

第59回名古屋市立大学医学会総会  
特 別 講 演 I

日常生活下の生体情報モニタリング  
：ホルター心電図から見える未来像

早 野 順一郎

名古屋市立大学大学院医学研究科医学・医療教育学分野

Biosignal monitoring during daily life: What we will see through new windows

JUNICHIRO HAYANO

*Department of Medical Education*

*Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences*

Summary

It is said that there are four major pathways through which humans get a disease; i.e., biological, psychological, behavioral and social pathways. Although physicians often find that majority of the problems brought by their patients belong to the latter 2 or 3 pathways, most of clinical examinations currently used are for detecting problems concerning biological or, at most psychological pathways and those for behavioral and social pathways are limited. This seems mainly because problems of the behavioral and social pathways exist in patient's daily life outside the hospital. Recent development of information technology, however, may be opening a new window in medicine, which allows us to assess health-related behaviors and real world stresses during daily life with monitoring real-time changes in physiological and biochemical markers. Among such technologies, 24-hr electrocardiogram (Holter ECG) that has realized continuous ambulatory monitoring during daily life seems ahead of the progress. Although Holter ECG was originally developed for detecting cardiac arrhythmias and transient myocardial ischemia, several unique technologies have recently been innovated for extracting useful information from 24-hr ECG signals; which revealed dynamics of neural cardiorespiratory control, level of stress and resting, and quality of sleep during daily life. Furthermore, some of these measures have been found to predict future development of diseases and occurrence of adverse clinical events. These new technologies seem to provide powerful measures to medical sciences for approaching behavioral and social pathways.

これからの医療と生体情報モニタリング  
人が健康な状態から病気に至る要因には、4  
つの経路があると言われる<sup>1)</sup>。それは、生物学的  
経路、心理学的経路、行動・習慣的経路、社  
会的経路である。臨床家が外来診療などで出  
会う患者の問題は、しばしば、心理、行動・習慣、  
社会的な内容のものであるが、現在、臨床で使

用されている検査法の殆どは生物学的問題か  
せいぜい精神・心理学的問題に関するもので  
あり、個々の患者の行動・習慣や社会的な問  
題の存在やその影響を客観的に評価するた  
めの臨床的手段は限られている。これは主  
に、そのような問題が病院の外、つまり患  
者の日常活動や生活環境の中で起きること  
にあると考える。

しかし、現在様々な領域に拡大しつつある information technology (IT) 技術は、医学や医療にも革命をもたらす可能性がある。これらの技術は、日常生活下における様々な生体指標を無侵襲あるいは無意識の内に計測することを可能にしつつある。また、得られた情報を、ネットワークを通じてリアルタイムで通信し、artificial intelligence (AI) により自動処理し、その結果は個別に特定された人がアクセスしたり、必要な人や機関に通知したりすることが可能である。今後、健康機器ばかりでなく、家電製品や車、住宅機器などに様々な生体情報のセンシング機能が付加され、そこから得られる膨大な生体情報がインターネット等を通じて活用されるようになることが予想される。その結果、リアルタイムのアラミングや様々な予測情報を提供するサービスが発展するとともに、医療においては、患者の日常生活や生活環境の中に存在する問題や事象を直接とらえ、そこにアプローチする手段が生まれることになる。

日常生活の生体情報モニタリングの近未来を想像する上で、ホルター心電図（24時間の携帯型心電図）に対する様々な情報処理技術の研究は、この領域の未来を一部先取りしたものといえる<sup>2)</sup>。ホルター心電図は不整脈や一過性心筋虚血の検出を目的に開発されたものであるが、この技術は人類史上初めて、自由行動下の生体情報の24時間に渡る非侵襲的連続記録を実現したものであり、しかもそれを世界中に普及させたという点で他に類をみない。近年、ホルター心電図のこの特異なメリットを利用し、24時間の1拍毎の心拍動周期データから様々な生体情報を抽出する技術が開発されている。それらは、日常生活の脳による心肺系の調節活動や<sup>3)</sup>、ストレスおよび休息のレベルの変化<sup>4,5)</sup>、睡眠の質などの測定を可能とし、それらの指標の中には、疾患の発症や予後の予測に関して従来の方法では得られなかった情報が含まれる<sup>6,7)</sup>。本稿では日常生活の生体情報モニタリングの意義についてホルター心電図を中心に述べる。

