

心血管疾患患者に対する,リアルタイム心拍変動解析による 運動強度調節方法の妥当性の検討

慶應義塾大学 勝 俣 良 紀

Exercise Support Program Using Real-time Assessment of Heart Rate Variability

by

Yoshinori Katsumata
Keio University

ABSTRACT

Introduction: The current exercise prescription, defined by a cardiopulmonary test (CPX) for patients with cardiovascular disease, makes it difficult to offer an appropriate aerobic exercise in accordance with the patients' daily conditions. Heart rate variability (HRV) is the beat-to-beat alterations in heart rate, which reflects the cardiac autonomic nervous activity. Therefore, we examined whether real-time analysis of HRV makes it possible to determine the ventilatory threshold during cardiac rehabilitation sessions.

Methods: A total of 25 patients (66 ± 8 y/o, 22 males) with heart failure who underwent cardiac rehabilitation on a bicycle ergometer for 25 minutes were enrolled. The oxygen uptake (VO_2) and high-frequency component (HF) quantified by the power spectral analysis of HRV reflecting the parasympathetic nervous tone, were continuously measured during the rehabilitation session. The workload was adjusted every 2 minutes so that the HF power was kept between 5 and 10. All the patients had undergone a CPX session within a week before their ventilatory threshold (VT) - VO_2 determination and had the exercise intensity prescribed. We compared the VO_2 during the rehabilitation session (re- VO_2) to the VT- VO_2 determined by the CPX.

Results: The re-VO₂ reached to 95.3 ± 12.0% (13th minute after the initiation of the exercise session), 100.7 ± 17.3% (17th min), 101.5 ± 18.0% (21th min), and 97.7 ± 18.3% (25th min) of the level of VT-VO₂ in the second half of the exercise. The mean differences between the re-VO₂ and the VT-VO₂ were not statistically significant at any time point.

Conclusions: Real-time assessment of the HRV during rehabilitation could offer exercise intensity of the ventilator threshold in accordance with the condition of patients with cardiovascular diseases.

要 旨

【目的】心肺運動負荷試験 (CPX) を用いて決定する運動処方では、日々変化する状態に則した換気性代謝閾値の運動は困難だった。以前、運動中の心拍変動 (HRV) 分析により換気性代謝閾値 (VT) を検出することができることを報告した。今回、HRV のリアルタイム分析により心臓リハビリテーション中の嫌気性代謝閾値での運動強度を決定することが可能か検討した。

【方法】25人の心血管疾患患者 (66 ± 8歳, 男性22人) を登録した。換気性代謝閾値の酸素摂取量 (VT-VO₂) を決定するために、全ての患者で1週間以内にCPXを実施した。リハビリテーション中、VO₂と心拍変動の高周波成分 (HF) を連続的に測定し、負荷強度はHF (目標のHF: 5 ~ 10) に基づいて決定した。リハビリテーション中のVO₂とVT-VO₂を比較し、その類似性の検証にはBlandとAltmanの手法を適用した。

【結果】VT-VO₂に対するリハビリテーション中のVO₂は95.3 ± 12.0% (運動開始後13分), 100.7 ± 17.3% (17分), 101.5 ± 18.0% (21分), 97.7 ± 18.3% (25分) であり、リハビリテーション中のVO₂とVT-VO₂の一致率は高く、両者の間に有意差を認めなかった (P > 0.05)。

【結論】HRVのリアルタイム評価により心血管疾患患者の状態に応じた換気性代謝閾値の運動強

度の運動が可能であった。

緒 言・まえがき

健康な生活を続けるために、有酸素運動を40分間、週3-4回実施することが推奨されている^{1,2)}。特に、急性心筋梗塞直後の患者や心不全患者では、有酸素運動の有効性や安全性が指摘されているが、内服薬の変更や病態の変化により、換気性代謝閾値の運動強度が日々変化する可能性がある。そのため、心不全患者のリハビリテーション等における運動時に毎日の体調に合わせて、適切な運動強度で運動が実施できることは重要である。

