたはフレカイニド、725人はプラセボ)。残りの272人は、モリシジンまたはそのプラセボ群に割り付けられた。追跡期間中(平均10ヵ月間)の複合エンドポイント(不整脈死または心停止)発生率は、エンカイニドまたはフレカイニド群のほうがプラセボ群よりも有意に高かった:4.5%(33/730人) vs. 1.2%(9/725人)、相対リスクRR 3.6(CI 1.7～8.5)。全死亡率についても、エンカイニドまたはフレカイニド群のほうがプラセボ群よりも有意に高かった:7.7%(56/730人) vs. 3.0%(22/725人)、RR 2.5(CI 1.6～4.5)。

図8は、エンカイニドまたはフレカイニド群(730人)とプラセボ群(725人)の生存曲線(全死亡)である。両群の生存曲線には明らかな有意差が認められた($p = 0.0003$)。

これらの結果から、心筋梗塞後の心室不整脈患者にエンカイニドやフレカイニドのようなクラスI_c薬を長期間使用すると、不整脈そのものは抑制できても生命予後が悪化する(図7の矢印Aに相当する)ことが判明し、CASTにおけるエンカイニドまたはフレカイニドの使用はただちに中止された。モリシジンについては、この時点の中間報告では、プラセボ群よりも死亡率が低い傾向にあったため、試験は継続された(以後、エンカイニドとフレカイニドの試験はCAST-I、モリシジンの試験はCAST-IIとよばれるようになった)。

CAST-IIは、心筋梗塞後の心室不整脈患者に対するモリシジンとプラセボの無作為盲検化試験であり、短期と長期の2試験からなる³³⁾。短期試験では、1,325人のうち665人がモリシジン群、660人がプラセボ群に割り付けられた。追跡期間中(2週間)の複合エンドポイント(死亡または心停止)発生率は、モリシジン群のほうがプラセボ群よりも高かった:2.6%(17/665人) vs. 0.5%(3/660人)($p = 0.001$)、相

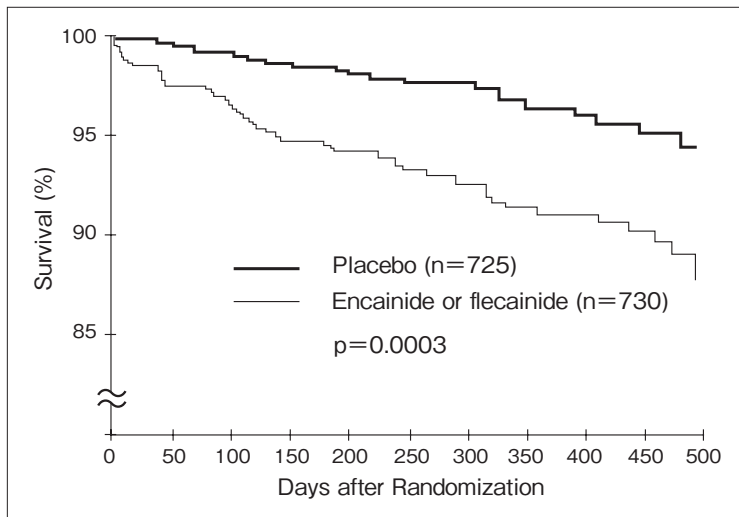


図 8
CAST-Iでエンカイニドまたはフレカイニドに割り付けられた群(730人)とプラセボ群(725人)の生存曲線(全死亡)
縦軸は生存率, 横軸は無作為割り付け後の追跡日数.
〔文献 32)より引用〕

対リスク $RR = 5.6$ (CI 1.7 ~ 19.1)³³⁾. 長期試験では, 1,155人のうち 581人がモリシジン群, 574人がプラセボ群に割り付けられ, 平均 18ヵ月の追跡が行われた. その時点における死亡または心停止は, プラセボ群 42人に対してモリシジン群では 49人で, このまま追跡を継続してもモリシジン群の死亡率がプラセボ群を下回る確率は極めて低いと判断され, CAST-IIも中止された³³⁾.

CASTの開始直前には, CAPSの結果として, 心筋梗塞後の患者の心室不整脈を重篤な副作用を起こすことなく有効に抑制する薬剤が見つかったのであるから, それらの薬剤を使用すれば不整脈死が減少するのは当然であり, 医療倫理の観点から CASTの遂行は不必要と主張する専門家が少なからず存在した. CAPS, CASTから得られた教訓は, 基礎研究や比較的小規模な臨床研究の結果から, ある治療法の有用性が予測される場合でも, 統計学的に綿密にデザインされた臨床研究では, 必ずしもそれを実証する結果が得られるとは限らないということである. 医療現場の専門家は, このことを常に念頭に置く必要がある^{25)~27)}.

