

健常者と心疾患患者の心拍変動指標における分布の差異と類似性

湯田 恵美[†] 清野 健[‡] 木曾原昌也[†] 吉田 豊[§] 早野順一郎[†]

概要：心疾患あるいはその疑いのためにホルター心電図検査を受けた集団から得られた Allstatic State Mapping by Ambulatory ECG Repository (ALLSTAR)データベースの洞調律成人男子における 24 時間心拍変動指標の分布を年齢・性別をマッチした健常男子の集団のものと比較した。平均 R-R 間隔の平均値には両者間に差はなく、分布も類似していた。一方、24 時間標準偏差(SDNN)、超低周波数(VLF、0.0033-0.4 Hz)成分パワー、deceleration capacity (DC)detrended fluctuation analysis (DFA)による scaling exponent α_1 の分布は、ALLSTAR データが健常者集団よりも低い平均値を示した。しかし、ALLSTAR データの心拍変動指標の分布は、全体が異常低値領域へ左方に平行移動しているのではなく、低値領域への分布の広がりが増していた。このことから、ALLSTAR データは、そこに含まれる心疾患などの存在によって、心拍変動指標の異常低値領域に健常者とは異なる分布を示すことが分かった。

キーワード：ALLSTAR、心拍変動、ビッグデータ、分布

Characteristic Distribution of Heart Rate Variability in ALLSTAR Database: Comparison to Age-Matched Normal Cohort

EMI YUDA[†] KEN KIYONO[‡] MASAYA KISOHARA[†]
YUTAKA YOSHIDA[§] JUNICHIRO HAYANO[†]

1. はじめに

ホルター心電図は、携帯型心電計を用いて日常活動下の心電図を 24 時間に渡って連続記録する臨床検査法である。これは、自由行動下のヒトの生体信号の連続記録として人類史上最も成功したものと言える。長時間の生体信号が、臨床医学的検査法として高度に規格化され方法によって、世界的規模で収集されている例は歴史的にも他に類をみない。この貴重なデータを保存し活用する目的で、24 時間ホルター心電図のビッグデータ構築プロジェクト Allstatic State Mapping by Ambulatory ECG Repository (ALLSTAR)が開始された[1]。ALLSTAR プロジェクトは全国 7 大学 9 名の研究者を中心に、データの所有者である(株)スズケン(名古屋)の協力を得て発足したプロジェクトである。本プロジェクトでは、日本全国で記録されるホルター心電図の約 5% にあたる年間約 6 万件のホルター心電図データの収集とデータベース化を進めており、現在、約 43 万件が登録されている。

ALLSTAR データベースは、健康レベルや健康リスクと関連する事が知られている心拍変動指標を中心に、様々な環境要因が生体に与える影響の分析に活用されているが[1-4]、それらの研究には常にひとつの限界がある。それは、ALLSTAR データベースのデータは、何らかの臨床的な目

的に採取されたものであり、対象者にはホルター心電図検査が必要と判断された心疾患を中心とする疾患群が含まれ、その影響がデータに反映されている可能性である。現時点において、ALLSTAR データベースの対象者の臨床記録データにアクセスし、個々のデータを客観的な診断と結びつける事は困難であることから、個々のデータが、疾患を疑われたが否定された例か、疑診例か、確定診断例かなどを特定することや、その割合を知ることができない。したがって、ALLSTAR データベースのデータには、疾患のスクリーニングを受けた健常者と、軽症から重症例を含む様々な疾患例が混在していると考えられるが、それが実際に ALLSTAR データのどのような特性として現れているのかは不明である。

そこで、本研究では健診の結果、健常であることが分かっている健常者を対象として記録した 24 時間ホルター心電図と、ALLSTAR データベースを対比することでこの点を分析した。具体的には、両者の 24 時間ホルター心電図データから得られた心拍変動指標を比較し、両者間の分布の差を調べた。

2. 方法

2.1 健常者群

健康診断で異常なしと判定された健常者で、研究への協力の同意が得られた 118 名の成人男性を健常者群とし、24 時間のホルター心電図を記録した。ホルター心電図記録の前日の夕食後から、記録の終了までの期間の飲酒と激しい運動を禁止した。