### ホルター心電図による心拍変動解析

ホルター心電図は1980年代に臨床検査法として急速に普及したが、それと平行する形で、心拍変動解析法が循環調節の研究手段として発展した<sup>8,9)</sup>。心拍変動とは心臓の拍動間隔に観察される生理的かつ自発的なゆらぎで、生理的洞性不整脈に対応する<sup>10)</sup>。具体的には、コンピュータによって、心電図から、一拍毎の洞調律のQRSの間隔（R-R間隔）をms単位で測定し、その変動（ゆらぎ）の大きさを様々な指標を用いて定量化する（図1、表1）。

心拍変動は通常、二つの目的に利用される<sup>10)</sup>。一つは、循環器疾患<sup>9,11,12)</sup>や高齢者<sup>13)</sup>、末期腎不全血液透析患者<sup>6)</sup>における死亡のリスクの予測、もう一つは心拍調節に関わる自律神経機能の評価である<sup>8,15)</sup>。前者では、主に、SDNN（以下、心拍変動指標の定義は表1を参照）やtriangular indexなどの時間領域の指標の減少と<sup>9,11)</sup>、非線形ダイナミクスの解析によって得られるR-R間隔変動の複雑性の喪失<sup>6)</sup>または変動の大きさと発生頻度の間の確率分布関数の変

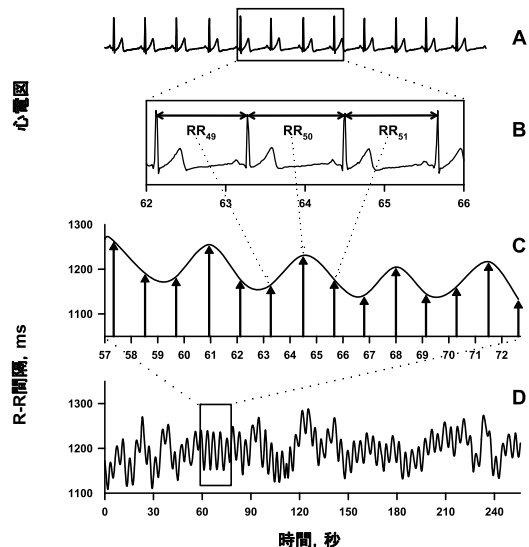


図1 心電図による心拍変動の測定

心拍変動の測定には心電図のR-R間隔を1拍毎に測定する。個々のR-R間隔データをその間隔の後のR波の時間的位置をX座標、R-R間隔をY座標としてプロットし、点を生起した順に結ぶことで、波波動としての心拍変動曲線が得られる。