筆者が属していた CASTの心電図班では, 被験者を登録時の心電図所見から Q波梗塞と非 Q波梗塞に分けて抗不整脈薬投与が複合エンドポイント(死亡と心停止)発生に及ぼす影響を解析した. 初期の投与量決定期間(titration phase)では, 母集団全体(2,371人)の 70%が Q波梗塞, 26%が非 Q波梗塞, 4%は不明であった. Titration phase中(平均 20日)の複合エンドポイント発生に関しては, Q波梗塞と非 Q波梗塞の間に有意差はなかった. Titration phaseに続く追跡調査(follow-up phase平均 10ヵ月)では, 1,498人がエンカイニドまたはフレカイニド, あるいはそれらのプラセボに無作為に割り付けられ, 追跡期間中の複合エンドポイント発生率は, プラセボ群では Q波梗塞のほうが非 Q波梗塞よりも有意に高かった: 4.6%(24/520人) vs. 1.0%(2/199人), $p = 0.04$. エンカイニド/フレカイニド群では, プラセボ群よりも複合エンドポイント発生率が明らかに高かったが, Q波梗塞と非 Q波梗塞の間に有意差は認められなかった: 7.8%(41/528人) vs. 8.7%(18/208人). エンカイニドまたはフレカイニド投与による複合エンドポイント発生増加率は, 非 Q波梗塞のほうが Q波梗塞よりも 5倍以上高かった: relative

表 CAST のサブ解析：Q 波梗塞と非 Q 波梗塞の比較

Risk	Death and Cardiac Arrest Rate		
	Placebo	Encainide and Flecainide	Relative
Q-wave AMI	4.6% (24/520)	7.8% (41/528)	1.7*
Non-Q-wave AMI	1.0% (2/199)	8.7% (18/208)	8.7† } ‡
*p=0.04 ; †p<0.01 ; ‡p=0.03 AMI=acute myocardial infarction.			

CASTでエンカイニド、フレカイニド、あるいはプラセボ群に割り付けられた被験者(合計1,498人)を、登録時の心電図所見からQ波梗塞と非Q波梗塞の2群に分けて、追跡期間中(平均10ヵ月)の複合エンドポイント発生率(死亡と心停止)を比較した。エンカイニド、フレカイニド投与による複合エンドポイント発生増加率(相対危険度, Relative)は、非Q波梗塞のほうがQ波梗塞よりも高かった。

[文献34)より引用]

risk 8.7 vs. 1.7(p = 0.03) (表)³⁴⁾。この解析結果から、CASTの対象には、かなりの数(26%)の非Q波梗塞が含まれており、それらの患者では、エンカイニドやフレカイニドが致死性不整脈発生の危険を増大させる作用が、Q波梗塞よりも顕著であることが示唆される³⁴⁾。

Rangerら³⁵⁾は、その後、心筋梗塞作成72時間後のイヌを用いた実験で、フレカイニドの電気生理学作用を検討し、この薬物が梗塞後心臓の心室内伝導を抑制することで、心室頻拍発生の危険性を著しく高めると報告した。

CASTの高齢被験者研究班(筆者が所属)では、CAST-I、CAST-IIの対象被験者を絞り込む段階で保存された多くの心筋梗塞患者(80歳未満, 17,609人)のデータ(CAST Registry)を解析し、年齢が心室不整脈の頻度や抗不整脈薬の副作用に及ぼす影響を検討した^{36)~38)}。ホルター心電図のVPC発生頻度は、母集団全体では1.2拍/時であった：0拍/時24.1%、>0~≤1拍/時25.1%、>1~<10拍/時22.8%、10~50拍/時14.4%、>50拍/時13.5%³⁶⁾。VPCの発生頻度は高齢になるほど高くなった：VPC数の中間値は<50歳で0.4拍/時、50~54歳で0.9拍/時、55~59歳で1.0拍/時、60~69歳で2.0拍/時、65~69歳で2.1拍/時、70~74歳で2.8拍/時、75~80歳で4.0拍/時という結果であった。母集団を左室駆出率(≤0.40と>0.40)や、心筋梗塞既往の有無で2群に分けた解析でも、VPC発生頻度は加齢とともに増加した。非持続性心室頻拍(NSVT)の発生率も加齢に伴って増加した³⁶⁾。心室不整脈に影響を及ぼす多くの因子(糖尿病、うっ血性心不全、喫煙など)で調節した多変量解析の結果、心筋梗塞の既往がない非喫煙患者では、年齢が10年増すと、VPC発生頻度の対数[log(VPC/時)]が0.35増加することが判明した。NSVTについては、心筋梗塞の既往がない患者では、年齢が10年増すと発生率が1.39倍増えることが示された³⁶⁾。

CASTの高齢被験者研究班では、加齢が抗不整脈薬の有効性と副作用に及ぼす影響についても解析している³⁷⁾。対象は、エンカイニド、フレカイニド、またはモリシジンの titration phaseに参加した2,371人である(年齢は80歳未満)。年齢が上がるにつれて心筋梗塞の既往、うっ血性心不全、高血圧、NSVT、心電図ST-T異常、ジギタリス剤使用、利尿剤使用、左室駆出率低下の頻度が高くなった。最初に振り分けられた抗不整脈薬の最初の投与量(first dose of the first drug)によるVPC抑制率は、全体の平均が53%であり、年齢の影響を受けなかった($p = 0.29$)。しかし、死亡を含む重篤な副作用の発生は、加齢とともに増加した： ≤ 55 歳 12.9%、56～65歳 15.9%、66～79歳 21.5% ($p < 0.001$)³⁷⁾。全死亡に限った解析でも高齢になるほど副作用発生頻度が増した($p = 0.01$)³⁷⁾。

高齢者では、上述のように、心筋梗塞後に心室不整脈を合併する頻度が高く、抗不整脈薬の重篤な副作用発生頻度も高いため、不整脈薬物治療に際しては、特に慎重な配慮が求められる³⁸⁾。

