

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：小嶺 友香利

専攻分野：高度臨床医育成コース（内科学）

指導教授：山野 嘉久

主論文の題目：

The Usefulness of Heart Rate Variability Spectral Analysis in Detecting Covert Atrial Fibrillation Among Patients with Cryptogenic Stroke

（潜因性脳卒中患者における潜在性心房細動検索のための心拍変動スペクトラム解析の有用性）

共著者：

Takahiro Shimizu, Hisanao Akiyama, Yuta Hagiwara, Takayuki Fukano, Chihiro Kuwata, Yasuhiro Hasegawa, Yoshihisa Yamano

緒言

心原性脳塞栓症は他の病型と比較して重症度が高く、神経学的機能予後が悪いため、最大の危険因子である発作性心房細動（Paroxysmal atrial fibrillation:PAF）を早期に検出することは非常に重要である。近年、PAF 検索のための長時間持続心電モニタリングは有用とされ、また自律神経変動との関連も報告されている。本研究では、急性期潜因性脳梗塞患者において、非侵襲的長時間心電計 Duranta®を用い、自律神経解析の一つであるHRVスペクトラム解析がPAF発症予測に有用であるか検討した。

方法・対象

2021年7月から2022年1月に当院へ入院した発症3日以内の急性期

脳梗塞患者 77 例を対象とした。自律神経解析として、脳梗塞発症後(平均  $3.5 \pm 2.9$  日)に Duranta®を装着し、最大 30 日間モニタリングを行った。各患者の臨床情報、動脈硬化危険因子、採血項目および心エコー所見を調査し、また得られた心電図データを周波数解析システム (Memcalc/Chiram3 version2.1) を用いて解析した。得られる各周波数帯には、High-frequency components (HF:0.15-0.4Hz)、Low-frequency components (LF:0.04-0.15Hz)、LF/HF、HF NU (HF Normalise Unit) =  $HF / (HF + LF) \times 100$  があり、HF と HF NU は副交感神経活動の指標、LF/HF は交感神経活動の指標、LF は交感神経及び副交感神経活動の指標として用いられる。まず Duranta®装着から 24 時間までの各周波数帯の中央値を PAF 発症群 8 例と PAF 非発症群 68 例の 2 群間で比較し、さらに PAF 発症群における PAF 発症前 24 時間における各中央値の 1 時間毎の時系列変化をプロットした。

統計解析は、SPSS (Ver. 25 for Windows, SPSS Inc, Chicago, USA) を用い、連続変数の群間比較には Mann-Whitney U 検定、危険因子の保有率には  $\chi^2$  検定を用い、 $p < 0.05$  を有意とした。なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会に承認され (第 3025 号)、すべての参加者から書面同意を得て実施した。

## 結果

臨床背景では、採血項目の NT-Pro BNP と心エコー所見の LAVI が PAF 発症群で有意に高値であった (それぞれ  $p = 0.046$ ,  $p = 0.021$ )。

自律神経解析では、まず Duranta®装着から 24 時間において、PAF 発症群 8 例では PAF 非発症群 68 例よりも LF、HF および HF NU が有意に高値で ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ )、LF/HF が有意に低値であった ( $p < 0.001$ )。次に、PAF 発症群における PAF 出現前 24 時間以内の時系列変化では、PAF 出現前に LF/HF の増加傾向、HF の減少傾向が認められた。

## 考察

近年、PAF 出現前の特徴として心房心臓病 (atrial cardiopathy) という心房筋にリエントリーを持続させる状態が知られており、左房内血栓を来しやすく血栓塞栓症のリスクとされている。これまで atrial cardiopathy の存在を疑う基準案として (1) 心電図 P-wave terminal force in V1  $>5000 \mu\text{V} \times \text{ms}$ 、(2) 血清 NT-Pro BNP  $>250\text{pg/mL}$ 、(3) LAVI  $\geq 3\text{cm}^3/\text{m}^2$  が挙げられており、LAVI は慢性的左房負荷を反映、NT-Pro BNP は血行力学的負荷に伴う心房拡張を反映するとされ、本研究でも PAF 発症群において同様の結果が得られた。

また、急性期脳梗塞における自律神経機能は、一般的に交感神経活動が上昇し、副交感神経活動が減少すると報告されている。一方で PAF 患者では、副交感神経の活性化 (心房内のリエントリー促進) 後に、交感神経が活性化 (自動能促進や上室期外収縮が促進) し PAF を発症すると考えられている。これまで PAF を有する脳卒中急性期患者の自律神経変動に関しては報告がなく、本研究において PAF を発症した脳梗塞患者の急性期では副交感神経優位であることが示された。

非脳卒中患者における検討では、PAF 出現直前に交感神経から副交感神経優位への変動が報告されている。本研究の結果からも、脳梗塞急性期に PAF 発症リスクが高い患者を同定するために、入院時およびその後の自律神経評価が有用であることが示された。

## 結論

脳梗塞急性期における自律神経解析では、①PAF を発現するリスクのある患者では副交感神経優位である、②PAF 発症にむけて交感神経活動が増加する傾向があることが示された。脳梗塞急性期における PAF 探索のために HRV スペクトラム解析が有用である可能性が示唆された。