

心血管疾患予防に向けた、リアルタイム心拍変動解析と 運動強度の自己管理システムの開発

勝 俣 良 紀*

DEVELOPMENT OF EXERCISE SUPPORT PROGRAM USING REAL-TIME ASSESSMENT OF HEART RATE VARIABILITY

Yoshinori Katsumata

Key words: heart rate variability, ventilatory threshold, anaerobic exercise real-time, oxygen uptake.

緒 言

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^{8,9)}。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は日々変化する可能性がある。そのため、毎日の体調に合わせて、リアルタイムに換気性代謝閾値の運動強度を提供し、それを医療者と共有し、リアルタイムにフィードバックするプログラムの開発は喫緊の課題である。

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125 Hzで採取しており、解像度が粗いため、心拍数が150~200 bpmまで上昇する運動時で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1000 Hz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、漸増運動負荷中の高周波成分 (high frequency; HF)、低周波成分 (low frequency; LF)、LF/HFを連続的に解析し、瞬時に画像化することに成功した。更に、この手法を応用し、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⁶⁾。この結果は、心拍変動の周波数解析のみから、換気性代謝閾値が予測可能であることを示唆した。これまでの成果を踏まえ、本研究では、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、換気性代謝閾値の運動強度を提供できるプログラムを開発することを目的とした。

方 法

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用いて、心拍変動解析による運動強度の調整が、有酸素運動を提供するかを検証した。

A. 研究対象者

心臓リハビリテーションの適応の患者で、心拍変動のHFが安静時で10以上の患者とした。除外基準は心拍変動解析が不可能である心房細動・心

* 慶應義塾大学医学部循環器内科 Department of Cardiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan.

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とした。

B. 換気性代謝閾値の決定

換気性代謝閾値の酸素摂取量 (VT-VO₂) を決定するために、すべての患者で心肺運動負荷検査 (CPX) を実施した。CPX にて、古典的な方法を用いて (ventilatory equivalent, excess carbon dioxide and modified V-slope methods)、VT-VO₂ を計算した³⁾。また、CPX で求めた換気性代謝閾値での心拍数 (VT-HR) と運動負荷量を決定した。

C. 運動療法の方法

エルゴメータを用いた運動療法を行った。運動療法中、酸素摂取量 (VO₂) と心拍変動の HF、心拍数、運動負荷量を連続的に測定し、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 のような方法で負荷量を調整した。

- 1) 最初の 5 分間は、運動処方 of 負荷量の 1/2 の負荷強度で運動を行った。
- 2) 次の 2 分間 (5 分から 7 分) は、運動処方 of 負荷量の 3/4 の負荷強度で、運動を行った。
- 3) その後は、2 分おきに HF 5~10 を維持するように運動強度を調節した。負荷量の調節幅は、運動処方 of 負荷量の約 1/15 の運動強度とした。例えば、HF 5 以下である場合は、運動強度を減らし、HF 10 以上であれば、運動強度を増やした。
- 4) 運動は 25 分間とし、終了後 30 秒間は最後の負

荷量の半分の運動強度でリハビリを行い終了した。

D. 主要評価項目・統計解析方法

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 と比較し、その類似性の検証には Bland と Altman の手法を適用した。副次強化項目として、リハビリテーション中の心拍数、運動負荷量を評価し、VT-HR、運動負荷量と比較した。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。

E. クラウド型の運動療法システムの構築

この結果をもとに、クラウド型の運動療法システムの構築を行う予定である。現在、上記結果を踏まえた詳細な研究計画を作成している。

結 果

A. 患者情報

18名の患者を登録した (表 1)。年齢は 63.9 ± 8.7 歳で、16名は男性であった。虚血性心疾患が 14名、非虚血性心疾患が 4名で、βブロッカーは 17名 (94%)、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 16名 (89%) の患者が内服していた。血液検査にて、腎機能は eGFR で 64.7 ± 12.6 ml/min per 1.73 m²、BNP (脳性利尿ペプチド) は中央値 233.4 pg/ml であった。心臓超音波検査にて、左室収縮力は 49.8 ± 15.4% とやや低下していた。

表 1. 患者情報
Table 1. Patients' characteristics.