抗不整脈薬でVPC抑制を試みるとき、VPC抑制が比較的容易に達成できる患者と、困難な患者が存在するが、それらの患者に予後の違いはあるのだろうか？ CAST-IとCAST-IIでは、各々の被験者について、はじめに titration phaseで、どの抗不整脈薬のどれぐらいの投与量でVPCやNSVTが有効に抑制できるかがテストされる。最初の低用量の薬剤(first drug/first dose)で抑制されない場合は、一段階上の用量がテストされ、それでも抑制できない場合は、2番目の薬剤がテストされた。CAST-I、CAST-IIを合わせると、合計3,549人の患者が titration phaseを完了し、そのうち2,951人には、first drug/first doseの詳細なデータが存在した³⁹⁾。Goldsteinらは、これらの患者を心室不整脈がfirst drug/first doseで容易に抑制された群(1,778/2,951人、60%)と抑制されなかった群(1,173/2,951人、40%)に分けて予後を比較した³⁹⁾。Titration phaseに続く follow-up phase (3年間)の複合エンドポイント(不整脈死と非致死的心停止)発生率は、抑制群(easily suppressed)のほうが、非抑制群(resists suppression)よりも低かった：4.7% vs. 8.0%、 $p < 0.03$ ³⁹⁾。全死亡率についても、前者のほうが後者よりも低かった($p < 0.001$)。

CAST参加時の年齢は抑制群のほうが非抑制群に比べて、わずかに高齢であり(平均年齢62歳 vs. 61歳)、心不全や心筋梗塞の既往が少なかった。抑制群は非抑制群に比べて、前壁梗塞の頻度が高く(27% vs. 20%、 $p \leq 0.01$)、VPC発生頻度が高かった(139 ± 259 /時 vs. 119 ± 223 /時、 $p \leq 0.05$)。左室駆出率も抑制群のほうが非抑制群よりも大きかった($36.9 \pm 10\%$ vs. 34.7 ± 10 、 $p \leq 0.01$)。これらの諸要素で調節した多変量解析でも、抑制群は非抑制群に比べて複合エンドポイント発生の相対危険率は0.66と有意に低かった($p = 0.013$)³⁹⁾。

これは、“healthy responder phenomenon”とよばれる現象⁴⁰⁾で、ある治療に良好な応答を示す患者群が存在する場合、その患者群が「より健康の度合いが高い」ために生じた「みかけ上の治療効果」に留意する必要がある。

ST上昇型心筋梗塞患者に対する急性期血栓溶解療法の比較臨床試験(streptokinaseとtPA)であるGISSI-2研究(Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico study)のサブス

タデイでは、退院前にホルター心電図を記録した8,676人(≤70歳が80.7%, >70歳が19.3%)における心室不整脈発生の頻度と生命予後の関係が解析された⁴¹⁾。心室不整脈の分布は、以下のとおりである: VPC0拍/時 35.9% (3,112人), VPC1~10拍/時 44.4% (3,852人), VPC>10拍/時 19.7% (1,712人), 複雑な不整脈(Complex VPC: VPC>10拍/時, VPC2連発以上またはNSVT)33.3% (2,892人), NSVT 6.8% (586人)。追跡調査(6ヵ月間)は、8,552人について行われた。全死亡は256人(3.0%)で、うち84人(0.98%)が心臓突然死であった。VPC発生頻度が増すほど、全死亡率が上がる傾向が認められた: VPC0拍/時 2%, VPC1~10拍/時 2.7%(オッズ比OR 1.33; CI 0.97~1.81), VPC>10拍/時 5.5%(OR 2.98; CI 2.13~4.17)。同様に、複雑な不整脈(Complex VPC: VPC>10拍/時, VPC2連発以上またはNSVT)の存在も高い全死亡率を伴っていた: 4.8% vs. 2.1%; OR 2.55; CI 1.96~3.32。年齢, 性別, 糖尿病や高血圧治療の既往, 心筋梗塞部位などを含む多くの要素で調節した多変量解析の結果では、頻回に発生する心室不整脈(VPC>10拍/時)が全死亡と心臓突然死の有意な予測因子であることが示された(NSVTは生命予後悪化の有意な予測因子とはならなかった)⁴¹⁾。

1996年には、Stattersらが、680人の急性心筋梗塞患者について梗塞発症6~10日後のホルター心電図で記録した心室不整脈の程度と生命予後(追跡期間1~8年)の関係を解析し、GISSI-2サブスタディ(上述)と同様な結果を報告している⁴²⁾。心筋梗塞後の頻回なVPC発生が、死亡率増加の予測因子となる概念は、心筋梗塞急性期治療に再灌流療法や血行再建術が導入された後の時代にも適用できる。

f) 心筋症, 心筋炎

心筋症患者におけるVPC発生頻度については、大きな母集団を対象とする研究は、まだ行われていない。

右室または、左室流出路起源のVPCが頻発する状態が長く続くと、頻脈誘発性心筋症(tachycardia-induced cardiomyopathy)から心不全になることが知られている⁴³⁾。これらの患者にカテーテルアブレーション治療を行ってVPCの発生源を焼灼すると、心機能が回復する症例があることも報告されている^{43), 44)}。Tachycardia-induced cardiomyopathyは、心筋梗塞後の患者でも想定される病態で、今後検討すべき課題である。

