

Ⅱ. 安静時心拍数と予後の関係

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

前回の心電図講義では、①現在広く用いられている心電図の基準値の多くは疫学的基準値であり、臨床的基準値ではないこと、②心電図正常と診断された患者では、心機能が正常であり、予後良好の確率が高いことを述べた¹⁾。今回の講義では、安静時心拍数から推測される心機能と予後について考察する。

2. 安静時心拍数が異なる5枚の心電図

はじめに、心血管疾患の既往がない3名の被験者と、下壁梗塞の既往がある2名の被験者の安静時12誘導心電図を提示する(図1～5)。各々の心電図には、心拍数を含む多くの予後情報が存在する。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(p. 437)。

3. 哺乳動物の心拍数と寿命

昼行性の哺乳動物(ヒトを含む)では、心拍数と血圧は日中に上昇し、夜間は低下する(サーカディアンリズム: circadian rhythm)。夜行性の哺乳動物(ネズミなど)の心拍数・血圧は、逆の変動を示す。このサーカディアンリズムは、視床下部視交叉上核に存在する主時計と、心血管系を含む身体組織に存在する末梢時計との密接な連携によって調節されている²⁾。自律神経やホルモンも、心拍数と血圧の調

● **Keywords** : 心電図, 予後, 安静時心拍数, 寿命, 哺乳動物

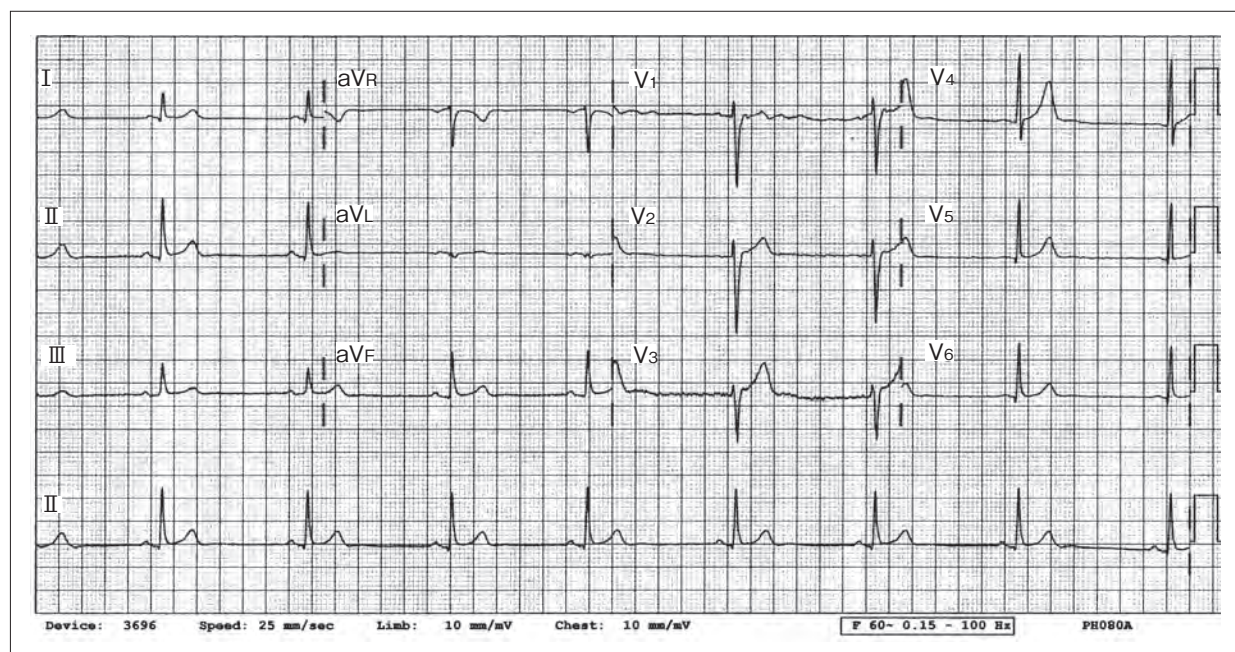


図 1 26歳男性の心電図(就職前健診時)

本人は、バスケットボールの同好会員であり、毎週3日、約2時間の練習を行っていた。この心電図は正常と考えてよいのか？ V₁誘導の基線の揺れは体動によるアーティファクト。(心電図記録は1 mV/10 mm, 1 sec/25 mm)

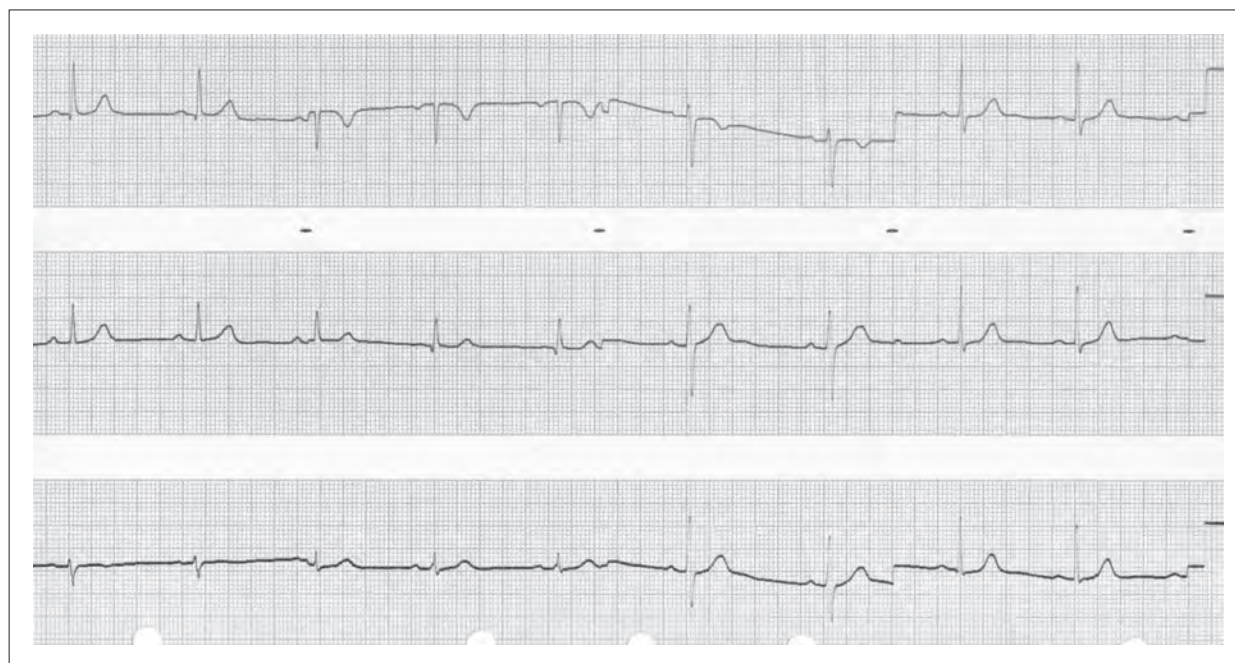


図 2 38歳男性の心電図

肥満と糖尿病があり、時々失神を起こすため受診した。この心電図は正常と考えてよいのか？ この心電図から失神の原因を推測できるか？(心電図記録は1 mV/10 mm, 1 sec/25 mm)