Demographic and anthropometric data		Medication	
Age, y	63.9 ± 8.7	β-Blocker, n (%)	17 (94)
Male, n (%)	16 (89)	ACEi or ARB, n (%)	16 (89)
Height, cm	169.4 ± 7.0	Antiplatelet drug, n (%)	14 (78)
Weight, kg	70.8 ± 11.9	Statin, n (%)	16 (89)
BMI, kg/m ²	24.6 ± 3.2	Laboratory data	
ICM, n (%)	14 (78)	eGFR, ml/min per 1.73 m ²	64.7 ± 12.6
DCM, n (%)	2 (11)	HbA1c, %	6.4 ± 0.7
HCM, n (%)	2 (11)	BNP, pg/ml (IQR)	233.4 (38.3-268.5)
Hypertension, n (%)	7 (39)	Echocardiography data	
Diabetes mellitus, n (%)	8 (44)	LVEF (Simpson), %	49.8 ± 15.4
Dyslipidemia, n (%)	15 (83)	E/e' (IVS)	12.3 ± 4.7

BMI; body mass index, ICM; ischemic cardiomyopathy, DCM; dilated cardiomyopathy, HCM; hypertrophic cardiomyopathy, ACEi; angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB; angiotensin II receptor blocker, eGFR; estimated glomerular filtration rate, BNP; brain natriuretic peptide, LVEF; left ventricle ejection fraction, IVS; interventricular septum.

B. 運動療法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

VT-VO₂に対する運動療法中の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(図2 A)、運動開始後13分、17分、21分、25分でのBlandとAltmanの手法を用いた解析では、運動療法中の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 B: 運動開始後25分での酸素摂取

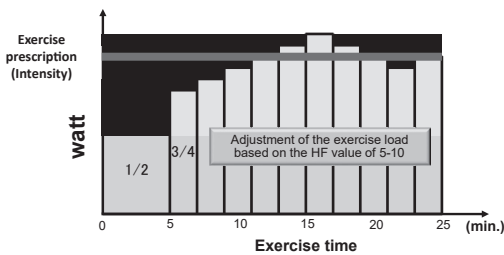


図1. リアルタイム心拍変動解析に基づく運動負荷量の調節
Fig.1. Adjustment of exercise load based on the heart rate variability.

量と換気性代謝閾値での酸素摂取量の相関(左)とBlandとAltmanの手法による差の検定)。

C. 運動療法中の心拍数と換気性代謝閾値での心拍数の比較

VT-HRに対する運動療法中の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(図3 A)、運動療法中の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 B: 運動開始後25分での心拍数と換気性代謝閾値での心拍数の相関(左)とBlandとAltmanの手法による差の検定)。

D. 運動療法中の負荷量と換気性代謝閾値での負荷量(VT-WR)の比較

VT-HRに対する運動療法中の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(図4)。運動療法中の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量は、実際の有酸素運動中の負荷量と