表1 心拍変動の指標

指標	定義
1. 時間領域(time domain)の分析から得られる指標	
a. 積率統計量 (moment statistics)	
Mean NN	24時間のN-N間隔*の平均値(ms)
SDNN	24時間のN-N間隔の標準偏差(ms)
SDANN	5分毎のセグメントのN-N間隔の平均値の24時間標準偏差(ms)
RMSSD	隣り合ったN-N間隔の差の自乗の平均値の平方根(ms)
SDNN index	5分毎のセグメントのN-N間隔の標準偏差の24時間平均値(ms)
SDSD	隣り合ったN-N間隔の差の標準偏差(ms)
NN50 count	隣り合ったN-N間隔の差が50 msを越える対の個数
b. 幾何学的指標 (geometric measures)	
Triangular index	24時間のNN間隔の総数をヒストグラムの頂点の高さ(最高頻度)で割った値
TINN	24時間のNN間隔のヒストグラムを三角形で近似したときの底辺の長さ(ms)
2. 周波数領域(frequency domain)の分析から得られる指標	
a. 短時間(5分)心拍変動の指標	
総パワー	5分間のN-N間隔の分散(ms <sup>2</sup> )
VLF	超低周波数領域(≤0.04 Hz)のパワー(ms <sup>2</sup> )
LF	低周波数領域(0.04-0.15 Hz)のパワー(ms <sup>2</sup> )
LF amp	平均振幅で表したLF領域の変動: $\sqrt{2 \times LF}$ (ms)
LF norm	Normalized unitsで表したLF領域のパワー: $LF / (TP - VLF) \times 100$ (%)
LFccv	Component coefficient of varianceで表したLFパワー: $100 \times \sqrt{LF} / (\text{mean NN})$ (%)
HF	高周波数領域(0.15-0.40 Hz)のパワー(ms <sup>2</sup> )
HF amp	平均振幅で表したHF領域の変動: $\sqrt{2 \times HF}$ (ms)
HF norm	Normalized unitsで表したHFパワー: $HF / (TP - VLF) \times 100$ (%)
HFccv	Component coefficient of varianceで表したHFパワー: $100 \times \sqrt{HF} / (\text{mean NN})$ (%)
LF/HF	LFとHFのパワー比: $LF(\text{ms}^2) / HF(\text{ms}^2)$
b. 長時間(24時間)心拍変動の指標	
総パワー	24時間のN-N間隔の分散(ms <sup>2</sup> )†
ULF	極低周波数領域(≤0.003 Hz)のパワー(ms <sup>2</sup> )†
VLF	超低周波数領域(0.003-0.04 Hz)のパワー(ms <sup>2</sup> )†
LF	低周波数領域(0.04-0.15 Hz)のパワー(ms <sup>2</sup> )†
HF	高周波数領域(0.15-0.40 Hz)のパワー(ms <sup>2</sup> )†
Power-law β	両対数スペクトル(0.04 Hz以下の領域)の回帰直線の傾き(spectral exponent)
3. 非線形ダイナミクス(nonlinear dynamics)の指標	
DFA α <sub>1</sub> , α <sub>2</sub>	Detrended fluctuation analysisによる短時間および長時間scaling exponent
ApEn	Approximate entropyによる変動の複雑性(complexity)の指標
Poincare plot	連続するN-N間隔を交互にX軸Y軸にプロットした時の散布図の形態分類
相関次元	Correlation dimensionによるフラクタル次元の指標
容量次元	Box counting法によるフラクタル次元の指標

\*N-N間隔とは連続する2つの洞調律QRS波よりなるR-R間隔を指す。

†これらの値は自然対数(ln)で表すことも多い。

化<sup>7)</sup>などが死亡のリスクの予測指標として用いられる。一方、後者の自律神経機能評価では、スペクトル解析によって得られる周波数領域の指標が用いられる。

スペクトル解析は、データに含まれる時間的なゆらぎを、周波数とその周波数帯に含まれる分散に分けて2次元に展開し、パワースペクトルとして表す(図2)。パワースペクトルによって、データに含まれるゆらぎを周波数の違いに

よる成分(周波数成分)に分けることができ、また各成分のパワー([振幅]<sup>2</sup>/2)を知ることができる<sup>2,10)</sup>。24時間の心拍変動スペクトルでは、HF、LF、VLF、ULFと呼ばれる4つの周波数領域に分けて変動を評価する(表1)。健康者では、この4つの周波数帯の中でHF領域とLF領域にのみ、特定の周波数をもつ律動的な変動が存在し、それぞれ、高周波数(HF)成分、低周波数(LF)成分と呼ばれる<sup>8)</sup>。これ