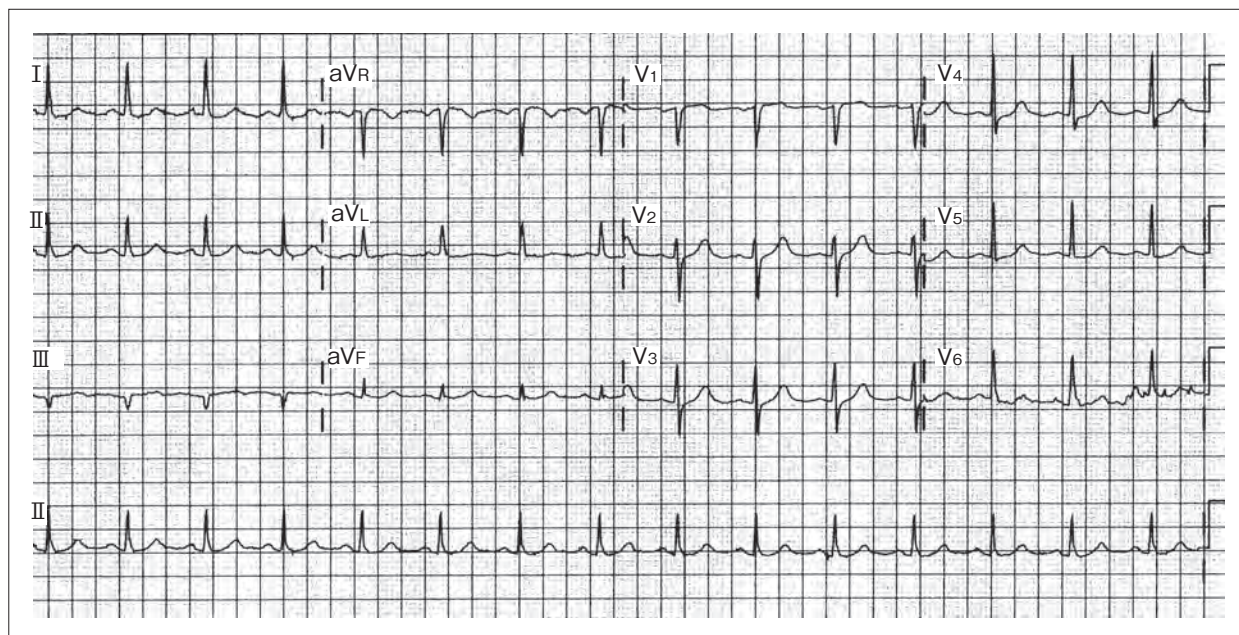


図3 74歳女性の心電図

50年以上の喫煙歴があり、疲れやすさと労作時呼吸困難の症状で受診した。この心電図は正常と考えてよいか？ この心電図から患者の予後を推測できるか？（心電図記録は1 mV/10 mm, 1 sec/25 mm）

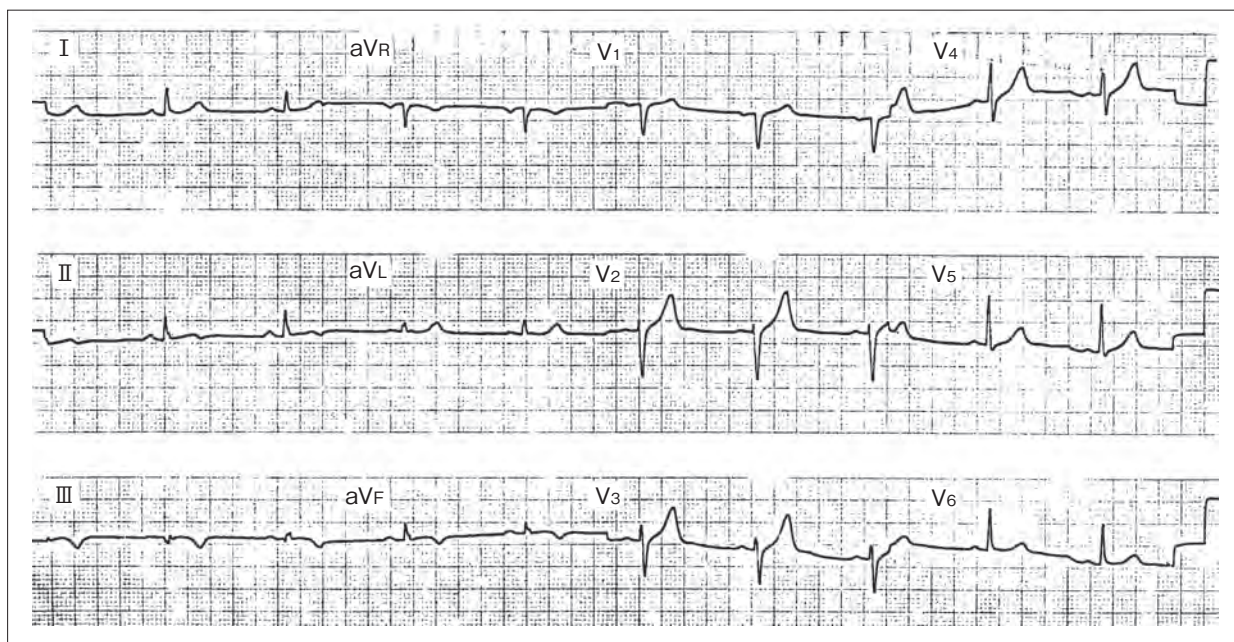


図4 50歳男性の心電図（急性下壁梗塞発症2週間後の記録）

この心電図から患者の予後を推測できるか？（心電図記録は1 mV/10 mm, 1 sec/25 mm）

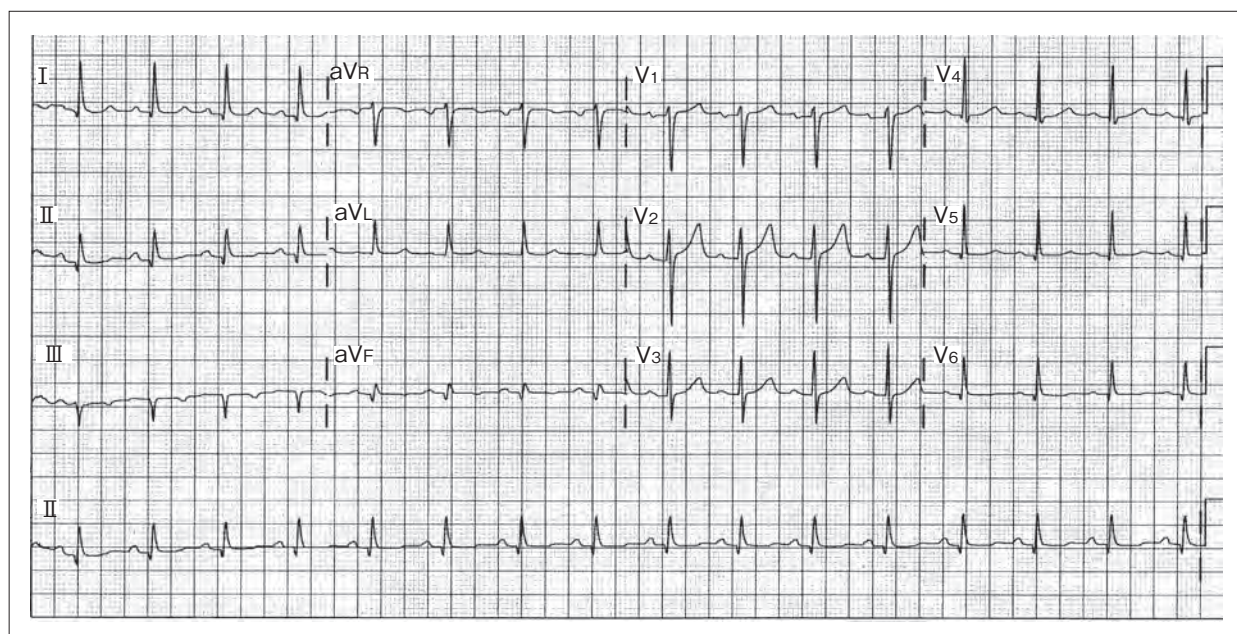


図5 47歳女性の心電図

急性下壁梗塞発症4週間後に、疲れやすさと労作時呼吸困難の症状で外来受診した。この心電図から患者の予後を推測できるか？(心電図記録は1 mV/10 mm, 1 sec/25 mm)

節に携わっている。心拍数の決定には遺伝的な要素も大きく関与する(成人における心拍数変動の21～59%は遺伝的な要因による^{3), 4)}。一般市民を対象とした遺伝子解析研究では、安静時心拍数を規定する遺伝子が染色体4q上にあり、先天性QT延長症候群(LQT type 4)の責任遺伝子座に近いことが報告されている⁵⁾。

Levineは、哺乳動物の心拍数と寿命の間に興味深い関係があることを報告している⁶⁾。一般に、大型動物は小型動物に比べて心拍数が少なく、寿命が長い傾向がある。図6Aは、横軸に平均寿命、縦軸に心拍数をプロットしたグラフである。縦軸を対数で表示すると両者の間には、ヒトを除いて、直線関係があり、心拍数が遅い動物ほど寿命が長いことがわかる。例えば、心拍数500/分以上のマウスの寿命は約2年であるが、心拍数15～20/分のクジラの寿命は30～32年である。このグラフではヒトだけが例外であり、その寿命は大きく右方に移動している。現代人は文明社会のなかで、健康管理や医療の恩恵を受けて生活しており、厳しい自然のなかで暮らす野生動物との違いがあらわれていると考えられる。