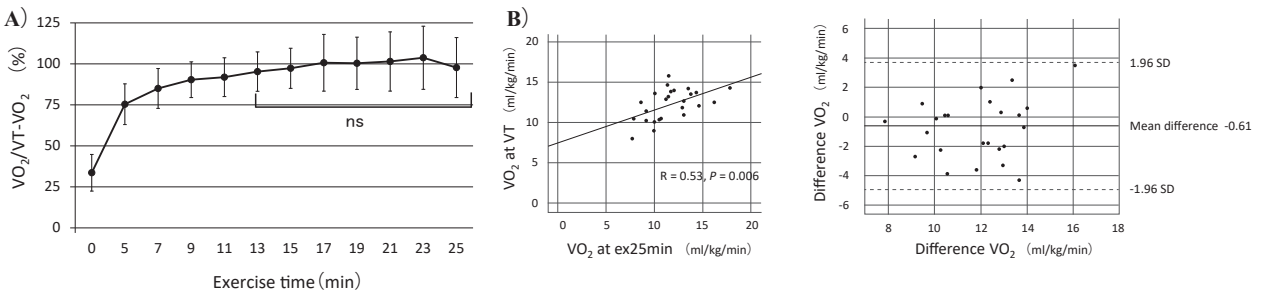


図2. **A)** 運動中の酸素摂取量(VO₂)と換気性代謝閾値でのVO₂(VT-VO₂)の関係、**B)** 運動中の酸素摂取量(VO₂)と換気性代謝閾値でのVO₂(VT-VO₂)の関係: 運動開始25分後の相関およびBland-Altman検証
Fig.2. **A)** Relationship between oxygen uptake of ventilatory threshold(VT-VO₂) and VO₂ during exercise, **B)** Relationship between oxygen uptake of ventilatory threshold(VT-VO₂) and VO₂ during exercise; Bland-Altman analysis.
The Bland-Altman technique was applied to verify the similarities. ns; not significant difference.

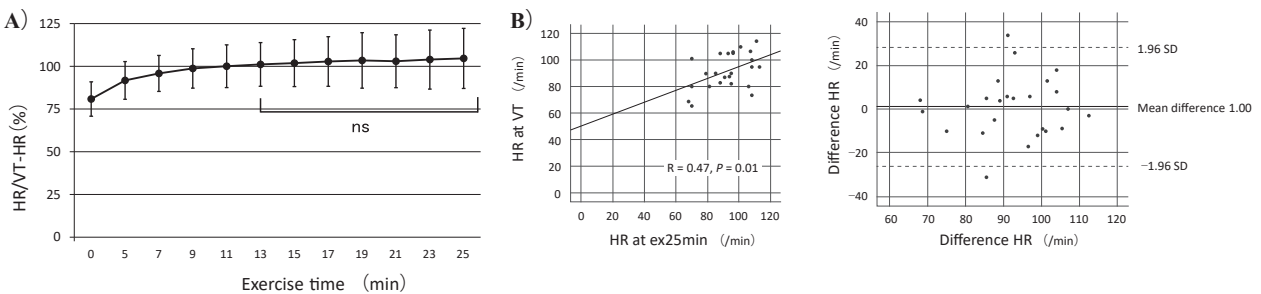


図3. **A)** 運動中の心拍数(HR)と換気性代謝閾値でのHR(VT-HR)の関係、**B)** 運動中の心拍数(HR)と換気性代謝閾値でのHR(VT-HR)の関係: 運動開始25分後の相関およびBland-Altman検証
Fig.3. **A)** Relationship between heart rate(HR) of ventilatory threshold(VT-HR) and HR during exercise, **B)** Relationship between heart rate (HR) of ventilatory threshold(VT-HR) and HR during exercise; Bland-Altman analysis.
The Bland-Altman technique was applied to verify the similarities. ns; not significant difference.

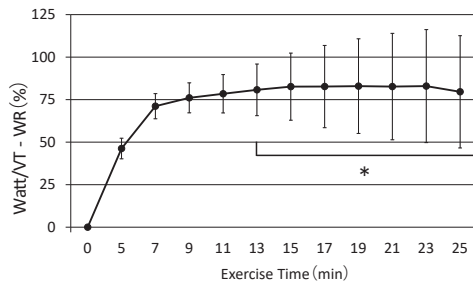


図4. 運動中の運動負荷量(WR)と換気性代謝閾値でのWR(VT-WR)の関係

Fig.4. Relationship between work load (WR) of ventilatory threshold (VT-WR) and WR during exercise.

The Bland-Altman technique was applied to verify the similarities. * $P < 0.05$.