[†]名古屋大学大学院医学研究科

Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

[‡]大阪大学大学院基礎工学研究科

Osaka University Graduate School of Engineering Science

[§]名古屋大学大学院芸術工学研究科

Nagoya City University Graduate School of Design and Architecture

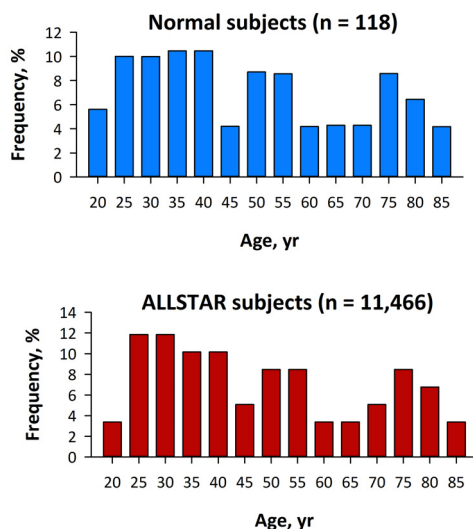


Fig 1. Age distribution in normal subjects and ALLSTAR subjects

2.2 ALLSTAR 群

ALLSTAR データベースの内、心拍の基本調律の 80%以上が正常調律(洞調律)を示す男性 105,497 例から、健康者群と年齢分布が同じになるようにデータを抽出したものを ALLSTAR 群とした(Fig. 1)。データの抽出には、SAS プログラムパッケージの Surveyselect プロシーダを使用し、年齢の階層を 2 歳として、健康群と年齢分布がほぼ同じになるように最大限までデータをランダム抽出した。

2.3 データ分析

健康群と ALLSTAR 群の 24 時間心電図から、連続する洞調律の R-R 間隔の 24 時間の平均値(平均 NN 間隔)、24 時間の心拍変動指標の内、健康リスクとの関連が強いとされる、24 時間の洞調律 R-R 間隔の標準偏差(SDNN) [5]、deceleration capacity [6]、超低周波成分(0.0033-0.04 Hz)のパワー[7]、detrended fluctuation analysis (DFA)による scaling exponent α_1 [8, 9]、睡眠時無呼吸に対する心拍数応答である心拍数周期性変動の振幅(Acv) [10]を算出した。

分布の形状から、平均 NN 間隔、SDNN、超低周波成分のパワーは、自然対数値に変換した。各指標の分布のヒストグラムには相対頻度および相対頻度の対数値を用いた。健康群と ALLSTAR 群の平均値の比較には、SAS GLM プロシーダを用い、年齢を共変量とする ANCOVA を行った。

3. 結果

ALLSTAR データベースの洞調律データから、健康者群と年齢分布が同じになるようにランダム抽出を行った結果、ALLSTAR 群として 11,466 例(洞調律男性例全体の 10.9%)が抽出された(Fig. 1)。

平均 NN 間隔は、健康者群と ALLSTAR 群の間に平均値の有意差はなく分布も類似していた(Fig. 2)。一方、SDNN、deceleration capacity、超低周波成分のパワー、scaling

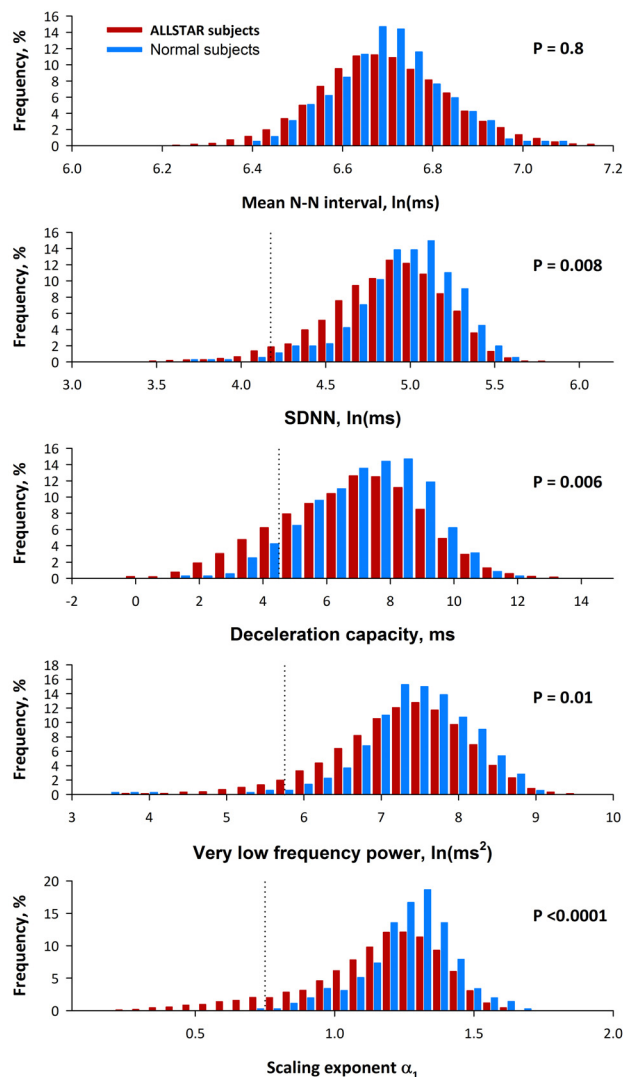


Fig 2. Distribution of mean N-N interval and heart rate variability indices in normal subjects and ALLSTAR subjects. Mean N-N interval, SDNN, and very low frequency power are transformed into natural logarithmic values. Vertical dotted lines are the reported cutoff values of indices for predicting mortality risk after acute myocardial infarction.