図6Bは、哺乳動物の生涯心拍数(Heart beats/life time)と寿命の関係をプロットしたグラフである⁶⁾。大型動物と小型動物では心拍数は大きく異なるが、一生の間に心臓が拍動する総数をみると、それらは $7.3 \pm 5.6 \times 10^8$ の付近に分布しており、哺乳動物の寿命は心臓が約7億回前後拍動できるようにプログラムされているかのような印象を受ける。

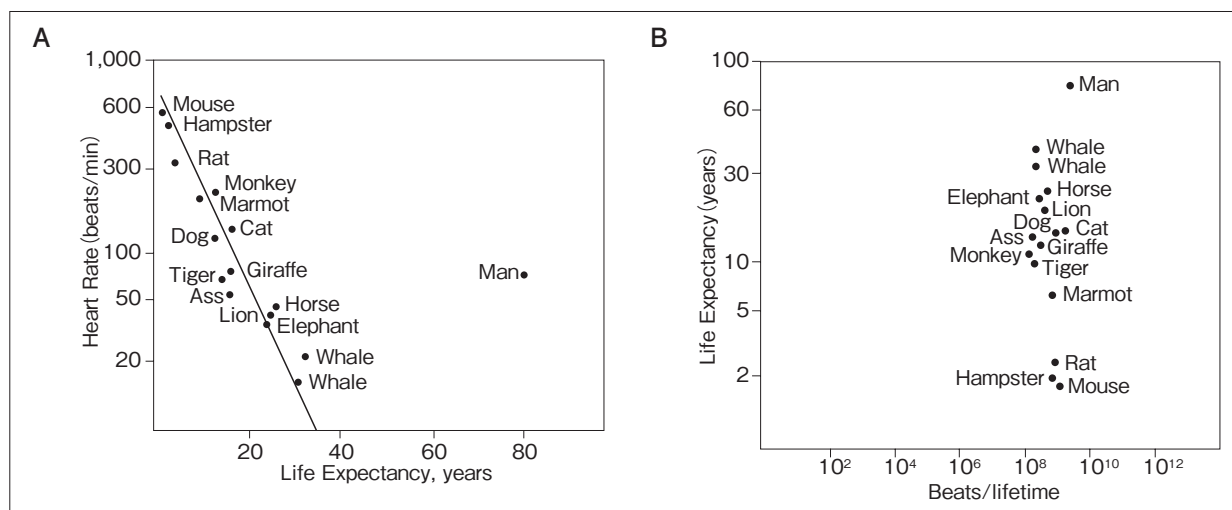


図6 哺乳動物の心拍数と寿命の関係(A)と哺乳動物の生涯心拍数と寿命の関係(B)

A：横軸は平均寿命(Life expectancy, years), 縦軸は安静時心拍数(Heart rate, beats/min, 対数表示).

B：横軸は生涯心拍数(Beats/lifetime), 縦軸は平均寿命(Life expectancy, years, 対数表示).

〔文献6)より引用改変〕

ヒトの心拍数と寿命についても、哺乳類全般に認められたような関係が成立するのであろうか？ この疑問については、過去半世紀の間に膨大な数の疫学研究が行われており、多くの総説も発表されている^{7)~14)}。

4. 一般市民や健康人の安静時心拍数

図7は、フラミンガム研究のコホート5,209人のうち、登録時に心血管疾患が認められなかった5,070人の安静時心拍数分布である¹⁶⁾。男性に比べると女性ではヒストグラムの幅がやや狭く、中央値は少し(約3拍/分)右に寄っている。男女いずれも正規分布に近く、安静時心拍数>95/分と<60/分の被験者が全体の5%を占める(97.5パーセンタイルと2.5パーセンタイル)。

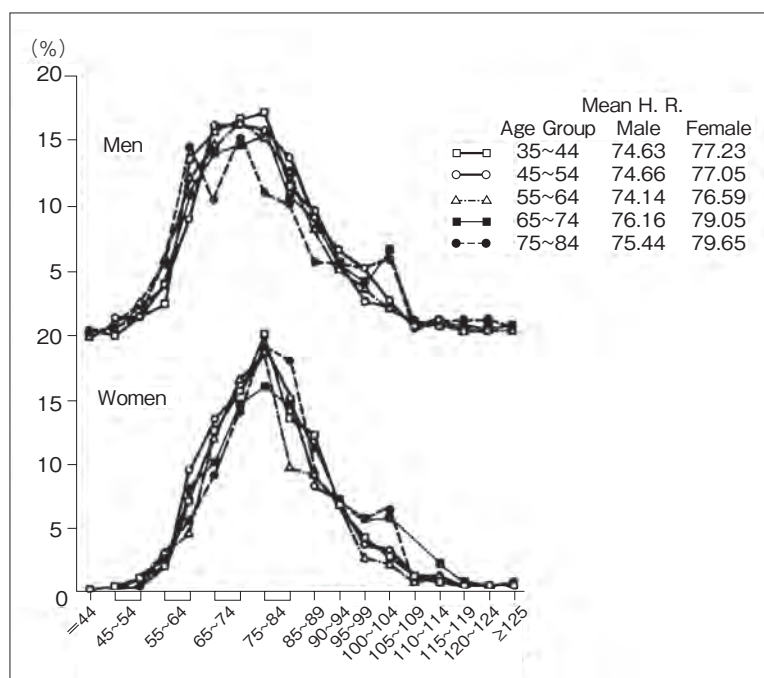


図7 フラミンガム研究のコホートのうち、登録時に心血管疾患が認められなかった5,070人の安静時心拍数分布

被験者を5段階の年齢層に分け、男性の分布を上、女性の分布を下に表示した。上段右の数値は、各年齢層の平均心拍数を示す。

〔文献16)より引用改変〕

表 新薬の臨床試験に参加した市民(心血管疾患を有しない)46,129人
(年齢3ヵ月～99歳)の安静時心拍数

Group	Heart Rate (beats per min)							N
	Mean	SD	Median	98%	2%	99%	1%	
All	69	12	68	98	48	103	46	46,129
Male	68	12	66	98	47	103	45	21,567
Female	70	12	68	98	49	103	47	24,562
0-9	85	15	84	120	60	129	58	963
10~11	72	13	70	101	49	105	47	1,345
20~29	67	12	66	94	46	98	43	4,997
30~39	69	11	68	95	48	99	46	7,365
40~49	69	12	68	97	49	102	47	10,363
50~59	69	12	68	98	49	102	47	9,359
60~69	69	12	67	98	48	103	45	6,598
70~79	66	12	65	93	46	99	44	3,790
80~89	65	11	64	89	47	96	45	1,284
90~99	67	12	66	95	47	95	47	65
M, 0~9	84	14	83	116	59	127	57	579
M, 10~19	71	13	70	99	48	106	47	776
M, 20~29	64	12	63	91	44	97	42	2,528
M, 30~39	67	12	66	95	47	100	44	3,411
M, 40~49	68	12	67	97	47	101	45	4,316
M, 50~59	69	12	68	98	48	103	46	4,460
M, 60~69	68	13	67	99	47	104	45	3,275
M, 70~79	65	12	63	94	45	100	43	1,718
M, 80~89	62	10	61	87	46	95	44	483
M, 90~99	62	12	59	95	48	95	48	21
F, 0~9	88	15	86	126	62	133	60	384
F, 10~19	73	12	71	101	52	104	50	569
F, 20~29	69	11	69	96	49	99	46	2,469
F, 30~39	70	11	69	95	50	99	48	3,954
F, 40~49	70	11	69	97	50	103	48	6,047
F, 50~59	69	11	68	97	49	102	47	4,899
F, 60~69	69	12	68	97	49	102	47	3,323
F, 70~79	67	11	66	93	47	98	45	2,072
F, 80~89	66	11	65	91	48	96	47	801
F, 90~99	70	11	68	94	47	94	47	44

上3段は、男女合計(All)、男性(Male)、および女性(Female)の数値データのまとめを示す。それに続いて、男女合計の年齢層別データ、男性(M)の年齢層別データ、および女性(F)の年齢層別データを示す。

[文献17)のAppendix A, Table 3より引用改変]