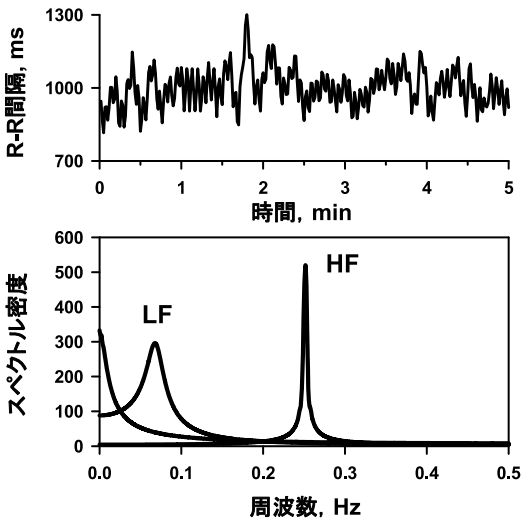


図2 心拍変動のスペクトル分析

スペクトル分析は、R-R 間隔データのゆらぎを、周波数とその周波数帯に含まれる分散に分けて2次元に展開する。数分程度のR-R 間隔のスペクトルには高周波数 (HF, 0.15-0.45Hz) 成分と低周波数 (LF, 0.04-0.15Hz) 成分のピークが見られる。

らの成分は、それぞれ異なった循環調節系の活動を反映する。HF 成分は呼吸に伴う心臓迷走神経活動のゆらぎによって媒介されており、atropine の投与で消失する<sup>15)</sup>。LF 成分は、動脈血圧の Mayer 波が動脈圧受容器反射によって R-R 間隔に反映された成分である<sup>3)</sup>。LF 成分には心臓迷走神経活動のゆらぎのみでなく交感神経活動のゆらぎも関与し得る<sup>8)</sup>。

### 心拍変動解析が医学にもたらしたもの

心拍変動の研究の最大の功績は、生体指標のゆらぎに医学的意義があることを証明したことである。従来の医学における生体指標の測定値に対する一般的な認識では、個々のデータは、一定値としての真値と、測定誤差や外乱に起因するノイズの和であると仮定される。繰り返し測定されたデータの平均値を求めるのは、ノイズによるデータのバラツキを排除し、一定値である真値を推定するためである。それに対して、生体指標のゆらぎの研究では、真値は一定ではなくそれ自体が時々刻々と変動していると仮定し、その変動の質 (周波数や確率) と量に

含まれる生体情報を分析の対象とする。心拍の場合、平均値としての心拍数を評価することが前者にあたり、心拍数 (または R-R 間隔として測定される心周期) を一拍毎に測定し、その変動の周波数や大きさを評価することが後者にあたる。後者の場合、必然的に心拍を一定期間連続測定する必要であり、ホルター心電図はそのための最適な研究手段の一つである。

心拍のゆらぎに関して、興味深い事実が少なくとも2つある。その1つは、心拍の場合、生理的なゆらぎの大きいことが健康の証であり、ゆらぎの減少や消失は疾患やそのリスクの増加を意味するということである<sup>9,11,13)</sup>。心拍変動による予後予測では、ゆらぎの増加ではなく減少が死亡率の増加と関連する。ホメオスタシスの概念からは、内部環境の恒常性が保たれた状態では、生体指標のゆらぎは減少し、外乱や疾患による内部環境の不安定化によってゆらぎが増加することが想定される。心拍については、真実はその逆である。心拍のゆらぎは安静状態で大きくなり、運動やストレスで減少する<sup>4)</sup>。また、若年者で大きく、加齢により急速に減少する<sup>16)</sup>。そして、安静状態の心拍変動は、健常者ほど大きなゆらぎを示し、疾患やそのリスクが高い人ほど減少している<sup>4,17)</sup>。例えば、健常な若年の仰臥位安静時の R-R 間隔は100ms を超える変動を示すことが多いのに対し、高度な冠動脈狭窄<sup>17)</sup>や重症心不全<sup>7)</sup>では R-R 間隔のゆらぎは10ms 以下になる (図3)。

心拍のゆらぎに関する、もう一つの興味深い事実は、心拍のゆらぎの中には、生体が目的をもって生成しているものがあるということである。心拍変動の HF 成分は心電図では呼吸性洞性不整脈 (respiratory sinus arrhythmia, RSA) による R-R 間隔変動に対応する。RSA は、1847 に Ludwig<sup>18)</sup>によって最初に記載されて以来、その発生機序を中心に多くの研究がなされてきたが、最近まで RSA が何のために存在するのかが謎であった。1996年、著者らは RSA が安静時の肺循環のガス交換効率を高める機能を担っていることを発見した<sup>19)</sup>。著者らは、動物で様々な人工 RSA モデルを作成し、肺のガス