exponent α_1 の平均値は、健康者群よりも ALLSTAR 群で有意に低値を示し、分布が左方(低値側)により多く広がっていた。ただし、左方への平行移動ではなく、右方(高値側)の分布の広がり、健康群と同様であった。両者の分布の差を対数度数で見た結果(Fig. 3)、左方の低値領域の分の差は、deceleration capacity と scaling exponent α_1 でより明瞭である事が分かった。

さらに、心拍変動の各指標による急性心筋梗塞後の死亡リスクの予測におけるカットオフ値との関連を見ると、SDNN、deceleration capacity、超低周波成分のパワーは、健康者においてもカットオフ値以下の値まで分布が見られ

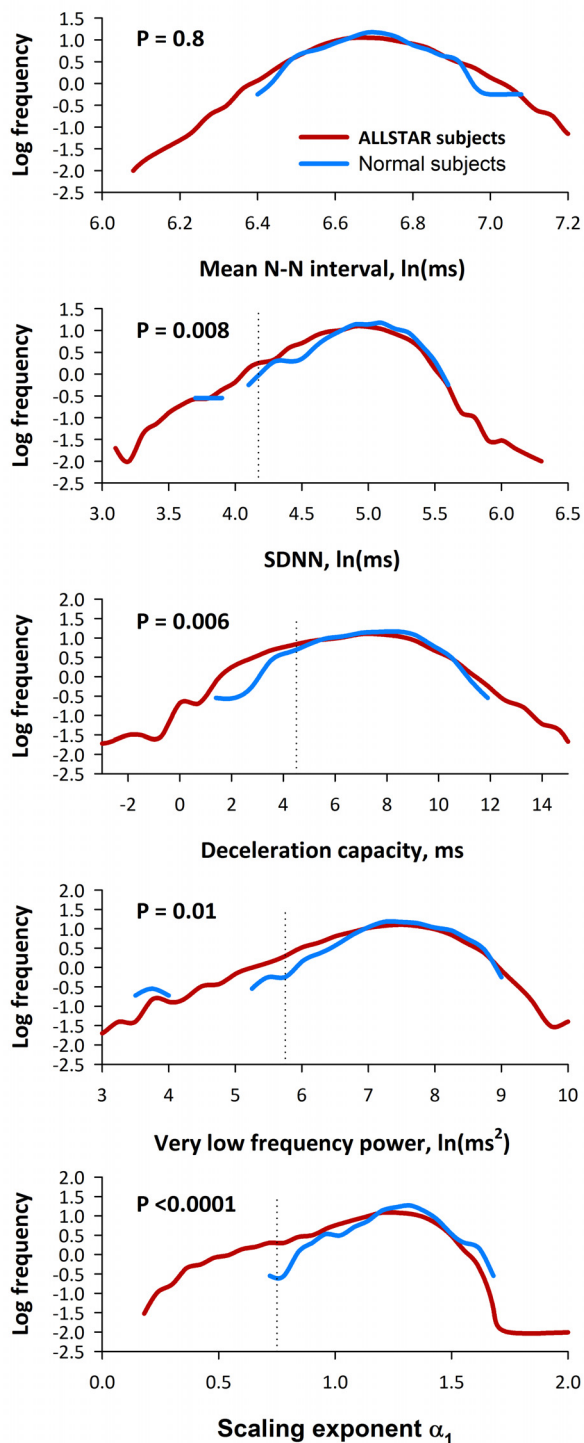


Fig 3. Distribution of mean N-N interval and heart rate variability indices in normal subjects and ALLSTAR subjects. Frequency is presented in logarithmic value. Vertical dotted lines are the reported cutoff values of indices for predicting mortality risk after acute myocardial infarction.

るが、scaling exponent α_1 は健常者ではカットオフ値以下の値を示す人が殆どいないことが示された。

4. 考察

健常者群との間で、年齢と性別をマッチさせて ALLSTAR データベースの心拍変動指標の分布の特徴を分析した。平均 NN 間隔の分布は健常者群と ALLSTAR 群の間で類似していたが、ALLSTAR 群の心拍変動指標の分布は、健常者群と比べて、右方の高値領域の分布には差はなかったが、左方の低値領域の分布が多く、特に deceleration capacity と scaling exponent α_1 でそれが顕著であった。一方、急性心筋梗塞後の死亡率予測のためのカットオフ値として報告されている値との関連を見ると、SDNN、deceleration capacity、超低周波数成分のパワーは、健常者においてもカットオフ値以下の値まで分布が見られたが、scaling exponent α_1 は健常者ではカットオフ値以下の値を示す健常者は殆どいなかった。