前回の心電図講義では、一般市民の安静時心拍数分布として、新薬の臨床試験に参加した46,129人(心血管疾患を有しない年齢3ヵ月～99歳の被験者)のヒストグラムを提示した(文献1の図3)¹⁷⁾。表は、この大規模コホート研究の統計学的数値一覧である。この表から、以下の重要な事実を読み取ることができる。①安静時心拍数の中央値(Median)は女性(68/分)の方が男性(66/分)よりも少し速い。②安静時

心拍数は、男女とも0～9歳で最も速く、20歳頃までは徐々に遅くなり、20～99歳ではほぼ安定化する。
 ③各年齢層における女性の安静時心拍数は、男性の安静時心拍数よりも少し(2～4拍/分)速い。これらのデータから、女性のほうが男性よりも長寿である理由は、安静時心拍数では説明できないことがわかる。

5. 安静時心拍数と生命予後

a) 一般市民と健康人

Dyerらは、Chicagoとその周辺の企業従業員を対象とした三つの追跡研究の結果を、1980年に報告している¹⁵⁾。研究対象はいずれも男性(1,233人, 1899人, 5,784人)、追跡期間はそれぞれ15年, 17年, 5年(平均)である。これらの研究のいずれにおいても、安静時心拍数が60拍/分を越えると、それに伴って全死亡率(total mortality)が上昇することが示された。対象人口1,233人の研究(Chicago Peoples Gas Company study)では、心拍数 ≥ 94 拍/分の群の全死亡率は、心拍数56～60拍/分の群の2.7倍に達した($p \leq 0.01$)¹⁵⁾。この研究では、心拍数55拍/分の群の全死亡率が心拍数56～60拍/分の群よりもわずかに高い(1.1倍)ことも示された(統計的有意差なし)。

図8はフラミンガム研究のコホートで、安静時心拍数と突然死発生の関係を解析した結果である¹⁸⁾。対象者を、登録時の安静時心拍数により5群に分け(Quintile of Heart Rate), 1,000人あたりの2年間の突然死発生率を比較した。男性では、心拍数 ≤ 65 拍/分の群(Quintile 1)の突然死発生率が1.1であり、心拍数が増加するにつれて数値が上昇した[心拍数 ≥ 88 拍/分の群(Quintile 5)では5.9に達している($p < 0.001$)]。男性では、安静時心拍数が10拍/分上昇すると突然死発生率が約2倍増加することになる。女性の場合も、安静時心拍数の上昇とともに突然死が増えるが、男性に比較すると突然死発生そのものが極めて少ない。

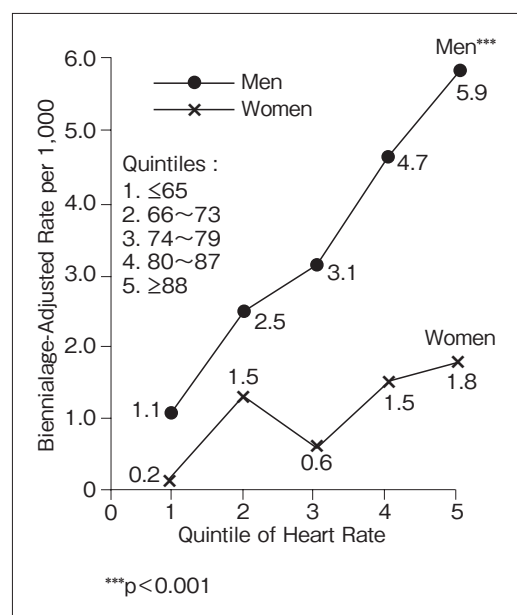


図8 フラミンガム研究のコホートにおける安静時心拍数と突然死発生の関係

横軸は登録時の安静時心拍数(5群, Quintile of Heart Rate), 縦軸は1,000人あたりの2年間の突然死発生率(Biennial Age-adjusted Rate per 1,000)を示す。

[文献18)より引用改変]

ドイツでは、Berlinとその近郊 Spandau の住民を対象に、新聞広告の募集に応じた 4,756 人(年齢 40～80 歳)の 12 年間にわたる追跡研究が行われている¹⁹⁾。安静時心拍数(登録時)は、男性が平均 70 拍/分、女性が平均 73 拍/分であった。登録時年齢層を二つに分けて 12 年間の全死亡率(1,000 人あたり)を比較すると、男性では 40～60 歳と 60～80 歳のいずれの群においても、安静時心拍数が高いほど死亡率が高かった[40～60 歳の全死亡率は、心拍数 <60 拍/分、60～70 拍/分、70～80 拍/分、>80 拍/分のそれぞれの群で 34.0, 48.0, 65.2, 80.0 であった¹⁹⁾。女性では、男性に比べると全死亡が少なく、心拍数上昇に伴う明らかな全死亡の増加は高齢者群(60～80 歳)でのみ認められた。

フランスでは、無料の定期検診(5 年ごと)が国民皆保険で保障されている。1997 年には、1974～1977 年の受診者 19,386 人(年齢 40～69 歳)の追跡調査(平均 18.2 年)の結果が報告されている(French IPC study)²⁰⁾。この研究では、対象を調査開始時の安静時心拍数(HR)によって 4 群に分けている：HR1 <60 拍/分、HR2 60～80 拍/分、HR3 81～100 拍/分、HR4 >100 拍/分。各群の全死亡率は、男性では 12.3%, 15.7%, 22.3%, 26.8%, 女性では 5.0%, 8.2%, 9.7%, 11.4% と心拍数が速いほど高い値となった($p=0.001$)。

2005 年には、フランスから Paris 市男性職員 5,713 人(登録時年齢 42～53 歳)の 23 年間追跡調査結果が報告されている(Paris Prospective study)²¹⁾。追跡期間中の全死亡は 1,516 人(26.5%)であり、うち 81 人(1.4%)は心筋梗塞による突然死であった。これらの死亡と登録時の安静時心拍数の間には有意な関連が認められた：全死亡の相対リスクは、安静時心拍数 <60 拍/分の被験者を 1.0 とすると、心拍数上がるほど高くなり、心拍数 >75 拍/分では 1.9 に達した($p<0.001$)。心筋梗塞による突然死の相対リスクは心拍数 >75 拍/分では 3.5 に増加した($p<0.001$)。

上述の研究と同じコホートを用いた研究で、安静時心拍数経年変化と死亡率の関係が解析されている。調査開始から 5 年後に安静時心拍数が変化しなかった被験者と、5 年後に心拍数が減少(>4 拍/分)した被験者を比べると、後者では全死亡率は 14% 減少した($p=0.05$)。一方、5 年後に心拍数が増加(>3 拍/分)した被験者では、全死亡率は 19% 増加した($p<0.012$)²²⁾。

イスラエルからは、男性の企業従業員 3,527 人を対象とする 8 年間の追跡調査が報告されている²³⁾。被験者は登録時の安静時心拍数により 4 群に分けられた：<70 拍/分、70～79 拍/分、80～89 拍/分、 ≥ 90 拍。各群の全死亡率相対リスクは、1.0, 1.17, 1.79, 2.67 であり、心拍数上がるほど全死亡のリスクが増えることが判明した($p=0.0001$)²³⁾。

図 9 は、一般市民を対象とする 5 つの代表的な疫学研究の結果をまとめた図である。いずれの研究でも、安静時心拍数が 50～60 拍/分よりも速くなると、それに伴って全死亡の相対リスクが増すことがわかる。安静時心拍数の上昇に伴う突然死の相対リスク増加はさらに顕著である。