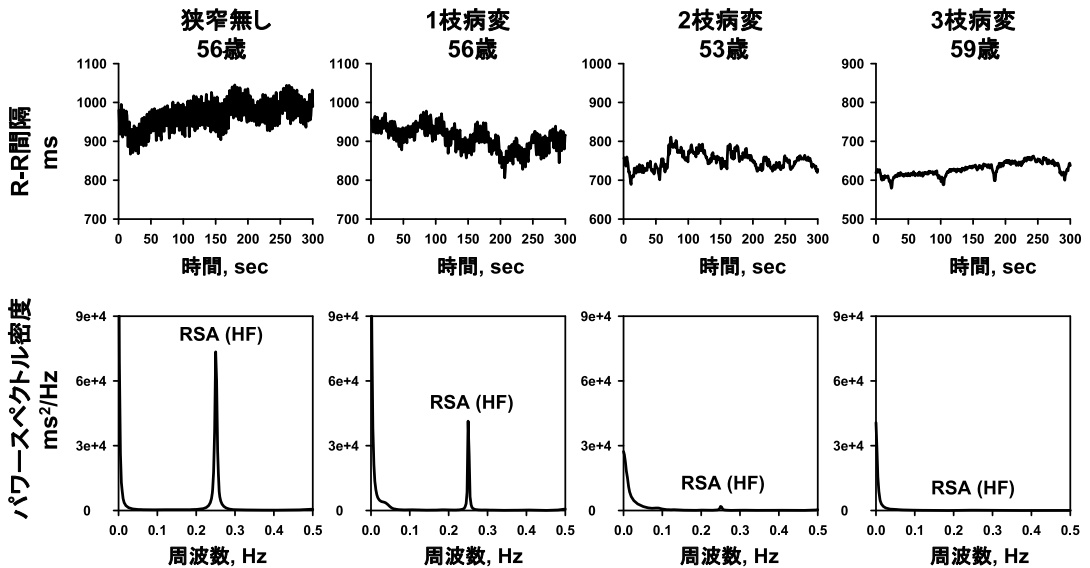


図3 冠動脈硬化と心拍変動

冠動脈狭窄枝数の異なる50歳代の男性4名のR-R間隔とそのパワースペクトル。全例、狭心症のための冠動脈造影受検例であるが、心筋梗塞の既往はない。15回/分の呼吸数調節下で、仰臥位安静5分間の心電図を記録し、R-R間隔の自己回帰スペクトルを計算した。冠動脈狭窄枝数の多い例ほど、RSA(HF成分)のピークが小さくなっている。

交換効率に対する影響を調べた。その結果、生理的なモデルのRSAによって、個々の呼吸周期の中の肺血流量が肺胞気量の変化に合わせて調節され、肺のガス交換効率が最適化されることを見いだした。この機能は、安静時に、肺のガス交換を犠牲にすることなく、心拍数と呼吸数を効果的に減少させるために有用であり、呼吸循環エネルギーの節約に役立つ<sup>4,20)</sup>。比較生物学的研究から、RSAは脊椎動物が進化の過程で肺呼吸の獲得と同時期に獲得した機能であることが知られている<sup>21)</sup>。RSAの中樞は延髄の擬核にあり、呼吸周期に合わせて心臓迷走神経活動を修飾することでRSAを生成している<sup>22)</sup>。このことは、RSAを反映する心拍変動のHF成分の増加は、生体が心肺系の休息状態にあることの指標となることを示す<sup>4)</sup>。この発見により、ホルター心電図のHF成分を利用して、日常生活での休息のレベルや休息機能としての日常の睡眠の質を評価することができるようになった(図4)。しかし、何よりも重要なことは、生体指標のゆらぎそのものにも、能動的な生物学機能が存在するという事実である。