我々は、2014年より最大エントロピー法を用いて漸増運動負荷中の連続的心拍変動解析に関する研究を開始した。これまでの心拍変動解析によく使用されていたホルター心電図等ではR波の信号を125Hzで採取しており、解像度が低いため、心拍数が150 ~ 200bpmまで上昇する運動時には心拍変動を正確に把握することが困難であった。そこで、R波の信号を1000Hzの精度で採取する技術を開発し、そのもとで最大エントロピー法を用いて、30秒間の心拍変動を1拍ごとずらしながら、漸増運動負荷中のHF, LF, L/Hを連続的に解析し、画像化することに成功した。さらに、この手法を応用し、心拍変動の周波数解析に基づき換気性代謝閾値を推定可能であることを報告した³⁾。そこでこれまでの成果を踏まえ、本研究では、運動中

にウェアラブル機器を用いて心拍数だけでなく、心拍変動をモニタリングし、推定した運動強度で換気性代謝閾値の運動を継続的に行えるかどうかを検証することを目的とする。

1. 研究方法

本研究は、慶應義塾大学医学部の倫理委員会の許可をとり、文書での同意を得て行った(承認番号20140023)。心臓リハビリテーション中に、運動強度の自己管理プログラムを利用して、心拍変動解析による運動強度の調整により、適切に有酸素領域の運動を行えるかどうかを検証した。研究対象者は、心臓リハビリテーションを実施する患者で、心拍変動の高周波成分(HF)が安静時で10以上の患者とした。また、心拍変動解析が不可能である心房細動・心房頻拍患者、頻発する期外収縮を有する患者、ペースメーカー調律の患者は除外した。換気性代謝閾値の酸素摂取量(VT-VO₂)を決定するために、全ての患者でリハビリテーションの運動療法開始前1週間以内に心肺運動負荷検査(CPX)を実施した(エアロモニタAE-310S, ミナト医科学株式会社, 大阪)。CPXにて、標準的な方法を用いて(Ventilatory equivalent, excess carbon dioxide and modified V-slope methods), 換気性代謝閾値の酸素摂取量

(VT-VO₂)を計算した⁴⁾。また、CPXの計測結果に基づき換気性代謝閾値の負荷強度の運動処方を行った。

エルゴメータを用いたリハビリテーション中、酸素摂取量(VO₂)と心拍変動の高周波成分(HF)、心拍数を連続的に測定し、負荷強度はHF(目標のHF:5~10)に基づいて決定した。具体的には、図1に示す方法で負荷強度を調整した。

i) 最初の5分間は目標負荷強度の1/2の強度で運動を行った。

ii) 次の2分間(5分から7分)は、目標負荷強度の3/4の強度で、運動を行った。

iii) その後は、2分おきにHF5-10を維持するように負荷強度を調節した。負荷強度の調節幅は、目標負荷強度の約1/15の強度とした。例えば、HF5以下である場合は、負荷強度を減らし、HF10以上であれば、負荷強度を増やした。

iv) 運動は25分間とし、終了後30秒間は最後の負荷強度の半分の強度でリカバリーを行い終了した。

運動中の心拍変動解析は以下の通り行った。患者に心電計Duranta[®](株式会社Zaiken, 東京)を装着し、R波の信号を1000Hzの精度で採取した。最大エントロピー法を用いて、30秒間の心拍変動を1拍ごとずらしながら、運動中のHFを連続

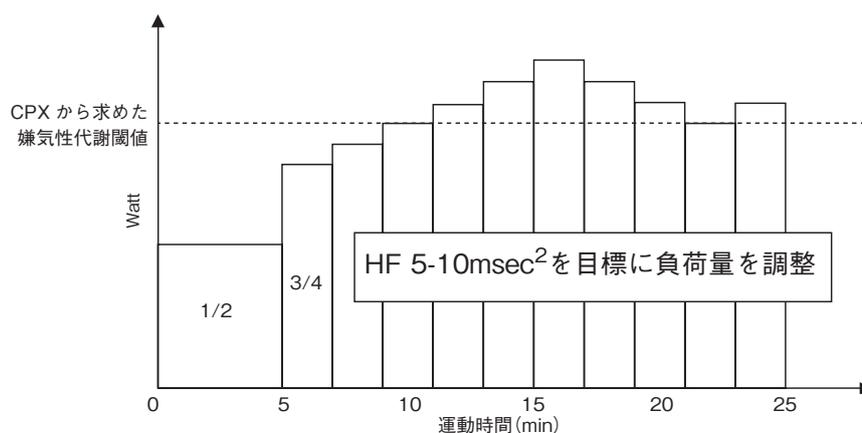


図1 リアルタイム心拍変動解析に基づく運動負荷量の調節

的に解析した (Reflux名人® (株式会社クロスウェル, 神奈川)).