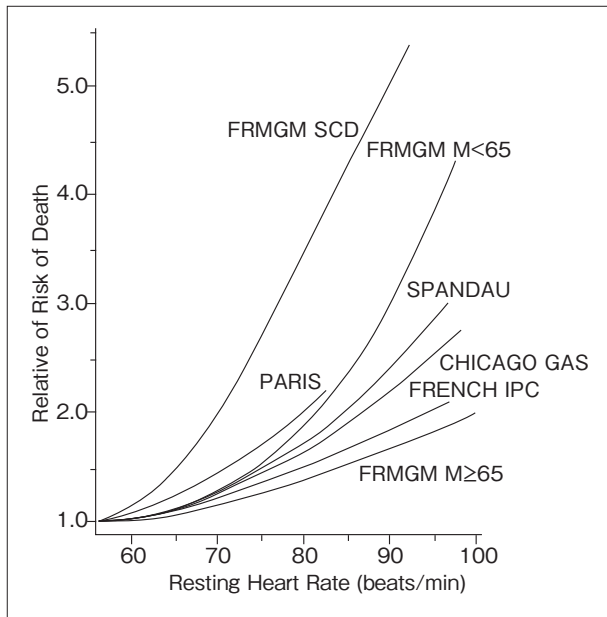


図 9

一般市民を対象とする5つの代表的な疫学研究結果のまとめ。横軸は安静時心拍数(Resting Heart Rate, beats/min), 縦軸は安静時心拍数50~60拍/分の群の死亡率に対する相対リスク(Relative Risk of Death)を示す。各研究の結果は、スムーズな曲線で模式的に表示した。FRMGM SCD, フラミンガム研究の突然死発生率(文献18); FRMGM M<65, フラミンガム研究における65歳未満男性の全死亡率(文献16); FRMGM M≥65, フラミンガム研究における65歳以上の男性の全死亡率(文献16); PARIS, Paris Prospective Studyの全死亡率(文献21); SPANDAU, Spandau Health Testの全死亡率(文献19); CHICAGO GAS, Chicago Peoples Gas Company Studyの全死亡率(文献15); FRENCH IPC, French IPC Studyの全死亡率(文献20)。

b) 高血圧症と心不全

高血圧を伴う冠動脈疾患患者に対するベラパミルとアテノロールの比較臨床試験である INVEST (International verapamil-SR/trandolapril study) のデータベースを用いた研究(平均観察期間2.7年)では、22,192人の患者を対象に安静時心拍数と有害帰結(死亡および、致命的でない心筋梗塞または脳卒中)の関係が検討された²⁶⁾。その結果、試験開始時および観察期間中の安静時心拍数が速いほど、有害帰結のリスクが増大することが判明した。観察期間中の安静時心拍数と有害帰結発生率の間にはJ字型の曲線関係があり、心拍数が70拍/分から80拍/分に上昇すると有害帰結の発生率は31%増加する。さらに、心拍数が50拍/分以下に低下すると、わずかではあるが有害帰結発生率が増加する傾向がみられる(図10)。

CIBIS- II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) は欧州で行われた β 遮断薬(bisoprolol)の大規模無作為臨床試験であり、重症心不全患者(NYHA class IIIまたはIV, かつ左室駆出率(LVEF) $\leq 35\%$)に対する β 遮断薬治療が死亡率を低下させることが確認された²⁴⁾。このCIBIS- IIのサブ解析²⁵⁾では、2,539人の患者(試験開始時: 洞調律2,018人, 心房細動521人)を対象に、安静時心拍数が患者の生命予後(平均観察期間1.3年)に及ぼす影響が検討されており、試験開始時の安静時心拍数(洞調律患者では平均78.8拍/分)が高いほど死亡率が高いことが示された(安静時心拍数が10拍/分上昇すると、年間死亡率は約15%上昇)。さらに、試験開始2ヵ月後の安静時心拍数減少が大きいほど死亡率が低くなることも判明した(心拍数が10拍/分減少すると、年間死亡率は約20%低下)。

ほかにも、心不全患者に対する β 遮断薬の効果を検証したいくつかの臨床試験において、安静時心拍数の低下に伴って死亡率が低下することが、いくつか報告されている。しかし、その効果が心拍数減少だけに起因するのか、あるいはほかの作用(心筋収縮力低下など)の影響もあるのか不明であった。この疑問に明確な答えを出したのは、洞結節細胞のペースメーカー電流(I_f)に対する選択的な阻害薬として開

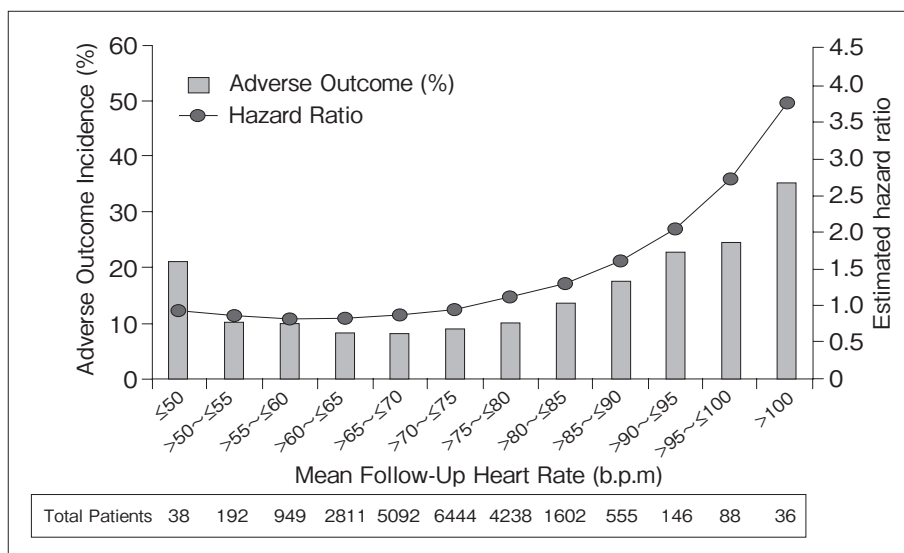


図 10

高血圧を伴う冠動脈疾患患者に対するベラパミルとアテノロールの比較臨床試験(INVEST)のデータベースを用いた安静時心拍数と有害帰結(死亡および、致命的でない心筋梗塞または脳卒中)の関係。

横軸は、観察期間中の安静時心拍数(Mean follow-up heart rate), 左縦軸は有害帰結の発生率(Adverse outcome incidence, %), 右縦軸は相対リスク(Estimated hazard ratio)をあらわす。

[文献 26)より引用改変]

発された ivabradine を用いた大規模臨床試験(SHIFT)である^{29), 30)}。対象は、試験開始時に心不全症状を認めた LVEF<35%, 安静時心拍数>70拍/分の患者 6,558 人である(ivabradine 群 3,268 人, placebo 群 3,290 人)。平均 22.9 ヶ月の観察期間中、心不全悪化による入院は placebo 群(672 人, 21%)の方が ivabradine 群(514 人, 16%)よりも多かった($p<0.0001$)²⁹⁾。心不全に起因する死亡も placebo 群(151 人, 5%)の方が ivabradine 群(113 人, 3%)よりも多かった($p=0.014$)²⁹⁾。SHIFT study では、placebo 群 3,264 人を、試験開始時の安静時心拍数により 5 段階に分け、複合エンドポイント(心不全悪化による入院と死亡)、心不全悪化による入院、および心血管死との関連が詳しく解析された(図 11)³⁰⁾。これらのいずれの指標を用いた場合でも、安静時心拍数 70~<72 拍/分の群が観察期間中のイベント発生率が最も低く、安静時心拍数が 72~<75 拍/分、75~<80 拍/分、80~<87 拍/分、 ≥ 87 拍/分と上昇するにつれてイベント発生率が高くなった($p<0.0001$)。

Ivabradine を用いたほかの臨床試験(BEAUTIFUL study)では、左室収縮不全(LVEF<40%)を伴う冠動脈疾患患者の予後と安静時心拍数の関係について解析が行われている^{27), 28)}。その結果、心拍数 ≥ 70 拍/分の患者の方が心拍数<70 拍/分の患者よりも、観察期間中(平均 19 ヶ月)の心血管イベントが多いことが確認された²⁸⁾。

c) 心筋梗塞と心筋虚血

陳旧性心筋梗塞患者の心電図所見と予後の関係について、統計学的に高い信頼性を有する最初の報告は 1960 年代後半に施行された Coronary Drug Project (高脂血症治療薬の大規模臨床試験)のサブ解析である³¹⁾。前回の講義でも紹介したが、この研究では、心筋梗塞の既往を有する男性患者 8,341 人(研究開始時 30~65 歳)のうち、placebo 群に振り分けられた 2,035 人の 12 誘導心電図と 3 年以上の追跡調査が行われた³¹⁾。図 12 は、それらの患者の安静時心拍数(研究開始時)と死亡率の関係を示す。死亡率が最も低いのは心拍数 50~59 拍/分の患者であり、心拍数が増加するにつれて、死亡率が上昇した。この研究では、安静時心拍数<50 拍/分のグループは、50~59 拍/分よりも死亡率が高い傾向があるが、