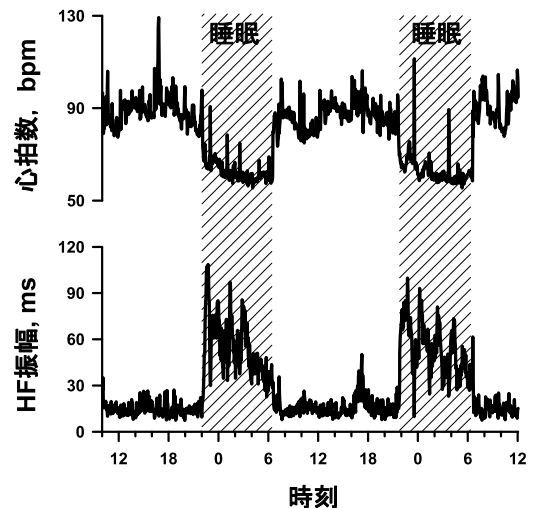


図4 HF振幅の日内変動

連続48時間のホルター心電図記録から計算した心拍数と心拍変動HF成分の振幅の日内変動。HF成分はcomplex demodulation<sup>3)</sup>によって連続測定した。夜間睡眠中(網掛け部分)には心拍数(HR)が減少すると共に、RSAを反映するHF成分の振幅が増大し、睡眠周期によると思われる変動が見られる。

### 科学的資源としての生体情報モニタリング

健康保険の診療請求明細書に基づく推計(平成6年)では, わが国だけでも年間270万件のホルター心電図検査が行われ, 世界全体では少なくともその10倍の記録が行われているものと考えられる<sup>23)</sup>. 1回(24時間)のホルター心電図記録からは, R-R間隔(心臓の拍動周期)だけを見ても, 約10万拍分の時系列データが得られるので, 世界全体では10<sup>12</sup>個を超える心周期データが毎年記録されていることになる. このような長時間の生体情報の連続記録が, 世界的な規模で行われていることは人類の文化史上かつてない状況である. これによって収集されるデータは, 医療や健康増進への利用価値のみでなく, 地球上の生命活動の大規模な観察記録として, 医学生物学のみでなく物理学や, 経済学・文明論などの社会科学, さらにヒトを地上に張り巡らされたセンサと考えれば天文学的観測データとしても価値を持つ可能性がある. このような科学的な資源を散逸させず, 恒久的に蓄積し, 活用するシステムの開発や研究環境の整備は, 科学全体にとっても重要な課題であると考える.

### 結 語

IT技術の進歩・普及によって, 日常生活下における様々な生体指標が, 様々な生活機器を通じて, 無意識の内にセンシングされ, インターネット等を通じて収集され, 活用される時代が始まりつつある. 今後, 個人情報やセキュリティの問題など様々な課題の解決を迫られる事態の発生が予想されるが, この流れ自体はむしろ急速に加速して行くことが予想される. 医学や医療にとっても, この様な情報を如何に有効かつ適切に活用するかは重要な課題である. 医療機関への受診や健診において得られる生体情報は, いわば点としての1次元情報の集まりであるが, 日常生活から得られる情報は, 時間と指標のレベルからなる線としての二次元情報である. そこからは, 個人ごとのトレンドや値の分布が一目瞭然となり, 異常の検出精度が高まると共に, 指標が異常値になる前に, その時

期も含めて予測し, 介入することもできるであろう. しかし, 日常生活の生体情報モニタの魁となったホルター心電図の研究が示すものは, 単に情報の2次元化には止まらない. 生体指標のゆらぎには, 点としての生体情報からは想像ができないようなユニークな情報や生命活動の指標が豊富に含まれている. 日常生活のモニタリングが可能な生体情報の拡大と共に, 人の行動・習慣や社会環境, 生活環境と健康や疾患との関係についてのわれわれの視界も想像を超えた速度や範囲で拡大する可能性があり, それらに対応するための研究や技術開発のための環境整備と医療システムの構築が必要である. この分野から, 今正に, 医学と医療, そして科学全体にとってのパラダイムの転換と新たなチャレンジが始まろうとしているのではないだろうか.