Ukenaらは、臨床所見から心筋症と考えられる186人の患者を対象に心電図異常と予後の関係を解析している⁴⁵⁾。対象患者全員に心筋生検が行われ、74人(39.8%)に組織学的な心筋炎が確認された。VPC(≥1拍/10秒)は、11.8%(22/186人)に認められた。その他の心電図異常所見は以下のとおりである: 上室期外収縮 2.2%, QRS幅≥0.12秒 11.7%, QTc≥0.44秒 22.9%, 左脚ブロック 6.5%, 右脚ブロック 4.3%, QRS軸異常 16.1%, 左室肥大 16.8%, 左房拡大 14.5%, 低電位 8.6%, ST下降 2.2%, 陰性T波 36.9%⁴⁵⁾。追跡期間(平均55.1ヵ月)中の複合エンドポイント(死亡と心臓移植)予測指標としては、単変量解析で以下の心電図所見について有意差が得られた: VPC: ハザード比(HR)2.46, p=0.018; QRS幅≥0.12秒: HR 3.43, p<0.001; QTc≥0.44秒: HR 2.3, p=0.001; QRS軸異常: HR 2.84, p=0.012⁴⁵⁾。多くの要素で調整した多変量解析では、有意差が得られた指標は、QRS幅≥0.12秒のみであり(HR 3.25, p=0.013), VPCは有意な予測指標ではなかった(HR 2.30, p=0.085)⁴⁵⁾。

g) 心不全

Leらは、1987～2007年にPalo Alto退役軍人病院でトレッドミル運動負荷試験を受け、心不全の既往がある352人の患者(年齢 64 ± 11 歳, 女性7人)の運動前(安静時)12誘導心電図で記録されたVPC(≥ 1 拍/10秒)と、予後の関係を解析している⁴⁶⁾。VPCは29人(8%)に認められた。VPCありの群は、VPCなしの群に比べて、左室駆出率が低く(30% vs. 45%, $p = 0.04$)、生涯喫煙率が高かった(75.9% vs. 54.8%, $p = 0.03$)。さらに、ジゴキシンの使用率が高く、 β 遮断薬の使用率が低かった。運動負荷試験の後、平均6.2年の追跡期間中に178人が死亡し、うち76人は心血管死であった。VPCありの群は、VPCなしの群に比べて、全死亡率が高く(72.4% vs. 48.6%, $p = 0.01$)、心血管死亡率も高かった(44.8% vs. 19.7%, $p = 0.002$)。年齢、 β 遮断薬の使用、安静時心電図所見、安静時心拍数、左室駆出率、最大収縮期血圧、運動中の最大心拍数、運動耐性などの要素で調整した多変量解析でも、安静時VPCの存在が、心血管死のリスクを有意に増大させることが示された(HR 5.48, $p = 0.004$)⁴⁶⁾。

心不全患者のVPCに対して、どのように対応すべきであろうか？ この課題については、Chenらによる最近の総説⁴⁷⁾を参照していただきたい。

O'Neilらは、運動負荷試験時に出現した心不全患者の心室不整脈と生命予後の関係を解析している。対象は、Cleveland Clinicで運動負荷試験(metabolic treadmill test)を受けた連続する2,123人(左室駆出率はいずれも35%以下)である。追跡期間(平均2.9年)中に530人が死亡した。頻回な心室不整脈は以下の2種類に分けられた。①頻回ではあるが重症度の低い心室不整脈(Frequent Non-Severe Ventricular Ectopy)：VPC ≥ 7 拍/分、VPC2連発(couplets)、2段脈、または3段脈。②頻回かつ重症度の高い心室不整脈(Frequent Severe Ventricular Ectopy)：VPC3連発(triplets)、非持続性または持続性心室頻拍、心室粗動、多形性心室頻拍、または心室細動。運動負荷時に、1,833人ではこれらの頻回な心室不整脈は出現しなかった；150人では、Frequent Non-Severe Ventricular Ectopyが、140人ではFrequent Severe Ventricular Ectopyが出現した。心室不整脈が出現した時間帯を、運動前(安静時)、運動中、および運動後(回復期)に分けて、生命予後との関係を解析すると、回復期のFrequent Severe Ventricular Ectopyの有無だけが、死亡率と有意な関連を示した：3年死亡率は37% vs. 22%, HR 1.76(CI 1.32～2.34), $p < 0.0001$ 。安静時および運動中の心室不整脈発生、最大酸素摂取量、およびその他の諸要素で調整した多変量解析でも、回復期のFrequent Severe Ventricular Ectopyは、死亡率の有意な予測因子として残った：HR 1.48(CI 1.10～1.97), $p = 0.0089$ ⁴⁸⁾。

5. 3枚の心電図の読み方

●図1 54歳男性，頻発する心室期外収縮のために心臓外来に紹介(熱心なアマチュアアスリート)
心電図の主な計測値：心拍数 59 拍/分；QRS 軸 50° ；P 波幅 0.10 秒；QRS 幅 0.09 秒；QT 間隔 0.38 秒(QTc 0.38 秒, Bazett)；QRS 波高, P 波高, および T 波高は正常；ST 部分正常.

読み方：安静時心拍数は，予後が最も良いと推測される範囲(50～60 拍/分)にあり，P 波, QRS 波, ST 部分, T 波および QT 間隔はすべて正常である。したがって，心房と心室の大きさや心機能は正常であり，予後良好と判断される。この患者は，1年を通じて良く運動する習慣があり，NYHA functional class 1 である。身体所見は，頸静脈に時折 cannon A wave が認められるほかは正常であった。Cannon A wave は，約 10 分間の診察の間に 7 拍出現した。その成因は，VPC と同時に洞性 P 波が発生し，心室と心房が同時に収縮するためと考えられた。この患者の 24 時間ホルター心電図記録には，約 850 拍の単形性 VPC が認められた(下段の波形)。その頻度は，診察中に観察された cannon A wave の頻度にかかなり近い。この心電図のように，心機能が正常な被験者に認められる無症状の VPC は，従来は予後良好とみなされてきた。しかし，近年では，VPC が長期間にわたって頻回に発生すると，心不全をきたす可能性があることが報告されており，定期的な経過観察(外来診察)は必要と思われる。この患者の生命保険申請は，筆者からの意見書(consultation letter)が当局に提出された後，受理された。