本研究の結果から、ALLSTAR 群の心拍変動指標の分布は、健常者群とは異なり、異常値である低値領域の値を示す頻度が健常者群よりも高いことが分かった。本研究では、ALLSTAR 群と健常者群の間で、男性のみを対象とし、年齢の分布をマッチしていることから、両者の間の心拍変動指標の分布の差は、ALLSTAR 群に含まれる疾患群の存在によるものと考えられる。この事は、ALLSTAR データベースを用いた研究の結果の解釈において重要な情報となるものとする。

一方、SDNN、deceleration capacity、超低周波数成分パワーの急性心筋梗塞後の死亡率予測のためのカットオフ値以下の値は、ALLSTAR 群で頻度が高かったものの、健常者群でもある程度の分布が見られた。このとは、これらの指標の異常低値は、疾患の結果として生ずるだけでなく、遺伝や環境因子によって規定されていることを示唆する。また、scaling exponent α_1 についてはカットオフ値以下の値が健常者には殆ど見られなかったことから、疾患と、遺伝や環境因子の関与の割合は、心拍変動指標によって異なる事が示唆される。

本研究の限界として、健常者群が男性に限られていることから、女性に関する情報が得られていないこと、健常者群のサンプル数が少ないことから、分布の信頼性がやや低いことがある。今後、健常者である事が客観的に確認されている対象を蓄積し、これらの点を解決する必要がある。

5. 結論

ホルター心電図のビッグデータである ALLSTAR データベースの心拍変動指標は、男性例で年齢をマッチしても、健常者群と比較して、異常低値を示す割合が高い。一方、健常者群においても、ALLSTAR 群よりも頻度は低いが、異常低値を示す指標が存在した。これら結果より、ALLSTAR データの心拍変動指標は、データベースに含まれる疾患群の影響を受けていること、および心拍変動指標には、疾患とともに遺伝や環境因子によって異常低値を呈

するものがあることが示された。

参考文献

- [1] J. Hayano, K. Kiyono, E. Yuda, Y. Yamamoto, and I. Kodama, "Holter ECG Big Data Project: Allostatic State Mapping by Ambulatory ECG Repository (ALLSTAR)," *International Journal of Information Research and Review*, vol. 05, pp. 5617-5624, 2018.
- [2] E. Yuda, Y. Furukawa, Y. Yoshida, J. Hayano, and A. p. investigators, "Association between regional difference in heart rate variability and inter-prefecture ranking of healthy life expectancy: ALLSTAR Big Data Project in Japan," in *Big Data Technologies and Applications: Proceedings of the 7th EAI International Conference, BDTA 2016*, J. J. Jung and P. Kim, Eds., ed Seoul, Korea: Springer Nature, 2017, pp. 23-28.
- [3] J. Hayano, E. Yuda, Y. Furukawa, and Y. Yoshida, "Association of 24-hour heart rate variability and daytime physical activity: ALLSTAR big data analysis," *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, vol. 8, pp. 61-67, 2018.
- [4] E. Yuda, Y. Yoshida, and J. Hayano, "Impacts of sleeping time during the day on the timing and level of basal heart rate: Analysis of ALLSTAR big data," *Wireless Network*, pp. 1-5, 2018.
- [5] R. E. Kleiger, J. P. Miller, J. T. Bigger, Jr., A. J. Moss, and G. the Multicenter Post-Infarction Research, "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction," *Am J Cardiol*, vol. 59, pp. 256-262, 1987.
- [6] A. Bauer, J. W. Kantelhardt, P. Barthel, R. Schneider, T. Makikallio, K. Ulm, *et al.*, "Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction: cohort study," *Lancet*, vol. 367, pp. 1674-1681, 2006.
- [7] J. T. Bigger, Jr., J. L. Fleiss, R. C. Steinman, L. M. Rolnitzky, R. E. Kleiger, and J. N. Rottman, "Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction," *Circulation*, vol. 85, pp. 164-171, 1992.
- [8] N. Iyengar, C. K. Peng, R. Morin, A. L. Goldberger, and L. A. Lipsitz, "Age-related alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics," *American Journal of Physiology*, vol. 271, pp. R1078-R1084, 1996.
- [9] H. V. Huikuri, T. H. Mäkilä, C. K. Peng, A. L. Goldberger, U. Hintze, M. Moller, *et al.*, "Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction," *Circulation*, vol. 101, pp. 47-53, 2000.
- [10] J. Hayano, F. Yasuma, E. Watanabe, R. M. Carney, P. K. Stein, J. A. Blumenthal, *et al.*, "Blunted cyclic variation of heart rate predicts mortality risk in post-myocardial infarction, end-stage renal disease, and chronic heart failure patients," *Europace*, vol. 19, pp. 1392-1400, Oct 26 2017.