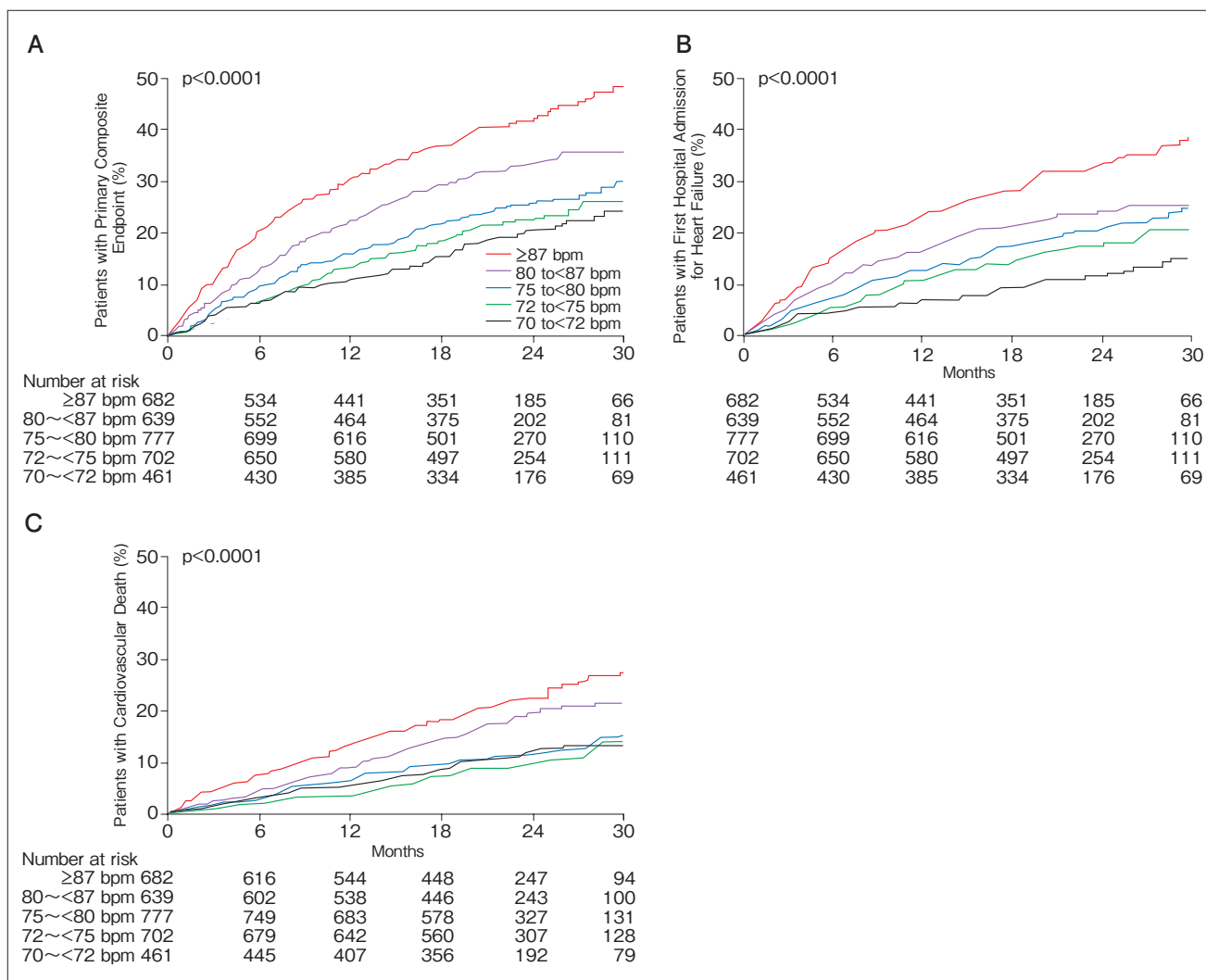


図 11 心不全患者に対する ivabradine (洞房結節細胞ペースメーカー電流の選択的阻害薬)の大規模臨床試験 (SHIFT study); 安静時心拍数がイベント発生に及ぼす影響

placebo 群の患者 3,264 人を試験開始時の安静時心拍数により 5 群に分けた。横軸は追跡期間(月), 縦軸は複合エンドポイント(心不全悪化による入院と死亡, Primary composite endpoint, A), 心不全悪化による入院(Hospital admission for heart failure, B), 心血管死(Cardiovascular death, C)をあらわす。

[文献 30)より引用改変]

対象患者数(study sample)が少なく統計的な有意差は得られていない。

血栓溶解療法が普及する以前の時代(1979~1984)に、米国・カナダの病院に入院した急性心筋梗塞患者 1,807 名(平均年齢 63 歳)を対象とする追跡調査(1 年間)の結果が、1990 年に報告されている³²⁾。全期間の死亡率は、入院時心拍数 50~60 拍/分の患者で最も低く(15%), 入院時心拍数が上昇するにつれて高くなった[90 拍/分では 30%, >110 拍/分では 48%に達している($p=0.0001$)]³²⁾。入院中の死亡率と退院後の死亡率についても、同様な心拍数依存性が確認された。入院時心拍数が速いほど、全期間死亡率が高い現象は β 遮断薬使用の有無にかかわらず認められた。

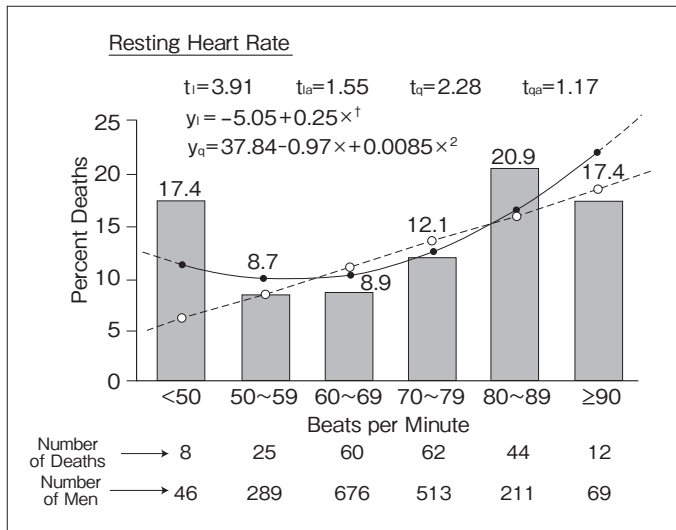


図 12

陳旧性心筋梗塞の患者に対する高脂血症治療薬臨床試験 (Coronary Drug Project) の placebo 群 2,035 人における安静時心拍数と追跡期間中の死亡率の関係。横軸は試験開始時の安静時心拍数 (Beats per minute), 縦軸は 3 年間の死亡率 (Percent Death) をあらわす。グラフの下部の数値は、各安静時心拍数区分の人数 (Number of Men) と死亡数 (Number of Death) を示す。心拍数と死亡率の関係は直線または曲線で近似した。

[文献 31) より引用改変]

心筋梗塞発症急性期の血栓溶解療法に使用する streptokinase と t-PA (alteplase) の比較臨床試験である GUSTO-I (The Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries) のデータベースを用いた研究では、急性期に ST 上昇を伴う胸痛が認められた 34,166 人の患者について、入院時心電図所見と 30 日後生存率の関係が報告されている³³⁾。心拍数については 50～70 拍/分の患者の死亡率が最も低く、心拍数上昇に比例して死亡率が高くなった ($p < 0.001$)。また、心拍数 <50 拍/分の患者でも、死亡率がわずかに高くなることが示された ($p < 0.001$)³³⁾。

英国では、2003 年～2005 年にかけて ST 上昇型急性心筋梗塞で入院した 34,722 人について入院時心電図所見と入院中の死亡率の関係が解析され、入院時心拍数が 30 拍/分上昇すると、死亡率が 1.43 倍高くなること ($p < 0.001$) が報告されている³⁵⁾。

30 分以上持続する ST 上昇がみられない急性冠症候群の患者 9,461 人を対象とする血小板受容体阻害薬の臨床試験 PURSUIT [Plate glycoprotein II b/III a in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin (eptifibatide) Therapy] のデータベースを用いた研究では、入院時心拍数が高いほど 30 日死亡率が増すことが示された³⁴⁾。