### 文 献

- 1) Committee on Behavioral and Social Sciences in Medical School Curricula: "Improving Medical Education: Enhancing the Behavioral and Social Science Content of Medical School Curricula" (ed. Cuff PA, Vanselow N), Washington DC: National Academies Press, 2004.
- 2) "Dynamic Electrocardiography" (ed. Malik, M, Camm AJ), New York: Blackwell Futura, 2004.
- 3) Hayano J, Taylor JA, Yamada A, et al.: Continuous assessment of hemodynamic control by complex demodulation of cardiovascular variability. *Am. J. Physiol.*, 264: H1229-H1238, 1993.
- 4) Hayano J, Yasuma F: Hypothesis: respiratory sinus arrhythmia is an intrinsic resting function of cardiopulmonary system. *Cardiovasc. Res.*, 58: 1-9, 2003.
- 5) Sakakibara M, Kanematsu T, Yasuma F, et al.: Impact of real-world stress on cardiorespiratory resting function during sleep in daily life. *Psychophysiology*, 45: 667-670, 2008.
- 6) Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, et al.: Prognostic value of nonlinear heart rate dynamics in hemodialysis patients with coronary artery disease. *Kidney Int.*, 64: 641-648, 2003.

- 7) Kiyono K, Hayano J, Watanabe E, et al.: Non-Gaussian Heart Rate as an Independent Predictor of Mortality in Chronic Heart Failure Patients. *Heart Rhythm*, 5: 261-268, 2008.
- 8) Pomeranz B, Macaulay RJB, Caudill MA, et al.: Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am. J. Physiol.*, 248: H 151-H153, 1985.
- 9) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, et al.: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 59: 256-262, 1987.
- 10) Camm AJ, Malik M, Bigger JT Jr, et al.: Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*, 93: 1043-1065, 1996.
- 11) La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, et al.: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. *Lancet*, 351: 478-484, 1998.
- 12) Bauer A, Kantelhardt JW, Barthel P, et al.: Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study. *Lancet* 367: 1674-1681, 2006.
- 13) Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, et al.: Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort: The Framingham Heart Study. *Circulation*, 90: 878-883, 1994.
- 14) Fukuta H, Hayano J, Ishihara S, et al.: Prognostic value of nonlinear heart rate dynamics in hemodialysis patients with coronary artery disease. *Kidney Int.*, 64: 641-8, 2003.
- 15) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada A, et al.: Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. *Am. J. Cardiol.*, 67: 199-204, 1991.
- 16) Shannon DC, Carley DW, Benson H: Aging of modulation of heart rate. *Am. J. Physiol.*, 253: H 874-877, 1987.
- 17) Hayano J, Sakakibara Y, Yamada M, et al.: Decreased magnitude of heart rate spectral components in coronary artery disease: Its relation to angiographic severity. *Circulation*, 81: 1217-1224, 1990.
- 18) Ludwig C: Beitrage zur Kenntniss des Einflusses der Respirationsbewegungen auf den Blutlauf im Aortensysteme. *Arch. Anat. Physiol. Leipzig*, 13: 242-302, 1847.
- 19) Hayano J, Yasuma F, Okada A, et al.: Respiratory sinus arrhythmia: Phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency. *Circulation*, 94: 842-847, 1996.
- 20) Ito S, Sasano H, Sasano N: Vagal nerve activity contributes to improve the efficiency of pulmonary gas exchange in hypoxic humans. *Exp. Physiol.*, 91: 935-941, 2006.
- 21) Taylor EW: The evolution of efferent vagal control of the heart in vertebrates. *Cardioscience*, 5: 173-182, 1994.
- 22) Taylor EW, Jordan D, Coote JH: Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. *Physiol. Rev.* 79: 855-916, 1999.
- 23) 清野健, 山本義春: 心拍ゆらぎと健康, *科学*, 75, 1417-1421, 2005.