主要評価項目は, リハビリテーション中のVO₂とし, それらの値をVT-VO₂を比較し, その類似性の検証にはBlandとAltmanの手法を適用した. 副次評価項目として, リハビリテーション中の心拍数, 負荷強度を評価し, 換気性代謝閾値での心拍数, 負荷強度と比較した. 主要評価項目と同様に, その類似性の検証にはBlandとAltmanの手法を適用した.

2. 研究結果

2. 1 患者情報

25名の患者を登録した (表1). 年齢は66±8歳で, 22名は男性であった. 虚血性心疾患が22名, 非虚血性心疾患が4名で, βブロッカーは23名 (92%), アンギオテンシン変換酵素阻害薬またはアンギオテンシン受容体拮抗薬は22名 (88%) の患者が内服していた. 血液検査にて, 腎機能はeGFRで62±11mL/min per 1.73m², BNP (脳性利尿ペプチド) は中央値93.2 pg/mlであった. 心臓超音波検査にて, 左室収縮力は49±14 %とやや

低下していた.

2. 2 心臓リハビリテーション中の酸素摂取量と換気性代謝閾値での酸素摂取量の比較

換気性代謝閾値での酸素摂取量 (VT-VO₂) に対するリハビリテーション中のVO₂ (Ri-VO₂) は95.3±12.0% (運動開始後13分), 100.7±17.3% (17分), 101.5±18.0% (21分), 97.7±18.3% (25分) であり, リハビリテーション中のVO₂とVT-VO₂の一致率は高く, 両者の間に有意差を認めなかった (P > 0.05). (図2)

2. 3 心臓リハビリテーション中の心拍数と換気性代謝閾値での心拍数の比較

換気性代謝閾値での心拍数 (VT-HR) に対するリハビリテーション中のHRは101.1±12.8% (運動開始後13分), 102.8±14.5% (17分), 103.0±15.5% (21分), 104.6±17.6% (25分) であり, リハビリテーション中のHRとVT-HRの一致率は高く, 両者の間に有意差を認めなかった (P > 0.05). (図3)

表1 患者情報

Demographic and anthropometric data		Medication			
Age, y	66 ± 8	β-Blocker, n (%)	23	(92)	
Male, n (%)	22 (88)	ACEi or ARB, n (%)	22	(88)	
Height, cm	169 ± 7	Antiplatelet drug	19	(76)	
Weight, kg	70 ± 12	Statin, n (%)	21	(84)	
BMI, kg/m ²	24 ± 3	Laboratory data			
ICM, n (%)	22 (88)	eGFR, mL/min per 1.73 m ²	62 ± 11		
DCM, n (%)	4 (16)	HbA1c, %	6.3 ± 0.8		
HCM, n (%)	2 (8)	BNP, pg/mL*	93 (35-282)		
Hypertension, n (%)	12 (48)	Echocardiography data			
Diabetes melitus, n (%)	11 (44)	LVEF (Simpson), %	49 ± 14		
Dyslipidemia, n (%)	23 (92)	E/e'	10.3 ± 3.2		
Cardiopulmonary test data		Rest	Warm-up	VT	peak
HR, bpm		70 ± 12	76 ± 11	92 ± 14	117 ± 20
SBP, mmHg		124 ± 18	135 ± 27	144 ± 29	172 ± 45
DBP, mmHg		77 ± 13	81 ± 15	81 ± 14	82 ± 15
VO ₂ , mL/kg per minute		3.7 ± 0.6	6.1 ± 1.3	12.2 ± 2.2	18.4 ± 3.8
WR, watt			0	54 ± 10	100 ± 27
RQ				0.9 ± 0.1	1.2 ± 0.1
VE-VCO ₂ slope		30.1 ± 4.6			