●図2 67歳男性，呼吸困難と胸痛の発症 45 分後に救急外来で記録された 12 誘導心電図(上 4 段)と，その 10 日後に CAPS のスクリーニング検査として記録されたホルター心電図(最下段)

心電図の主な計測値：心拍数 92 拍/分；QRS 軸 -15° ；PR 間隔 0.15 秒；P 波幅 0.10 秒；QRS 幅 0.09 秒；QT 間隔 0.35 秒(QTc 0.43 秒, Bazett)；P 波高は正常；四肢誘導の QRS 波は境界域低電位(QRS 最大振幅 0.5 mV)； $V_1 \sim V_6$ 誘導の ST 上昇(V_3 誘導で最大 0.75 mV)； $V_2 \sim V_5$ 誘導の T 波増高(V_3 誘導で R 波高は 0.2 mV であるが，T 波高は 1.25 mV)；異常 Q 波なし。

読み方：持続性の胸痛発症 45 分後に顕著な ST 上昇と T 波増高が認められるが，異常 Q 波は観察されない。したがって，超急性期の前側壁心筋梗塞と診断できる。胸痛が 45 分間持続したことから，Prinzmetal 型異型狭心症ではない。この心電図が記録された当時(1984 年)，米国では急性期冠血行再建術が行われていなかったが，今日では最適な治療法であろう。ST 上昇が前壁から側壁の誘導にかけて広範囲に分布しており，しかも高電位の ST 上昇が認められていることから，梗塞領域は非常に大きいと判断される。心拍数が多い原因としては，胸痛に伴う恐怖心や，広範囲心筋梗塞による心不全などが考えられる。冠動脈閉塞部位としては，左脚前枝に分布する第一中隔枝(first septal branch)分岐部よりも近位側であり，左前下行枝起始部あるいは，左主幹部が想定される。このため，左脚前枝の伝導が遅延し，境界域の左軸偏位(QRS 軸 -15°)となったものと思われる。この心電図が記録された数時間後には，QRS 軸は -30° となり，左脚前枝ブロックと診断された。四肢誘導の低電位は，長期間の喫煙による閉塞性肺疾患の影響が考えられる。これらの 12 誘導心電図所見だけでも，高い死亡率が予測されるが，ホルター心電図記録では，頻回な VPC が発生しており，不整脈死の危険が一層高いと考えら

れる。幸い、心不全などに対する治療が奏功し、退院の運びとなった。退院時の安静時心拍数は70拍/分、左室駆出率は51%にまで回復した。患者はCAPSとCASTの両研究に参加し、研究終了後も心筋梗塞を再発することなく、順調な日々を送った。

●図3 65歳男性、2度目の心筋梗塞で入院し、第3病日に記録した12誘導心電図(上4段)と、退院時(第8病日)にCAPSのスクリーニング検査として記録したホルター心電図(最下段)

心電図の主な計測値：心拍数100拍/分；QRS軸60°；PR間隔0.12秒；P波幅0.09秒；V₁誘導のP波陰性部分は幅0.05秒、深さ0.05mV；QRS幅0.09秒；QT間隔0.32秒(QTc 0.41秒、Bazett)；四肢誘導のQRS波は境界域低電位；ⅢとaV_F誘導のST上昇；V₅～V₆誘導でST下降とT波平低；Ⅲ、V₁～V₃誘導の異常Q波。

読み方：12誘導心電図の所見から、今回の心筋梗塞は下壁であり、前回の梗塞が前壁と診断できる。洞性頻脈、多部位の梗塞、V₅～V₆誘導のST下降、V₁誘導P波の左房負荷所見、および境界域低電位(四肢誘導)から判断して、予後不良が推測される。心臓核医学検査(MUGA scan)で評価した左室駆出率(退院時)は24%であった。ホルター心電図検査(退院時)では、638拍/24時間のVPCと、VPC4連発(NSVT)が記録された。これらの所見(左室機能低下と頻回な心室不整脈)から判断して、この患者が不整脈で突然死する確率は高く、注意深い観察と最善の治療が求められる。

6. まとめ

一般市民

- ・一般市民が健康診断などで行う心電図記録でVPCが検出される頻度は1.8～6.2%程度であり、加齢に伴って検出頻度が高くなる。VPCが検出された被験者は、検出されなかった被験者に比べて、追跡期間中に冠動脈疾患を発症する確率が高く、突然死の発生頻度も高い。
- ・フラミンガム研究被験者の子孫を対象とする疫学研究(Framingham Offspring Study)では、高頻度または複雑なVPCの発生と血清電解質の関係が解析された⁶⁾。その結果、血清カリウム値が0.48 mEq/L下がるごとに、また血清マグネシウム値が0.16 mEq/L下がるごとに、VPCの発生が各々27%および20%増加することが示された。VPCの発生が最も少ない被験者群の血清カリウム値は、正常上限に近い>4.9 mEq/Lであった。
- ・米国の地域住民を対象とする調査研究(ARIC)では、VPCの発生頻度が人種と性別によって異なることが報告されている⁹⁾。日本人のVPC発生頻度は、欧米人とは異なる可能性がある。
- ・被験者を高頻度のVPC発生の有無で2群に分けて、長期間の追跡調査を行った研究では、VPCが心不全の発症を促すことを示唆する結果が報告されている¹¹⁾。

運動負荷(一般市民)

- ・一般市民に対する健康調査研究では、多段階運動負荷試験中の心室不整脈発生と生命予後の関連が解析され、運動負荷中と負荷後回復期のVPC発生頻度が高いほど、長期追跡期間中の死亡率が高いこ

とが示された^{12), 13)}. この研究では, 運動負荷前(安静時)のVPC発生と, 生命予後の間には有意な関係は認められなかった.