は一致しなかった ($P < 0.05$)。

考 察

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以上と速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。1000 Hz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。更に、これらの技術を用いて、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⁾。特に、周波数解析で求められるHF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を維持するような運動強度を提供するプログラムを作成した。2分ごとにHFを再評価し、負荷量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、CPXで求めたVT-VO₂およびVT-HR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が換気性代謝閾値の運動強度を提供することが示唆された。心

血管疾患患者は、その予後改善のために、許容できる最大量のβブロッカーの内服が推奨されている。そのため、外来通院中にもβブロッカーの内服量の調整が行われる。したがって心拍数を指標とした換気性代謝閾値の運動処方では心血管疾患患者には適応できない状況が散見される。一方、心拍変動を指標とした有酸素運動の運動強度の提供は、基礎疾患、内服の種類、内服量、心機能等に影響されない可能性がある。本研究の結果、HF 5~10を基準に負荷量を調整することで、換気性代謝閾値の運動強度を提供可能である。より汎用性の高い指標として、心血管疾患患者の運動リハビリテーションに適応でき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量を用いてきた。具体的には、換気性代謝閾値の1分前の負荷量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、その負荷量(CPXで求めた負荷量との比)は患者ごとに幅があり、CPXで求めた負荷量と一致しなかった(有意な差を認めた: 図4)。運動処方の負荷量よりも低い負荷での運動が換気性代謝閾値を提供する負荷量となっていた。これまでの運動処方は、心拍数や負荷量(エルゴメータやメッツなど)で実践してきたが、心疾患患者にとっては十分な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。

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^{1,2,4,7)}。しかし、入院中および外来での心臓リハビリテーションの施行率は米国および日本において、10~20%程度と低く⁵⁾、その施行率の改善は喫緊の課題である。特に、心臓リハビリテーション中の運動強度の決定において、現在は心拍数や本人の自覚症状であるBorgスケールを利用している。心拍数は心不全治療薬で変化し、Borgスケールは本人の恣意的な判断に左右されるため、それらを利用した心臓リハビリテーションは、負

荷量の決定において十分とはいえない。本研究の運動支援プログラムは、心拍変動の連続解析を用いた換気性代謝閾値の運動強度をリアルタイムに提示するデバイスであり、心血管疾患患者に喚気性代謝閾値の安全な運動を、呼気ガス分析装置なく提供できる可能性が高い。

本研究の限界としては、以下の項目が挙げられる。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。HFが低値を示す患者に対して、心臓リハビリテーション中に換気性代謝閾値の運動強度を提供するためには、更なる研究開発が必要である。

総 括

本研究では、心拍変動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を提供することが可能であった。今後、本プログラムを使用することで、医療機関での心臓リハビリテーションから、一般のフィットネスや在宅での安全なリハビリテーションに応用し、より多くの心血管疾患患者が、気軽に心臓リハビリテーションに参加できる環境を提供できる可能性がある。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、白石泰之先生にご指導をいただきました。

参 考 文 献

- 1) Belardinelli R, et al. (2012): 10-year exercise training in chronic heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, **60**, 1521-1528.
- 2) Davidson PM, et al. (2010): Can a heart failure-specific cardiac rehabilitation program decrease hospitalizations and improve outcomes in high-risk patients? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, **17**, 393-402.
- 3) Gaskill SE, et al. (2001): Validity and reliability of combining three methods to determine ventilatory threshold. *Med Sci Sports Exerc*, **33**, 1841-1848.
- 4) Flynn KE, et al. (2009): Effects of exercise training on health status in patients with chronic heart failure: HF-AC-TION randomized controlled trial. *JAMA*, **301**, 1451-1459.
- 5) Kamiya K, et al. (2019): Nationwide survey of multidisciplinary care and cardiac rehabilitation for patients with heart failure in Japan - an analysis of the AMED-CHF study. *Circ J*, **83**, 1546-1552.
- 6) Katsumata Y, et al. (2018): Real-time analysis of the heart rate variability during incremental exercise for the detection of the ventilatory threshold. *J Am Heart Assoc*, **7**(1), pii: e006612.
- 7) O'Connor CM, et al. (2009): Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-AC-TION randomized controlled trial. *JAMA*, **301**, 1439-1450.
- 8) Schnohr P, et al. (2015): Dose of jogging and long-term mortality: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol*, **65**, 411-419.
- 9) Wen CP, et al. (2011): Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*, **378**, 1244-1253.