注) 連続変数の表示
正規分布している場合は, 平均±標準偏差
正規分布していない場合は, 中央値±四分位
デサントスポーツ科学 Vol. 41

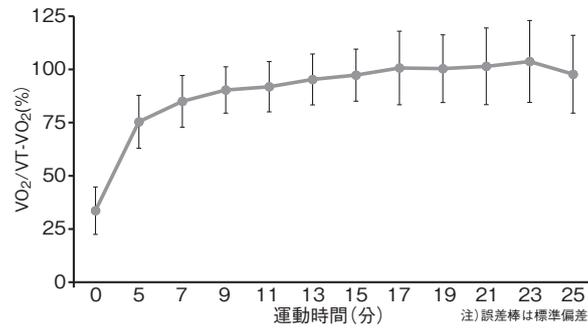


図2A 心臓リハビリテーション中のVO₂と嫌気性代謝閾値でのVO₂(VT-VO₂)の関係

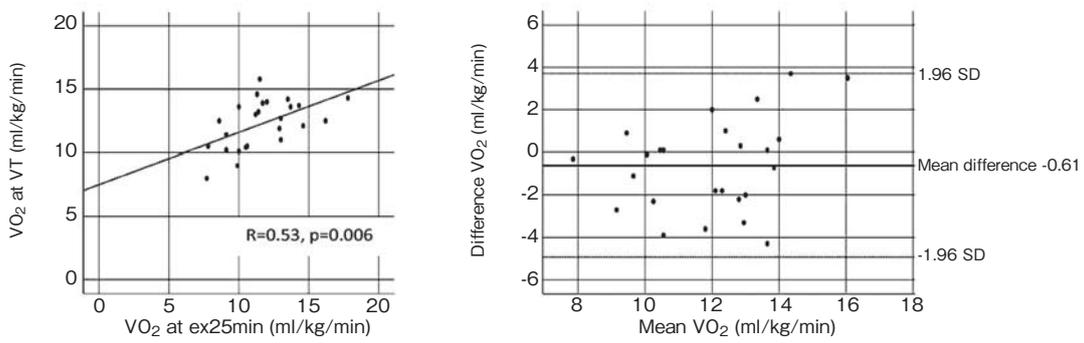


図2B 心臓リハビリテーション中のVO₂と嫌気性代謝閾値でのVO₂(VT-VO₂)の関係
運動開始25分後の相関およびBland-Altman検証

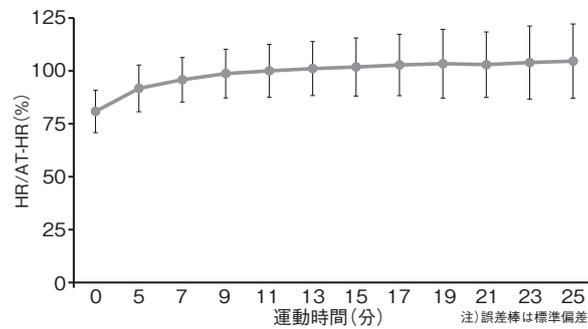


図3A 心臓リハビリテーション中の心拍数と嫌気性代謝閾値での心拍数(AT-HR)の関係

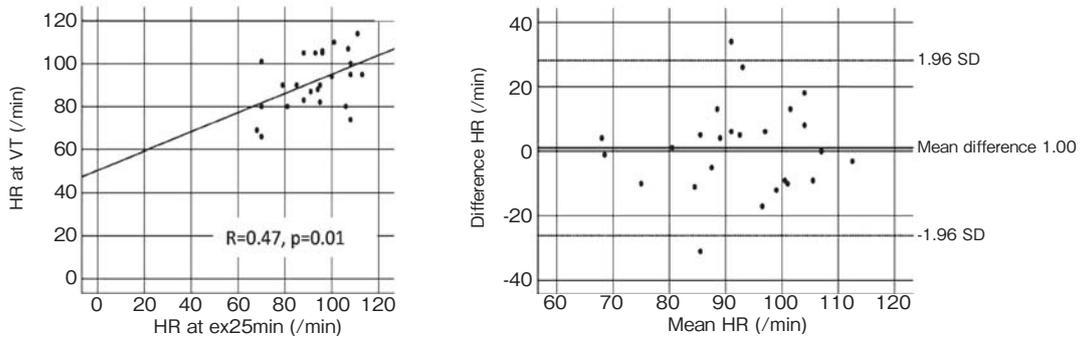


図3B 心臓リハビリテーション中の心拍数と嫌気性代謝閾値での心拍数(VT-HR)の関係
運動開始25分後の相関およびBland-Altman検証

2. 4 心臓リハビリテーション中の負荷強度と換気性代謝閾値での負荷強度(VT-WR)の比較

換気性代謝閾値での心拍数 (VT-HR) に対するリハビリテーション中のHRは80.8±15.2% (運動開始後13分), 82.7±24.2% (17分), 82.7±31.3% (21分), 79.6±33.0% (25分)であった。リハビリテーション中のWattとVT-WRは統計学的に有意差を認め、CPXで求めた運動処方における負荷強度は、実際の有酸素運動中の負荷強度とは一致しなかった (P<0.05)。 (図4)