病院患者

- ・ Palo Alto 退役軍人病院の心電図データを用いた解析では, VPC発生と生命予後の関係が報告されている¹⁴⁾. VPCは母集団全体の3.8%に認められた. VPCありの患者群は, VPCなしの患者群に比べて, 追跡期間(平均5.5年)中の全死亡率および心血管死亡率が有意に高いことが示された.
- ・ 新薬の安全性試験に参加した79,743人の安静時心電図を解析した研究では, 被験者全体の3%にVPCが, 1.6%に心房期外収縮(APC)が認められた¹⁵⁾. VPCとAPCの発生率は, いずれも高齢になるほど高く, 50歳代以降は急激に上昇した. 90歳代では, VPC, APCとも約17%の発生率となった. VPC, APC発生が増大する年齢層は, 高血圧症や冠動脈疾患の発生が増大する年齢層と重複しており, それらの疾患がもたらす左室肥大, 左房拡大, 心筋虚血などが基盤にあると推測される.
- ・ Cleveland Clinicの運動負荷心電図を解析した研究では, 運動中よりも回復期の心室不整脈のほうが, 全死亡リスクを予想する指標としての有用性が高いことが示された¹⁷⁾.

高血圧・左室肥大

- ・ 高血圧や左室肥大のある被験者は, それらがない被験者に比べて, 心室期外収縮や頻回・複雑な心室不整脈の発生頻度が高い¹⁸⁾.
- ・ 左室肥大のある患者では, 頻回・複雑な心室不整脈の発生が生命予後悪化の予測因子となる^{18), 20)}.

冠動脈疾患

- ・ 心筋梗塞発症後3ヵ月以上経過した時点の心電図を解析した研究では, VPCありの患者群のほうが, VPCなしの群よりも追跡期間(平均3年間)中の全死亡率が高く, 冠動脈疾患による突然死の発生率も高かった²³⁾.
- ・ 急性心筋梗塞で入院し, 退院時にホルター心電図検査を施行した患者群を対象とした追跡調査研究では, 以下の4つが1年死亡の相対危険度を高める因子であった: ①退院時の左室駆出率<0.40, ②退院時のVPC>10拍/時, ③CCU収容時の湿性ラ音(>両側肺底部), ④入院1ヵ月前のNYHA class II~IV. 退院時ホルター心電図のVPC発生頻度と1年死亡率の間には有意な関連があり, VPCが頻繁に発生するほど, 死亡率が高くなった; VPC>10/時では死亡率がプラトー(約17%)に達した²⁴⁾.
- ・ そこで登場したのが「VPC仮説」で, 抗不整脈薬を投与してVPC発生を抑制すれば, 死亡率が低下するという希望的観測である. この仮説を検証する目的でCAPSとCASTの両研究が企画された.
- ・ CAPSでは, 心筋梗塞後(退院時)に心室不整脈(VPC, NSVT)が頻発する患者を対象に, 抗不整脈薬の有効性と安全性が検証され, エンカイニド, フレカイニド, およびモリシジンが重篤な副作用をもたらすことなく, これらの心室不整脈発生を有効に抑制することが確認された²⁸⁾.
- ・ CAST-Iでは, 心筋梗塞後のVPCやNSVTが, エンカイニドやフレカイニドで有効に抑制されたにもかかわらず, これらの薬剤で治療された患者群のほうがプラセボ群よりも複合エンドポイント(不整脈死または心停止)発生率が有意に高かった³²⁾. このため, CAST-Iはただちに中止された.
- ・ CAST-IIでは, モリシジンが検証された³³⁾. この研究でも, モリシジン治療群のほうが, プラセボ

群に比べて心筋梗塞後の心室不整脈は抑制するが、不整脈死を増加させる傾向があることが示され、研究は中止された。

- ・CAPS/CASTから得られた教訓は、基礎研究や比較的小規模な臨床研究の結果から、ある治療法の有用性が予測される場合でも、統計学的に綿密にデザインされた大規模臨床研究では、必ずしもそれを実証する結果が得られるとは限らないことである^{25)~27)}。
- ・CASTのサブスタディでは、Q波梗塞と非Q波梗塞が比較され、エンカイニドやフレカイニドが致死性不整脈発生の危険を増大させる作用は、非Q波梗塞のほうが、より顕著であった³⁴⁾。また、抗不整脈薬の重篤な副作用発生(死亡を含む)は、加齢とともに増加することが示された³⁷⁾。
- ・ある治療に良好な応答を示す患者群が存在する場合、その患者群が「より健康の度合いが高い」ために生じた「見かけ上の治療効果(healthy responder phenomenon)」に留意する必要がある。

心不全

- ・心不全患者で運動負荷試験時(運動前、運動中、回復期)に出現した心室不整脈と予後の関係を解析した研究では、運動後の回復期に発生する頻回かつ重症度の高い心室不整脈が死亡率の有意な予測因子であることが示された⁴⁸⁾。

7. おわりに

今回は、VPCと心機能・予後について考察した。特に、心筋梗塞後にVPCが頻発する患者における抗不整脈薬の効果について、CASTと、その関連研究に重点を置いて説明した。CAST関連論文には、臨床医や研究者にとって、極めて重要な教訓が多く含まれていることを強調しておきたい。