米国では、植込み型除細動器 (ICD) を植込んだ患者の心室ペーシングモードに関する臨床試験 INTRINSIC RV (The Inhibition of Unnecessary RV Pacing With AV Search Hysteresis in ICDs) のデータベースを用いた研究で、1,530 人の患者 (基礎疾患は冠動脈疾患、うっ血性心不全などが主体) の心拍数と予後の関係が解析された (観察期間は平均 10.4 ヶ月)³⁶⁾。図 13 は、横軸に観察期間中の平均心室拍数 (ICD に保存された ventricular sensed beats), 縦軸に複合エンドポイント (死亡と心不全入院) のイベント発生率を示している。心室拍数 <75 拍/分の患者はイベント発生率が低く (5.8%), 心室拍数 >90 拍/分の患者ではイベント発生率が 20.9% に達した (3.6 倍, $p < 0.0001$)。心室拍数が 10 拍/分上昇すると、複合エンドポイントのリスクは 1.34 倍増加した³⁶⁾。この報告でも、心拍数とイベント発生率の関係は J 字形であり、心室拍数 <65 拍/分の患者でイベント発生が増加する傾向が認められる³⁶⁾。

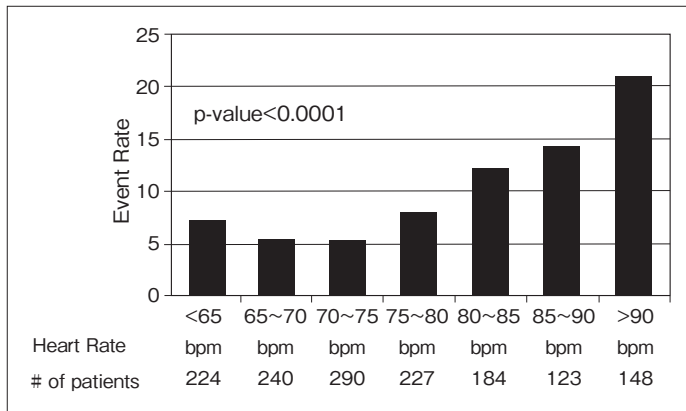


図 13

ICD 植込み患者における観察期間中の平均心室拍数と複合エンドポイント発生率の関係

横軸は平均心室拍数(ICDに保存された ventricular sensed beats), 縦軸は複合エンドポイント(死亡と心不全入院)の発生率(Event Rate)をあらわす。各心拍数区分の患者数をグラフの下部に示す。

[文献 36]より引用改変]

フランスからは、冠動脈バイパス手術を受けて退院した 794 人の患者(平均年齢 65.8 歳)の術後 2 ヶ月の安静時心拍数と予後(平均追跡期間 3.2 年)の関係が報告されている³⁷⁾。追跡期間中の全死亡は 40 人(5%)であり、術後心拍数 <60 拍/分の死亡率を 1.0 とすると、心拍数 60~74 拍/分、75~89 拍/分、>90 拍/分の相対死亡率は、それぞれ 2.1(p=0.12), 2.2(p=0.14), 5.1(p=0.04)であった。多変量解析の結果、術後心拍数 >90 拍/分が、独立した予後予測因子であることが判明した³⁷⁾。

6. 5 枚の心電図の読み方

●図 1(26 歳男性, 就職前健診)

心電図の主な計測値：心拍数 50 拍/分, P 波正常, QRS 幅 0.09 秒, QRS 振幅正常, ST 部分は V₂~V₄, aV_F で 0.05~0.1 mV 上昇, T 波正常, QT 間隔正常。

読み方：軽度の早期再分極(borderline early repolarization)を除けば、すべて正常である。この男性は心機能が正常である確率が高く、安静時心拍数が 50~60 拍/分の範囲にあることから予後良好と推測される。

●図 2(38 歳男性, 肥満と糖尿病があり, 時々失神を起こす)

心電図の主な計測値：心拍数 55 拍/分, P 波正常, QRS 幅 0.09 秒, QRS 振幅正常, ST 部分正常, T 波正常, QT 間隔正常。

読み方：この男性は心機能が正常である確率が高く、安静時心拍数が 50~60 拍/分の範囲にあることから、予後良好と推測される。しかし、ホルター心電図記録では、日中頻繁に洞停止(sinus arrest)が出現し、失神前段階の症状も認められた。人工ペースメーカー植込み手術後は失神を起こさなくなった。安静時 12 誘導心電図だけでは、このような病態を診断することは困難である。

●図 3(74 歳女性, 疲れやすさと労作時呼吸困難)

心電図の主な計測値：心拍数 90 拍/分, P 波正常, QRS 幅と振幅正常, ST 部分正常, T 波正常, QT

間隔正常。

読み方：この心電図は、計測値からは、正常範囲にある。しかし、安静時心拍数 90 拍 / 分の人は 50 ～ 60 拍 / 分の人に比べ生命予後が悪いことを考慮すると、この患者を単純に「正常」と診断することには問題がある。診察にあたっては、安静時心拍数の上昇をもたらす原因の究明とともに、その病態に対する適切な治療(生活習慣の改善を含む)を行う必要がある。慎重な経過観察を行うとともに、薬剤を用いた徐拍化[β 遮断薬, Ca拮抗薬, ivabradine (未承認)など]の適応についても考慮すべきである。

●図 4(50 歳男性, 急性下壁心筋梗塞発症 2 週間後)

心電図の主な計測値：心拍数 55 拍 / 分, P 波正常, QRS 幅と振幅正常, ST 部分正常, T 波陰性(Ⅲ, aV_F誘導), QT 間隔正常。

読み方：正常洞調律, 陳旧性下壁梗塞。この男性の安静時心拍数は 50 ～ 60 拍 / 分の範囲にある。P 波と QRS 波が正常波形を示すことから心機能も良く保たれており、心筋梗塞の既往を有する患者のなかでは、予後は最も良い方に属する(同年齢の一般市民の生命予後に近い)と考えられる。

●図 5(47 歳女性, 急性下壁心筋梗塞発症 4 週間後)

心電図の主な計測値：心拍数 95 拍 / 分, P 波は V₁ 誘導で陰性部分 0.04 秒, QRS 波はⅢ誘導で QS 波形, Ⅱ, aV_F 誘導で境界域 Q 波あり, ST 部分正常, T 波はⅢ, aV_F 誘導で陰性, Ⅱ, V₆ 誘導で平低, QT 間隔正常。

読み方：正常洞調律, 陳旧性下壁梗塞。この女性は安静時心拍数 95 拍 / 分と高く、図 4 の患者に比べて予後不良と推測される。さらに、P 波に左房負荷を疑う所見があることから、比較的広範囲の下壁梗塞に起因する心不全が想定される。患者の診察にあたっては、心不全の存在を念頭に置き、それが確認された場合は、ただちに積極的な治療を開始すべきである。

7. ま と め

- ・哺乳類では、一般に大型動物ほど心拍数が少なく、寿命が長い。しかし、生涯心拍数は、動物の大きさや種類に寄らず、ほぼ一定の範囲に分布しており($7.3 \pm 5.6 \times 10^8$ 拍)、心拍数によって寿命がプログラムされている可能性がある。
- ・ヒトの寿命は、同程度の心拍数・体重をもつ哺乳動物に比べて極端に長い。これは、現代人が文明社会のなかで健康管理や医療の恩恵を受けているためと考えられる。
- ・ヒトの安静時心拍数分散の 21 ～ 59% は遺伝的な要因による。安静時心拍数を規定する遺伝子は染色体 4q 上に位置する(先天性 QT 延長症候群の責任遺伝子座に近い)。
- ・大規模疫学研究によると、ヒトの安静時心拍数は正規分布を示し、全体の中央値は 68 拍 / 分、上下 2 パーセンタイル値は 98 拍 / 分と 48 拍 / 分である。男性の安静時心拍数(中央値 66 拍)は女性(中央値 68 拍)よりも若干少ない。
- ・米国や欧州の一般市民を対象とする疫学研究では、安静時心拍数が 50 ～ 60 拍 / 分よりも速くなると、