3. 考 察

心血管疾患に対する心臓リハビリテーションの実施は、心血管死亡の抑制、心不全の入院の回避、QOLの改善に寄与することが報告されている⁵⁾。心不全患者に対する運動療法は、その予後改善に関して一定の見解はない。慢性心不全患者に対する運動療法の安全性および有効性の検証を行った

Action-HF試験では、運動療法による心不全の予後改善効果は示されなかった⁶⁾。一方、運動療法の長期間の継続が予後を改善することが報告されている⁷⁾。QOLに関しては、運動療法による効果がこれまでに多く報告されている⁸⁾。

心拍変動は、ホルター検査などの長時間心電図を用いて、安静時などの一定の条件下での10分以上のデータ長のRR間隔からフーリエ解析を用いて評価してきた。この方法では、心拍数が100以上と早くなることが想定される運動中やリアルタイムな心拍変動の変化を評価することは困難であった。コンピューターリソースの向上や解析手法の多様化を基に、我々は運動中の心拍変動をリアルタイムに可視化する研究開発を行った。1000Hzの精度でのRR間隔の取得、完全自動化されたR波の検出、最大エントロピー法を用いて短いデータ長 (30秒間) で心拍変動解析を行う技術の開発に成功した。さらに、これらの技術を用い

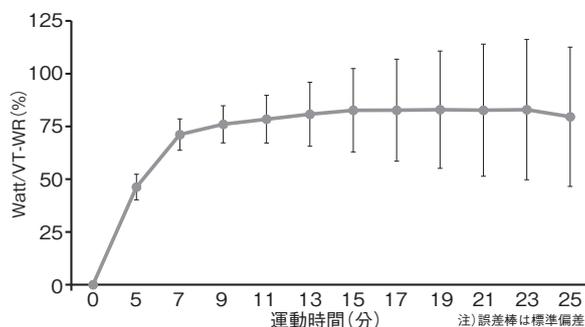


図4A 心臓リハビリテーション中の負荷量と嫌気性代謝閾値での負荷量(VT-WR)の関係

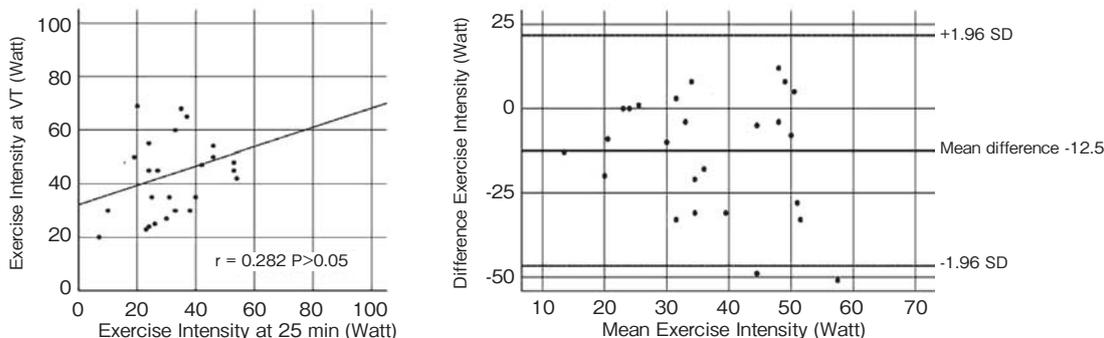


図4B 心臓リハビリテーション中の負荷強度と嫌気性代謝閾値での負荷強度の関係
運動開始25分後の相関およびBland-Altman検証

て、漸増負荷の運動中に心拍変動のリアルタイムな周波数解析で換気性代謝閾値が予測可能であることを報告した³⁾。とくに、周波数解析で求められるHF (high frequency) 値が5をカットオフとして、換気性代謝閾値を同定できることが示唆された。これらの結果を踏まえ、本研究では、HF値が5-10を維持するように、持続的な運動を行い、嫌気性代謝閾値の運動が行えるか検証した。2分毎にHFを再評価し、負荷強度を増減させるプログラムを用いることで、心臓リハビリテーション中の酸素摂取量と心拍数は、心肺運動負荷検査で求めた換気性代謝閾値での酸素摂取量および心拍数と一致した。本研究の協力者の多くは、 β ブロッカーを内服しており、 β ブロッカー内服下でも本プログラムにより換気性代謝閾値の運動が可能であることが示唆された。