【文 献】

- 1) 秋山俊雄：心電図講義：心電図に含まれる予後推定情報，IX．QT間隔による心機能評価と予後の予測．心電図，2013；33：223～247
- 2) Moss AJ, Akiyama T : Prognostic significance of ventricular premature beats. Cardiovascular Clinics, 1974 ; 6 : 274～298
- 3) Chiang BN, Perlman LV, Ostrander LD, Epstein FH : Relationship of premature systoles to coronary heart disease and sudden death in the Tecumseh Epidemiologic Study. Annals of Internal Medicine, 1969 ; 70 : 1159～1166
- 4) Abdalla ISH, Prineas RJ, Neaton JD, Jacobs DR, Crow RS : Relation between ventricular premature complexes and sudden cardiac death in apparently healthy men. Am J Cardiol, 1987 ; 60 : 1036～1042
- 5) Bikkina M, Larson MG, Levy D : Prognostic implications of asymptomatic ventricular arrhythmias : The Framingham Heart Study. Annals of Internal Medicine, 1992 ; 117 : 990～996
- 6) Tsuji H, Venditti FJ, Evans JC, Larson MG, Levy D : The associations of levels of serum potassium and magnesium with ventricular premature complexes (the Framingham Heart Study) . Am J Cardiol, 1994 ; 74 : 232～235
- 7) Cohen JD, Neaton JD, Prineas RJ, Daniels KA, for the MRFIT Research Group : Diuretics, serum potassium and ventricular arrhythmias in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Cardiol, 1987 ; 60 : 548～554
- 8) 秋山俊雄：心電図講義：心電図に含まれる予後推定情報，I．正常と診断された心電図から心機能と予後を推測する．心電図．2011；31：259～261
- 9) Simpson RJ, Cascio WE, Schreiner PJ, Crow RS, Rautaharju PM, Heiss G : Prevalence of premature ventricular

- contractions in a population of African and white men and women : The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *American Heart Journal*, 2002 ; 143 : 535 ~ 540
- 10) Massing MW, Simpson RJ, Rautaharju PM, Schreiner PJ, Crow R, Heiss G : Usefulness of ventricular premature complexes to predict coronary heart disease events and mortality (from the Atherosclerosis Risk In Communities Cohort) . *Am J Cardiol*, 2006 ; 98 : 1609 ~ 1612
 - 11) Agarwal SK, Simpson RJ, Rautaharju P, Alonso A, Shahar E, Massing M, Saba S, Heiss G : Relation of ventricular premature complexes to heart failure (from the Atherosclerosis Risk In Communities [ARIC] Study) . *Am J Cardiol*, 2012 ; 109 : 105 ~ 109
 - 12) Jouven X, Zureik M, Desnos M, Courbon D, Ducimetière : Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *New England Journal of Medicine*, 2000 ; 343 : 826 ~ 833
 - 13) Morshedi-Meibodi A, Evans JC, Levy D, Larson MG, Vasan RS : Clinical correlates and prognostic significance of exercise-induced ventricular premature beats in the community. The Framingham Heart Study. *Circulation*, 2004 ; 109 : 2417 ~ 2422
 - 14) Engel G, Cho S, Ghayoumi A, Yamazaki T, Chun S, Fearon VVF, Froelicher VF : Prognostic significance of PVCs and resting heart rate. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2007 ; 12 : 121 ~ 129
 - 15) Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, Moon TE, Goodman DB, Mendzelevski B : Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *Journal of Electrocardiology*, 2007 ; 40 : 228 ~ 234
 - 16) Akiyama T, Ramseth DJによるデータ .
 - 17) Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS : Frequent Ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *New England Journal of Medicine*, 2003 ; 348 : 781 ~ 790
 - 18) Levy D, Anderson KM, Savage DD, Balkus SA, Kannel WB, Castelli WP : Risk of ventricular arrhythmias in left ventricular hypertrophy : The Framingham Heart Study. *American Journal of Cardiology*, 1987 ; 60 : 560 ~ 565
 - 19) Kostis JB, Lacy CR, Shindler DM, Borhani NO, Hall WD, Wilson AC, Krieger S, Chelton SC : Frequency of ventricular ectopic activity in isolated systolic systemic hypertension. *Am J Cardiol*, 1992 ; 69 : 557 ~ 559
 - 20) Bikkina M, Larson MG, Levy D : Asymptomatic ventricular arrhythmias and mortality risk in subjects with left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*, 1993 ; 22 : 1111 ~ 1116
 - 21) Smirk FH, Palmer DG : A myocardial syndrome. With particular reference to the occurrence of sudden death and of premature systoles interrupting antecedent T waves. *Am J Cardiol*, 1960 ; 6 : 620 ~ 629
 - 22) Lown B, Wolf M : Approaches to sudden death from coronary heart disease. *Circulation*, 1971 ; 44 : 130 ~ 141
 - 23) The Coronary Drug Project Research Group : Prognostic importance of premature beats following myocardial infarction. Experience in the Coronary Drug Project. *JAMA*, 1973 ; 223 : 1116 ~ 1124
 - 24) Multicenter Postinfarction Research Group : Risk stratification and survival after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 1983 ; 309 : 331 ~ 336
 - 25) Ruskin JN : Editorial, The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) . *New England Journal of Medicine*, 1989, 321 : 386 ~ 388
 - 26) Pratt CM, Brater DC, Harrell FE, Kowey PR, Leier CV, Lowenthal DT, Messerli F, Packer M, Pritchett ELC, Ruskin JN : Clinical and regulatory implications of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *Am J Cardiol*, 1990 ; 65 : 103 ~ 105
 - 27) 秋山俊雄 : ICDのエビデンスが意味するもの. *不整脈 News&Views*, 2011-Summer : 4 ~ 5
 - 28) The Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) Investigators : Effects of encainide, flecainide, imipramine and moricizine on ventricular arrhythmias during the year after acute myocardial infarction : The CAPS. *Am J Cardiol*, 1988 ; 61 : 501 ~ 509
 - 29) Furberg CD : Effect of antiarrhythmic drugs on mortality after myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1983 ; 52 : 32C ~ 36C
 - 30) Anderson JL, Hallstrom AP, Griffith LS, Ledingham RB, Reiffel JA, Yusuf S, Barker AH, Fowles RE, Young JB, for the Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) Investigators : Relation of baseline characteristics to suppression of ventricular arrhythmias during placebo and active antiarrhythmic Therapy in patients after myocardial infarction. *Circulation*, 1989 ; 79 : 610 ~ 619
 - 31) Hallstrom A, Bigger JT, Roden D, Friedman L, Akiyama T, Richardson DW, Rodgers WJ, Waldo AL, Pratt CM, Capone RJ, Griffith L, Theroux PA, Barker AH, Woosley RL : Prognostic significance of ventricular premature depolarizations measured 1 year after myocardial infarction in patients with early postinfarction asymptomatic ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol*, 1992 ; 20 : 259 ~ 264
 - 32) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators : Special Report. Preliminary Report : Effect of

- encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 1989 ; 321 : 406 ~ 412
- 33) The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators : Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 1992 ; 327 : 227 ~ 233
 - 34) Akiyama T, Pawitan Y, Greenberg H, Kuo CS, Reynolds-Haertle RA, and the CAST Investigators : Increased risk of death and cardiac arrest from encainide and flecainide in patients after non-Q-wave acute myocardial infarction in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *Am J Cardiol*, 1991 ; 68 : 1551 ~ 1555
 - 35) Ranger S, Nattel S : Determinants and mechanisms of flecainide-induced promotion of ventricular tachycardia in anesthetized dogs. *Circulation*, 1995 ; 92 : 1300 ~ 1311
 - 36) Josephson RA, Papa LA, Brooks MM, Morris M, Akiyama T, Greene HL, for the CAST Investigators : Effect of age on postmyocardial infarction ventricular arrhythmias (Holter registry data from CAST I and CAST II) . *Am J Cardiol*, 1995 ; 76 : 710 ~ 713
 - 37) Akiyama T, Pawitan Y, Campbell WB, Papa L, Barker AH, Rubbert P, Friedman L, Keller M, Josephson RA, and the CAST Investigators : Effects of advancing age on the efficacy and side effects of antiarrhythmic drugs in post-myocardial infarction patients with ventricular arrhythmias. *Journal of American Geriatrics Society* 1992 ; 40 : 666 ~ 672
 - 38) Kim CH, Daubert JP, Akiyama T : Antiarrhythmic agents in older patients. Current state of knowledge. *Drugs & Aging*, 1994 ; 4 : 462 ~ 469
 - 39) Goldstein S, Brooks MM, Ledingham R, Kennedy HL, Epstein AE, Pawitan Y, Bigger JT : Association between ease of suppression of ventricular arrhythmia and survival. *Circulation*, 1995 ; 91 : 79 ~ 83
 - 40) Hallstrom AP, Greene HL, Huther ML : The healthy responder phenomenon in non-randomized clinical trials. *Statistics in Medicine*, 1991 ; 10 : 1621 ~ 1631
 - 41) Maggioni AP, Zuanetti G, Franzosi MG, Rovelli F, Santoro E, Staszewsky L, Tavazzi L, Tagnoni G, on behalf of GISSI-2 Investigators : Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results. *Circulation*, 1993 ; 87 : 312 ~ 322
 - 42) Statters DJ, Malik M, Redwood S, Hnatkova K, Staunton A, Camm AJ : Use of ventricular premature complexes for risk stratification after acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Am J Cardiol*, 1996 ; 77 : 133 ~ 138
 - 43) Niwano S, Wakisaka Y, Fukaya H, Kurokawa S, Kiryu M, Hatakeyama Y, Izumi T : Prognostic significance of frequent premature ventricular contractions originating from the ventricular outflow tract in patients with normal left ventricular function. 2009 ; 95 : 1230 ~ 1237.
 - 44) Chugh SS, Shen WK, Luria DM, Smith HC : First evidence of premature complex-induced cardiomyopathy : A potentially reversible cause of heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2000 ; 11 : 328 ~ 329
 - 45) Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, Kandolf R, Kindermann M, Böhm M : Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis. *European Journal of Heart Failure*, 2011 ; 13 : 398 ~ 405
 - 46) Le VV, Mitiku T, Hadley D, Myers J, Froelicher VF : Rest premature ventricular contractions on routine ECG and prognosis in heart failure patients. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 2010 ; 15 : 56 ~ 62
 - 47) Chen T, Koene R, Benditt DG, Lü : Ventricular ectopy in patients with left ventricular dysfunction : Should it be treated? *Journal of Cardiac Failure*, 2013 ; 19 : 40 ~ 49
 - 48) O'Neill JO, Young JB, Pothier CE, Lauer MS : Severe frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2004 ; 44 : 820 ~ 826