それに伴って長期生命予後が悪化し、心拍数 90～100 拍/分では死亡のリスクが 2～3 倍に増加することが示されている。

- ・ 高血圧、心不全、心筋梗塞、心筋虚血の患者を対象とする追跡研究でも、観察開始時の安静時心拍数が速いほど、観察期間中の全死亡や心血管イベント発生率が高くなることが示されている。
- ・ 心不全患者を対象とする ivabradine (洞房結節細胞のペースメーカー電流に対する選択的な阻害薬) の大規模臨床試験 (SHIFT) では、安静時心拍数が速いほど、心不全悪化による入院と死亡が増えることが判明した。
- ・ 心臓病学や心電図学では、洞調律による安静時心拍数の正常域は、一般に 50～99 拍/分とされている。この数値は疫学的なデータが根拠になっているが、臨床現場の正常値としては適切とはいえない。筆者は、臨床的な正常洞調律の心拍数の上限を、現行の 99 拍/分から 70 拍/分程度に下げることに関連諸学会に提案したい。

8. おわりに

今回は、患者の予後を予測するうえで、安静時心拍数が簡便かつ極めて有用な指標であることを、多くの疫学研究や臨床研究を引用して解説した。次回の講義では、心電図の P 波と、心機能・予後の関係について考察する。

【文 献】

- 1) 秋山俊雄：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 : 257～270
- 2) 大塚邦明：心拍・血圧変動の時間構造と、その時計機構。心電図, 2010 ; 30(Suppl.3) : 53～76
- 3) Singh JP, Larson MG, O'Donnell CJ, Tsuji H, Evans JC, Levy D : Heritability of heart rate variability : the Framingham Heart Study. Circulation, 1999 ; 99 : 2251～2254
- 4) Jedrusik P, Januszewicz A, Busjahn A, Zawadzki B, Wocial B, Ignatowska-Switalska H, Berent H, Kuczyńska K, Oniszczenko W, Strelau J, Luft FC, Januszewicz W : Genetic influence on blood pressure and lipid parameters in a sample of Polish twins. Blood Press, 2003 ; 12 : 7～11
- 5) Martin LJ, Comuzzie AG, Sonnenberg GE, Myklebust J, James R, Marks J, Blangero J, Kissebah AH : Major quantitative trait locus for resting heart rate maps to a region on chromosome 4. Hypertension, 2004 ; 43 : 1146～1151
- 6) Levine HJ : Rest heart rate and life expectancy. J Am Coll Cardiol, 1997 ; 30 : 1104～1106
- 7) Arnold JM, Fitchett DH, Howlett JG, Lonn EM, Tardif JC : Resting heart rate : a modifiable prognostic indicator of cardiovascular risk and outcomes? Can J Cardiol, 2008 ; 24(Suppl A) : 3A～8A
- 8) Fox K, Borer JS, Camm AJ, Danchin N, Ferrari R, Lopez Sendon JL, Steg PG, Tardif JC, Tavazzi L, Tendera M : Heart Rate Working Group : Resting heart rate in cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol, 2007 ; 50 : 823～830
- 9) Hjalmarson Å : Heart rate : an independent risk factor in cardiovascular disease. Eur Heart J, 2007 ; 9(suppl F) : F3～F7
- 10) Palatini P : Heart rate as an independent risk factor for cardiovascular disease : current evidence and basic mechanisms. Drugs, 2007 ; 67(Suppl 2) : 3～13
- 11) Petrina M, Goodman SG, Eagle KA : The 12-lead electrocardiogram as a predictive tool of mortality after acute myocardial infarction : current status in an era of revascularization and reperfusion. Am Heart J, 2006 ; 152 : 11～18
- 12) Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM : High heart rate : a cardiovascular risk factor? Eur Heart J, 2006 ;

- 13) Palatini P, Benetos A, Julius S : Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension : implications for antihypertensive drug therapy. *Drugs*, 2006 ; 66 : 133 ~ 144
- 14) Singh BN : Increased heart rate as a risk factor for cardiovascular disease. *Eur Heart J*, 2003 ; 5(suppl G) : G3 ~ G9
- 15) Dyer AR, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle RB, Berkson DM, Lepper M, Schoenberger JA, Lindberg HA : Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality : findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*, 1980 ; 112 : 736 ~ 749
- 16) Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA : Heart rate and cardiovascular mortality : the Framingham Study. *Am Heart J*, 1987 ; 113 : 1489 ~ 1494
- 17) Mason JW, Ramseth DJ, Chanter DO, Moon TE, Goodman DB, Mendzelevski B : Electrocardiographic reference ranges derived from 79,743 ambulatory subjects. *J Electrocardiol*, 2007 ; 40 : 228 ~ 234
- 18) Kannel WB, Wilson P, Blair SN : Epidemiological assessment of the role of physical activity and fitness in development of cardiovascular disease. *Am Heart J*, 1985 ; 109 : 876 ~ 885
- 19) Mensink GB, Hoffmeister H : The relationship between resting heart rate and all-cause, cardiovascular and cancer mortality. *Eur Heart J*, 1997 ; 18 : 1404 ~ 1410
- 20) Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, Safar M, Guize L : Influence of heart rate on mortality in a French population : role of age, gender, and blood pressure. *Hypertension*, 1999 ; 33 : 44 ~ 52
- 21) Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P : Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med*, 2005 ; 352 : 1951 ~ 1958
- 22) Jouven X, Empana JP, Escolano S, Buyck JF, Tafflet M, Desnos M, Ducimetière P : Relation of heart rate at rest and long-term (>20 years) death rate in initially healthy middle-aged men. *Am J Cardiol*, 2009 ; 103 : 279 ~ 283
- 23) Kristal-Boneh E, Silber H, Harari G, Froom P : The association of resting heart rate with cardiovascular, cancer and all-cause mortality. Eight year follow-up of 3527 male Israeli employees (the CORDIS Study) . *Eur Heart J*, 2000 ; 21 : 116 ~ 124
- 24) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) : a randomised trial. *Lancet*, 1999 ; 353 : 9 ~ 13
- 25) Lechat P, Hulot JS, Escolano S, Mallet A, Leizorovicz A, Werhlen-Grandjean M, Pochmalicki G, Dargie H : Heart rate and cardiac rhythm relationships with bisoprolol benefit in chronic heart failure in CIBIS II Trial. *Circulation*, 2001 ; 103 : 1428 ~ 1433
- 26) Kolloch R, Legler UF, Champion A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Zhou Q, Pepine CJ : Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease : findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST) . *Eur Heart J*, 2008 ; 29 : 1327 ~ 1334
- 27) Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Ferrari R ; BEAUTIFUL Investigators : Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008 ; 372 : 807 ~ 816
- 28) Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R ; BEAUTIFUL investigators : Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL) : a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet*, 2008 ; 372 : 817 ~ 821
- 29) Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L ; SHIFT Investigators : Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT) : a randomised placebo-controlled study. *Lancet*, 2010 ; 376 : 875 ~ 885
- 30) Böhm M, Swedberg K, Komajda M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L ; SHIFT Investigators : Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT) : the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010 ; 376 : 886 ~ 894
- 31) The prognostic importance of the electrocardiogram after myocardial infarction. Experience in the Coronary Drug Project. *Ann Intern Med*, 1972 ; 77 : 677 ~ 689
- 32) Hjalmarson A, Gilpin EA, Kjekshus J, Schieman G, Nicod P, Henning H, Ross J Jr : Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 1990 ; 65 : 547 ~ 553
- 33) Hathaway WR, Peterson ED, Wagner GS, Granger CB, Zabel KM, Pieper KS, Clark KA, Woodlief LH, Califf RM : Prognostic significance of the initial electrocardiogram in patients with acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. *JAMA*, 1998 ; 279 : 387 ~ 391
- 34) Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW,

- Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML : Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*, 2000 ; 101 : 2557 ~ 2567
- 35) Gale CP, Manda SO, Batin PD, Weston CF, Birkhead JS, Hall AS : Predictors of in-hospital mortality for patients admitted with ST-elevation myocardial infarction : a real-world study using the Myocardial Infarction National Audit Project (MINAP) database. *Heart*, 2008 ; 94 : 1407 ~ 1412
- 36) Ahmadi-Kashani M, Kessler DJ, Day J, Bunch TJ, Stolen KQ, Brown S, Sbaity S, Olshansky B ; INTRINSIC RV Study Investigators : Heart rate predicts outcomes in an implantable cardioverter-defibrillator population. *Circulation*, 2009 ; 120 : 2040 ~ 2045
- 37) Frank M, Aboyans V, Le Guyader A, Orsel I, Lacroix P, Cornu E, Laskar M : Usefulness of postoperative heart rate as an independent predictor of mortality after coronary bypass grafting. *Am J Cardiol*, 2010 ; 106 : 958 ~ 962