これまで、心血管疾患患者への運動処方として、エルゴメータの負荷強度を用いてきた。具体的には、換気性代謝閾値の1分前の負荷強度での運動を推奨していたが、エビデンスの乏しい方法であった。本研究でも心拍変動を用いた換気性代謝閾値での心臓リハビリテーション中に、その負荷強度（心肺運動負荷検査で求めた負荷強度との比）は患者ごとに幅があり、心肺運動負荷検査で求めた心拍数に基づく目標運動負荷強度と一致しなかった。本研究では、心拍数に基づき定めた目標負荷強度で実施した運動の運動強度、換気性代謝閾値を上回っていた。これまでの運動療法では負荷（仕事率）や心拍数に基づいて運動処方が行われてきたが、心疾患患者にとっては十分に信頼のおける指標でない可能性がある。今回我々が開発した、心拍変動を用いた運動強度の決定は、新たな運動処方の指標となりうることが示唆された。

本研究の限界としては、以下の項目があげられる。本研究では、HFが比較的保たれている（安静時で10以上）患者を対象とした。心血管疾患患

者の一部はHFが低値であり、本プログラムを用いて換気性代謝閾値を把握することが困難であった。

4. 結 論

本研究では、HRVのリアルタイム評価により心血管疾患患者の運動療法中に、換気性代謝閾値の運動強度の運動をすることが可能であった。

謝 辞

本研究は白石泰之先生と行いました。デサントスポーツ科学振興財団からの助成を受けて行いました。

文 献

- 1) Schnohr P., O'Keefe J.H., Marott J.L., Lange P., Jensen G.B., Dose of jogging and long-term mortality: the Copenhagen City Heart Study, *Journal of the American College of Cardiology*, **65**:411-419 (2015)
- 2) Wen C.P., Wai J.P., Tsai M.K., Yang Y.C., Cheng T.Y., Lee M.C., Chan H.T., Tsao C.K., Tsai S.P., Wu X., Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study, *Lancet (London, England)*. **378**:1244-1253(2011)
- 3) Shiraishi Y., Katsumata Y., Sadahiro T., Azuma K., Akita K., Isobe S., Yashima F., Miyamoto K., Nishiyama T., Tamura Y., Kimura T., Nishiyama N., Aizawa Y., Fukuda K., Takatsuki S., Real-Time Analysis of the Heart Rate Variability During Incremental Exercise for the Detection of the Ventilatory Threshold, *Journal of the American Heart Association*, **7**(2018)
- 4) Gaskill S.E., Ruby B.C., Walker A.J., Sanchez O.A., Serfass R.C., Leon A.S., Validity and reliability of combining three methods to determine ventilatory threshold, *Medicine and science in sports and exercise*, **33**:1841-1848(2001)
- 5) Davidson P.M., Cockburn J., Newton P.J., Webster J.K., Betihavas V., Howes L., Owensby D.O., Can a heart failure-specific cardiac rehabilitation program decrease hospitalizations and improve

- outcomes in high-risk patients? *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*, 17:393-402(2010)
- 6) O'Connor C.M., Whellan D.J., Lee K.L., Keteyian S.J., Cooper L.S., Ellis S.J., Leifer E.S., Kraus W.E., Kitzman D.W., Blumenthal J.A., Rendall D.S., Miller N.H., Fleg J.L., Schulman K.A., McKelvie R.S., Zannad F., Pina I.L., Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial, *Jama*, 301:1439-1450(2009)
- 7) Belardinelli R., Georgiou D., Cianci G., Purcaro A., 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 60:1521-1528(2012)
- 8) Flynn K.E., Pina I.L., Whellan D.J., Lin L., Blumenthal J.A., Ellis S.J., Fine L.J., Howlett J.G., Keteyian S.J., Kitzman D.W., Kraus W.E., Miller N.H., Schulman K.A., Spertus J.A., O'Connor C.M., Weinfurt K.P., Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial, *Jama*, 301:1451-1459(2009)